

# **ВЕСТНИК РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА ИМЕНИ Н. Н. БЛОХИНА РАМН**

УДК 616

Ежеквартальный научно-практический журнал

**Основан в 1990 году**

## **1/2006**

**Учредитель:  
ГУ РОНЦ имени Н. Н. Блохина РАМН**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР М. И. Давыдов

Редакционная коллегия:

В. Ю. Сельчук (зам. главного редактора)

В. М. Нечушкина (отв. секретарь)

М. Д. Алиев

А. Ю. Барышников

В. Н. Богатырев

Л. В. Демидов

Б. И. Долгушин

Д. Г. Заридзе

И. Б. Зборовская

Б. П. Копнин

В. В. Кузнецов

В. П. Летыгин

В. Л. Любаев

В. Б. Матвеев

М. И. Нечушкин

Н. Н. Петровичев

Б. К. Поддубный

В. Г. Поляков

Н. Н. Тупицын

С. А. Тюляндин

Ю. В. Шишкин

Адрес редакции: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.

Тел.: +7-495-324-5537

Журнал зарегистрирован в Федеральном агентстве по печати  
и массовым коммуникациям

Свидетельство ПИ №77-1724 от 18.02.2000

Отпечатано в АНО «Усия»

Объем 4,8 печ. л.

Тираж 2000 экз.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник Российского  
онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН»  
обязательна

Цена в розницу договорная

# **JOURNAL of N. N. BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER RAMS**

A quarterly journal of oncologic science and practice

**Founded in 1990**

## **1/2006**

**Founder: N. N. Blokhin Russian Cancer  
Research Center RAMS**

EDITOR-IN-CHIEF M. I. Davydov

Editorial Board:

V. Y. Selchuk (Deputy Editor-in-Chief)

V. M. Nechushkina (Executive Editor)

M. D. Aliev

A. Y. Baryshnikov

V. N. Bogatyrev

L. V. Demidov

B. I. Dolgushin

B. P. Kopnin

V. V. Kuznetsov

V. P. Letyagin

V. L. Lyubaev

V. B. Matveev

M. I. Nechushkin

N. N. Petrovichev

B. K. Poddubniy

V. G. Polyakov

Y. V. Shishkin

S. A. Tjulandin

N. N. Tupitsyn

D. G. Zaridze

I. B. Zborovskaya

Address of the Editorial Office: 24, Kashirskoye sh., Moscow,  
Russian Federation, 115478. Tel.: +7-495-324-5537

The journal is registered at the Federal Agency of Press and  
Mass-media of Russian Federation

License ПИ №77-1724 18.02.2000

Published in ANO «Usija»

Bulk 4,8 printed sheets

Circulation 2000 copies

No reproduction is permitted without reference to Journal of  
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS



### **Глубокоуважаемый Михаил Иванович!**

*Коллектив Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН и редакция журнала «Вестник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН» сердечно поздравляют Вас с избранием на пост Президента Российской академии медицинских наук. Это огромное событие не только для российской онкологии, но и для всей российской медицины.*

*Мы уверены, что Ваши неиссякаемые талант и энтузиазм позволят Вам с успехом вести российскую медицинскую науку по пути преобразований и донести современные научные достижения в самые дальние уголки нашей страны, обеспечив ее население высококвалифицированной медицинской помощью. Мы надеемся, что результатом Вашей работы на посту Президента Российской академии медицинских наук станут высокий престиж российской медицины в мире и здоровье населения России.*

*Мы желаем Вам огромных успехов, крепкого здоровья и претворения в жизнь всего задуманного.*

---

# СОДЕРЖАНИЕ

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Голованов М. В.*  
БИОФИЗИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ВНЕШНЕГО СЛОЯ ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК (ГЛИКОКАЛИКСА) 4

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Айдарбекова А. А., Любаев В. Л., Ткачев С. И., Алиева С. Б., Бржезовский В. Ж.*  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗАХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ 7
- Бурлаков А. С., Самратов Д. У.*  
ВОССТАНОВЛЕНИЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ МАСТЭКТОМИИ ЯГОДИЧНЫМ ЛОСКУТОМ 11
- Гаряев Р. В., Нечушкин М. И., Салтанов А. И., Русанов А. О.*  
ФАКТОРЫ РИСКА ТОШНОТЫ И РВОТЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ 14
- Маджидов М. Г.*  
НОВЫЙ ПОДХОД К ХИМИОЛУЧЕВОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ГОРТАНОГЛОТКИ 18
- Мугунов А. М.*  
ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА И ПОДВИСОЧНОЙ ЯМКИ 20
- Николаева Т. Г., Добрынин Я. В.*  
ПЛОИДНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК — ВАЖНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЧЕЛОВЕКА (СОБСТВЕННЫЕ И ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ) 29
- Нечушкина В. М., Богатырев В. Н., Кузнецов В. В., Лазарева Н. И., Морхов К. Ю., Захарова Т. И.*  
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ПАРАМЕТРЫ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ 37
- Фокеев С. Д., Шойхет Я. Н., Лазарев А. Ф., Фокеева Е. С.*  
ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА НИЖНЕЙ ТРЕТИ ПИЩЕВОДА 42
- Хасанов А. И.*  
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ, ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ 45
- Чистяков С. С., Сельчук В. Ю., Гребенникова О. П., Шикина В. Е., Снигур П. В., Ибрагимов Т. Ф.*  
КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 49

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- Летягин В. П., Широкий В. П., Зикиряходжаев А. Д., Иванкина О. В.*  
МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ИНТРАМАММАРНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 55

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М. В. Голованов

## БИОФИЗИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ВНЕШНЕГО СЛОЯ ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК (ГЛИКОКАЛИКСА)

НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей  
ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

В статье рассматривается структура внешнего слоя плазматической мембраны клетки (гликокаликса), состоящей из гликозаминогликанов. Экспериментально обнаружено, что в концентрированном растворе электролита — 15% (2,6 М) растворе хлорида натрия — в течение 2 с гликокаликс набухает или увеличивается в размере с 4 до 20 000 нм. Набухший гликокаликс имеет периодическую сетчатую структуру с периодом в 100 — 150 нм. Первичной единицей набухшего гликокаликса является квант гликокаликса, или образование шарообразной формы размером примерно 100 нм. Вне концентрированного раствора электролита размер кванта гликокаликса не превышает 10 нм.

**Ключевые слова:** опухолевая клетка, плазматическая мембрана, гликокаликс, квант гликокаликса.

Внешний слой плазматической мембраны, или гликокаликс, состоит в основном из гликозаминогликанов, в состав которых входит гиалуроновая кислота [1; 3—5]. Известно, что внешний примембранный слой принимает активное участие почти во всех внеклеточных реакциях (в том числе иммунологических) от контакта клетки с внешним агентом до формирования электрического заряда на поверхности плазматической мембраны (физико-химические реакции) [3].

При взаимодействии клетки с концентрированным раствором электролита, например 15% (2,6 М) раствором хлорида натрия, гликокаликс набухает до 20 000 нм. Исходный размер гликокаликса составляет около 4 нм [4].

В настоящее время структуре гликокаликса уделяется большое внимание, поскольку он активно участвует в патогенезе атеросклероза и иммунодефицитов, а также в метастазировании злокачественных опухолей [6]. Предполагается, что различные рецепторы опухолевых клеток, находящиеся в составе внешнего примембранного слоя клетки, состоят из квантов гликокаликса.

Целью данного исследования является описание биофизической структуры гликокаликса.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Внешний примембранный слой, или гликокаликс, опухолевых клеток выявляли следующим образом. Десять капель 15% раствора хлорида натрия с тушью добавляли к одной капле суспензии опухолевых клеток (саркома М-1 крыс). Суспензию опухолевых клеток

получали с помощью пипетирования кусочка опухолевой ткани, полученного от животного. Затем одну каплю смеси опухолевых клеток и раствора электролита с тушью помещали на поверхность предметного стекла и готовили мазок, который фиксировали и окрашивали по методу Романовского. Через 30 мин после окрашивания краситель отмывали дистиллированной водой. Затем препарат высушивали при комнатной температуре. Структуру гликокаликса изучали с помощью светового микроскопа (x100—400) («Leitz», Германия).

Параллельно с этим на окрашенный по Романовскому мазок напыляли золото и исследовали препарат в сканирующем электронном микроскопе «PS-501» («Phillips», Голландия) по методу Ю. А. Ровенского [2].

Сетчатую структуру внешнего примембранного слоя клетки (водный раствор лиофилизированного порошка гликокаликса) исследовали на стекле с помощью атомного силового микроскопа («JPK», Германия).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

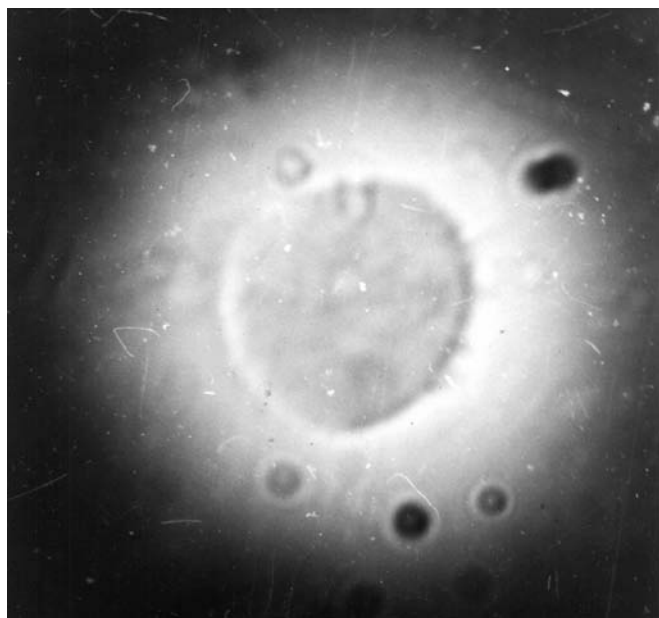
После добавления в клеточную суспензию раствора электролита высокой концентрации (15% раствор хлорида натрия) и частиц туши в течение 2—10 с вокруг некоторых опухолевых клеток образуется ореол геля диаметром до 30 мкм. Это происходит в результате набухания гликозаминогликанов — полимеров, находящихся на поверхности внешнего примембранного слоя клеток, т. е. в гликокаликсе. При этом гликокаликс активируется и занимает максимальный объем, возможный для данной клетки (до 20 000 нм). Скорость набухания геля гликокаликса составляет около 2000 нм/с (рис. 1).

Набухание гликокаликса при добавлении концентрированного раствора электролита обратимо. После снижения концентрации электролита до изотонической (0,9% раствор хлорида натрия) набухший до 20 000 нм гликокаликс принимает естественный размер, соответствующий примерно 10 нм. Приблизительно таков размер кванта гликокаликса в нормальных условиях.

Гель гликокаликса имеет шарообразную форму и выглядит как симметричный или асимметричный (в зависимости от строения опухолевой клетки) ореол. Гель гликокаликса представляет собой густую сеть полимеров, состоящую из шариков разного диаметра. Она мешает частицам туши, размер которых не превышает 1 мкм, приблизиться к поверхности плазматической мембраны клетки. Частицы туши постоянно находятся в броуновском движении и не имеют стабильной упорядоченной структуры.

Следует отметить основное свойство гликокаликса — сильно набухать (увеличиваться в размере) при контакте с концентрированными растворами электролитов. При этом размер гликокаликса может достигать 20 000 нм (максимальная стрессовая реакция клеток при добавлении концентрированного раствора электролита). Следовательно, молекулы гликокаликса имеют большое количество ионогенных групп, способных взаимодействовать с большим числом (примерно 106—107) катионов и анионов. Трансмембранные ионные токи обусловлены метаболизмом клеток, возникают также при обработке клеток растворами электролитов. Очевидно, что при взаимодействии с электролитами молекулы гликозаминогликанов из сжатого состояния развертываются в сетчатую структуру.

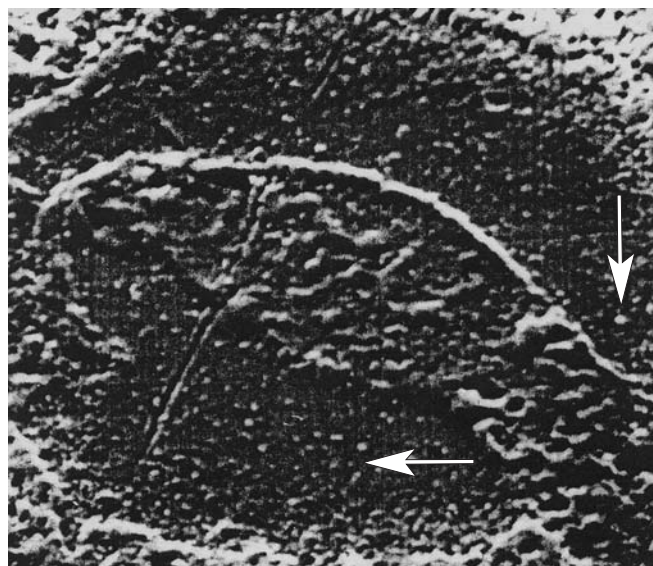
Гликокаликс большинства опухолевых клеток располагается на поверхности плазматической мембраны нерегулярно. При максимальном увеличении светового микро-



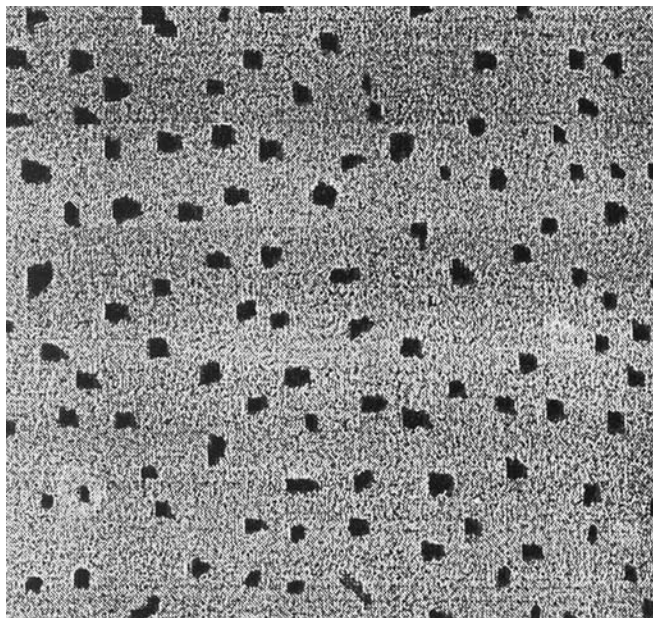
**Рис. 1. Гликокаликс опухолевых клеток (световая микроскопия,  $\times 200$ ).** На фотографиях гликокаликс выглядит белым, темный фон — это частицы туши.

скопа можно отметить, что гликокаликс состоит из мелких шарообразных гранул, так называемых «единиц» или «квантов», размером 50—100 нм (рис. 2). Набухший в растворе электролита гликокаликс имеет сетчатую структуру с периодом 100—150 нм и высотой 10—15 нм. Диаметр узлов решетки составляет приблизительно 10 нм (рис. 3).

Предполагается, что разнообразные рецепторы опухолевых клеток, находящиеся в составе гликокаликса, состоят из его квантов и входят в его состав в качестве структурных элементов.



**Рис. 2. Кванты гликокаликса (сканирующая электронная микроскопия,  $\times 1500$ ).** Отдельные кванты показаны стрелками. Их размер до 100 нм.



**Рисунок 3. Сетчатая периодическая структура гликокаликса опухолевой клетки (атомная силовая микроскопия,  $\times 5000$ ).**

В заключение следует отметить важность исследованной структуры гликокаликса. Именно он играет ключевую роль в метастазировании, формировании атеросклеротических бляшек и развитии иммунодефицитов.

Выражаю искреннюю благодарность сотрудникам нашего центра Д. Ю. Блохину, А. И. Севастьянову и Е. Ю. Филиновой за практическую и теоретическую помощь в проведении данного исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Голованов М. В., Бауэр Дж. К проблеме биофизической теории электрофореза живых клеток // Вестн. ОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 1997. — №3. — С. 19—24.

2. Ровенский Ю. А. Растровая электронная микроскопия нормальных и опухолевых клеток. — М.: Медицина, 1979. — 151 с.

3. Bauer J. The negative surface charge density of cells and their actual state of differentiation or activation // Bauer J. (ed.). Cell Electrophoresis. — Boca Raton: CRC-Press, 1994. — P. 267—282.

4. Bauer J., Golovanov M. V. Some Aspects of the Biophysical Theory of Electrophoresis of the Living Cells // Biophysics. — 1996. — Vol. 41, N 3. — P. 788—794.

5. Golovanov M. V. Electrophoresis of cells at a high physiologic ionic strength // Bauer J. (ed.). Cell Electrophoresis. — Boca Raton: CRC-Press, 1994. — P. 181—198.

6. Squire J. M., Chew M., Michel C. et al. Quasi-Periodic Substructure in the Microvessel Endothelial Glycocalyx: A Possible Explanation for Molecular Filtering // J. Struct. Biol. — 2001. — Vol. 136. — P. 239—255.

Поступила 10.11.2004

*M. V. Golovanov*

### **BIOPHYSICAL STRUCTURE OF UPPER LAYER OF TUMOR CELL PLASMATIC MEMBRANE (GLYCOCALYX)**

*Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors,  
N. N. Blokhin RCRC, RAMS, Moscow*

The paper describes structure of tumor cell plasmatic membrane upper layer (glycocalyx) consisting of glycosaminoglycans. As discovered experimentally, glycocalyx swells or expands from 4 to 20,000 nm at 2 s in concentrated electrolyte (15% [2.6 M] sodium chloride) solution. The swollen glycocalyx has a periodical net structure with a period of 100—150 nm. A quant of glycocalyx or a spheroid of about 100 nm in size is the primary unit of the swollen glycocalyx. Outside the concentrated electrolyte solution a quant of glycocalyx is not more than 10 nm.

**Key words:** tumor cell, plasmatic membrane, glycocalyx, glycocalyx quant.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А. А. Айдарбекова, В. Л. Любаев, С. И. Ткачев, С. Б. Алиева,  
В. Ж. Бржезовский

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗАХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ

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

С 1981 по 2000 г. в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 101 больному раком слизистой полости рта и ротоглотки проведено химиолучевое лечение регионарных метастазов. Наилучшие результаты достигнуты при опухолях подвижной части языка, передних отделов дна полости рта и всех отделов ротоглотки, а также при смещаемых регионарных метастазах, соответствующих индексу N1. Более высокая выживаемость отмечена при экзофитной и язвенной формах роста опухоли. Двух- и 5-летняя общая выживаемость больных с полной клинической регрессией опухоли составила  $60,0 \pm 8,6$  и  $35,0 \pm 9,2\%$ , безрецидивная —  $55,0 \pm 10,6$  и  $25,0 \pm 9,6\%$  соответственно.

**Ключевые слова:** рак слизистой полости рта, рак ротоглотки, регионарные метастазы, лучевая терапия, химиотерапия.

Эффективность лечения больных со злокачественными опухолями органов полости рта и ротоглотки во многом определяется наличием регионарных метастазов, частота которых зависит от локализации первичной опухоли. При всех злокачественных эпителиальных опухолях полости рта и ротоглотки частота регионарных лимфогенных метастазов достигает 40 — 80% [5—8]. По данным А. Я. Бяшимова, злокачественные новообразования слизистой оболочки полости рта и ротоглотки обычно рано метастазируют в поверхностные и глубокие лимфоузлы шеи, а частота метастазов зависит от стадии заболевания, составляя от 40 до 75% [1]. При раке языка, для которого характерна высокая частота регионарных метастазов (по данным А. Х. Гейдарова, 37,1% [2]), 5-летняя выживаемость при опухолях N1—3 не превышает  $29,8 \pm 7,3\%$ .

Изучение локализации метастазов при раке слизистой оболочки дна полости рта показало, что в 60,4% случаев они располагались в верхней трети шеи [9]. При поражении одного анатомического отдела метастазы в регионарных лимфоузлах выявляют в 2,2% случаев, при поражении нескольких отделов — в 59,5%, при переходе на соседние структуры — в 41,5%.

На сегодняшний день хирургический метод остается одним из наиболее эффективных методов лечения регионарных метастазов при опухолях головы и шеи [12; 13; 15; 16]. Однако поскольку у большинства пациентов

диагностируют III — IV стадии заболевания, при которых хирургическое лечение не всегда возможно, а 5-летняя выживаемость больных колеблется от 9 до 15%, возникает необходимость применения химио- и лучевой терапии и различных радиомодификаторов [4; 10; 11]. Эти методы позволяют не только стабилизировать процесс и перевести больных в операбельное состояние, но и иногда полностью излечить их. Противоопухолевые средства воздействуют не только на опухоль и клинически проявившиеся регионарные метастазы, но и на субклинические и отдаленные метастазы [3].

По данным исследований, сочетание химио- и лучевой терапии улучшает результаты лечения больных раком ротоглотки. Так, неoadъювантная химиотерапия цисплатином и фторурацилом в сочетании с лучевой терапией увеличивает 5-летнюю выживаемость больных до 30,8%. Эффективность предоперационных химиотерапии цисплатином и фторурацилом (длительные инфузии) и лучевой терапии достигает 80—100% [14]. Общая 5-летняя выживаемость у больных с поражением регионарных лимфоузлов, соответствующих индексу N3, после индукционной химиолучевой и только лучевой терапии составляет 26 и 9% соответственно [3].

Данное исследование посвящено изучению эффективности лечения регионарных метастазов у больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки.

С 1981 по 2000 г. в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН получил химиолучевое лечение 101 больной (84 мужчины и 17 женщин) раком слизистой оболочки полости рта с метастазами в регионарных лимфоузлах шеи. У всех

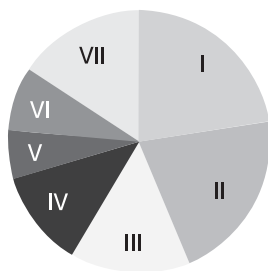
больных при гистологическом исследовании был диагностирован плоскоклеточный рак. Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли представлено на рис. 1. Распространенность опухоли определялась в соответствии с Международной классификацией по системе TNM 2002 г. (табл. 1).

У всех больных, включенных в исследование, имелись метастазы в лимфоузлах шеи. У подавляющего числа больных диагностированы III (22 больных, 21,8%) и IV (76 больных, 75,3%) стадии заболевания. У 79 (78,2%) больных метастазы были односторонними, у 22 (21,8%) — двухсторонними. У 36 (35,6%) больных диагностированы опухоли N1, у 52 (51,5%) — N2, у 13 (12,8%) — N3.

Химиотерапию проводили по следующей схеме: цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, и фторурацил, 800—1000 мг/м<sup>2</sup> в 1—5-й дни. Препараты вводили внутривенно капельно. Тридцать шесть больных получили 1 курс химиотерапии, 52 — 2 курса, 10 — 3 курса и 3 — 4 курса.

Дистанционную  $\gamma$ -терапию проводили после окончания химиотерапии. Облучение зон регионарного метастазирования проводили по расщепленному курсу. Разовая очаговая доза составляла 2 Гр, облучение проводили ежедневно 5 дней в неделю. На первом этапе суммарная очаговая доза составляла 40—46 Гр. Через 2 недели после оценки результатов лечения суммарную очаговую дозу доводили до 60—70 Гр. Непосредственный эффект химио- и лучевой терапии оценивали следующим образом: полный эффект, эффект 75%, частичный эффект (уменьшение опухоли на 50%), эффект более 25%, без эффекта. Полученные результаты учитывали при выборе дальнейшей тактики лечения.

Полная клиническая регрессия метастазов отмечена у 20 (19,8%) больных. Наиболее чувствительными оказались метастазы рака ротоглотки (6 из 23 больных, 26,1%), подвижной части языка (5 из 21 больного, 23,8%) и передних отделов дна полости рта (3 из 15 больных, 20,0%). При раке боковых отделов дна полости рта полная регрессия достигнута у 2 из 12 (16,7%) больных, при раке альвеолярной части нижней челюсти у 1 из 6 (16,7%) больных, при раке корня языка у 3 из 16 (18,8%) больных. Регрессия метастазов более 75% наблюдалась у 18 (17,8%) больных. Наиболее чувствительными и в



**Рисунок 1. Распределение больных раком слизистой полости рта и ротоглотки в зависимости от локализации первичной опухоли.**

I — ротоглотка (n=23); II — подвижная часть языка (n=21); III — передние отделы дна полости рта (n=15); IV — боковые отделы дна полости рта (n=12); V — альвеолярная часть нижней челюсти (n=6); VI — область щеки (n=8); VII — корень языка (n=16).

этом случае оказались метастазы рака ротоглотки (6 больных, 26,1%) и подвижной части языка (6 больных, 28,6%). Частичная регрессия метастазов отмечена у 28 (27,7%) больных. Эффект более 25% наблюдался у 13 (12,9%) больных. В 10 (9,9%) случаях эффект отсутствовал, в 12 (11,9%) случаях отмечалось прогрессирование.

При оценке результатов лечения в зависимости от размеров регионарных метастазов отмечено, что наиболее выраженный эффект наблюдался у больных с метастазами, соответствующими индексу N1 (36 больных, 35,6%). Из них полная клиническая регрессия метастазов достигнута у 10 (27,8%) больных, эффект более 75% у 7 (19,4%), эффект более 50% — у 12 (33,3%), эффект более 25% — у 4 (11,1%). В 3 случаях (8,3%) эффект отсутствовал либо отмечено прогрессирование заболевания.

У 52 (51,5%) больных регионарные метастазы соответствовали индексу N2. Полная клиническая регрессия достигнута у 8 (15,4%) больных. Эффект более 75% отмечен у 10 (19,2%) пациентов, эффект более 50% — у 15 (28,9%), эффект более 25% — у 7 (13,5%).

В 12 (23,1%) случаях эффект отсутствовал либо отмечено прогрессирование.

У пациентов с опухолями N3 (13 больных) отмечена наименьшая чувствительность к химиолучевому лечению. Полная регрессия наблюдалась у 2 (15,4%) больных, эффект более 75% — у 1 (7,7%), эффект более 50% — у 1 (7,7%), эффект более 25% — у 2 (15,4%). Отсутствие эффекта и прогрессирование отмечено у 7 (53,9%) больных.

Анализ эффективности химиолучевого лечения регионарных метастазов рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки в зависимости от смещаемости лимфоузлов показал, что в группе больных со смещаемыми метастазами (48 больных) полная клиническая регрессия метастазов достигнута у 14 (29,2%), а в группе больных с ограниченно смещаемыми лимфоузлами (32 больных) у 6

**Таблица 1**  
**Распределение больных в зависимости от стадии заболевания по системе TNM<sup>a</sup>**

Стадия	Число больных
T2N1M0	6 (5,9)
T2N2M0	8 (7,9)
T2N3M0	6 (5,9)
T3N1M0	16 (15,8)
T3N2M0	23 (22,8)
T3N3M0	4 (4,0)
T4N1M0	13 (12,9)
T4N2M0	17 (16,8)
T4N3M0	5 (5,0)
Метастазы, появившиеся после лечения первичного очага	3 (3,0)

<sup>a</sup> В скобках указаны %.

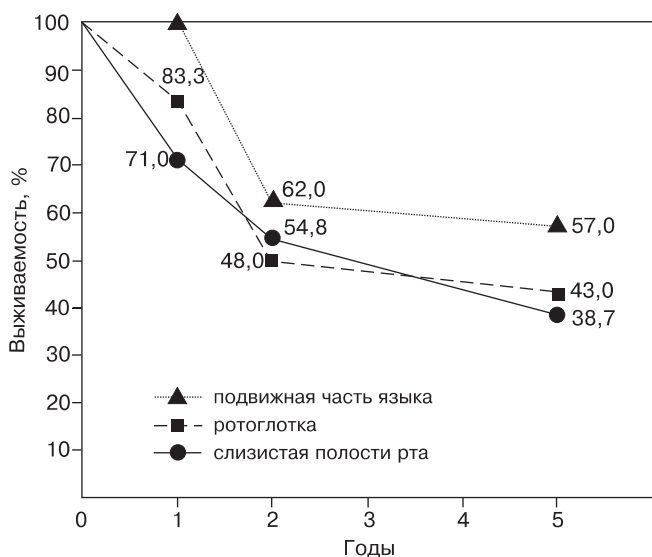
(18,8%). Достигнуть полной регрессии в группе больных с несмещаемыми лимфоузлами (21 больной) не удалось. В этой же группе было наибольшее число пациентов (15 больных, 71,4%), у которых эффект от лечения отсутствовал или наблюдалось прогрессирование заболевания.

Эффективность лечения регионарных метастазов зависит также от формы роста первичной опухоли. Наилучшие результаты лечения достигнуты у больных с опухолями с экзофитной (25 больных) и язвенной (44 больных) формами роста. Полная регрессия метастазов в этих группах наблюдалась у 9 (35,6%) и 11 (25,0%) больных, а эффект 75% достигнут в 6 (24,0%) и 9 (20,5%) случаях соответственно. У 32 пациентов с опухолями с инфильтративной формой роста полной регрессии не отмечено. У 14 (43,8%) больных эффект отсутствовал или наблюдалось прогрессирование заболевания.

Двух- и 5-летняя общая выживаемость в группе больных, получивших химиолучевое лечение без хирургического вмешательства, с полной клинической регрессией опухоли составила  $60,0 \pm 8,6$  и  $35,0 \pm 9,2\%$ , безрецидивная  $55,0 \pm 10,6$  и  $25,0 \pm 9,6\%$  соответственно. При опухолях N1 2-летняя выживаемость составила  $75,0 \pm 14,4\%$ , 5-летняя  $66,7 \pm 13,5\%$  ( $p < 0,05$ ), при опухолях N2 —  $34,6 \pm 12,9\%$ . Пять лет пережили 3 пациента. При опухолях N3 2 года пережили 2 больных.

При смещаемых лимфоузлах 2- и 5-летняя выживаемость составила  $64,6 \pm 13,5$  и  $43,8 \pm 14,4\%$ , при ограниченно смещаемых лимфоузлах —  $46,9 \pm 14,3$  и  $18,8 \pm 16,6\%$  соответственно.

На рис. 2 показана выживаемость больных в зависимости от локализации первичной опухоли. У больных раком подвижной части языка 2-летняя выживаемость составила  $61,9 \pm 12,8\%$ , 5-летняя —  $57,1 \pm 11,5\%$ , при раке слизистой оболочки полости рта —  $54,8 \pm 14,3$  и  $38,7 \pm 9,7\%$ , при раке ротоглотки —  $47,8 \pm 12,9$  и  $43,5 \pm 15,7\%$  соответственно.



**Рисунок 2. Выживаемость больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки в зависимости от локализации первичной опухоли.**

Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила  $37,6 \pm 12,9\%$ , 5-летняя —  $20,8 \pm 11,5\%$ .

После химиолучевого лечения у 29 больных стало возможным выполнить хирургическое вмешательство: 14 больным произведена функциональная шейная диссекция (фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи), 15 — радикальная шейная диссекция (операция Крайла).

Анализ результатов химиолучевого лечения регионарных метастазов при раке слизистой оболочки полости рта и ротоглотки продемонстрировал, что оно наиболее эффективно при раке подвижной части языка, передних отделов дна полости рта и ротоглотки, смещаемых регионарных лимфоузлах, а также опухолях N1. Форма роста первичной опухоли также влияла на результаты лечения. Оно оказалось более эффективно при опухолях с экзофитной и язвенной формами роста.

Показано, что химиолучевое лечение регионарных метастазов рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки позволяет повысить 5-летнюю выживаемость больных. Кроме того, оно позволило перевести 29 больных в операбельное состояние.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бяшимов А. Я. Пути оптимизации методов лечения рака органов полости рта и ротоглотки: Дис... канд. мед. наук. — М., 2002. — 119 с.
2. Гейгаров А. Х. Превентивные методы воздействия на зоны регионарного метастазирования при комбинированном лечении рака подвижной части языка II — III стадии (T2N0M0 — T3N0M0): Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1994. — 18 с.
3. Гладилина И. А., Шабанов М. А., Нечушкин М. И. Современные подходы к терапии рака ротоглотки // Практ. онкол. — 2003. — Т. 4, №1. — С. 45—50.
4. Енгибарян М. А. Локальная модифицированная термохимиотерапия нерезектабельных регионарных метастазов злокачественных опухолей органов головы и шеи: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Ростов н/Д, 2004. — 23 с.
5. Любаев В. Л. Тактика хирургических вмешательств на регионарных зонах при местнораспространенном раке слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с регионарными метастазами // Стоματοлогия. — 1988. — Т. 67, №2. — С. 43 — 45.
6. Матякин Е. Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака языка и гортани: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1988. — 301 с.
7. Нуммаев Г. М., Джумаев М. Г., Хыдыров Х. Б. и др. Эффективные методы лечения рака слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки // Тез. I съезда онкологов стран СНГ, г. Москва, 3 — 6 дек. 1996 г., ч. 1. — С. 272 — 273.
8. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. — М.: Медицина, 2000. — 479 с.
9. Прошин В. В. Комплексная диагностика и лечение регионарных метастазов при сочетанной лучевой терапии рака слизистой дна полости рта: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2002. — 22 с.
10. Bourhis J., Calais G., Eschwege F. Chemotherapy of carcinomas of the upper aerodigestive tract // Cancer Radiother. — 1998. — N 2. — P. 679—688.
11. Calais G., Alfonsi M., Bardet E. et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma // J. Natl. Cancer Inst. — 1999. — Vol. 91. — P. 2081—2086.
12. Clark J., Li W., Smith G. et al. Outcome of treatment for advanced cervical metastatic squamous cell carcinoma // Head Neck. — 2005. — Vol. 27, N 2. — P. 87—93.
13. Jovic R., Canji K., Mitrovic S. et al. Selective neck dissection in the treatment of pN1/2 lymph node metastases in the neck // Med. Pregl. — 2003. — Vol. 56, N 5. — P. 221—226.

14. Lioubaev V. L., Shental V. V., Somasundaram S. et al. Efficacy of Chemo-Radiotherapy in Regional Metastases of Oral and Oropharyngeal Carcinoma // Oral Oncol. — 2001. — Vol. 7. — P. 464—467.

15. Margin J., Kowalski L. Bilateral radical neck dissection: results in 193 cases // J. Surg. Oncol. — 2000. — Vol. 75, N 4. — P. 232—240.

16. Wang S. J., Wang M. B., Yip H. et al. Combined radiotherapy with planned neck dissection for small head and neck cancers with advanced cervical metastases // Laryngoscope. — 2000. — Vol. 110, N 11. — P. 1794—1797.

Поступила 05.10.2005

*A. A. Aidarbekova, V. L. Lyubaev, S. I. Tkachev, S. B. Alieva, V. Zh. Brzhezovsky*  
**CHEMORADIOTHERAPY EFFICACY IN PATIENTS WITH REGIONAL  
METASTASES OF ORAL AND OROPHARYNGEAL CANCER**  
*Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, Moscow*

A total of 101 patients with oral and oropharyngeal cancer received chemoradiotherapy for regional metastases at the N. N. Blokhin CRC, RAMS, during 1981 to 2000. The best results were achieved in cases with primary tumors of the mobile portion of the tongue, anterior portion of the oral cavity floor and all oropharyngeal portions, as well as with N1 mobile regional metastases. Survival was higher in cases with exophytic and ulcerated forms of tumor growth. The 2- and 5-year overall survival rates in patients with complete clinical response were  $60.0 \pm 8.6$  and  $35.0 \pm 9.2\%$  respectively, disease-free survival rates were  $55.0 \pm 10.6$  and  $25.0 \pm 9.6\%$  respectively.

**Key words:** oral cancer, oropharyngeal cancer, regional metastases, radiotherapy, chemotherapy.

---

А. С. Бурлаков, Д. У. Самратов  
**ВОССТАНОВЛЕНИЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ  
 МАСТЭКТОМИИ ЯГОДИЧНЫМ ЛОСКУТОМ**

*Московская городская онкологическая больница №62,  
 Московская область*

Пластика поперечным лоскутом из передней брюшной стенки, развернутым на мышечной ножке или пересаженным на микроанастомозах, сегодня является самым распространенным методом восстановления молочной железы после радикальной мастэктомии. Отсутствие достаточного количества мягких тканей передней брюшной стенки, а также перенесенная ранее полостная или косметическая операция (срединная лапаротомия, абдоминопластика) делают этот метод неприемлемым. Развитие микрохирургических пересадок дало возможность использовать в качестве донорской зоны ягодичную область. В статье представлен первый опыт (15 пациенток) использования верхнего ягодичного лоскута для восстановления молочной железы. Методика позволяет пересаживать достаточное для восстановления количество пластического материала без серьезного ущерба для донорской зоны. Несмотря на техническую сложность, такая операция позволила получить хороший косметический результат во всех наблюдениях. На сегодняшний день это вмешательство заняло второе (после микрохирургической пересадки лоскута из передней брюшной стенки) место среди методов реконструкции молочной железы.

**Ключевые слова:** мастэктомия, реконструкция, ягодичный лоскут, микрохирургия.

Потеря молочной железы в результате радикального лечения рака молочной железы представляет серьезную проблему для большинства женщин. Отсутствие молочной железы как символа женственности, невозможность раздеться, необходимость использования тяжело-го вкладыша в бюстгалтер с целью скрыть свою «ущербность» и, наконец, отражение в зеркале как напоминание о страшном диагнозе причиняют тяжелую психологическую травму [2; 7].

Вот уже более века хирурги занимаются восстановлением молочной железы: разработана масса различных хирургических методик, написано поистине бесчисленное число книг и статей. Первую удачную операцию по восстановлению объема молочной железы выполнил в 1885 г. V. Cerny [1]. Он использовал для этого жировой аутоотрансплантат с бедра. В 1887 г. F. Verneuil описал восстановление удаленной молочной железы частью противоположной, перемещенной в виде стебля на питающей ножке [1]. В 1897 г. J. Tansini предложил использовать для этой цели лоскут из широчайшей мышцы спины [1]. Огромную роль в решении проблемы реконструкции молочной железы сыграли эндопротезы, заполненные силиконовым гелем (T. D. Cronin, F. Gerov, 1964) [6]. Использование данного метода ограничивает высокая частота осложнений, обусловленных недостатком покровных тканей, необходимых при эндопротезировании. Кроме того, молочная железа, восстановленная с помощью эндопротеза,

менее натуральна и заметно отличается от контралатеральной. При эндопротезировании почти невозможно создать субмаммарную складку и птоз [9; 11].

На сегодняшний день большинство авторов склоняются к мнению, что операцией выбора при необходимости восстановления молочной железы является пластика поперечным лоскутом из передней брюшной стенки (transverse rectus abdominus myocutaneous flap, TRAM-лоскут), развернутым на ножке или пересаженным на микроанастомозах [4; 5; 10; 11]. Такой лоскут содержит обычно достаточное количество жировой ткани и кожи, что позволяет реконструировать молочную железу без эндопротезов. Тем не менее в ряде случаев использовать TRAM-лоскут невозможно. Отсутствие достаточного количества мягких тканей передней брюшной стенки или перенесенная ранее полостная или косметическая операция делают этот метод реконструкции неприемлемым. Развитие микрохирургических пересадок дало возможность использовать лоскуты из ягодичной области. Однако свободный кожно-мышечный верхний ягодичный лоскут, описанный сначала Т. Fujino с соавт. (1975) [8], а затем W. W. Shaw (1983) [14], несмотря на свои достоинства, не нашел широкого применения в восстановительной хирургии молочной железы [3; 5; 8; 12—14].

С 2002 по 2005 г. в Московской городской онкологической больнице №62 15 пациенткам в возрасте 31—49 лет (средний возраст 42 года), перенесшим мастэктомию по Пэйти, было выполнено одномоментное восстановление молочной железы верхним ягодичным лоскутом (табл. 1).

У 13 пациенток показанием к использованию ягодичного лоскута было недостаточное количество подкожной

Таблица 1

**Распределение пациенток в зависимости от стадии заболевания и дополнительных методов лечения**

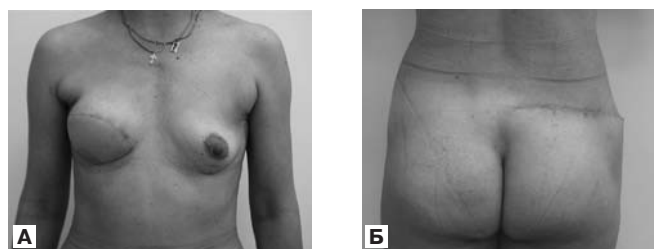
Стадия	Число пациенток	Дополнительные методы лечения			
		Предоперационная лучевая терапия	Послеоперационная лучевая терапия	Химиотерапия	Гормонотерапия
I	8	1	0	1	2
II	2	1	0	2	1
III	5	4	4	4	2

клетчатки на передней брюшной стенке. В такой ситуации при использовании TRAM-лоскута, которое является сегодня методом выбора при реконструкции молочной железы, объем восстанавливаемой молочной железы будет заведомо меньше противоположной. В 2 случаях использование TRAM-лоскута было невозможно из-за перенесенных ранее хирургических вмешательств (абдоминопластика и лапаротомия). Окончательный выбор метода реконструкции всегда оставался за пациенткой. Решение принималось после предоставления ей информации обо всех существующих на сегодняшний день методах пластики (протезирование, тканевые экспандеры, торакодорсальный лоскут и т. д.), об их преимуществах, а также о недостатках и возможных осложнениях. При обсуждении предстоящей операции пациентке демонстрировали фотоматериалы, представляющие косметические результаты, которые можно ожидать после восстановления молочной железы.

Во время операции после мастэктомии пациентку поворачивали на операционном столе на бок и располагали так, чтобы нога на стороне вмешательства была вытянута. Такое положение позволяет свободно ушить рану после забора лоскута. Разметку будущего лоскута производили до операции в положении пациентки стоя и располагали так, чтобы послеоперационный рубец максимально скрывался бельем.

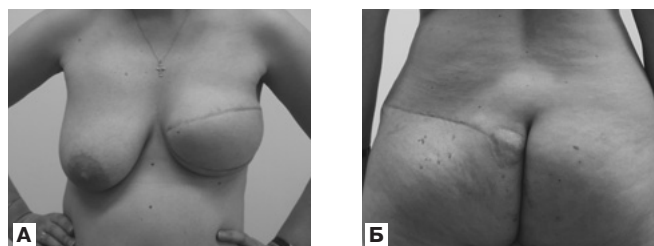
При формировании верхнего ягодичного лоскута мы использовали участок большой ягодичной мышцы, в котором проходят перфорантные сосуды от верхней ягодичной артерии и сопутствующей вены. Выделение сосудистой ножки технически сложно из-за небольшой длины (не более 2—3 см) и большого количества ветвей. Использование в качестве пластического материала нижнего ягодичного лоскута связано с работой в области седалищного нерва и заднего кожного нерва бедра. Это может приводить к парестезиям в послеоперационном периоде. Несмотря на то что рубец после выкраивания нижнего ягодичного лоскута скрывается в ягодичной складке, ягодица значительно деформируется. Все это заставило нас применять для трансплантации именно верхний ягодичный лоскут.

После ушивания и дренирования донорской зоны больную поворачивали на спину. Лоскут размещали на месте удаленной молочной железы и подшивали к краям раны.



**Рисунок 1. Восстановление молочной железы ягодичным лоскутом, пересаженным на микроанастомозах (пациентка А., 38 лет).**

**А.** Вид восстановленной молочной железы через 6 мес после операции. **Б.** Рубец в донорской зоне скрывается бельем.



**Рисунок 2. Восстановление молочной железы ягодичным лоскутом (пациентка Б., 41 года).** Пересаженный ягодичный лоскут позволил полностью восстановить объем удаленной молочной железы.

**А.** Внешний вид восстановленной молочной железы. Мастопексия здоровой молочной железы позволила бы добиться полной симметрии, однако пациентка от дополнительных вмешательств отказалась. **Б.** Рубец в донорской зоне.

Артерию и вену сосудистой ножки лоскута анастомозировали с внутригрудными сосудами под микроскопом нитью Этилон 8/0. Операцию завершали формированием молочной железы из реваккуляризованного лоскута. Продолжительность операции составляла в среднем 4—6 ч.

Главной задачей, как при любой реконструкции молочной железы, было достижение максимальной симметрии восстановленной и интактной молочных желез. Основную оценку выполненной операции давала сама пациентка. Все женщины остались довольны полученным результатом, получив сходные как по объему, так и по форме молочные железы (рис. 1 и 2). В 2 наблюдениях через 6 мес были выполнены корректирующие операции: липосакция контралатеральной ягодичной области и восстановление сосково-ареолярного комплекса.

Рубец в донорской зоне во всех случаях легко скрывался бельем. Двум пациенткам в последующем была выполнена липосакция контралатеральной ягодичной области для большей симметрии. У 2 женщин рубец был иссечен, а рана ушита повторно для получения лучшего косметического результата.

Каковы же преимущества и недостатки ягодичного лоскута по сравнению с другими методами восстановления молочных желез?

Ягодичный лоскут обладает достаточным количеством пластического материала для восстановления молоч-

ной железы. Однако возможности пластики ягодичным лоскутом по сравнению с использованием микрохирургического TRAM-лоскута, несомненно, более ограничены. Трансплантат из передней брюшной стенки позволяет более естественно и полноценно сформировать восстанавливаемую молочную железу. Использование ягодичной области в качестве донорской зоны оставляет в будущем возможность восстановления контралатеральной молочной железы тем же методом. При пересадке TRAM-лоскута такая возможность исключена. Применение одной методики реконструкции с обеих сторон позволяет достигнуть большей симметрии. Трудно сравнить и травму, наносимую донорской зоне. После пересадки ягодичного лоскута пациентки значительно быстрее восстанавливаются, чем после пересадки TRAM-лоскута. Пластика ягодичным лоскутом, без всяких сомнений, превосходит по своим возможностям такую распространенную методику реконструкции, как пластика торакодорсальным лоскутом. При использовании торакодорсального лоскута соотношение количества переносимого пластического материала и ущерба, наносимого донорской зоне, на наш взгляд, не выдерживает никакой критики. Реконструкция молочной железы таким методом может выполняться только у очень полных женщин с небольшим объемом молочных желез.

Основным недостатком и самым главным препятствием к более широкому использованию представленной методики реконструкции молочной железы является ее техническая сложность. Пересадка ягодичного лоскута требует терпения при выделении сосудистой ножки, навыков в области микрохирургии, специального оборудования и подготовленного персонала. Тем не менее там, где имеются возможности для проведения таких вмешательств, пересадка ягодичного лоскута может использоваться для реконструкции молочной железы при невыполнимости микрохирургической пересадки TRAM-лоскута.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневицкий А. А., Кузин М. И., Оленин В. П. Пластическая хирургия молочной железы. — М.: Медицина, 1987. — С. 10—36.
2. Коренькова Е. В., Боровиков А. М. Практический опыт реабилитации инвалидов с постмастэктомическим синдромом // Анн. пласт., реконстр. и эстетич. хир. — 1997. — №3. — С. 70—80.
3. Allen R. J., Tucker C. Superior Gluteal Artery Perforator Free Flap for Breast Reconstruction // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1995. — Vol. 95, N 7. — P. 1207—1212.
4. Blondeel P. N. One hundred free DIEP flap breast reconstructions: a personal experience // *Br. J. Plast. Surg.* — 1999. — Vol. 52, N 7. — P. 104—111.
5. Boustred M. A., Nahai F. Inferior gluteal free flap breast reconstruction // *Clin. Plast. Surg.* — 1998. — Vol. 25, N 2. — P. 275—282.
6. Cronin T. D., Gerov F. Augmentation mammoplasty: a new "natural" feel prostheses // *Transaction of the 3rd International Congress of Plastic Surgery, Amsterdam, 1964.* — P. 41—49.
7. Dowden R., Yetman R. Mastectomy with immediate reconstruction: issues and answers // *Cleve. Clin. J. Med.* — 1992. — Vol. 59, N 5. — P. 499—503.
8. Fujino T., Harashina T., Aoyagi F. Reconstruction for aplasia of the breast and pectoral region by microvascular transfer of a free flap from the buttock // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1975. — Vol. 56. — P. 178—183.
9. Gibney J. The long-term results of tissue expansion for breast reconstruction // *Clin. Plast. Surg.* — 1987. — Vol. 14. — P. 509.
10. Grotting J. C., Beckenstein M. S., Arkoulakis N. S. The Art and Science of Autologous Breast Reconstruction // *Breast J.* — 2003. — Vol. 9, N 5. — P. 350—360.
11. Guerra A. B., Metzinger S. E., Bidros R. S. *et al.* Breast Reconstruction With Gluteal Artery Perforator (GAP) Flaps. A Critical Analysis of 142 Cases // *Ann. Plast. Surg.* — 2004. — Vol. 52, N 2. — P. 118—125.
12. Koshima I., Tsutsui T., Takahachi Y. *et al.* Free gluteal artery perforator flap with a short, small perforator // *Ann. Plast. Surg.* — 2003. — Vol. 51, N 2. — P. 200—204.
13. Nahai F. Inferior gluteus maximus musculocutaneous flap for breast reconstruction // *Perspect. Plast. Surg.* — 1992. — Vol. 6. — P. 65.
14. Shaw W. W. Breast reconstruction by superior gluteal microvascular free flaps without silicone implants // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1983. — Vol. 72, N 4. — P. 490—501.

Поступила 23.06.2005

*A. S. Burlakov, D. U. Samratov*  
**GLUTEAL FLAP BREAST RECONSTRUCTION AFTER RADICAL  
 MASTECTOMY**

*Moscow Municipal Cancer Hospital No. 62, Moscow Region*

Pedicle or free transverse flap from anterior abdominal wall is currently the most common approach in breast reconstruction after radical mastectomy. However, lack of soft tissue in the anterior abdominal wall or previous surgery (midline laparotomy, abdominal plasty) make this techniques contraindicated. The progress in microvascular transplantation has resulted in the use of gluteal region as a donor area. The paper describes the first experience (15 cases) of inferior gluteal flap breast reconstruction. This method allows transplantation of sufficient plastic material without serious damage to the donor area. Though technically difficult, the procedure provided good cosmetic results in all cases. Today this approach is the second most common technique (after microvascular transfer of a free flap from anterior abdominal wall) for breast reconstruction.

**Key words:** mastectomy, reconstruction, gluteal flap, microsurgery.

*Р. В. Гаряев<sup>1</sup>, М. И. Нечушкин<sup>1</sup>, А. И. Салтанов<sup>2</sup>, А. О. Русанов<sup>1</sup>*  
**ФАКТОРЫ РИСКА ТОШНОТЫ И РВОТЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ**

<sup>1</sup>НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup>НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ  
им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Факторы риска послеоперационных тошноты и рвоты изучены у 104 пациенток, оперированных по поводу рака молочной железы. Установлено, что на развитие послеоперационных тошноты и рвоты статистически достоверно влияют хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, замедление эвакуации желудочного содержимого, лютеиновая фаза менструального цикла, токсикоз беременных в анамнезе, продолжительность операции, сроки экстубации. Определенное влияние оказывают также декураризация, продолжительность послеоперационной седации, уровень гемодинамики во время операции, проведение торакоскопического вмешательства, возраст. На основании полученных данных разработана компьютерная программа для прогнозирования послеоперационных тошноты и рвоты.

**Ключевые слова:** послеоперационная тошнота и рвота.

Изучение послеоперационных тошноты и рвоты (ПОТР) затрудняет большое число факторов риска. Этих факторов так много, что их делят на группы, основными из которых являются индивидуальные особенности пациента, вид хирургического вмешательства, факторы, связанные с анестезией, и послеоперационные факторы. Многообразие причин ПОТР обусловлено особенностями строения центра рвоты и хеморецепторной триггерной зоны. Последняя расположена в *area postrema*, где отсутствует эффективный гематоэнцефалический барьер. В связи с этим тошноту и рвоту могут спровоцировать самые разные воздействия, реализующиеся путем нервных и гуморальных влияний или через спинномозговую жидкость [3; 5]. Мы считаем, что при каждом хирургическом вмешательстве имеются свои факторы риска ПОТР. Целью данной работы является выявление факторов риска и разработка профилактики ПОТР при операциях на молочной железе.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Прооперированы 104 больных раком молочной железы. Они разделены на две группы. Первую, контрольную, группу составили 70 больных, которые не отмечали тошноту или рвоту в послеоперационном периоде, вторую группу — 34 больных, у которых зарегистрированы ПОТР. Кроме того, выделена особая группа больных ( $n = 34$ ), которым кроме радикальной резекции или мастэктомии выполняли видеоторакоскопическое удаление парастеральных лимфатических узлов (с I по IV межреберье).

Всем пациенткам после стандартной премедикации (атропин, 1 мг, димедрол, 10 мг, и реланиум, 10 мг) проводили многокомпонентную общую анестезию: тиопентал, 5,6 мг/кг/ч, или пропофол (Диприван), 3,2 мг/кг/ч, мидазолам (Дормикум), 0,06 мг/кг, фентанил, 5,1 мкг/кг/ч, цисаптракуриум (Нимбекс), 0,13 мг/кг/ч, ИВА с ингаляцией закиси азота и кислорода в соотношении 2:1. Если предстояло торакоскопическое вмешательство, интубацию осуществляли двухпросветной трубкой и проводили одностороннюю вентиляцию. После операции плевральную полость дренировали. Дренаж удаляли на следующие сутки после рентгенологического контроля. При необходимости в конце операции проводили декураризацию. После операции с целью обезболивания вводили промедол, 20 мг 2—3 раза.

Клиническое наблюдение с регистрацией и характеристикой всех эпизодов ПОТР проводили в первые сутки после операции. Мониторинг осуществляли с помощью аппарата «Siemens—SC9000». Регистрировали систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление, частоту сердечных сокращений, насыщение гемоглобина кислородом и концентрацию  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе в конце выдоха. Измерения проводили на следующих этапах: I — исходные данные, II — после вводной анестезии, III — после кожного разреза, IV — в середине операции, V — после радикальной резекции или мастэктомии, VI — в конце операции.

Статистический анализ проводили непараметрическими методами с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера. Для ряда бинарных признаков вычисляли отношение шансов развития ПОТР в исследуемой группе по сравнению к контрольной. Если отношение было равно 1, то вероятность

ПОТР в исследуемой и контрольной группах была одинакова, если меньше 1, то вероятность ПОТР в исследуемой группе была ниже, чем в контрольной, если больше 1, то выше.

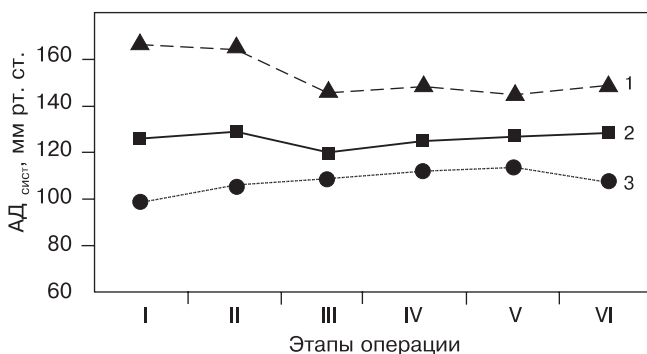
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для удобства мы объединили факторы риска в группы.

### 1. Состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

При наличии сопутствующих хронического гастрита или язвенной болезни частота ПОТР составляла 47% (в отсутствие этих заболеваний — 20%,  $p < 0,05$ ), при наличии хронического холецистита — 47% (в отсутствие патологии желчного пузыря — 27%). При замедлении эвакуации желудочного содержимого, проявлявшемся чувством дискомфорта или тяжести в эпигастральной области после приема пищи, риск ПОТР составлял 53%, в отсутствие этих жалоб — 24% ( $p < 0,05$ ). Выявление статистически значимых различий подтверждает важную роль состояния ЖКТ в развитии ПОТР. Сравнение пациентов с нормальной массой тела и ожирением не выявило различий в частоте ПОТР (33%). Таким образом, в развитии ПОТР, по-видимому, играют роль не количество принимаемой пищи и анатомические особенности, связанные с избыточной массой тела, а функциональное состояние ЖКТ, его регуляция, моторика и скорость опорожнения. Хронические заболевания ЖКТ значительно увеличивают риск ПОТР.

2. Состояние сердечно-сосудистой системы. Уровень эмоциональной напряженности перед операцией оценивался с помощью вегетативного индекса Кердо. В исследуемой группе он оказался равным —  $3,2 \pm 3,9$ , в контрольной —  $2,8 \pm 3,2$  ( $p > 0,05$ ). Это свидетельствует как об эффективности премедикации, так и о том, что волнение перед операцией не влияет на риск ПОТР. Гемодинамический профиль на всех этапах анестезии в обеих группах был одинаковым. Разделив всех пациенток на три группы в зависимости от типа кровообращения во время операции (рис. 1), мы выявили, что при гипокинетическом типе частота ПОТР составила 20% (1 из 4 больных), нормокинетическом — 28% (10 из 26 больных), гиперкинетическом — 37% (23 из 40 больных) ( $p > 0,05$ ).



**Рисунок 1. Систолическое артериальное давление во время операции в зависимости от типа кровообращения во время операции.** АД сист. — систолическое артериальное давление.

1 — гиперкинетический тип; 2 — нормокинетический тип; 3 — гипокинетический тип.

Отношение шансов развития ПОТР для некоторых показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы, оказалось следующим: сопутствующая ИБС — 0,79, изменения на ЭКГ, характерные для гипертензии, — 0,5, артериальная гипертензия — 0,89, прием гипотензивных препаратов — 1,2, положительная ортостатическая проба — 1,4, головокружение — 0,5. Полученные показатели свидетельствуют о том, что сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания не повышают риск ПОТР. Эти данные подтверждены результатами однофакторного дискриминантного анализа.

Таким образом, имеющаяся у пациентки до операции сопутствующая компенсированная патология сердечно-сосудистой системы не влияет на риск ПОТР. Его может повышать артериальная гипертензия во время операции. Вероятно, артериальное давление во время операции, превышающее индивидуальную для каждой больной физиологическую норму, вызывает ПОТР центрального генеза вследствие нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения.

3. Роль торакаскопического этапа операции. Из 34 больных, которым проведены торакаскопические вмешательства, ПОТР отмечены у 15 (44%), в то время как из 70 пациенток, которым эти вмешательства не выполняли, — только у 19 (27%) ( $p = 0,08$ ). Торакаскопический этап увеличивает продолжительность операции в среднем на 1 ч, что само по себе может влиять на риск ПОТР, поскольку частота этих осложнений после длительных операций без торакаскопического этапа составила 33% (7 из 21 больной). При выполнении торакаскопического вмешательства слева частота ПОТР оказалась несколько выше, чем при проведении операции справа.

По-видимому, основным звеном патогенеза ПОТР после торакаскопического вмешательства следует считать рефлекторные стимулы от коллабированного легкого, сердца (при выполнении операции слева) и плевры (в том числе при раздражении плевры дренажом). Меньшая частота ПОТР после торакаскопических вмешательств по сравнению с лапароскопическими объясняется тем, что во время последних находящийся под давлением углекислый газ продолжительно воздействует на более обширную рецепторную зону (абдоминальная часть п. vagus содержит 80—90% афферентных волокон). Это нарушает моторику кишечника, как при частичной кишечной непроходимости, и стимулирует секрецию энтерохромаффинных клеток (гуморальный фактор).

4. Продолжительность операции. Удлинение операции приводит к увеличению расхода препаратов, что может повлиять на скорость пробуждения. После продолжительных хирургических вмешательств чаще требуется декураризация, а экстубацию проводят не на операционном столе, а в послеоперационной палате. Удлинение операции увеличивает продолжительность послеоперационной седации. По нашим данным, если операция продолжалась более 70 мин, частота ПОТР составляла 42%, менее 70 мин — 24% ( $p = 0,05$ ). Анализ факторов риска показал, что при декураризации ПОТР наблюдались в 56% случаев, без декураризации — в 31% ( $p = 0,13$ ); при экстубации в послеоперационной палате — 57%, на операционном столе — 29% ( $p < 0,05$ ); при послеоперационной седации более 20 мин — 39%, менее 20 мин — 23% ( $p = 0,08$ ).

Таким образом, продолжительность операции на молочной железе более 70 мин увеличивает риск ПОТР на 18%, что связано с повышением расхода средств для общей анестезии, необходимостью декураризации, отсроченной экстубацией и более длительной послеоперационной седацией.

5. *Гормональный статус.* Больные, принимавшие гормональные контрацептивы, были исключены из исследования. У пациенток детородного возраста частота ПОТР составила 46%, находящихся в постменопаузе — 26%. Если женщина была оперирована в фолликулярной фазе менструального цикла, то частота ПОТР была 36%, в лютеиновой фазе — 50%. Выраженные тошнота и рвота во время беременности (токсикоз беременных) в анамнезе, по нашим данным, являются статистически значимым фактором риска ПОТР ( $p < 0,05$ ). Это, а также разная частота ПОТР в зависимости от фаз менструального цикла свидетельствуют о значительном влиянии женских половых гормонов на ПОТР.

ПОТР на 20% чаще встречаются у женщин детородного возраста по сравнению с пожилыми женщинами ( $p < 0,05$ ). Кроме того, частота ПОТР в лютеиновой фазе менструального цикла на 14% выше, чем в фолликулярной. Чтобы окончательно судить о роли гормонального статуса в развитии ПОТР, необходимы дальнейшие исследования, в которых будет изучена зависимость между частотой ПОТР и уровнями женских половых гормонов в сыворотке.

6. *Вестибулярные нарушения.* При наличии в анамнезе указаний на укачивание в транспорте частота ПОТР составляла 42%, в отсутствие таких указаний — 29% ( $p > 0,05$ ). У пациенток с отитом, аденоотомией или тонзилэктомией в анамнезе риск ПОТР не повышался.

7. *Другие факторы.* Не отмечено зависимости между ПОТР и патологией органа зрения (миопия, глаукома), заболеваниями щитовидной железы и операциями на ней с последующей заместительной гормональной терапией, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, числом перенесенных ранее операций под общей анестезией, интенсивностью боли в послеоперационном периоде. Последнее, по-видимому, связано с тем, что после вмешательства на молочной железе боль в области послеоперационной раны, как правило, незначительная или умеренная. У курящих или куривших ранее пациенток частота ПОТР была несколько ниже, чем у никогда не куривших (29% по сравнению с 34%).

Все перечисленные факторы включены нами в многофакторный анализ. При этом для включения факторов в модель был использован прямой пошаговый метод селекции переменных. В результате многофакторного анализа по методу Кокса из множества количественных и качественных признаков сформирована математическая модель из 6 признаков, наиболее сильно влияющих на риск ПОТР.

На основании полученной логистической регрессионной модели и регрессионной модели по Коксу разработана компьютерная программа «ПОТР-2004», позволяющая определять вероятность ПОТР в зависимости от наиболее значимых при операциях на молочной железе факторов риска. Анестезиолог во время осмотра пациентки перед операцией задает несколько дополнительных вопросов, ответы на которые заносит

в специальные графы. В графе «Экстубация» следует учитывать оба возможных варианта («На столе» и «В послеоперационной палате»). После нажатия кнопки «Расчет» на экран выводится вероятность ПОТР, выраженная в процентах (рис. 2).

При расчете с помощью данной программы вероятность ПОТР в контрольной группе составила в среднем  $31 \pm 3\%$ , в основной —  $67 \pm 5\%$ . Если считать, что вероятность более 50% соответствует возникновению ПОТР, а менее 50% исключает их, то ошибка прогнозирования ПОТР наблюдалась в 23 (22%) случаях. В 15 случаях вероятность ПОТР была более 50%, но они отсутствовали, в 8 случаях, несмотря на то что вероятность ПОТР была менее 50%, они все же возникли. Интересно, что 7 из 15 пациенток, у которых, несмотря на высокий риск, ПОТР отсутствовали, курят или курили ранее, а это, как мы уже отметили выше и как следует из анализа литературы [3; 6], снижает риск ПОТР. У 4 из 8 больных, у которых, несмотря на низкий риск, ПОТР возникли, в анамнезе имелись указания на тошноту и рвоту во время беременности или дисфункцию яичников. Это подтверждает важную роль гормональных влияний в женском организме в развитии ПОТР. Эпизод тошноты или рвоты может на всю жизнь сенсibilизировать центр рвоты к воздействию эметогенных стимулов.

При проведении плановой профилактики ПОТР на основании анализа их риска с помощью программы «ПОТР-2004» противорвотные средства следует применять, если вероятность ПОТР составляет более 50%, а также при наличии в анамнезе указаний на токсикоз беременных. Остальным больным профилактику проводить нецелесообразно. Это, с одной стороны, уменьшает лекарственную нагрузку на организм, а с другой, учитывая стоимость препаратов, позволяет экономить средства.

Логистическая регрессия

Менструальный цикл: менопауза

Экстубация: на столе

Эвакуация пищи: нормальная

Хронический гастрит: есть

Хронический холецистит: есть

Тошнота в анамнезе: не наблюдалась

✓ Расчет

P = 27,97%

Рисунок 2. Программа «ПОТР-2004».

### ВЫВОДЫ

1. Статистически значимыми факторами риска ПОТР при операциях на молочной железе являются хронические заболевания ЖКТ, замедление эвакуации желудочного содержимого, лютеиновая фаза менструального цикла, токсикоз беременных в анамнезе, отсроченная экстубация, продолжительность операции более 70 мин.

2. Определенное влияние на развитие ПОТР оказывают также декураризация, продолжительность послеоперационной седации более 20 мин, уровень гемодинамики во время операции, проведение торакоскопического вмешательства, детородный возраст.

3. Использование программы «ПОТР-2004» способствует оптимизации профилактики ПОТР после операций на молочной железе.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Буров Н. Е. Тошнота и рвота в клинической практике (этиология, патогенез, профилактика и лечение) // Рос. мед. журн. — 2002. — Т. 10, №8—9. — С. 390—395.
2. Гельфанг Б. Р., Гриненко Т. Ф., Мартынов А. Н. Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты при лапароскопической холецистэктомии // Вестн. интенсивной тер. — 1999. — №2. — С. 32—37.
3. Гельфанг Б. Р., Мартынов А. Н., Гурьянов В. А. и др. Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты в абдоминальной хирургии // Consilium medicum. — 2001. — №2. — С. 11—14.
4. Салтанов А. И., Давыдов М. И., Кадырова Э. Г. и др. Раннее постнаркозное восстановление. — М.: Витар, 2000. — С. 81—90.
5. Andrews P. Physiology of nausea and vomiting // Br. J. Anaesth. — 1992. — Vol. 69, N 7. — P. 2—19.
6. Ionescu D., Badescu C., Maican D. et al. Does smoking have an influence on PONV // Eur. J. Anaesth. — 2000. — Vol. 17. — P. 783—784.

Поступила 30.06.2004

*M. I. Nechushkin<sup>1</sup>, A. I. Saltanov<sup>2</sup>, R. V. Garyaev<sup>1</sup>, A. O. Rusanov<sup>1</sup>*  
**RISK FACTORS OF NAUSEA AND VOMITING AFTER BREAST SURGERY**

<sup>1</sup> *Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, Moscow*

<sup>2</sup> *Institute of Pediatric Oncology, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, Moscow*

Risk factors of postoperative nausea and vomiting were studied in 104 patients undergoing surgery for breast cancer. Chronic gastrointestinal diseases, slow evacuation of gastric contents, lutein phase of menstrual cycle, a history of gestational toxicosis, surgery duration, time of extubation were found related in a statistically significant manner to development of postoperative nausea and vomiting. Other factors such as decurarization, time of postoperative sedation, intraoperative hemodynamics, thoracoscopy, age also had a certain effect. Basing on these findings a computer program was developed to prognosticate postoperative nausea and vomiting.

**Key words:** postoperative nausea and vomiting.

М. Г. Магжидов

## НОВЫЙ ПОДХОД К ХИМИОЛУЧЕВОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ГОРТАНОГЛОТКИ

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

Рак гортаноглотки характеризуется поздней выявляемостью и ранним метастазированием. Ведущий метод лечения комбинированный, однако операция зачастую приводит к инвалидизации больных. В связи с этим продолжается поиск эффективных схем химиолучевого лечения. Изучены непосредственные и отдаленные результаты полихимиотерапии с использованием фторурацила, препаратов платины и блеомицина, проводимой одновременно с дистанционной  $\gamma$ -терапией.

**Ключевые слова:** гортаноглотка, химиолучевая терапия.

В России в 2000 г. число впервые выявленных больных раком гортаноглотки составило 1,3% общего числа больных злокачественными новообразованиями [5]. Более чем в 70% случаев диагностируют III—IV стадии заболевания, у 60—80% больных на момент постановки диагноза имеются метастазы в лимфатических узлах шеи.

Одним из наиболее частых методов лечения больных раком гортаноглотки остается комбинированный. Однако радикальные операции типа фарингларингэктомии являются калечащими и приводят к стойкой утрате трудоспособности пациентов [1; 4; 6]. В связи с этим с середины 90-х гг. XX в. активно разрабатывается функционально-щадящее лечение, подразумевающее применение разных вариантов резекции гортаноглотки и эффективных схем химиолучевой терапии. Чаще всего используют двухкомпонентную химиотерапию по схеме PF (препараты платины и фторурацил) и лучевую терапию последовательно [3; 7].

Несмотря на определенные успехи в лечении рака гортаноглотки, результаты клинических исследований порой противоречивы, что требует дополнительного изучения проблемы химиолучевого лечения рака гортаноглотки [2].

Цель данного исследования — изучение эффективности полихимиотерапии, проводимой одновременно с лучевым лечением, при местнораспространенном раке гортаноглотки.

В основу настоящей работы положены наблюдения за 71 больным первичным раком гортаноглотки T3—4N0—3M0, находившимся на лечении в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1985 по 1998 г. У 26 (36,6%) больных диагностирована III стадия заболевания (T3N0—1M0), у 45 (63,4%) — IV стадия (T3N2—3M0, T4N0—3M0).

Двухкомпонентную химиотерапию по схеме PF (фторурацил, 1000 мг внутривенно струйно в 1—3-й дни; фолиат кальция (Лейковорин), 20 мг/м<sup>2</sup>/сут; цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно на 4-й день после водной нагрузки) получили 37 (52,1%) больных. Трехкомпо-

нентную химиотерапию по схеме PFB (фторурацил, 1000 мг внутривенно струйно в 1—3-й дни; фолиат кальция (Лейковорин), 20 мг/м<sup>2</sup>/сут; блеомицин, 15 мг внутривенно струйно в 1—3-й дни; цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно на 4-й день после водной нагрузки) проводили 34 (47,9%) пациентам.

Дистанционную  $\gamma$ -терапию (разовая очаговая доза 2 Гр) получили 35 больных, дистанционную  $\gamma$ -терапию (разовая очаговая доза 1,1 Гр, облучение 2 раза в день) — 36. Тридцати восьми больным химиолучевое лечение проведено по следующей схеме: 1-й курс химиотерапии одновременно с лучевой терапией в суммарной очаговой дозе 40 Гр, затем перерыв 2 нед, затем повторение курса химиолучевого лечения (схема А), 33 пациентам по другой схеме — 2 курса химиотерапии одновременно с дистанционной  $\gamma$ -терапией расщепленным курсом (схема В).

Оценивали непосредственные результаты, 1-, 3- и 5-летнюю выживаемость. Для расчетов использовали программу медико-биологической статистики «АСТА» для малых выборок, разработанную в лаборатории медицинской кибернетики ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Таблица 1  
**Непосредственные результаты химиолучевого лечения рака гортаноглотки в зависимости от схемы полихимиотерапии**

Результаты	Схема			
	PF (n=37)		PFB (n=34)	
	абс.	%	абс.	%
Полная регрессия	15	40,5	19	55,9
Частичная регрессия	12	32,4	11	32,4
Стабилизация	8	21,6	4	11,7
Прогрессирование	2	5,5	0	0,0

Таблица 2

**Выживаемость больных раком гортаноглотки после химиолучевого лечения в зависимости от схемы химиотерапии**

Сроки наблюдения, годы	Выживаемость, %			
	РФ		РФВ	
	Безрецидивная	Общая	Безрецидивная	Общая
1	60,0±10,8	62,1±7,2	66,8±13,0	70,9±13,8
3	38,8±12,0	40,2±7,6	50,2±6,3	52,5±6,7
5	24,0±8,2	26,6±8,4	30,0±7,6	32,2±6,3

Таблица 3

**Выживаемость больных раком гортаноглотки в зависимости от схемы химиолучевого лечения**

Сроки наблюдения, годы	Выживаемость, %			
	Схема А		Схема В	
	Безрецидивная	Общая	Безрецидивная	Общая
1	72,3±3,2	78,8±4,0	66,1±3,0	70,2±3,2
3	40,2±4,2	53,0±3,6	32,8±3,7	48,4±3,1
5	26,6±4,2	34,8±4,0	20,2±4,0	28,6±3,8

Непосредственные результаты химиолучевого лечения в зависимости от схемы химиотерапии представлены в табл. 1, безрецидивная и общая выживаемость больных, получавших химиотерапию по разным схемам, — в табл. 2, отдаленные результаты в зависимости от схемы химиолучевого лечения — в табл. 3.

Таким образом, применение химиотерапии по схеме РФВ одновременно с лучевым лечением позволило повысить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком гортаноглотки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бойков В. П., Гладилина И. А., Павлюк Д. Ю. и др. Лечебная тактика при раке гортаноглотки // *Практ. онкол.* — 2003. — Т. 4, №1. — С. 51—55.
2. Карасева В. В., Кицманюк З. Д., Миронова Е. Б. Предоперационная химиотерапия в комплексном лечении плоскоклеточного рака органов полости рта и ротоглотки // *Рос. онкол. журн.* — 1997. — №4. — С. 40—43.
3. Трофимов Е. И. Хирургические аспекты лечения больных первичным раком гортаноглотки: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 290 с.
4. Чернышев В. А., Сигал Е. И., Уткузов А. Р. Тотальная ларингофарингоэзофагэктомия в хирургическом лечении больных раком гортаноглотки и шейного отдела пищевода // *Рос. онкол. журн.* — 2002. — №1. — С. 26—28.
5. Чиссов В. И., Старинский В. В., Ковалев Б. Н. и др. Состояние оказания онкологической помощи населению Российской Федерации. — М., 2001. — 24 с.
6. Chu P. Y., Chang S. Y. Reconstruction of circumferential pharyngo-esophageal defects with laryngotracheal flap and pectoralis myocutaneous flap // *Head Neck.* — 2002. — Vol. 22, N 10. — P. 933—939.
7. Henneguin C., Maylin C. Continuous radiosensitizing chemotherapy // *Pathol. Biol. (Paris).* — 1999. — Vol. 47, N 3. — P. 279—281.

Поступила 09.07.2004

*M. G. Madjidov*

## A NEW APPROACH TO CHEMORADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED LARYNGOPHARYNGEAL CANCER

*Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, Moscow*

Laryngopharyngeal cancer is characterized by late detection and early metastasis. Combination modality treatment is the most common approach, however surgery often results in patient disablement. Search for more effective chemoradiotherapy schedules is therefore continued. We conducted a study of immediate and follow-up results of polychemotherapy with fluorouracil, platinum and bleomycin as conducted simultaneously with distant  $\gamma$ -therapy.

**Key words:** laryngopharynx, chemoradiotherapy.

А. М. Мугунов

## ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА И ПОДВИСОЧНОЙ ЯМКИ

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

Целью данного исследования было изучение диагностических и лечебных возможностей, в т. ч. целесообразности выполнения расширенно-комбинированных вмешательств, у больных с опухолями основания черепа. В исследование включены 320 больных с опухолями основания черепа и подвисочной ямки: 146 (45,6%) больных с патологией придаточных пазух и полости носа, 167 (52,2%) — с опухолями подвисочной ямки, 7 (2,2%) — с опухолями орбиты. У 168 (52,5%) больных диагностированы злокачественные опухоли. Чаще всего выявляли плоскоклеточный и аденоклеточный рак придаточных пазух и полости носа (92 больных, 54,8%) и саркомы лицевого скелета и основания черепа (60 больных, 35,7%). У 143 (44,7%) пациентов имелись доброкачественные опухоли. Среди них преобладали внеорганные новообразования подвисочной ямки (шванномы, невринномы, параганглиомы и т. п.), которые выявлены у 105 (73,4%) больных.

Пятидесяти четырем (32,1%) больным с распространенными злокачественными опухолями на первом этапе проведено химиолучевое лечение. В 20% наблюдений при этом достигнута полная клиническая регрессия опухоли. Девяносто два (54,8%) больных на первом этапе получили только лучевую терапию в суммарной очаговой дозе 50 Гр. В 3,3% наблюдений при этом отмечена полная клиническая регрессия опухоли. Хирургические вмешательства выполнены 211 (66,0%) пациентам. У 71 (33,6%) больного они носили расширенно-комбинированный характер с резекцией и одномоментным восстановлением дефектов мягких тканей и костей лицевого скелета и основания черепа (последнее у 17 больных, 24,0%). У 27 (8,4%) больных возник рецидив, у 6 (1,9%) одновременно появились регионарные или отдаленные метастазы. Семьдесят (41,7%) больных злокачественными опухолями основания черепа живут более 5 лет после проведенного лечения.

Планирование объема хирургического вмешательства при опухолях основания черепа невозможно без оценки их распространенности с помощью КТ или МРТ. При опухолях основания черепа, резистентных к химио- и лучевой терапии, хирургические вмешательства являются единственным радикальным методом лечения.

**Ключевые слова:** опухоли основания черепа, хирургическое лечение, химиолучевая терапия.

Основание черепа представляет собой сложный анатомо-топографический комплекс, несущий специфическую функциональную нагрузку связующего звена между мозговым и лицевым скелетом, а также черепом и позвоночным столбом. Костные структуры основания черепа находятся в соприкосновении с множеством разнородных органов и тканей, выполняющих разнообразные функции. Поражение основания черепа наблюдается при разных патологических процессах — опухолевого, воспалительного, сосудистого, травматического и врожденного генеза — и может быть обусловлено изменением костей, интракраниальных структур, а также структур, расположенных ниже основания черепа.

В связи с отсутствием четкой клинической картины и терапевтической тактики опухоли основания черепа представляют собой одну из самых сложных форм патологии органов головы и шеи. Нередко ошибочно ставят диагноз воспалительных заболеваний ЛОР-органов,

вследствие чего большинство пациентов поступают в клинику уже с распространенными опухолями [1]. Комбинированное поражение нескольких анатомических зон, распространение опухоли в полость черепа, вовлечение в процесс головного и спинного мозга, черепно-мозговых нервов и магистральных сосудов затрудняют выполнение адекватных хирургических вмешательств, подразумевающих удаление пораженных тканей в едином блоке, а также ограничивают возможности лучевой терапии, нередко заставляя онкологов отказываться от радикального лечения. Большинство опухолей основания черепа характеризуется бурным прогрессированием, что требует агрессивного терапевтического подхода. Объем тканевых дефектов после проведенного лечения бывает настолько обширным, что может оказаться не совместимым с жизнью. Все это указывает на необходимость разработки эффективных методов органосохраняющего лечения, основным из которых на сегодняшний день является хирургический.

История развития хирургии основания черепа началась в конце XIX в. В этот период в ходе первых опера-

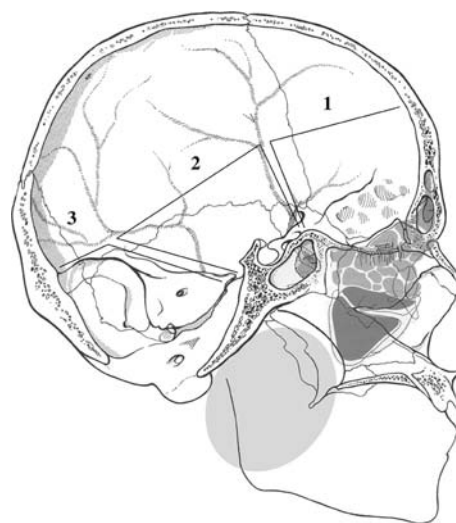
ций по удалению крупных аденом гипофиза были разработаны доступы к передней черепной ямке. В 1899 г. V. Horsley впервые удалил аденому гипофиза трансфронтальным доступом. Впоследствии основоположник хирургии основания черепа Н. Cushing модифицировал этот доступ в трансназальный. В 1941 г. его ученик W. Dandy применил комбинированный краниофациальный доступ для удаления опухоли орбиты, проникающей в переднюю черепную ямку.

Первая публикация о краниофациальных резекциях в комплексном лечении больных с опухолями основания черепа появилась в начале 1960-х гг.: группа хирургов во главе с A. S. Ketcham выполнила краниофациальные резекции 19 больным с рецидивами злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух, поражающих основание черепа. Более 3 лет пережили 61% больных, признаваемых ранее обреченными. Основным критерием оптимального доступа к основанию черепа в то время считалось обеспечение адекватного операционного поля для радикального удаления пораженных тканей при минимальной трекции головного мозга и структур полости черепа [5].

Первое место по частоте поражения основания черепа занимают опухоли придаточных пазух и полости носа. Эти новообразования составляют около 3% злокачественных опухолей головы и шеи и только в 15% случаев непосредственно распространяются на основание черепа, преимущественно в область передней черепной ямки [4]. Чаще всего это плоскоклеточный или аденокистозный рак и эстезионеробластома. Не случайно вначале хирурги освоили именно так называемые «передние краниофациальные резекции», а уже впоследствии — с усовершенствованием хирургической техники и появлением хирургического микроскопа — разработали подходы к средней и задней черепным ямкам.

Развитие хирургии опухолей основания черепа всегда находилось в тесной связи с развитием таких диагностических методов, как КТ и МРТ. Эти методы произвели революцию в визуализации мягких тканей и костей черепа, позволили четко определять границы опухолевого поражения и заранее планировать объем хирургических вмешательств.

С учетом локализации и путей распространения опухоли основания черепа условно можно разделить на опухоли передней (опухоли полости носа, орбиты и придаточных пазух — верхнечелюстной, лобной, клеток решетчатого лабиринта), средней (опухоли основной пазухи, носоглотки, подвисочной и крылонебной ямок, среднего уха) и задней (опухоли мягких тканей шеи и позвонков) черепных ямок (рис. 1). Кроме того, опухоли (чаще всего менингиомы) могут исходить из полости черепа непосредственно. Однако их топография в этом случае определяется первичной локализацией. Выделение опухолей передней, средней и задней черепных ямок не исключает одновременного поражения двух соседних областей, что возможно из-за наличия множества анатомических сообщений между основанием и полостью черепа. Однако это же облегчает планирование хирургического лечения, которое является на сегодняшний день ведущим методом лечения этих опухолей.



**Рисунок 1. Топографическая анатомия основания черепа.**  
1 — передняя черепная ямка; 2 — средняя черепная ямка; 3 — задняя черепная ямка.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 1980 г. отделение опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН занимается проблемой лечения опухолей основания черепа. За это время нами накоплен опыт лечения 320 больных этой патологией. Среди них 146 (45,6%) больных с опухолями придаточных пазух и полости носа, в том числе 12 (3,7%) больных с эстезионеробластомой, исходящей из обонятельной области, 167 (52,2%) больных с опухолями подвисочной ямки и 7 (2,2%) больных с первичным или вторичным поражением орбиты.

Многообразие морфологических форм опухолей основания черепа диктует применение разных подходов к лечению этой патологии. Нередко опухоли имеют настолько схожую клиническую и морфологическую картину, что единственным решающим методом диагностики является иммуноморфологическое фенотипирование.

У 168 (52,5%) больных диагностированы злокачественные новообразования, характеризующиеся агрессивным течением, быстрым поражением окружающих структур и распространением в полость черепа. Чаще всего выявляли эпителиальные опухоли (плоскоклеточный и аденокистозный рак, эстезионеробластома) придаточных пазух и полости носа (92 больных, 54,8%) и саркомы лицевого скелета и основания черепа (60 больных, 35,7%). У 143 (44,7%) пациентов имелись доброкачественные опухоли и опухолеподобные поражения основания черепа. Среди них преобладали внеорганные новообразования подвисочной ямки (шванномы, липомы, невриномы, лимфангиомы, параганглиомы и т. п.). Они были выявлены у 105 (73,4%) больных и клинически проявлялись как парафарингеальные опухоли.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что в подвисочной ямке значительно реже, чем в придаточных пазухах носа и костях лицевого скелета, возникают злокачественные новообразования. Это, вероятно, связано с тем, что подвисочная ямка содержит филогене-

тически более древние анатомические образования, не претерпевающие возрастных (как ткани лицевого скелета) и репаративных (как эпителий полости носа) изменений и, следовательно, обладающие меньшей митотической активностью.

Отдельную группу составили больные с менингиомами — опухолями, которые обладают местно-деструкующим ростом и развиваются из паутинной оболочки мозга. В основном они локализируются интракраниально, но в 20% случаев распространяются экстракраниально непосредственно через кости свода и основания черепа или через перфорантные отверстия. Последнее характерно для опухолей, развивающихся из оболочек черепно-мозговых нервов. Чаще всего такие опухоли распространяются в подвисочную ямку [2]. Мы наблюдали 9 (2,8%) больных с менингиомами.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

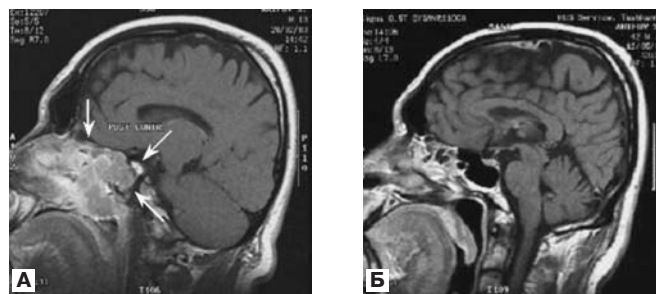
Тактика лечения больных зависела от гистологического типа, локализации и распространенности опухоли. Следует подчеркнуть, что опухоли основания черепа, даже сравнительно небольшие, часто локализируются в таких анатомических зонах, которые значительно ограничивают хирургический доступ. Хирургическое лечение этих опухолей нередко сопряжено с серьезным риском тяжелых или не совместимых с жизнью интра- и послеоперационных осложнений даже в тех случаях, когда операцию выполняет опытный высококвалифицированный хирург. В связи с этим 12 (3,7%) больных из-за невозможности мобилизации и удаления опухоли единым блоком выполнены лишь палиативные операции. Появление в арсенале онкологов новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов и развитие агрессивных методик химиолучевого лечения позволяют добиться значительной регрессии опухолей и выполнить операцию больным, которые считались раньше бесперспективными.

У 54 (32,1%) больных с распространенными злокачественными опухолями, в основном с мягкоткаными саркомами, эстезионейробластомой и плоскоклеточным раком, на первом этапе было проведено химиолучевое лечение. При этом в 20% случаев удалось добиться полной клинической регрессии опухоли. Девяносто два (54,8%) больных преимущественно плоскоклеточным и железистым раком на первом этапе получили только лучевую терапию в суммарной очаговой дозе 50 Гр. Полная клиническая регрессия при этом отмечена в 3,3% случаев.

Высокая эффективность химиолучевой терапии позволяет в ряде случаев проводить консервативное лечение распространенных опухолей основания черепа.

*Мы наблюдали больного плоскоклеточным раком клеток решетчатого лабиринта с разрушением решетчатой пластинки и распространением опухоли на переднюю черепную ямку, основную пазуху и полость носа. После химиолучевой терапии в суммарной очаговой дозе 70 Гр наступила полная клиническая регрессия опухоли и ремиссия в течение года. Этот случай иллюстрирует рис. 2.*

При резистентности первичного очага к химиолучевой терапии основным методом лечения является хирургический. Хирургические вмешательства выполнены 211 (66,0%) пациентам. У 140 из 211 (66,4%) больных были



**Рисунок 2.** МРТ. А. До лечения. Б. После лечения, подтверждающая полную регрессию опухоли.

доброкачественные опухоли. Объем операции при этом ограничивался в основном удалением опухоли без повреждения соседних структур. Однако доброкачественные опухоли, особенно костей лицевого скелета, иногда настолько имитируют злокачественные, что поставить правильный диагноз до операции невозможно. Такая клиническая картина наблюдалась у 23 (16,4%) больных, в основном при ангиофибром носоглотки и фиброзной дисплазии — доброкачественная патология, сопровождающаяся выраженными костно-деструктивными изменениями. В определенных условиях, например при лучевом воздействии, на фоне этих заболеваний может развиваться остеогенная саркома.

В ряде случаев диагноз доброкачественной опухоли можно правильно поставить до операции, но выраженность клинических проявлений и связанные с этим технические трудности во время операции приравнивают эти доброкачественные опухоли к злокачественным. Примером могут служить крупные плеоморфные аденомы, исходящие из глоточного отростка околоушной слюнной железы. В нашем исследовании таких опухолей, локализующихся в пределах подвисочной ямки, было 14 (10%).

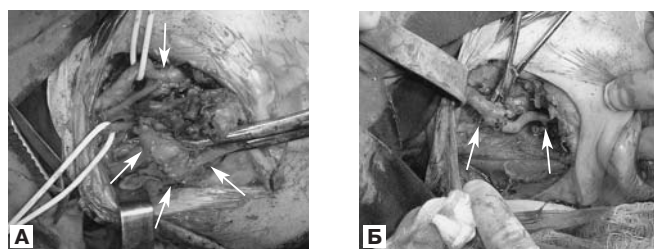
Следует отметить, что наружный шейный доступ в большинстве случаев является достаточным для удаления опухолей подвисочной ямки. Такие опухоли наблюдались у 167 (52,2%) пациентов. При более распространенных процессах, особенно при саркомах, наружный шейный доступ комбинируют с резекцией ветви нижней челюсти или скуловой дуги. Комбинированный доступ применен у 6 (3,6%) больных. При этом нередко приходится резецировать пораженный лицевой нерв. В этом случае предпочтительна его одномоментная реконструкция с использованием микрохирургической техники.

*Один из примеров комбинированного доступа при опухолях подвисочной ямки представлен на рис. 3. Операцию выполняли по поводу рецидива остеогенной саркомы нижней челюсти после радикальной операции. На компьютерных томограммах видна опухоль, исходящая из правой ветви нижней челюсти и распространяющаяся в подвисочную ямку. Для удаления опухоли использован наружный шейный доступ с преаурикулярным разрезом для удаления околоушной слюнной железы и резекцией ветви нижней челюсти. Через 2,5 года после операции признаков рецидива не выявлено.*

Наиболее технически сложными считаются операции по удалению опухолей подвисочной ямки, вовлека-

ющих магистральные сосуды шеи, особенно внутреннюю сонную артерию (рис. 4). И если перевязка внутренней яремной вены не вызывает тяжелых послеоперационных осложнений, то нарушение целостности внутренней сонной артерии может привести к стойкой инвалидности, а иногда и к летальному исходу. В таких случаях успех операции напрямую зависит от скорейшего восстановления кровотока в русле внутренней сонной артерии с помощью одномоментного протезирования. В нашем исследовании вовлечение магистральных сосудов шеи и необходимость резекции внутренней сонной артерии при опухолях подвисочной ямки (чаще при парагангиомах, ганглионейробластоме и менингиомах) наблюдались в 10 (6%) случаях.

У 71 (33,6%) больного с распространенными опухолями придаточных пазух и полости носа выполнялись расширенно-комбинированные операции, подразумевающие одно- или двухстороннее удаление верхней челюсти, экзентерацию и различные варианты резекции стенок орбиты, резекцию клеток решетчатого лабиринта, стенок лобных и основной пазух, твердой мозговой обо-



**Рисунок 4. Операция при вовлечении в опухолевый процесс внутренней сонной артерии.**

**А.** Внутренняя сонная артерия расположена интракапсулярно.  
**Б.** Выделенные общая и внутренняя сонные артерии.

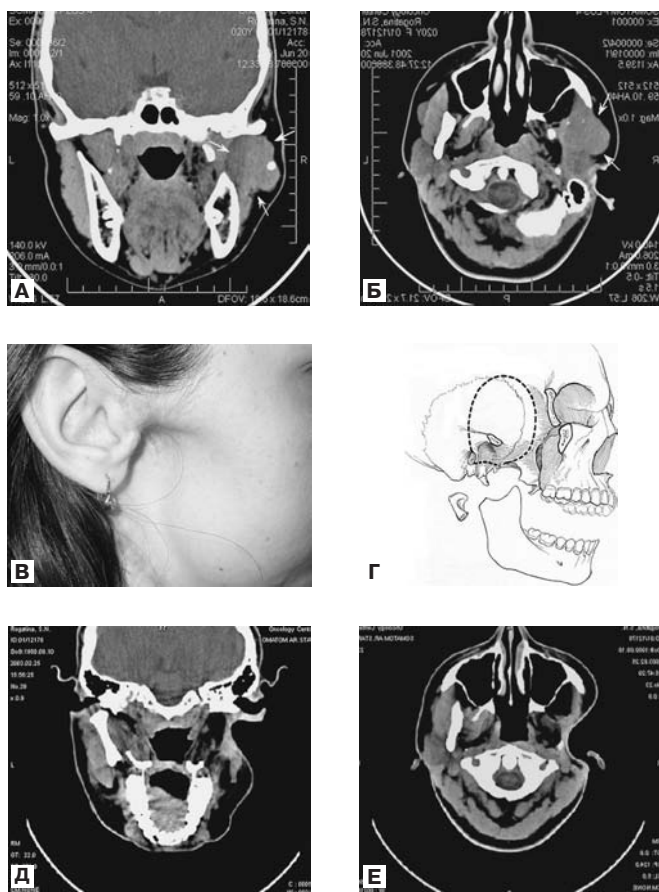
лочки. В большинстве случаев для удаления таких опухолей использовали трансфациальный доступ.

Особенности топографии объясняют частое поражение стенок орбиты, в большинстве случаев нижнемедиальной, при опухолях придаточных пазух и полости носа. Объем операции в таких случаях расширяется до экзентерации глазницы. По нашим данным, в 40% случаев после резекции стенок орбиты содержимое глазницы остается интактным и удаётся сохранить глазное яблоко и его функции. Между тем при расширенных резекциях обычно нарушается футлярность тканей орбиты. Во время операции быстро развивается отек клетчатки, который значительно затрудняет пластический этап, поэтому мы считаем целесообразным использовать различные ретракторы, фиксирующие ткани глазницы во время резекции и восстановления дефекта.

Так, в случае, представленном на рис. 5, у больного имелась эстезионейробластома с поражением клеток решетчатого лабиринта слева, распространением в полость носа, основную и верхнечелюстную пазухи, деструкцией нижнемедиальной стенки глазницы и экзофтальмом. Выполнена резекция левой верхнечелюстной кости вплоть до крыловидных отростков основной кости, а также резекция клеток решетчатого лабиринта, основной пазухи и нижнемедиальной стенки глазницы. При ревизии ткани глазницы интактны.

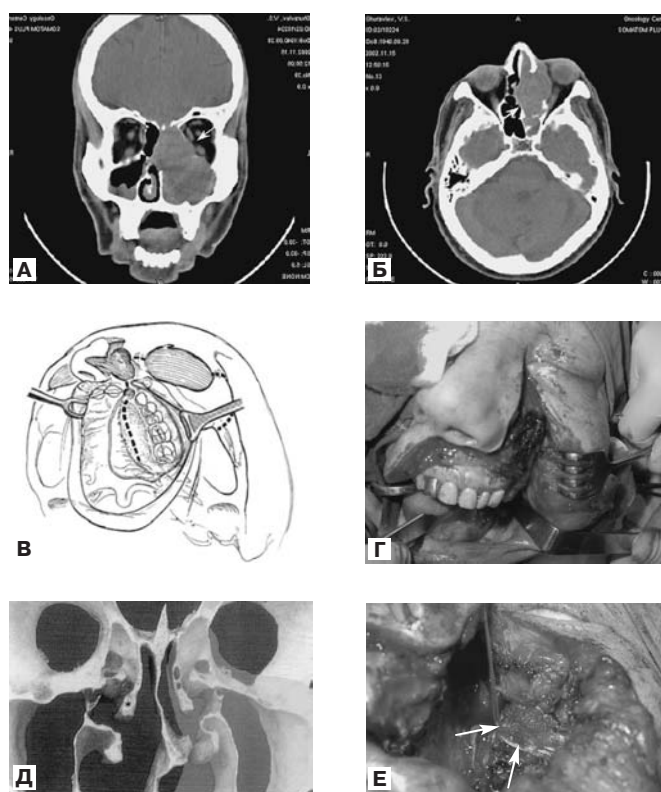
Наиболее распространенной методикой для фиксации глазного яблока в подобных случаях считается пластика с использованием височной мышцы, которая имеет хорошие косметические результаты. Однако в связи с ограниченной мобильностью мышечного лоскута эта методика позволяет восстановить лишь определенные дефекты нижней стенки орбиты. Альтернативой является использование в качестве пластического материала височного фасциально-апоневротического лоскута либо биокомпозитных и полимерных материалов (на основе трифосфата кальция и лактатов) при тотальных дефектах орбитоскулового комплекса.

При распространенных опухолях, исходящих из лицевого скелета, нередко приходится выполнять резекцию костей основания черепа. С целью профилактики так называемой «базальной ликвореи» образующиеся во время таких операций дефекты необходимо одномоментно замещать. При небольших дефектах для этого целесообразно использовать местный пластический материал. Например, при ограниченных по объему орби-



**Рисунок 3. Комбинированный доступ для удаления остеогенной саркомы подвисочной ямки.**

**А.** КТ (коронарная проекция). Опухоль занимает правую подвисочную ямку. **Б.** КТ (аксиальная проекция). То же, что на рис. А. **В.** Внешний вид больной после удаления опухоли. **Г.** Схема комбинированного доступа в подвисочную ямку. **Д.** КТ (коронарная проекция). Через 2,5 года без признаков рецидива. **Е.** КТ (аксиальная проекция). То же, что на рис. Д.



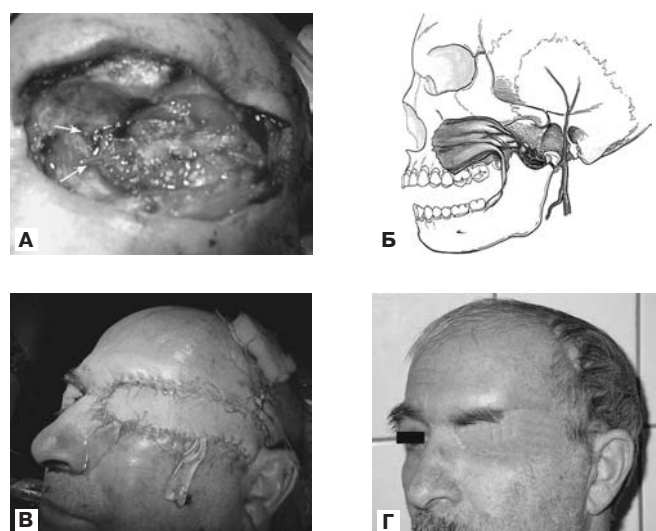
**Рисунок 5. Органосохраняющая операция при опухолевом поражении стенок глазницы.**

**А.** КТ (коронарная проекция). Опухоль левой половины полости носа, разрушающая нижнемедиальную стенку глазницы. **Б.** КТ (аксиальная проекция). То же, что на рис. А. **В.** Объем удаляемых тканей (схема). **Г.** То же, что на рис. В (внешний вид больного). **Д.** Границы дефекта стенок глазницы. **Е.** Пластика нижней стенки глазницы височной мышцей.

тофациальных резекциях для восстановления дефекта основания черепа в области глазницы может служить височная мышца (рис. 6). Подобного рода операции выполнены 3 (4,2%) больным.

У 27 (8,4%) больных имелось распространение опухоли в полость черепа. Опухоли распространяются при этом прежде всего через естественные отверстия на основании черепа: отверстия решетчатой пластинки при эстезионейробластоме, канал зрительного нерва и нижнюю глазничную щель при опухолях верхнечелюстной пазухи и подвисочной ямки, яремное отверстие при вагальных парагангиомах и т. д. Кроме того, опухоль может разрушать костные структуры и распространяться на твердую мозговую оболочку и головной мозг. Это характерно прежде всего для злокачественных новообразований. Больные с поражением твердой мозговой оболочки имеют наиболее неблагоприятный прогноз в связи с высоким риском отдаленных метастазов. По данным разных авторов, 2-летняя выживаемость в таких случаях снижается с 56 до 40% [2].

Необходимо отметить: до сих пор бытует мнение о том, что распространение опухоли на основание черепа является препятствием для выполнения радикальных хирургических вмешательств. Здесь уместно привести



**Рисунок 6. Пластика дефекта основания черепа височной мышцей.**

**А.** Вид раны после укрытия дефекта. **Б.** Схема мобилизации мышечного лоскута. **В.** Замещение дефекта мягких тканей височным кожным лоскутом. **Г.** Вид больного через год после операции.

ряд доводов, на основании которых можно опровергнуть эту точку зрения. Во-первых, твердая мозговая оболочка является мощным барьером, на протяжении многих месяцев сдерживающим опухолевую инвазию в полость черепа. Это позволяет выполнять радикальные вмешательства с резекцией твердой мозговой оболочки. Во-вторых, опухоли, распространяющиеся в полость черепа периневрально (чаще аденокистозный рак) через перфорантные отверстия на основании черепа, по достижении твердой мозговой оболочки также резко замедляют свой рост. Это позволяет выполнять радикальные резекции черепных нервов даже в пределах полости черепа. И, наконец, в тех случаях, когда опухоль преодолевает все барьеры и врастает в головной мозг, благодаря четкому демаркационному краю можно выполнять резекции так называемых «немых» зон (полюсы лобной и височной долей).

Радикально единым блоком удалить опухоли, распространяющиеся из области лицевого скелета в полость черепа, удается только при использовании комбинированного краниофациального доступа (рис. 7). Отход от этого принципа ведет к резкому увеличению частоты рецидивов.

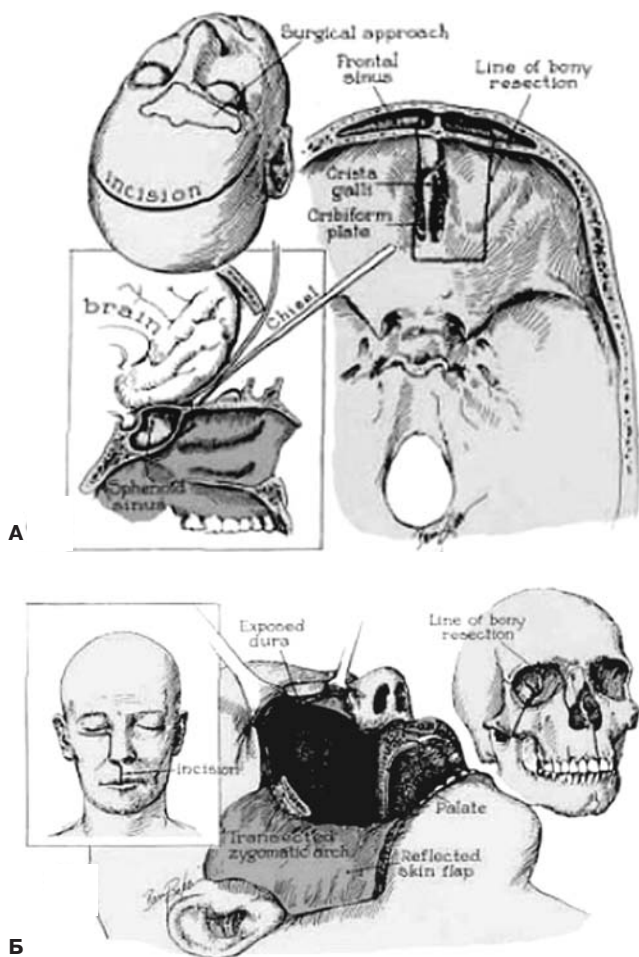
При выполнении таких обширных по объему резекций встает вопрос об использовании надежного пластического материала для закрытия дефектов основания черепа. Следует отметить, что восстановление дефекта твердой мозговой оболочки в данном случае необходимо для профилактики не только базальной ликвореи, но и такого грозного осложнения, как менингоэнцефалит, поскольку изолирует полость черепа от обсемененных патогенной микрофлорой придаточных пазух носа.

В нашем исследовании 17 (63%) больным с интракраниальным распространением опухоли выполнено одномоментное пластическое восстановление дефектов основания черепа. Для этого, а также для закрытия дефектов

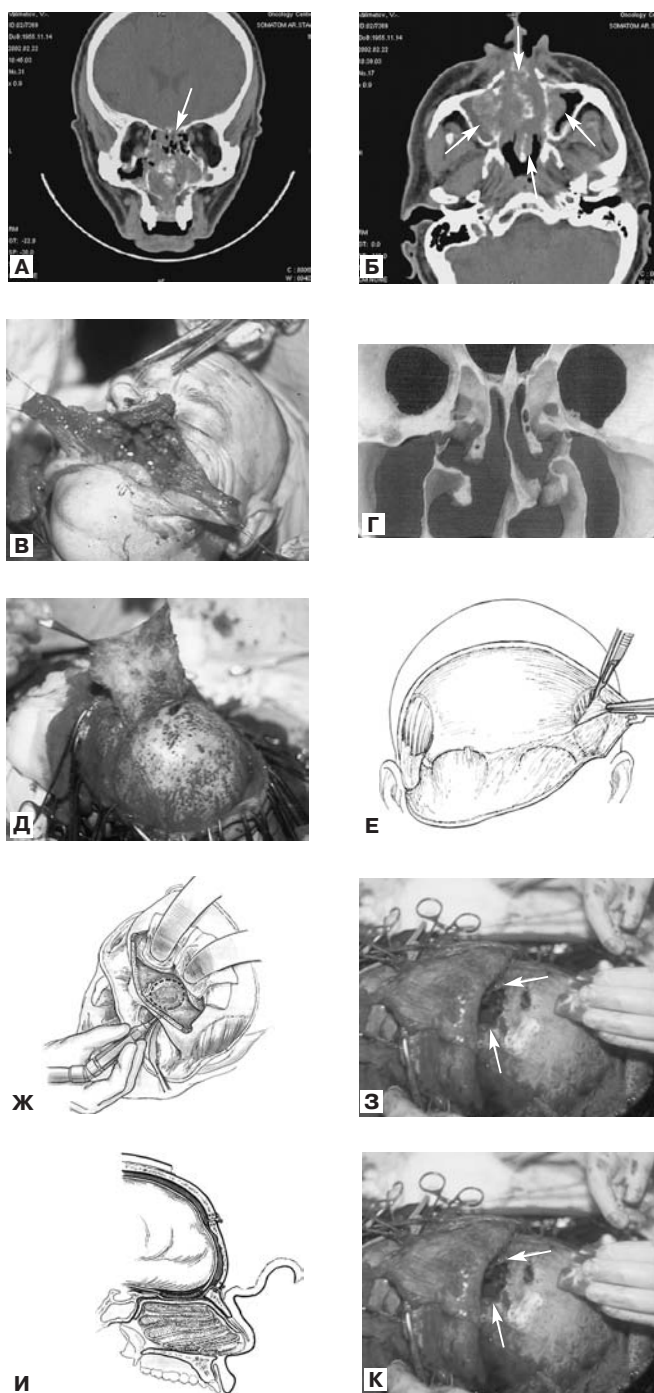
твердой мозговой оболочки предпочтительно использовать перикраниальный надкостничный лоскут. Эта методика применена нами у 7 (41,2%) больных. В остальных случаях при менее обширных дефектах для их закрытия мы использовали височную мышцу (10 больных, 76,9%).

Так, у больного с эстезионеробластомой, поражающей с обеих сторон клетки решетчатого лабиринта, распространяющейся в полость носа, обе верхнечелюстные пазухи, основную пазуху и разрушающей решетчатую пластинку и твердое небо (рис. 8), на первом этапе выполнена резекция обеих верхнечелюстных костей, клеток решетчатого лабиринта и основной пазухи трансфациальным доступом. Вторым этапом мобилизован перикраниальный надкостничный лоскут. Через трансфронтальную краниотомию выполнена резекция решетчатой кости вместе с пораженной решетчатой пластинкой вплоть до *crista galli*. После этого надкостничный лоскут через краниотомное окно подведен к основанию черепа и фиксирован с замещением дефекта.

Несмотря на обширный объем, выполненное в данном случае хирургическое вмешательство является одним из типичных вариантов краниофациальных резекций. Комбинированные дефекты мягких тканей, костей



**Рисунок 7. Типичная краниофациальная резекция [2].**  
**А.** Краниотомный доступ. **Б.** Трансфациальный доступ.



**Рисунок 8. Краниофациальная резекция при распространенной эстезионеробластоме.**

**А.** КТ (коронарная проекция). Распространенная опухоль полости носа, проникающая в полость черепа. **Б.** КТ (аксиальная проекция). То же, что на рис. А. **В.** Объем тканей, удаляемых трансфациальным доступом (внешний вид больного). **Г.** То же, что на рис. В (схема). **Д.** Мобилизованный перикраниальный надкостничный лоскут (внешний вид больного). **Е.** То же, что на рис. Д (схема). **Ж.** Объем тканей, удаляемых через краниотомный доступ (схема). **З.** То же, что на рис. Ж (внешний вид больного). **И.** Завершающий этап операции, тампонада полости носа (схема). **К.** То же, что на рис. И. (внешний вид больного).

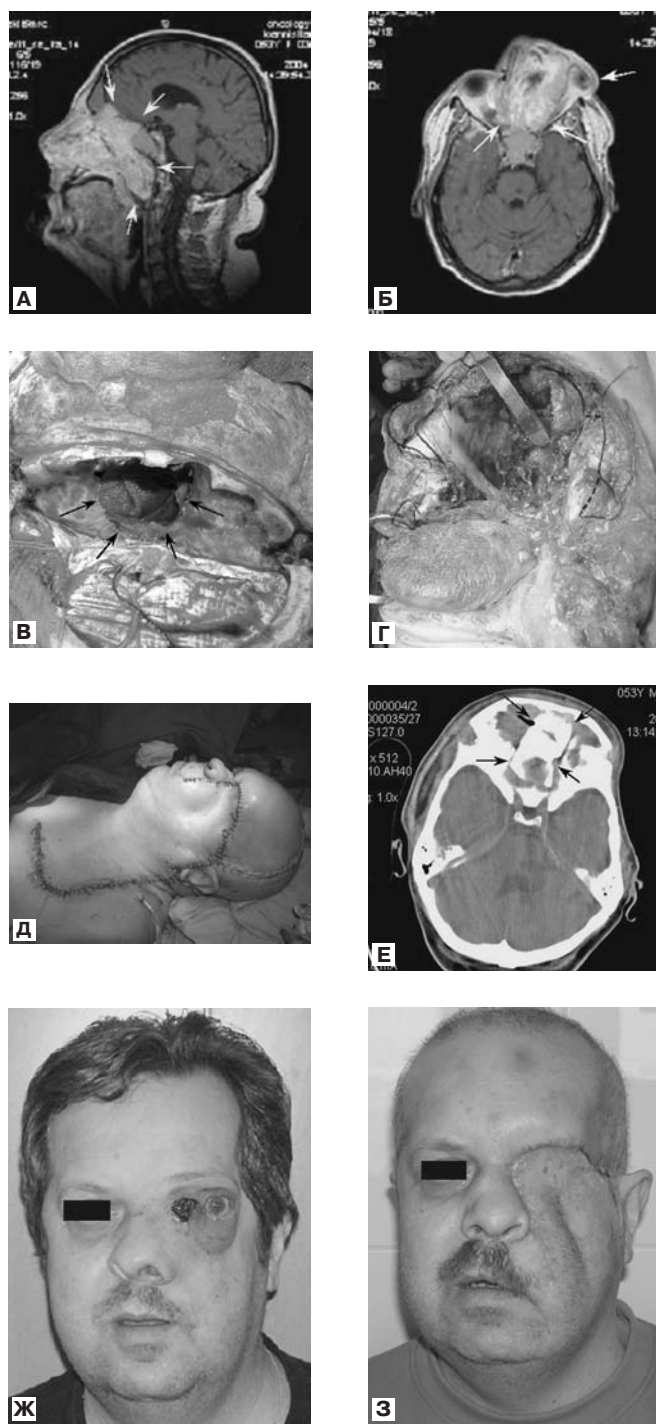
лицевого и мозгового скелета и основания черепа после обширных краниофациальных резекций требуют адекватных реконструктивно-пластических вмешательств.

Рис. 9 иллюстрирует данную клиническую ситуацию. Больному по поводу распространенной эстезио-нейробластомы выполнена краниофациальная резекция, в результате которой образовался комбинированный дефект лицевого скелета и основания черепа. Дефект основания черепа замещен свободным расщепленным костным лоскутом, который со стороны полости носа укрыт височной мышцей, а дефект мягких тканей лица замещен перемещенным фацио-цервико-пекторальным кожно-фасциальным лоскутом. Последний отличается высокой живучестью и по анатомическим характеристикам больше всего подходит для замещения дефектов кожи в области средней зоны лица [3]. Последующее протезирование позволило достигнуть полной функциональной реабилитации.

Не менее трудными в хирургическом отношении являются опухоли, расположенные в проекции задней черепной ямки. Как отмечалось ранее, в основном это костные либо мягкотканые внеорганные опухоли. Основные технические трудности в таких случаях связаны с вовлечением в опухолевый процесс позвоночной артерии и шейных позвонков со сдавлением спинного мозга и каудального отдела продолговатого мозга, содержащего центры, регулирующие жизненно важные функции организма.

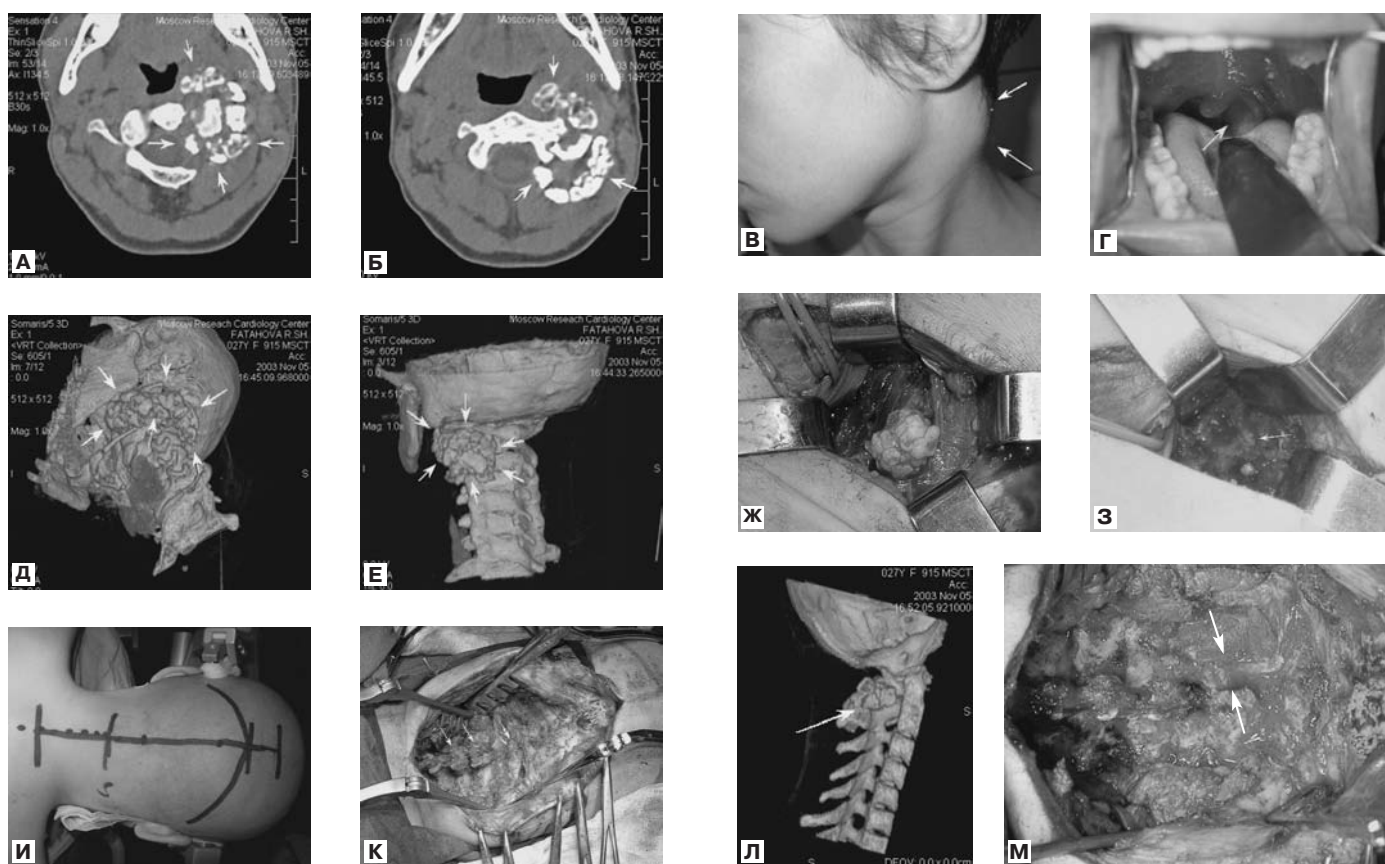
Один из таких примеров представлен на рис. 10. Нами была оперирована больная с остеохондромой, исходящей из позвонка С2 слева и распространяющейся в виде отдельных узлов от основания черепа в области подвисочной ямки до уровня позвонка С3. По данным КТ часть узлов располагалась в позвоночном канале, оттесняя оболочки спинного мозга. По данным селективной ангиографии левая позвоночная артерия на уровне опухоли полностью облитерирована, что дало возможность свободно манипулировать в операционном поле. Первым этапом через наружный шейный доступ выполнено удаление компонента опухоли, расположенного в подвисочной ямке. Вторым этапом произведена гемиламинэктомия С2 слева с ревизией позвоночного канала и профилактической декомпрессией спинного мозга. На заключительном этапе произведен спондилодез позвонков С2—С6. В послеоперационном периоде проводилась наружная шейная фиксация.

Осложнения после операций в области основания черепа развились у 27 (12,8%) больных. Среди них следует отметить менингит (2 случая, 0,9%), парез половины гортани вследствие резекции блуждающего нерва (5 случаев, 2,4%). У 3 (1,4%) больных (в 1 случае после резекции диафрагмального нерва) развилась острая дыхательная недостаточность, потребовавшая экстренной трахеостомии. Различные неврологические нарушения в виде парезов и параличей каудальных черепных нервов (IX—XII пар), а также синдрома Горнера наблюдались у 15 (7,1%) больных, ликворея у 3 (1,4%), острое нарушение мозгового кровообращения у 2 (0,9%). Подобная неврологическая симптоматика чаще всего возникала при удалении вагальных параганглиом (60%). Это связано с близким соседством перечисленных структур с крупными



**Рисунок 9. Вариант реконструктивно-пластического вмешательства после краниофациальной резекции.**

**А.** МРТ (сагитальная проекция). Обширная опухоль полости носа, проникающая в левую орбиту и полость черепа. **Б.** МРТ (аксиальная проекция). То же, что на рис. А. **В.** Границы дефекта основания черепа в области передней черепной ямки. **Г.** Границы дефекта лицевого скелета. **Д.** Дефект тканей лица замещен фацио-цервико-пекторальным кожно-фасциальным лоскутом. **Е.** КТ (аксиальная проекция). Дефект основания черепа замещен расщепленным костным лоскутом. **Ж.** Внешний вид больного до операции. **З.** Внешний вид больного после операции.



**Рисунок 10. Удаление опухоли шейно-затылочной области.**

**А.** КТ (аксиальная проекция). Опухоль позвонка С2, проникающая в позвоночный канал. **Б.** То же, что на рис. А (другой уровень). **В.** Парафарингеальный компонент опухоли (вид снаружи). **Г.** То же, что на рис. В (осмотр полости рта). **Д.** Трехмерная реконструкция, демонстрирующая локализацию опухоли. **Е.** То же, что на рис. Д (другой вид). **Ж.** Мобилизованный парафарингеальный компонент опухоли. **З.** Ложе опухоли — сочленение между позвонками С2 и С3. **И.** Дорсомедианный доступ. **К.** Скелетированные затылочная кость и шейные позвонки. **Л.** Трехмерная реконструкция, демонстрирующая компонент опухоли, расположенный в позвоночном канале. **М.** Гемиламинэктомия позвонка С2.

сосудами в области подвисочной ямки, а также с небольшими размерами этой области и недостаточной визуализацией ее дистальных отделов.

Семьдесят (41,7%) больных злокачественными новообразованиями с поражением основания черепа живы более 5 лет после проведенного лечения. У 27 (8,4%) больных возник рецидив, в основном после нерадикально выполненных операций. У 6 (1,9%) больных одновременно появились регионарные или отдаленные метастазы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выработка плана лечения больных с опухолевым поражением основания черепа требует индивидуального комплексного подхода. При злокачественных опухолях на первом этапе предпочтительно проводить химиолучевую терапию с промежуточной оценкой клинического эффекта, т. к. у части больных с местнораспространенными опухолями основания черепа возможно консервативное лечение. Планирование объема хирургического вмешательства невозможно без оценки распространенности опухоли

и ее взаимоотношения с окружающими анатомическими образованиями по данным КТ и МРТ. Хирургические вмешательства при резистентных распространенных, рецидивных или остаточных опухолях основания черепа являются единственным радикальным методом лечения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Сгвижков А. М. Хирургические аспекты лечения распространенных злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1997. — С. 35—37.
2. Donald P. J. Surgery of the Skull Base. — 1st ed. — Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998. — P. 639.
3. Matias C., Carlos C., Julio A. et al. Repair of large orbito-cutaneous defects by combining two classical flaps // J. Craniomaxillofac. Surg. — 2004. — Vol. 32, N 1. — P. 21—27.
4. Shah J. Head & Neck, Surgery & Oncology. — 3rd ed. — Edinburgh: Mosby, 2003. — P. 732.
5. Shah J., Narayan S., Joseph G. Craniofacial resections for tumors involving the base of the skull // Am. J. Surg. — 1987. — Vol. 154, N 4. — P. 352—358.

Поступила 27.10.2004

*A. M. Mudunov*

**PROBLEMS OF THE DIAGNOSIS AND TREATMENT IN TUMORS OF  
SKULL BASE AND SUBTEMPORAL FOSSA**

*Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, Moscow*

The purpose of this study was to analyze diagnosis and treatment options with assessment whether extended and combined interventions are reasonable in patients with skull base tumors. A total of 320 patients with skull base and subtemporal fossa tumors were enrolled including 146 (45.6%) cases with paranasal sinus and nasal cavity lesions, 167 (52.2%) cases with tumors of subtemporal fossa and 7 (2.2%) cases with orbital tumors. Cancer was discovered in 168 (52.5%) patients. Most common cancer types were squamous-cell carcinoma and adenocystic carcinoma of paranasal sinus and nasal cavity (92 (54.8%) patients) and sarcoma of facial skeleton and skull base (60 (35.7%) patients). One hundred and forty three (44.7%) patients had benign tumors, most of them (105; 73.4%) were extraorganic neoplasms of subtemporal fossa (schwannoma, neurinoma, paraganglyoma etc.). Fifty four (32.1%) patients with advanced cancer underwent chemoradiotherapy as first-stage treatment. Complete response was reported in 20% of the cases. At the first treatment stage 92 (54.8%) patients received radiotherapy alone at a total tumor dose 50 Gy. Complete response was detected in 3.3%. Surgery was given to 211 (66%) patients including 71 (33.6%) patients undergoing extended or combined procedures with resection and single-step reconstruction of soft-tissue, facial or skull base bone defects (the latter in 17 (24%) cases). Disease recurrence was discovered in 27 (8.4%), simultaneous regional and distant metastases in 6 (1.9%) patients. Seventy (41.7%) patients with skull base cancer are alive for more than 5 years after treatment.

Planning extent of surgical intervention in skull base tumors is not possible without CT or MRI assessment of disease advance. Surgery is the only radical treatment modality in skull base tumors refractory to chemo- and radiotherapy.

**Key words:** tumors of skull base, surgical treatment, chemoradiotherapy.

---

Т. Г. Николаева, Я. В. Добрынин

## ПЛОИДНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК — ВАЖНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЧЕЛОВЕКА (СОБСТВЕННЫЕ И ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ)

НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Проведен анализ результатов лечения 654 больных раком молочной железы, гортани, слизистой оболочки полости рта, легкого, прямой и ободочной кишки. Установлено, что среди опухолей гортани, слизистой оболочки полости рта, прямой и ободочной кишки преобладали диплоидные, а среди опухолей молочной железы и легкого — анеуплоидные опухоли. По мере прогрессирования заболевания количество анеуплоидных опухолей нарастало. Диплоидные опухоли характеризовались более благоприятным клиническим течением: при них реже и позже наблюдались рецидивы и метастазы, была выше выживаемость и дольше продолжительность жизни больных. Анеуплоидные опухоли протекали более агрессивно: при них чаще и раньше возникало прогрессирование, а выживаемость была ниже. Наиболее неблагоприятное течение отмечено при раке гортани, слизистой оболочки полости рта, легкого, прямой и ободочной кишки, характеризующихся тетраплоидией. Различия отдельных параметров клинического течения диплоидных и анеуплоидных опухолей были статистически значимыми, что указывает на высокую прогностическую ценность этого фактора прогноза. Пloidность опухолевых клеток коррелировала со степенью дифференцировки опухолей. Этот показатель может быть использован также для оценки индивидуальной чувствительности к химио- или лучевой терапии.

Таким образом, ploидность опухолевых клеток позволяет с высокой достоверностью ( $p < 0,05$ ) предсказать клиническое течение рака молочной железы, гортани, слизистой оболочки полости рта, легкого, прямой и ободочной кишки, а также эффективность пред- и послеоперационной химио- и лучевой терапии.

**Ключевые слова:** ploидность, прогностическая ценность, рак.

Достижения молекулярной биологии существенно расширили наши представления о злокачественной трансформации клеток, поддержании злокачественного фенотипа и механизмах метастазирования. Это позволило выявить ряд новых молекулярных маркеров, которые сейчас активно изучаются в качестве прогностических факторов. Привлекают внимание исследования маркеров пролиферации, дифференцировки и изменений генома опухолевых клеток, поскольку показано, что они коррелируют с биологическими характеристиками опухолей [79].

Методом цитофлюориметрии изучено и затем проанализировано содержание ДНК в опухолевых клетках при раке молочной железы (РМЖ), гортани (РГ), слизистой оболочки полости рта (РСОПР), легкого (РЛ), прямой и ободочной кишки (РПОК). Полученные данные сравнены с морфологическими характеристиками опухолей и данными о течении заболевания. Цель этого исследования — оценка прогностической значимости ploидности опухолевых клеток при перечисленных выше опухолях.

Ploidность опухолевых клеток определяли на проточном цитометре «СР-22». Образцы окрашивали смесью этидиум-бромид и митрамицина (1:1) [6].

При РМЖ (280 случаев) анеуплоидными оказались 69,0% опухолей, при РГ и РСОПР (206 случаев) — 39,4%, при РЛ (96 случаев) — 80,4%, при РПОК (72 случая) — 41,7%. Анеуплоидия чаще всего отмечалась при РЛ, реже всего — при РГ и РСОПР. По данным разных авторов, при РМЖ частота анеуплоидии составляет 32—92% [3; 47; 52; 71; 75; 77; 82; 84; 86; 90; 91], при РГ и РСОПР — 19—86% [17; 38; 43; 49; 50; 96], при РЛ — 45—85% [45; 66; 94], при РПОК — 46—89% [5; 37]. По нашим данным, частота анеуплоидии при разных опухолях варьирует довольно широко (39—80%). По данным литературы, разброс еще шире — 19—92%.

Отмеченные расхождения, вероятно, связаны с отсутствием унифицированной методики приготовления материала [18; 62; 80; 85], различной разрешающей способностью проточных цитометров, а также с разными способами математической обработки и стандартизации данных [16; 28; 84]. Кроме того, разную частоту анеуплоидии исследователи объясняют разными клини-

ческой стадией, степенью дифференцировки и возрастом больных [4; 70]. Возможно, расхождения обусловлены также особенностями больных, включаемых в исследования. Из анализа литературы следует, что особенно значительные расхождения наблюдаются при определении пролиферирующих клеток. По данным Французской ассоциации цитометрии, проанализировавшей качество количественных исследований ДНК в 32 лабораториях, возможна унификация математической обработки их результатов при использовании тестирующих программ [28]. Важность корректировки программ для обработки результатов ДНК-цитометрии показана на примере 961 большой РМЖ (данные получены из нескольких лабораторий) [16].

Для обработки ДНК-цитометрических данных мы применили программу «VARX2PC», созданную в лаборатории фармакоцитокинетики ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН для математического анализа ДНК-цитогрaмм, полученных на проточном цитометре «ICP-22» [6]. Разработанный метод использован нами при изучении образцов опухолей, полученных у 654 больных, находившихся на лечении в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Мы использовали свежемороженые образцы опухолей, полученные во время хирургического вмешательства [6]. Это позволило накопить однородный материал и получить ДНК-гистограммы хорошего качества, с низким коэффициентом вариации (не более 3—7%). По данным литературы, коэффициент вариации в большинстве случаев превышает 5% и лишь изредка составляет около 3% [49; 61]. Обработка материала одним человеком и строгое соблюдение всех требований методики дали нам возможность получить сравнимые результаты.

Исследование содержания ДНК можно выполнять и на архивном, залитом в парафин, материале [48; 65; 71; 72; 76]. Однако использование свежего или свежемороженого операционного материала повышает точность выявления анеуплоидных клонов, что подтверждают данные литературы [71; 72; 83].

Анеуплоидия не выявляется при анализе образцов нормального эпителия полости рта, молочной железы, толстой кишки и эндометрия. При злокачественных новообразованиях частота анеуплоидии зависит от вида опухоли. Она особенно высока при инвазивном протоковом РМЖ (61,1%), РПОК (60,0%) и раке дна полости рта (45,5%). Низкая частота анеуплоидных опухолей отмечается при плоскоклеточном раке языка (29,6%) [4]. Наши данные и данные литературы свидетельствуют о том, что частота анеуплоидии специфична для каждой из опухолей. Однако, почему новообразования различаются по содержанию ДНК, пока не известно.

Зависимости между частотой анеуплоидии и развитием органа или ткани из какого-либо зародышевого листка не отмечено. Так, среди новообразований эктодермального происхождения встречаются опухоли как с низкой (плоскоклеточный рак языка), так и с высокой частотой анеуплоидии (РМЖ). Аналогичная ситуация наблюдается и при новообразованиях энтодермального происхождения. Частота анеуплоидии при РПОК — 51,9%, при раке желудка — 55—75%, в то время как при папиллярном раке щитовидной железы преобладают диплоидные опухоли (78—88%). Новообразования репродуктивных орга-

нов, имеющих мезодермальное происхождение, также неоднородны по частоте анеуплоидии. Если эндометриодная аденокарцинома тела матки, в основном, диплоидная, то рак шейки матки и влагалища оказывается анеуплоидным в 68—73% случаев [56; 97].

Не отмечено прямой зависимости между частотой анеуплоидии и интенсивностью пролиферации. Частота анеуплоидии может быть высокой при опухолях (например, РПОК и РМЖ), развивающихся в органах с относительно низким уровнем пролиферации, и низкой при опухолях (например, плоскоклеточный рак языка), развивающихся в органах с высоким пролиферативным потенциалом [4]. Вероятнее всего, частота анеуплоидии связана с количеством патологических митозов, приводящих к неравномерному распределению хромосом между делящимися клетками (асимметрический и трехполюсный митозы, отставание хромосом и их фрагментов в ана- и телофазе, мосты и др.).

Анеуплоидия связана с изменением содержания ДНК в клетках и сопряжена с изменениями в их геноме, в первую очередь, в наборе и структуре хромосом. Опухолевые клетки несут многочисленные мутации, которые касаются прежде всего генов, регулирующих пролиферацию и апоптоз. Мутации нередко приводят к значительному изменению количества ДНК, регистрируемому проточной цитометрией. Связь геномных перестроек со злокачественным ростом обсуждается не одно десятилетие. Изменения в геноме, несомненно, определяют биологическое поведение опухоли. Параллельное изучение ДНК в клетках солидных опухолей двумя методами — с помощью проточной цитометрии и цитогенетических исследований — выявило совпадение оценки пloidности в 84% случаев. При этом отмечена корреляция между числом хромосом и индексом пloidности. При диплоидном РМЖ выявлена корреляция между числом копий 17-й хромосомы, степенью клеточной атипии и метастазами в лимфатических узлах. Показано, что индекс пloidности отражает прирост числа или утрату хромосом при РГ и РСОР, а анеуплоидия коррелирует с агрессивностью поведения опухоли [32; 78].

Обнаружено, что при РГ и РСОР индекс пloidности в первичных опухолях ниже, чем в рецидивных. Авторы считают, что это отражает биологию данных новообразований. Прирост или утрата хромосом связаны с изменением количественного содержания ДНК в клетках плоскоклеточного РГ и РСОР. Последнее рассматривают как механизм развития анеуплоидных опухолевых клонов из диплоидных клеток [50]. Недавние исследования подтвердили влияние мутаций на сегрегацию хромосом и, следовательно, анеуплоидию при злокачественных опухолях у человека [30].

В соответствии с современными представлениями пloidность опухолевых клеток следует рассматривать как интегральный показатель поведения (способность к инвазивному росту, метастазированию) опухоли. Полученные в результате наших исследований данные подтверждают прогностическое значение пloidности при новообразованиях.

Для ряда солидных опухолей (тела матки, яичников, молочной и предстательной желез и др.) отмечена статистически значимая корреляция между увеличением

содержания ДНК и ухудшением прогноза [3; 8—10; 19; 54; 78]. Согласно нашим данным, увеличение ploидности (гиперploидия) при РМЖ, РГ, РСОРП, РЛ и РПОК коррелирует с нарастанием агрессивности опухоли. При гиперploидных (гипердиплоидных, тетраploидных) опухолях чаще и раньше возникают рецидивы и метастазы, чем при диплоидных. Частота прогрессирования при анеуплоидном (гипердиплоидном и многоклоновом) РМЖ была в 1,5—2 раза выше, чем при диплоидном и тетраploидном, а безрецидивный период — в 2—2,5 раза короче.

При РГ и РСОРП всех стадий преобладали диплоидные опухоли. Рецидивы и метастазы при них возникали редко и в поздние сроки (более чем через 24 мес). Напротив, при анеуплоидном РГ и РСОРП даже II стадии наблюдались ранние рецидивы и регионарные метастазы (через 6—12 мес). По нашим данным, при анеуплоидном РГ и РСОРП риск прогрессирования в 3 раза выше, чем при диплоидном. Повышение риска прогрессирования касается и опухолей ранних стадий.

Риск прогрессирования анеуплоидного РЛ зависел от стадии. При I стадии он составлял 28,5%, при III стадии — 72,4%. При аденокарциноме легкого даже без регионарных метастазов прогрессирование отмечалось в 71,5% случаев.

Диплоидные опухоли преобладали при РПОК всех стадий. Прогрессирование наблюдалось у 22,8% больных с диплоидными новообразованиями и у 48,1% больных с анеуплоидными. Частота отдаленных метастазов при анеуплоидных опухолях была в 2 раза выше, чем при диплоидных. Частота рецидивов была примерно одинаковой.

По нашим наблюдениям, частота тетраploидных опухолей составляла 24—25% при РМЖ и РЛ, 37% при РГ и РСОРП, 50% при РПОК. Наибольшее число рецидивов и регионарных метастазов (60%) выявлено среди больных тетраploидным РГ и РСОРП. Тетраploидия в 4 раза увеличивала риск гибели больных по сравнению с диплоидией. При РПОК частота прогрессирования при тетраploидных опухолях была несколько ниже — 46,7% (все опухоли с инвазивным ростом были тетраploидными), при РЛ — 23,5%.

Тетраploидный РМЖ отличался меньшей агрессивностью и более благоприятным прогнозом, чем тетраploидный РГ, РСОРП, РПОК и РЛ. Частота рецидивов и метастазов при тетраploидном РМЖ не отличалась от таковых при диплоидном РМЖ. Отмечено, что тетраploидный РМЖ характеризовался наиболее длительным безрецидивным периодом и высокой общей выживаемостью среди анеуплоидных опухолей.

Увеличение риска прогрессирования и гибели больных тетраploидными опухолями отмечают и другие авторы [4; 55]. По нашим данным, при РПОК по мере прогрессирования заболевания происходило нарастание тетраploидных опухолей, что достоверно коррелировало с поражением регионарных лимфатических узлов. При IIIA стадии было 38,5%, а при IIIB — 63,6% тетраploидных опухолей. При РПОК IV стадии все опухоли с местным инвазивным ростом были тетраploидными. Последние характеризовались более агрессивным течением, выраженной потенцией к местному инфильтрирующему росту и ранними регионарными метастазами.

Однако тетраploидия может сочетаться с благоприятными морфологическими факторами прогноза. Так, отмечена обратная корреляция между частотой тетраploидии и степенью злокачественности РМЖ: при низкой степени злокачественности (I степень) наблюдалось 60,0% тетраploидных опухолей, при умеренной (II степень) — 30,0%, при высокой (III степень) — 0%. Аналогичная тенденция отмечена в отношении РПОК с разной распространенностью по Дьюксу: при стадии A тетраploидия наблюдалась в 50,5% случаев, при стадии B — в 33,3%, при стадии C — в 12,5% ( $p < 0,05$ ) [4]. Некоторые авторы отмечают более благоприятный прогноз при тетраploидном РМЖ и РПОК по сравнению с гипердиплоидными опухолями данной локализации [40; 54].

Частота прогрессирования при гипердиплоидном и многоклоновом РМЖ была в 1,5—2 раза выше, чем при диплоидном и тетраploидном. Безрецидивный период при гипердиплоидном и многоклоновом РМЖ был в 2—2,5 раза меньше, а продолжительность жизни больных — в 1,5—2 раза короче.

Частота прогрессирования и смерти больных анеуплоидным РГ и РСОРП III—IV стадий была в 2—3 раза выше аналогичных показателей у больных диплоидными опухолями данной локализации.

Частота анеуплоидии при РЛ не находилась в прямой зависимости от стадии заболевания. Однако при анеуплоидном плоскоклеточном РЛ поздних стадий частота прогрессирования была в 2,5 раза выше, чем при аналогичных опухолях ранних стадий. При аденокарциноме легкого отмечена высокая частота прогрессирования анеуплоидных опухолей даже ранних стадий.

Частота прогрессирования анеуплоидного РПОК была в 2 раза выше, чем диплоидного.

Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что диплоидный РМЖ, РГ, РСОРП, РЛ и РПОК характеризуется более благоприятным прогнозом, чем анеуплоидные опухоли той же локализации [19; 23; 27; 46; 50; 54; 60; 69; 74; 95].

В литературе нет единого мнения о прогностической значимости ploидности при злокачественных новообразованиях. Большинство авторов полагают, что содержание ДНК в опухолевых клетках является единственным достоверным фактором, позволяющим судить о прогнозе прогрессирования и летального исхода при РМЖ, РГ, РСОРП, РЛ и РПОК [2; 6; 25; 55; 57]. Однако имеются сообщения, не подтверждающие мнение о высокой прогностической значимости ploидности при раке языка. Не обнаружены различия в выживаемости в течение 2,4 года между больными диплоидным и анеуплоидным плоскоклеточным раком языка. При этом отмечено, что в группе умерших в течение 2,5 года после операции индекс ДНК был достоверно выше, чем в группе переживших этот срок. В 3 случаях, когда индекс ДНК превышал тетраploидный, отмечались высокая степень злокачественности и ранняя гибель больных [4]. Не подтверждена прогностическая значимость ploидности и содержания клеток в S-фазе клеточного цикла при РМЖ IIА стадии [64; 88]. То же можно сказать и о прогностической значимости ploидности и некоторых других маркеров при немелкоклеточном РЛ [79].

В литературе встречаются данные о том, что повышение индекса ДНК связано с неблагоприятным прогнозом при раке тела матки и РМЖ [1; 9; 67].

Нами выявлены многокლოновые новообразования, содержащие несколько клонов (популяций) опухолевых клеток, различающихся по индексу ДНК. Доля таких опухолей составила 8,8% при РМЖ, 2,5% при РГ и РСОРП, 1% при РЛ и 5% при РПОК. Принято считать, что многоклоновость сочетается с неблагоприятными клинико-морфологическими прогностическими факторами. Многоклоновые РМЖ, РГ, РСОРП, РЛ и РПОК характеризовались агрессивным течением, а больные редко переживали 2 года. В литературе встречаются единичные наблюдения, подтверждающие наши данные [4; 8; 29].

При исследовании материала, взятого из соседних с опухолью участков, не имевших видимых изменений, наряду с нормальными диплоидными клетками нами обнаружены клоны анеуплоидных клеток, сходных с клонами в опухолевых образцах. Анеуплоидные клетки в макроскопически не измененных тканях, полученных из органов с опухолевой патологией, выявлены и другими авторами [76; 92]. Можно думать, что появление этих аномальных клеток обусловлено микроинвазией или микрометастазированием злокачественной опухоли. Вероятно, именно они могут быть причиной рецидивов.

В клинической практике для прогнозирования течения злокачественных опухолей давно и небезуспешно применяют такие морфологические критерии, как гистологический тип и степень злокачественности (дифференцировки). При менее дифференцированных опухолях прогноз, как правило, бывает хуже. Мы сопоставили морфологические критерии прогноза и плоидность. Оказалось, что низкодифференцированные РМЖ, РГ, РСОРП и РПОК чаще были анеуплоидными, чем умереннодифференцированные. Кроме того, при анеуплоидии, даже в сочетании с умеренной или низкой степенью дифференцировки, прогрессирование возникало чаще, чем при морфологически неблагоприятных формах диплоидных опухолей. Имеются сведения о том, что частота анеуплоидии повышается по мере увеличения степени злокачественности инвазивного протокового РМЖ, РПОК и рака тела матки [4; 9].

Таким образом, по нашим данным, прогноз прогрессирования РМЖ, РГ, РСОРП, РЛ и РПОК, составленный на основании плоидности опухолевых клеток, не только совпадал с прогнозом, сделанным на основании классических морфологических факторов прогноза, но и превосходил последний по точности и достоверности. Эти данные позволяют ставить вопрос о правомерности популяционной классификации новообразований, дающей возможность более точно прогнозировать развитие опухолевого процесса.

Сопоставление плоидности при РМЖ с наличием в опухоли рецепторов стероидных гормонов показало, что анеуплоидный РМЖ, как правило, был рецептороотрицательным и имел неблагоприятный прогноз. Данные литературы о связи плоидности опухолевых клеток с наличием в них рецепторов стероидных гормонов противоречивы. Согласно некоторым публикациям, для анеуплоидных опухолей более характерно отсутствие рецепторов прогестерона [29]. По другим сведениям, плоид-

ность коррелирует с содержанием рецепторов эстрогенов [12]. Некоторые авторы отмечают благоприятный прогноз диплоидного рецептороотрицательного РМЖ [8; 29]. Другие исследователи продемонстрировали гетерогенное распределение рецепторов эстрогенов и прогестерона в РМЖ и связали его с утратой диплоидного статуса опухолевых клеток [62]. При анеуплоидном РМЖ содержание рецепторов стероидных гормонов было статистически достоверно ниже (45%), чем при диплоидном и тетраплоидном (76 и 79% соответственно). Отмечена более высокая эффективность гормонотерапии при тетраплоидных опухолях по сравнению с другими анеуплоидными новообразованиями. По нашим наблюдениям, наиболее неблагоприятным был прогноз при анеуплоидном рецептороотрицательном РМЖ (данные 5-летнего наблюдения). Частота прогрессирования при анеуплоидном рецептороотрицательном РМЖ составила 63,3%, при анеуплоидном рецептороположительном РМЖ — 36,8% ( $p < 0,05$ ) [7].

Нами отмечено, что динамика изменения доли ДНК-синтезирующих диплоидных опухолевых клеток связана с эффективностью проводимой химиотерапии. Медикаментозное лечение, сопровождающееся снижением доли клеток в S-фазе клеточного цикла, вдвое увеличивало безрецидивный период и продолжительность жизни оперированных больных РМЖ.

По нашим данным, статистически достоверно различалась общая выживаемость больных с диплоидными и анеуплоидными опухолями (выживаемость определяли по методу Мантеля—Ханзеля). Пятилетняя выживаемость при диплоидном РМЖ, РГ и РСОРП, РЛ, РПОК составила 73,2, 92,9, 74,5 и 70,0%, анеуплоидном РМЖ, РГ и РСОРП, РЛ, РПОК — 44,9, 24,0, 45,6 и 53,0%. Десятилетняя выживаемость при диплоидном РМЖ, РГ и РСОРП, РПОК была 63,4, 74,7 и 59,0%, при анеуплоидных новообразованиях этой локализации — 38,2, 8,0 и 28,0% соответственно. Различия 5- и 10-летней выживаемости были статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). Продолжительность жизни больных анеуплоидным РМЖ, РЛ и РПОК была в 2 раза, а больных анеуплоидным РГ и РСОРП — в 4 раза короче, чем у больных с диплоидными опухолями.

Плоидность опухолевых клеток коррелировала с классическими клинико-морфологическими факторами прогноза при изученных новообразованиях. Доля анеуплоидных опухолей и индекс плоидности нарастали по мере прогрессирования заболевания. Выраженная анеуплоидия сочеталась с более высокой частотой рецидивов и регионарных метастазов и более ранними летальными исходами. При умеренно- и низкодифференцированных опухолях прогрессирование развивалось чаще, чем при диплоидных.

Полученные нами данные о выживаемости больных РМЖ согласуются с данными литературы [3; 8; 11; 21; 38; 68; 73; 90]. То же можно сказать о больных РГ и РСОРП [19; 42; 43; 49; 50; 57; 100], больных РЛ [15; 31; 45; 51; 58; 59; 65; 81; 94; 99] и о больных РПОК [89; 98].

В литературе имеются сведения о связи плоидности и чувствительности к различным методам лечения (химиотерапия, лучевая терапия или их комбинация). По нашим данным, больные диплоидными РМЖ, РГ и РСОРП, РЛ, РПОК, подвергнутые только хирургическому лечению,

имели более длительный безрецидивный период и более высокую 5- и 10-летнюю выживаемость по сравнению с больными анеуплоидными опухолями данной локализации. Сходные данные были получены при анализе результатов лечения 200 больных, наблюдавшихся в течение 2 лет [33].

Полагают, что высокий индекс ploидности коррелирует с чувствительностью к химиотерапии [33; 44]. Отмечено, что химиотерапия более эффективна при анеуплоидных опухолях [14; 39]. Анеуплоидия с низким индексом ДНК характеризовалась более высокой чувствительностью к химиотерапии, чем анеуплоидия с высоким индексом ДНК.

По нашим наблюдениям, 5-летняя выживаемость больных анеуплоидным РМЖ, РГ и РСОРП, которым проведена химиотерапия с последующей операцией, была хуже таковой при диплоидных новообразованиях (41,7% по сравнению со 100%,  $p < 0,05$ ). Выживаемость больных анеуплоидными опухолями, перенесших операцию с последующей лучевой терапией, была хуже таковой больных диплоидными опухолями.

Наши проспективные исследования, в которые включены больные РМЖ, РГ и РСОРП, РЛ, РПОК, подвергнутые комбинированному лечению (пред- и послеоперационная химиотерапия, послеоперационная лучевая терапия), выявили статистически достоверные различия в 5- и порой даже 10-летней выживаемости между больными диплоидными и анеуплоидными новообразованиями. Тем не менее ряд исследователей не обнаружили различий в 5-летней выживаемости больных РГ и РСОРП III—IV стадий, перенесших лучевую терапию, а также корреляции между ploидностью, долей клеток в S-фазе клеточного цикла и выживаемостью больных РГ и РСОРП, подвергнутых химио- и лучевой терапии [95; 97]. Не подтверждена гипотеза о том, что рецидивы РГ после лучевой терапии характеризуются анеуплоидией [87].

На основании полученных нами данных не представлялось возможным дать оценку химио- и лучевой терапии диплоидных и анеуплоидных РМЖ, РГ и РСОРП, РЛ, РПОК. Однако можно отметить, что послеоперационная лучевая терапия, в основном направленная на предупреждение рецидивов и регионарных метастазов, существенно не улучшала прогноз при анеуплоидных новообразованиях. Очевидно, что изучение сравнительной чувствительности диплоидных и анеуплоидных опухолей к разным методам лечения требует дальнейшего изучения.

Многие авторы считают ploидность опухолевых клеток независимым прогностическим признаком [3; 4; 8; 11; 19; 21; 24; 26; 35; 48; 49; 50; 59; 60; 93]. Однако, по мнению некоторых исследователей, прогностическое значение ploидности опухолевых клеток вторично и отражает лишь воздействие внешних по отношению к опухоли факторов [19; 22; 75].

Несмотря на признанную многими авторами прогностическую значимость ploидности при многих новообразованиях, ее место среди других объективных прогностических факторов оценивается неоднозначно.

По итогам проведенного нами многофакторного анализа (по методу Байеса—Кокса) ploидность оказалась независимым значимым фактором прогноза течения заболевания наряду с общепризнанными клиническими

факторами. Так, при РМЖ ploидность заняла второе место по информативности после стадии заболевания, при РПОК, РГ и РСОРП — первое. Анализ клинических факторов прогноза течения диплоидных и анеуплоидных опухолей показал, что для благоприятного прогноза первых важно позднее появление рецидива, для благоприятного прогноза вторых — ранняя стадия опухоли.

Прогностическая значимость ploидности при РМЖ подтверждена исследованиями других авторов [1; 11; 13; 20; 35; 36; 41; 46; 68; 73; 90]. То же можно сказать о РГ и РСОРП [20; 49; 99] и РЛ [15; 65; 94].

Анализ результатов лечения 654 больных РМЖ, РГ и РСОРП, РЛ, РПОК и литературные данные свидетельствуют о высокой прогностической значимости ploидности опухолевых клеток. Ploидность опухолевых клеток занимает лидирующее положение среди клинических и лабораторных факторов прогноза при злокачественных новообразованиях [24; 49; 60; 65; 75; 81]. Показано, что анеуплоидия с высокой вероятностью сопровождается более ранним и частым прогрессированием и существенно сокращает продолжительность жизни больных [24; 49]. Наиболее прогностически неблагоприятными формами анеуплоидии являются многоклоновые опухоли. Определение прогноза с помощью ДНК-цитометрии позволяет формировать группы высокого риска прогрессирования злокачественных опухолей с целью интенсификации специфической противоопухолевой терапии [14; 33; 74] и планировать менее обширные хирургические вмешательства при диплоидных опухолях. ДНК-цитометрия позволяет также судить о молекулярно-генетических процессах, лежащих в основе биологических особенностей опухолей. Таким образом, содержание ДНК в опухолевых клетках — одно из звеньев, связывающих лабораторные и клинические исследования в онкологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдылгаев Д. К. Редкие формы рака молочной железы (диагностика, клиническое течение, лечение и прогноз): Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2002. — 40 с.
2. Алферов В. С., Ахунзов А. А., Павловская А. И. и др. Морфологические особенности плоскоклеточного рака гортани // Вестн. оторинолар. — 1995. — №6. — С. 27—31.
3. Богатырев В. Н., Портной С. М., Лактионов К. П. и др. Протоочная цитометрия при раке молочной железы T1—2N0M0. Анализ 10-летних наблюдений // Матер. I съезда онкологов стран СНГ, г. Москва, 1996 г. — С. 482—483.
4. Бычкова Н. В., Мешкова И. Е., Пожариский К. М. Сравнительное исследование ploидности и пролиферативной активности клеток злокачественных эпителиальных новообразований различного происхождения (протоочно-цитометрический анализ) // Вопр. онкол. — 1998. — Т. 44, №1. — С. 54—59.
5. Бычкова Н. В., Пожариский К. М. Анеуплоидия и пролиферативная активность рака толстой кишки // Вопр. онкол. — 1996. — Т. 42, №2. — С. 57—62.
6. Добрынин Я. В., Николаева Т. Г., Летягин В. П. и др. Ploидность ДНК опухолевых клеток в прогнозировании течения злокачественных новообразований // Вестн. РАМН. — 1995. — №4. — С. 45—50.
7. Заурбекова З. И., Богатырев В. Н., Летягин В. П. Морфометрические и клинические параметры клеток опухоли как показатели оценки уровня рецепторов гормонов и прогноза рака молочной железы (РМЖ) // Матер. II конгресса онкологов закавказских государств, г. Баку, 2001 г. — С. 166.

8. Зубрихина Г. Н., Кузьмина Э. В., Бассальк А. С. и др. Изучение содержания ДНК методом проточной цитометрии и рецепторов стероидных гормонов при раке молочной железы // *Вопр. онкол.* — 1989. — Т. 35, №10. — С. 1179—1186.
9. Нечушкина В. М. Клиническая оценка параметров ДНК-проточной цитометрии при раке тела матки: Дис... канд. мед. наук. — М., 2002. — 176 с.
10. Паниченко И. В., Богатырев В. Н., Жордания К. И. и др. Значение определения количественных параметров клеток опухоли у больных пограничными опухолями яичников // *Матер. II конгресса онкологов закавказских государств, г. Баку, 2001 г.* — С. 141.
11. Alanen R. F., Lintu M., Joensuu H. Image cytometry of the breast carcinomas that are DNA diploid by flow cytometry: Time to revise the concept of DNA diploidy? // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* — 1998. — Vol. 20, N 3. — P. 178—186.
12. Al-Alwan N. DNA proliferative index as a marker in Iraqi aneuploid mammary carcinoma // *East Mediterr. Helth. J.* — 2000. — Vol. 6, N 5—6. — P. 1062—1072.
13. Andre S., Fonseca I., Pinto A. E. et al. Male breast cancer — reappraisal of clinical and biologic indicators of prognosis // *Acta Oncol.* — 2001. — Vol. 40, N 4. — P. 472—478.
14. Arai Y., Tsukuda M., Ito K. et al. Analysis of DNA ploidy using fresh frozen tissue of head and neck squamous cell carcinomas // *Auris Nasus Larynx.* — 1997. — Vol. 24, N 2. — P. 193—198.
15. Asamura H., Ando M., Matsuno Y. et al. Histopathologic prognostic factors in resected adenocarcinomas: is nucleolar DNA content prognostic? // *Chest.* — 1999. — Vol. 115, N 4. — P. 1018—1024.
16. Bagwell C., Clark G., Spyrtos F. et al. Optimizing flow cytometric DNA ploidy and S-phase fraction as independent prognostic markers for node negative breast cancer specimens // *Cytometry.* — 2001. — Vol. 46, N 3. — P. 121—135.
17. Balzara B. R., Borges A., Pandhan S. et al. Flow cytometric DNA analysis of squamous cell carcinomas of the oral cavity: correlation with clinical and histopathological features // *Eur. J. Oncol.* — 1994. — Vol. 30. — P. 98—101.
18. Bergers E., van Diest P., Baak J. Comparison of five cycle analysis models applied to 1414 flow cytometric DNA histograms of fresh frozen breast cancer // *Cytometry.* — 1997. — Vol. 30, N 1. — P. 54—60.
19. Beerman Y., Kluin H., Hermans J. et al. Prognostic significance of DNA ploidy in a serial of 690 primary breast cancer patients // *Int. J. Cancer.* — 1990. — Vol. 45. — P. 34 — 39.
20. Bracko M., Us-Krasovec M., Cufar T. et al. Prognostic significance of DNA ploidy determined by high-resolution flow cytometry in breast carcinoma // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* — 2001. — Vol. 23, N 1. — P. 56—66.
21. Bueno R., Glias N., Deldado M. et al. Tumor DNA content as a prognostic indicator in squamous cell carcinoma of the oral cavity and tongue base // *J. Head Neck.* — 1998. — Vol. 20, N 3. — P. 232—239.
22. Chassevent A., Jourdan M. L., Romain S. et al. S-phase fraction and DNA ploidy in 633 T1T2 breast cancers: a standardized flow cytometric study // *Clin. Cancer Res.* — 2001. — Vol. 7, N 4. — P. 909—917.
23. Clark G. M., Dressler L. G., Owens M. A. et al. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 320, N 10. — P. 709—715.
24. Cosimelli M. D., Agnano I., Tedesco M. et al. The role of multiploidy as unfavorable prognostic variable in colorectal cancer // *Anticancer Res.* — 1998. — Vol. 18, N 3B. — P. 1957—1965.
25. Costello F., Hason B., Collius R. et al. A clinical and flow cytometric analysis of patients with nasopharyngeal cancer // *Cancer.* — 1990. — Vol. 66. — P. 1789—1795.
26. Dalquen P., Moch H., Feichter G. et al. DNA aneuploidy, S-phase fraction, nuclear p53 positivity and survival in non-small cell lung carcinoma // *Virchows Arch.* — 1997. — Vol. 431, N 3. — P. 173—179.
27. De-Lene M., Romero A., Rabinovich M. et al. Metastatic pattern and DNA ploidy in stage IV breast cancer at initial diagnosis. Relation to response and survival // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 16, N 3. — P. 245—249.
28. Dhautcourt I. L., Spiratos F., Chassevent A. Quality control study by the French Cytometry Association on flow cytometric DNA content and S-phase fraction (%). The Association Francaise de Cytometry // *Cytometry.* — 1996. — Vol. 26, N 1. — P. 32—39.
29. Dressler L. G., Seamer L. C., Owens M. A. et al. DNA flow cytometry and prognostic factors in 133 frozen breast cancer specimens // *Cancer (Philad.).* — 1988. — Vol. 61. — P. 420—427.
30. Duesberg P., Rausch C., Rasnick D. et al. Genetic intractability of cancer cells is proportional to their degree of aneuploidy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95, N 23. — P. 13 692—13 697.
31. Dyszkiewicz W., Kasprzyk M., Piwkowski C. et al. Prognostic significance of DNA ploidy in squamous cell lung carcinoma: is it really worth it? // *Ann. Thorac. Surg.* — 2000. — Vol. 70, N 5. — P. 1629—1633.
32. El-Naggar A. K., Dinh M., Luna M. A. et al. Genotypic analysis of primary head and neck squamous carcinoma by combined fluorescence in situ hybridization and DNA flow cytometry // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1996. — Vol. 105, N 1. — P. 102—108.
33. Ensley J. F. The clinical application and kinetic parameters in the treatment of patients with squamous cell carcinomas of the head and neck // *Cancer Metastasis Rev.* — 1996. — Vol. 15, N 1. — P. 133—141.
34. Eskelinen M., Nordling S., Puitinen J. et al. The flow cytometric analysis of the DNA content and S-phase fraction (SPF) of human breast cancer // *Pathol. Res. Pract.* — 1989. — Vol. 185, N 5. — P. 694—697.
35. Ewers S., Attewell R., Baldetorp B. et al. Prognostic significance of flow cytometric DNA analysis and estrogen receptor content in breast carcinomas. A 10 years survival study // *Breast Cancer Treat.* — 1993. — Vol. 24, N 2. — P. 115—126.
36. Ferno M., Baldetorp B., Borg A. et al. Flow cytometric DNA index and S-phase fraction in breast cancer in relation to other prognostic variables and to clinical outcome // *Acta Oncol.* — 1992. — Vol. 31, N 2. — P. 157—165.
37. Flyger H., Larsen J., Nielsen H. et al. DNA ploidy in colorectal cancer, heterogeneity within and between tumors and relation to survival // *Cytometry.* — 1999. — Vol. 38, N 6. — P. 293—300.
38. Fu K., Hammond E., Bajak F. et al. Flow cytometric quantification of the proliferation-associated nuclear antigen p105 and DNA content in advanced head and neck cancers: result of RTOG 91-08 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1994. — Vol. 29, N 4. — P. 661—674.
39. Fykushima T. Flow cytometric analysis of DNA ploidy in oral and pharyngeal carcinomas // *Nippon. Jibinkoka. Gakkai. Kaino.* — 1997. — Vol. 100, N 8. — P. 870—879.
40. Giaretti W., Danova M., Giedo E. et al. Correlation of flow cytometric DNA ploidy and S-phase fraction with clinical outcome in colorectal ADK patients // *Basic Appl. Histochem.* — 1991. — Vol. 35, N 3. — P. 284.
41. Gnant M., Blijham G., Reiner A. et al. DNA ploidy and other results of DNA flow cytometry as prognostic factors in operable breast cancer: 10 year results of randomized study // *Eur. J. Cancer.* — 1992. — Vol. 28, N 2—3. — P. 711—716.
42. Goldsmith M., Cresson D., Arnold I. et al. DNA flow cytometry as a prognostic indicator in head and neck cancer // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1987. — Vol. 96, N 4. — P. 307—318.
43. Gomez R., El-Naggar A., Byers R. et al. Squamous carcinoma of oral tongue: prognostic significance of flow cytometric DNA content // *Mod. Pathol.* — 1992. — Vol. 5. — P. 141—145.
44. Gregg C., Beals T., Clatchy M. et al. DNA content and tumor response to induction chemotherapy in patients with advanced laryngeal squamous cell carcinoma // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1993. — Vol. 108. — P. 731—737.
45. Janfaivre T., Chassevent A., Gelsin J. et al. Prognostic value of flow cytometry in squamous cell bronchogenic cancer. A retrospective study of 61 cases // *Bull. Cancer.* — 1997. — Vol. 84, N 6. — P. 597—602.
46. Jonsuu H., Toikkanen S., Klemi P. DNA index and S-phase fraction and their combination as a prognostic factors in operable ductal breast carcinoma // *Cancer.* — 1990. — Vol. 66, N 2. — P. 331—340.
47. Hatschek T., Wingren S., Carstensen J. et al. DNA content and S-phase fraction in male breast carcinomas // *Acta Oncol.* — 1994. — Vol. 33, N 6. — P. 609—613.
48. Headley D. W., Rugg C. A., Gelber R. D. Association of DNA index and S-phase fraction with prognosis of nodes positive early breast cancer // *Cancer Res.* — 1987. — Vol. 47, N 17. — P. 4729—4735.
49. Hemmer J., Nagel E., Kraft K. DNA aneuploidy by flow cytometry is an independent prognostic factor in squamous cell carcinoma of the oral cavity // *Anticancer Res.* — 1999. — Vol. 19. — P. 1419—1422.

50. Hemmer J., Prinz K. Comparison of DNA flow cytometry and fluorescence in situ with a set of 10 chromosome-specific DNA probes in four head and neck carcinomas // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 1997. — Vol. 97, N 1. — P. 35—38.
51. Huang M. S., Colby T. V., Threanu T. M. et al. DNA ploidy and protein content in bronchioloalveolar carcinoma multi-variable flow cytometry // *Cytometry.* — 1996. — Vol. 26, N 4. — P. 253—259.
52. Hupperts P., Blijham G., Volvics L. et al. The prognostic value of flow cytometry (FCM) in node-positive cancer patients // *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 13. — Abs. 147.
53. Imamoto S., Akajima R., Ryo T. et al. Detection of chromosomal aberration using fluorescence in situ hybridization on breast cancer // *Gan. To. Kagaku. Ryoho.* — 1995. — Vol. 22 (suppl. 2). — P. 192—196.
54. Kallioniemi O. P., Blanco G., Alavaiko M. et al. Improving the prognostic value of DNA flow cytometry in breast cancer by combining DNA index and S-phase fraction // *Cancer.* — 1988. — Vol. 63, N 3. — P. 2183—2190.
55. Kearsley J., Bryson G., Battistutta D. et al. Prognostic importance of cellular DNA content in head and neck squamous cell cancer. A comparison of retrospective and prospective series // *Int. J. Cancer.* — 1991. — Vol. 47, N 1. — P. 31—37.
56. Kenter G., Cornelisse C., Aartsen E. et al. DNA ploidy level as prognostic factor in low stage carcinoma of uterine cervix // *Gynecol. Oncol.* — 1990. — Vol. 39. — P. 181—185.
57. Kokal W., Gardine R., Khalil S. et al. Tumor DNA content as a prognostic indicator in squamous cell carcinoma of the head and neck region // *Am. J. Surg.* — 1988. — Vol. 156, N 4. — P. 276—280.
58. Kolodziejski L., Niezabitowski A., Gasinska A. Clinical and flow cytometric prognostic factors in surgically treated squamous cell lung cancer // *Lung Cancer.* — 1997. — Vol. 16, N 2—3. — P. 172—182.
59. Konaka C., Hafo H., Sato M. et al. Significance of lymph nodes dissection of lung cancer treatment // *Kyoba. Geka.* — 1994. — Vol. 47, N 1. — P. 45—48.
60. Lanza G., Gafa R., Santini A. et al. Prognostic significance of DNA ploidy in patients with stage II and stage III colon carcinoma: a prospective flow cytometric study // *Cancer.* — 1998. — Vol. 82, N 1. — P. 49—59.
61. Lee G., Ryu K., Rha J. et al. Multiparametric flow cytometric analysis in a breast cancer cell line (MCF-7) // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2002. — Vol. 28, N 3. — P. 141—148.
62. Leers M., Nap M. Steroid heterogeneity in relation to DNA index in breast cancer: a multiparameter flow cytometric approach paraffin-embedded tumor samples // *Breast J.* — 2001. — Vol. 7. — P. 249—259.
63. Mandard A., Denoux Y., Herlin P. et al. Prognostic value of DNA cytometry in 281 premenopausal patients with lymph node negative breast carcinoma randomized in a control trial: multivariate analysis with Ki-67 index, mitotic count, and microvessel density // *Cancer.* — Vol. 89, N 8. — P. 1748—1757.
64. Mirza A., Mirza N., Vlastos G. et al. Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review studies with sample size more than 200 and follow up more than 5 years // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 235, N 1. — P. 10—26.
65. Muguerza J., Diez M., Torres A. Prognostic value of flow cytometric DNA analysis in non small cell lung cancer: rationale of sequential processing of frozen and paraffin-embedded tissue // *World J. Surg.* — 1997. — Vol. 21, N 3. — P. 323—329.
66. Nagai S., Chiba W., Ikeda S. et al. Flow cytometric analysis of the DNA content of resected non-small cell lung cancer with reference to long term follow-up // *Gan. To. Kagaku. Ryoho.* — 1996. — Vol. 23 (suppl. 2). — P. 130—134.
67. Newbuty R., Shutrch C., Goodspeed N. et al. DNA content as a prognostic factors in endometrial carcinoma // *Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 76. — P. 251—257.
68. Noguchi M., Ota N., Koyazaki N. et al. Prognostic significance of internal mammary node metastases in breast cancer patients // *Nippon. Geka. Gakkai. Lasshi.* — 1992. — Vol. 93, N 3. — P. 295—299.
69. Nori O., Merimsky O., Somola E. et al. Tumor ploidy as risk factor for disease recurrence and short survival in surgically treated Dukes B colon cancer patients // *J. Oncol.* — 1995. — Vol. 59, N 4. — P. 239—242.
70. Ottensen G., Christensen I., Larsen J. et al. DNA analysis of in situ ductal carcinoma of the breast via flow cytometry // *Cytometry.* — 1995. — Vol. 22, N 3. — P. 168—176.
71. Ottensen G., Christensen I., Larsen J. et al. DNA ploidy analysis in breast carcinoma. Comparison of unfixed and fixed tissue analyzed by image and flow cytometry // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* — 1997. — Vol. 19, N 5. — P. 413—422.
72. Overton W., Catalano E., McCoy J. Method to make paraffin-embedded breast and lymph tissue mimic fresh in DNA analysis // *Cytometry.* — 1996. — Vol. 26, N 2. — P. 161—171.
73. Piera J., Tuques D., Badia F. et al. Flow cytometric DNA analysis in breast cancer: prognostic value and correlation with histologic grade and mitotic activity // *Ann. Oncol.* — 1992. — Vol. 3 (suppl.). — P. 92.
74. Pietra N., Sarli L., Themassen B. et al. Risk factors of local recurrence of colorectal cancer: a multivariate study // *Hepatogastroenterology.* — 1998. — Vol. 45, N 23. — P. 1573—1578.
75. Pinto A., Andre S., Soares J. Short-term significance of DNA ploidy and cell proliferation in breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic markers in a series of 308 patients // *J. Clin. Pathol.* — 1999. — Vol. 52, N 8. — P. 604—611.
76. Porchen R., Remy U., Bevers G. et al. Prognostic significance of DNA ploidy in adenocarcinoma of the pancreas. A flow cytometric study of paraffin-embedded specimens // *Cancer.* — 1993. — Vol. 71, N 12. — P. 3846—3850.
77. Prasad A., Divine G., Zabro R. Two-color cytokeratin labeled DNA flow cytometric analysis of 332 breast cancer: lack of prognostic value with 12 year follow-up // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2001. — Vol. 125, N 3. — P. 364—374.
78. Rapil S., Caldini A., Fanelli A. et al. Flow cytometric measurement of DNA content in human solid tumors: a comparison with cytogenetics // *Cytometry.* — 1996. — Vol. 26, N 3. — P. 192—197.
79. Reinmuth N., Brandt B., Kunze W. et al. Ploidy, expression of erbB1, erbB2, p53 and amplification on erbB1, erbB2 and erbB3 in non-small cell lung cancer // *Eur. Respir. J.* — 2000. — Vol. 16, N 5. — P. 991—996.
80. Risberg B., Baldetorp B., Ferno M. et al. Inter-institutional reproducibility of flow cytometric DNA analysis in breast carcinomas // *Anal. Cell Pathol.* — 1994. — Vol. 6, N 1. — P. 23—36.
81. Roberts H., Komaki R., Allen P. et al. Prognostic significance of DNA content in stage I adenocarcinoma of the lung // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 41, N 3. — P. 573—578.
82. Rzymovska J., Skierski I., Kurylcio L. et al. DNA index as a prognostic factor in breast cancer // *Neoplasma.* — 1995. — Vol. 42, N 5. — P. 239—242.
83. Sato T., Chiba M., Kamiyama T. et al. Cytofluorometric nuclear DNA content analysis of breast tissue after frozen section diagnosis // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* — 2000. — Vol. 22, N 1. — P. 70—75.
84. Silvestrini R. Relevance of DNA ploidy as a prognostic instrument for solid tumors // *Ann. Oncol.* — 2000. — Vol. 11, N 3. — P. 259—261.
85. Sinn Y., Haag D., Elemann V. et al. DNA cytometry in breast carcinoma. Review of method and value in assessing prognosis // *Pathologica.* — 1997. — Vol. 18, N 1. — P. 19—26.
86. Stomper P., Bloom J., Winston J. et al. Flow cytometric DNA analysis of specimen mammography-guided fine-needle aspirates of ductal carcinoma in situ // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* — 2000. — Vol. 19, N 3. — P. 309—315.
87. Struikmans H., Hordijk J., Kal H. DNA ploidy of primary and recurrent irradiated laryngeal tumors // *Strahlenther. Onkol.* — 2002. — Vol. 178, N 1. — P. 32—35.
88. Tolentino R., Ang S., Cajacama C. et al. The prognostic significance of the S-phase fraction and DNA ploidy in node-negative estrogen receptor positive breast cancer // *Philipp. J. Surg. Spec.* — 1998. — Vol. 53, N 1. — P. 25—30.
89. Tomoda H., Baba H., Saito T. et al. DNA index as a significant predictor of recurrence in colorectal cancer // *Dis. Colon Rectum.* — 1998. — Vol. 41, N 3. — P. 286—290.
90. Tsutsui S., Ohno S., Murakami S. et al. Flow cytometric analysis of DNA ploidy in primary metastatic and recurrent breast cancer // *Oncol. Rep.* — 2002. — Vol. 9, N 4. — P. 793—799.

91. Tsutsui S., Ohno S., Murakami S. et al. Prognostic value of DNA ploidy in 653 Japanese women with node-negative breast cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 6, N 4. — P. 177—182.

92. Van Dam P., van Bockstaele D., Keersmaeckers G. Flow cytometric detection of multifocal DNA aneuploid cell population in mastectomy specimens containing a primary breast carcinoma // *Cytometry.* — 1990. — Vol. 11. — P. 300—307.

93. Volm H. Prognostic applications of DNA aneuploidy and proliferative activity in solid human tumors // *Tumor Diagnostic Therapie.* — 1989. — Vol. 10. — P. 229—232.

94. Wang D., Liao S., Gao Z. Multivariate analysis of prognostic factors in non-small cell lung cancer // *Chung. Hua. J. Hsuen. Tsa. Clin.* — 1997. — Vol. 77, N 7. — P. 497—500.

95. Wenz F., Lohr F., Flentje M. et al. Predictive value of the DNA cytometric PCNA assay (proliferating cell nuclear antigen) in head and neck tumors after accelerated-hyperfractionated radiochemotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — Vol. 37, N 4. — P. 771—776.

96. Wolf G., Fischer S., Truelson J. et al. DNA content and regional metastases in patients with advanced laryngeal squamous carcinoma // *Laryngoscope.* — 1994. — Vol. 104. — P. 479—483.

97. Wong G., Stidley C., Dressler L. et al. Predictive value of flow cytometric analysis in DNA content in patients with locally advanced head and neck carcinoma // *J. Laryngol. Otol.* — 1996. — Vol. 110, N 3. — P. 243—248.

98. Yamamoto T., Matsumoto K., Iriyama K. Prognostic significance of the DNA index in a colorectal cancer // *Surg. Today.* — 1998. — Vol. 28, N 8. — P. 792—796.

99. Yu J., Ahaeffer J., Zhu A. et al. Flow cytometric DNA content and clinical outcome in patient with non-small cell lung cancer given postoperative radiation therapy // *Cytometry.* — 1993. — Vol. 14, N 4. — P. 428—432.

100. Zhao F., Lui S., Yu S. Flow cytometry analysis of 67 squamous cell carcinoma of the tongue // *Chung. Hua. Kou. Chiang. Hsuen. Tsa. Clin.* — 1995. — Vol. 67, N 9. — P. 127.

Поступила 01.03.2004

T. G. Nikolayeva, Ya. V. Dobrynin

## TUMOR CELL PLOIDY IS AN IMPORTANT FACTOR OF PROGNOSIS IN SOME HUMAN EPITHELIAL CANCER TYPES (THE AUTHORS' OWN AND LITERATURE FINDINGS)

*Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin  
RCRC, RAMS, Moscow*

Analysis of treatment outcomes in 654 patients with colorectal, breast, laryngeal, oral and lung cancer demonstrated that most colorectal, laryngeal and oral neoplasms were diploid while majority of breast and lung tumors were aneuploid. Percentage of aneuploid tumors was increasing with disease progression. Diploid cancers demonstrated a more favorable course with a less frequent and later metastasis, a higher survival and a longer lifetime. Aneuploid tumors had a more aggressive course with a more frequent and earlier progression, and a lower survival. Tetraploid cancers of the larynx, oral mucosa, lung and colorectal cancers demonstrated the poorest course. Differences between individual parameters of clinical course for diploid versus aneuploid tumors were statistically significant which suggested this factor to be of much prognostic value. Tumor cell ploidy correlated with tumor differentiation. This factor may also be used to assess individual tumor sensitivity to chemo- and radiotherapy.

Tumor cell ploidy can therefore predict with a high degree of statistical significance ( $p < 0.05$ ) clinical course in cancer of the breast, larynx, oral mucosa, lung and colorectal cancer as well as response to pre- and postoperative chemo- and radiotherapy.

**Key words:** ploidy, prognostic value, cancer.

*В. М. Нечушкина, В. Н. Богатырев, В. В. Кузнецов, Н. И. Лазарева,  
К. Ю. Морхов, Т. И. Захарова*

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА  
И ПАРАМЕТРЫ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ**  
*НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Повышенное внимание к проблемам диагностики и лечения рака тела матки объясняется ростом заболеваемости этой опухолью. В статье представлено сопоставление клинико-морфологических факторов прогноза и некоторых параметров клеточного цикла, определяемых методом ДНК-проточной цитофлуорометрии, при раке тела матки. Показано, что любой из неблагоприятных клинико-морфологических факторов прогноза у больных раком тела матки сочетался по крайней мере с одним из параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии, свидетельствовавших о повышении пролиферативной активности опухоли.

**Ключевые слова:** рак тела матки, клеточный цикл, индекс пролиферации, ДНК-проточная цитофлуорометрия.

Повышенное внимание к проблемам диагностики и лечения рака тела матки (РТМ) объясняется ростом распространенности этой опухоли. На сегодняшний день в России это самая частая злокачественная опухоль женских половых органов, прочно удерживающая 4-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями [2].

Классические клинико-морфологические факторы прогноза не всегда позволяют судить о течении РТМ и, следовательно, тактике лечения больных [5]. Это заставляет искать новые факторы прогноза при РТМ, которые должны отражать биологические особенности опухоли, позволяющие судить о риске прогрессирования при локализованном опухолевом процессе [3].

В последнее время в клинической онкологии широко используется ДНК-проточная цитофлуорометрия. Безусловными преимуществами этого метода являются прекрасная воспроизводимость и объективная оценка сразу нескольких индивидуальных биологических характеристик опухоли, отражающих степень ее злокачественности: плоидности, индекса ДНК и ряда параметров клеточного цикла.

Имеющиеся в литературе данные о прогностической роли плоидности и распределения клеток по фазам клеточного цикла при РТМ противоречивы [1; 4; 6]. Все это делает исследование, посвященное клинической оценке параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии при РТМ, актуальным и своевременным. Целью данной работы было сопоставление клинико-морфологических факторов и некоторых параметров клеточного цикла, определяемых методом ДНК-проточной цитофлуорометрии, при РТМ.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 102 больные РТМ I—IV стадий, получавшие лечение в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1997 по 2000 г. Средний возраст больных составил  $59,7 \pm 0,8$  года (34—78 лет). Стадии РТМ по результатам послеоперационного гистологического исследования представлены в табл. 1. При послеоперационном гистологическом исследовании у 68 (66,7%) больных была выявлена аденокарцинома эндометрия, у 23 (22,5%) аденокарцинома эндометрия имела участки плоскоклеточной метаплазии. У 11 (10,8%) больных были диагностированы прогностически неблагоприятные гистологические типы РТМ (папиллярный серозный, плоскоклеточный и светлоклеточный рак).

#### Методика ДНК-проточной цитофлуорометрии

Параметры клеточного цикла определены методом ДНК-проточной цитофлуорометрии у всех больных, включенных в исследование. Ткань, предназначенную для исследования, измельчали в чашке Петри в небольшом объеме (0,5 мл) трис-НС1-буфера (рН 7,4) или физиологического раствора, предварительно профильтрованных через фильтр с порами диаметром 0,45 мкм. Приготовленную клеточную суспензию в течение 3 мин тщательно перемешивали автоматической пипеткой до получения однородной взвеси клеток. Эту взвесь фильтровали в градуированную центрифужную пробирку сначала через фильтр с порами диаметром 500—600 мкм («E-C Apparatus Corp.», США), затем через стандартный нейлоновый фильтр с порами диаметром 100—130 мкм. При необходимости полученную суспензию клеток фиксировали 70% этиловым спиртом в течение 24 ч при температуре  $-15$ — $20^\circ\text{C}$ .

Фиксированную взвесь перед проведением ДНК-проточной цитофлуорометрии дважды отмывали: сначала в фосфатном буфере (рН 7,4), затем в физиологическом

растворе. Взвесь центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 мин. Клеточный состав и гомогенность суспензии контролировали под микроскопом.

Материал готовили по методике «Cytospin» («Shandon Co.», Великобритания). Концентрацию клеток в суспензии доводили до  $12 \times 10^6 \text{ мл}^{-1}$ . Затем к 0,2 мл суспензии добавляли 0,4 мл холодного (4°C) раствора пропидиума йодида, полученную смесь несколько раз встряхивали.

Исследование проводили на проточном цитофлуорометре «EPICS-XL» («Coulter», США). Диплоидным стандартом служили лимфоциты здоровых доноров. Полученные данные записывали в виде гистограмм, а затем анализировали с помощью компьютерных программ «System II TM» (версия 3.0, «Coulter», США) и «MultiCycle» («Phoenix Flow Systems», США), позволяющих анализировать ploidy и распределение опухолевых клеток по фазам клеточного цикла (рис. 1). Последняя программа, кроме того, позволяет детализировать число клеток в S- и G2+M-фазах клеточного цикла. Содержание клеток в разных фазах клеточного цикла выражали в процентах. Индекс пролиферации представляет собой число клеток, находящихся в S- и G2+M-фазах клеточного цикла. Его также вычисляли автоматически с помощью компьютерной программы «MultiCycle» («Phoenix Flow Systems», США).

#### Статистическая обработка данных

Вычисление и сравнение достоверности различий средних величин, а также сравнение достоверности различий частот событий (с использованием t-критерия Стьюдента) выполняли с помощью пакета программ для компьютерного анализа «SAS». Параметры ДНК-проточной цитофлуорометрии в большинстве наблюдений подчинялись нормальному распределению, что позволило использовать для статистического анализа параметрический критерий Стьюдента. При числе наблюдений более 30 применяли также непараметрический анализ по Колмогорову—Смирнову. Статистический анализ и графику выполняли с помощью стандартного пакета «Statistica» (версия 5.0, «Statsoft Inc.», США).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 102 больные РТМ I—IV стадий по классификации FIGO. У 36 (35,3%) больных опухоли были диплоидными, у 66 (64,7%) — анеуплоидными. При анализе распределения клеток по фазам клеточного цикла в зависимости от ploidy опухоли были получены следующие данные (табл. 2). В диплоидных опухолях по сравнению с анеуплоидными содержалось больше клеток в G0/G1-фазах клеточного цикла ( $84,9 \pm 0,8$  и  $80,0 \pm 1,1\%$  соответственно,  $p < 0,05$ ). В анеуплоидных опухолях было больше клеток в S-фазе ( $10,7 \pm 0,7\%$  по сравнению с  $7,4 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,05$ ) и в G2+M-фазах ( $9,3 \pm 0,6\%$  по сравнению с  $7,7 \pm 0,6\%$ ) клеточного цикла и выше индекс пролиферации ( $20,0 \pm 1,1\%$  по сравнению с  $15,1 \pm 0,8\%$ ,  $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о более высокой пролиферативной активности анеуплоидных опухолей эндометрия по сравнению с диплоидными.

Диплоидные опухоли статистически достоверно чаще содержали 80—90% клеток в G0/G1-фазах клеточного цикла (80,6% по сравнению с 43,9%,  $p < 0,05$ ) и статистически достоверно реже — менее 80% таких клеток

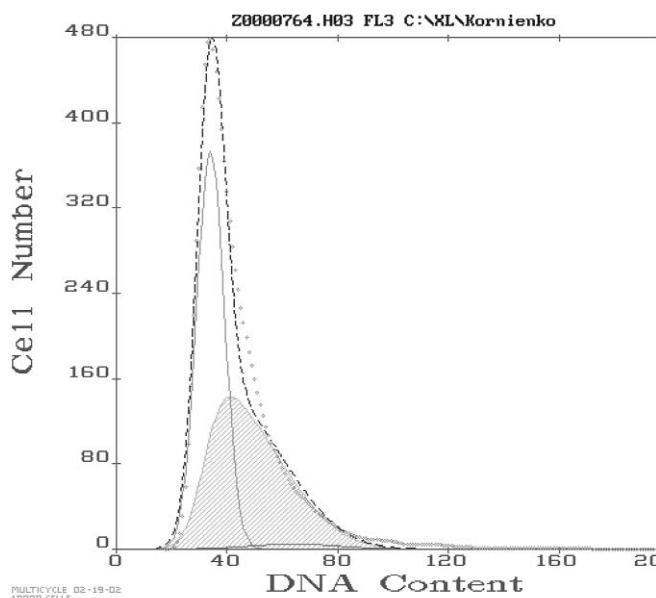
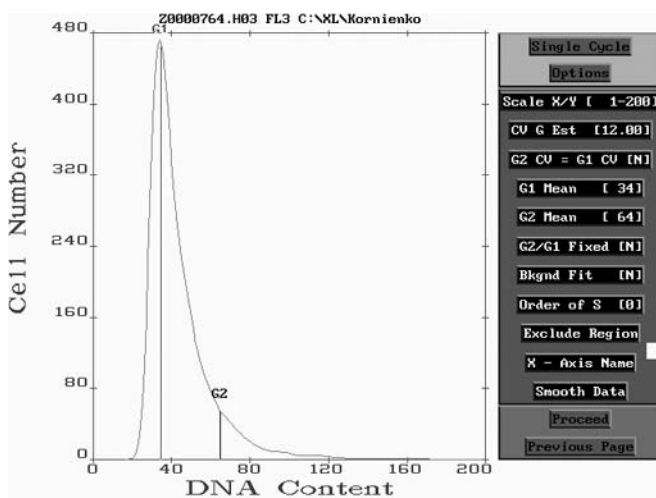
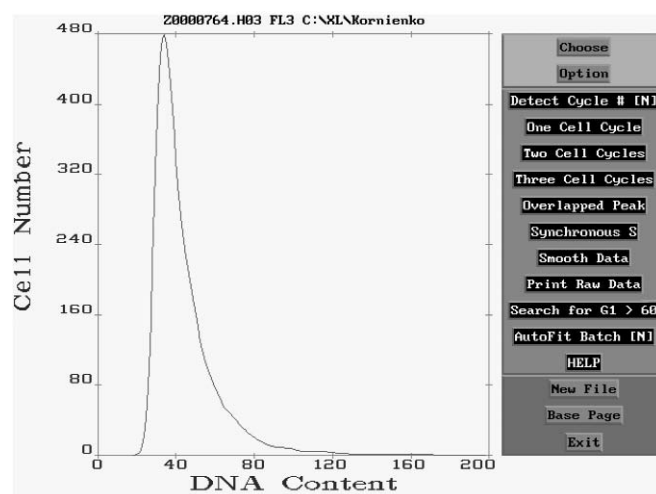


Рисунок 1. Анализ данных ДНК-проточной цитофлуорометрии с помощью компьютерной программы «MultiCycle» («Phoenix Flow Systems», США).

Таблица 1

**Распределение больных РТМ по стадиям (FIGO, 1988 г.)<sup>a</sup>**

Стадия								
IA	IB	IC	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVB
9 (8,8)	56 (54,9)	17 (16,6)	2 (2,0)	6 (5,9)	4 (3,9)	1 (1,0)	6 (5,9)	1 (1,0)

<sup>a</sup> В скобках указаны проценты.

(5,6% по сравнению с 40,9%,  $p < 0,05$ ). Более 90% клеток в G0 / G1-фазах клеточного цикла содержало одинаковое число анеуплоидных и диплоидных опухолей (15,2 и 13,8% соответственно).

Анеуплоидные опухоли чаще содержали более 6% клеток в S-фазе клеточного цикла (80,3% по сравнению с 69,4%). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении содержания клеток в G2+M-фазах клеточного цикла. Опухоли, содержавшие более 10% таких клеток, были обнаружены у 24 (36,4%) больных анеуплоидным и у 8 (22,2%) больных диплоидным РТМ. Анеуплоидные опухоли отличались более высокой пролиферативной активностью по сравнению с диплоидными. Так, индекс пролиферации более 25% наблюдался у 20 (30,3%) больных анеуплоидным РТМ и только у 1 (2,7%) больной с диплоидной опухолью ( $p < 0,05$ ). Кроме того, анеуплоидные опухоли статистически достоверно реже имели индекс пролиферации менее 18% (40,9% по сравнению с 66,7%,  $p < 0,05$ ).

Поскольку содержание клеток в G0 / G1-, S- и G2+M-фазах клеточного цикла меняется параллельно: повышение содержания клеток в G0/G1-фазах, как правило, сопровождается снижением содержания клеток в S- и G2+M-фазах, и наоборот, — мы анализировали эти данные вместе. Для повышения пролиферативной активности характерно уменьшение содержания клеток в G0/G1-фазах клеточного цикла и увеличение содержания клеток в S- и G2+M-фазах клеточного цикла.

Нами отмечено повышение пролиферативной активности опухолей у больных старше 70 лет. В этой возрастной группе отсутствовали опухоли, содержавшие более 90% клеток в G0/G1-фазах клеточного цикла

Таблица 2

**Распределение клеток по фазам клеточного цикла и индекс пролиферации в зависимости от плоидности опухоли**

Опухоли	Содержание, %			Индекс пролиферации <sup>a</sup> , %
	G0 / G1 <sup>a</sup>	S <sup>a</sup>	G2+M	
Диплоидные (n=36)	84,9±0,8	7,4±0,5	7,7±0,6	15,1±0,8
Анеуплоидные (n=66)	80,0±1,1	10,7±0,7	9,3±0,6	20,0±1,1

n — число больных

<sup>a</sup> Различия между группами статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

(по сравнению с 17,0% в группе больных в возрасте 51—60 лет и 15,6% в группе больных 61—70 лет,  $p < 0,05$ ), чаще наблюдались опухоли, содержавшие более 6% клеток в S-фазе клеточного цикла (90,9% по сравнению с 70,2% в группе больных в возрасте 51—60 лет,  $p < 0,05$ ) и более 10% клеток в G2+M-фазах клеточного цикла ( $p < 0,05$  при сравнении со всеми остальными возрастными группами). Повышением пролиферативной активности, по-видимому, объясняются более частое выявление диссеминации и глубокой инвазии миометрия, а также низкая выживаемость больных РТМ старших возрастных групп.

При РТМ II—IV стадий наблюдались преимущественно опухоли, содержавшие менее 80% клеток в G0/G1-фазах клеточного цикла (60,0% по сравнению с 30,4% при IB стадии,  $p < 0,05$ ) и более 10% клеток в G2+M-фазах клеточного цикла (55,0% по сравнению с 22,2% при IA и 21,4% при IB стадии,  $p < 0,05$ ). Помимо этого при РТМ II—IV стадий отмечалась тенденция к увеличению содержания клеток в S-фазе клеточного цикла. По распределению клеток по фазам клеточного цикла IC стадия существенно отличалась от IA и IB стадий РТМ, что свидетельствует о существенном повышении пролиферативной активности опухолей с глубокой инвазией миометрия.

У больных РТМ прогностически неблагоприятных гистологических типов чаще наблюдались опухоли, содержавшие менее 80% клеток в G0/G1-фазах клеточного цикла (63,6% по сравнению с 36,8% в группе больных аденокарциномой эндометрия,  $p < 0,05$ ) и более 10% клеток в G2+M-фазах клеточного цикла (54,5% по сравнению с 29,4% в группе больных аденокарциномой тела матки и 26,1% в группе больных аденокарциномой тела матки с плоскоклеточной метаплазией,  $p < 0,05$ ). У больных РТМ прогностически неблагоприятных гистологических типов отсутствовали опухоли, содержавшие не более 6% клеток в S-фазе клеточного цикла ( $p < 0,05$  при сравнении с остальными группами больных). Более высокая пролиферативная активность опухолей, относящихся к прогностически неблагоприятным гистологическим типам, объясняет их более агрессивное биологическое поведение.

Снижение степени дифференцировки сопровождалось увеличением числа опухолей, содержавших менее 80% клеток в G0 / G1-фазах клеточного цикла (57,1% при низкодифференцированных и 25,0% при высокодифференцированных опухолях,  $p < 0,05$ ), более 6% клеток в S-фазе клеточного цикла (90,5% при низкодифференцированных и 62,5% при высокодифференцированных опухолях,  $p < 0,05$ ) и более 10% клеток в G2+M-фазах клеточного цикла (42,9% при низкодифференцированных и 18,8% при высокодифференцированных опухолях,  $p < 0,05$ ). По распределению клеток по фазам клеточного

цикла опухоли разной степени дифференцировки занимали промежуточное положение между низко- и умереннодифференцированными опухолями.

Опухоли с инвазией более половины толщины миометрия чаще содержали менее 80% клеток в G0 / G1-фазах клеточного цикла (58,6% по сравнению с 33,3% при инвазии до половины толщины миометрия,  $p < 0,05$ ), более 6% клеток в S-фазе клеточного цикла (86,2% по сравнению с 73,0% при инвазии до половины толщины миометрия,  $p < 0,05$ ) и более 10% клеток в G2+M-фазах клеточного цикла (48,2% по сравнению с 10,0% в отсутствие инвазии и 27,0% при инвазии до половины толщины миометрия,  $p < 0,05$ ). Эти данные подтверждают отмеченное ранее значительное повышение пролиферативной активности PTM IC стадии по сравнению с опухолями IA и IB стадий.

У больных PTM с переходом на шейку матки статистически достоверно чаще наблюдались опухоли, содержавшие менее 80% клеток в G0 / G1-фазах клеточного цикла (69,2% по сравнению с 36,0%,  $p < 0,05$ ) и более 10% клеток в G2+M-фазах клеточного цикла (69,2% по сравнению с 25,8%,  $p < 0,05$ ). Статистически достоверных различий между числом клеток в S-фазе клеточного цикла и распространением опухоли на шейку матки не выявлено.

У всех больных PTM с метастазами в яичниках наблюдались опухоли, содержавшие более 6% клеток в S-фазе клеточного цикла ( $p < 0,05$ ). Статистически достоверных различий в содержании клеток в G2+M-фазах клеточного цикла у больных PTM с метастазами и без метастазов в яичниках не выявлено. Кроме того, у больных PTM с метастазами в яичниках не встречались опухоли, содержавшие более 90% клеток в G0/G1-фазах клеточного цикла ( $p < 0,05$ ). Сходные результаты получены при анализе изучаемых параметров ДНК-проточной цитофлуориметрии в зависимости от распространения опухоли по брюшине. Это, по-видимому, объясняется частым сочетанием этих неблагоприятных факторов прогноза. У всех больных PTM с распространением по брюшине наблюдались опухоли, содержавшие менее 80% клеток в G0/G1-фазах клеточного цикла и более 6% клеток в S-фазе клеточного цикла ( $p < 0,05$ ). Помимо этого у больных PTM с диссеминацией по брюшине чаще встречались опухоли, содержавшие более 10% клеток в G2+M-фазах клеточного цикла (66,7% по сравнению с 31,3% в группе больных без распространения по брюшине).

При наличии метастазов в лимфатических узлах чаще наблюдались опухоли, содержавшие менее 80% клеток в G0 / G1-фазах клеточного цикла (66,7% по сравнению с 39,4% в группе больных PTM без метастазов в лимфатических узлах) и более 10% клеток в G2+M-фазах клеточного цикла (66,7 и 30,3% соответственно). Статистически достоверных различий между группами больных PTM с поражением и без поражения лимфатических узлов по этим параметрам не получено, что объясняется небольшим числом наблюдений PTM с метастазами в лимфатических узлах. По тем же причинам между этими группами не выявлено статистически достоверных различий по содержанию клеток в S-фазе клеточного цикла.

Опухоли эндометрия диаметром более 2 см характеризовались более высокой пролиферативной активностью. Они статистически достоверно чаще содержали

менее 80% клеток в G0/G1-фазах клеточного цикла (48,1% по сравнению с 13,0% при опухолях менее 2 см,  $p < 0,05$ ) и более 10% клеток в G2+M-фазах клеточного цикла (38,0% по сравнению с 13,0% при опухолях менее 2 см,  $p < 0,05$ ). Статистически достоверных различий в зависимости от содержания клеток в S-фазе клеточного цикла и размера опухоли не отмечено. Распределение клеток по фазам клеточного цикла демонстрирует высокую пролиферативную активность опухолей с распространением по лимфатическим щелям. Эти опухоли статистически достоверно чаще содержали менее 80% клеток в G0/G1-фазах клеточного цикла (75,0% по сравнению с 37,2% в отсутствие раковых эмболов в лимфатических щелях,  $p < 0,05$ ), более 6% клеток в S-фазе клеточного цикла (100,0% по сравнению с 74,5%,  $p < 0,05$ ) и более 10% клеток в G2+M-фазах клеточного цикла (75,0% по сравнению с 27,7%,  $p < 0,05$ ).

При выявлении опухолевых клеток в смывах из брюшной полости опухоль чаще содержала менее 80% клеток в G0 / G1-фазах клеточного цикла (66,6% по сравнению с 12,5% в отсутствие опухолевых клеток в смывах,  $p < 0,05$ ) и более 6% клеток в S-фазе клеточного цикла (83,3% по сравнению с 37,5%,  $p < 0,05$ ). Какой-либо зависимости между наличием опухолевых клеток в смывах из брюшной полости и содержанием клеток в G2+M-фазах клеточного цикла не выявлено, что объясняется небольшим числом больных, которым проводилось цитологическое исследование смывов из брюшной полости. Рецептороположительные опухоли статистически достоверно чаще содержали более 90% клеток в G0 / G1-фазах клеточного цикла (10,6% по сравнению с 0% в отсутствие рецепторов стероидных гормонов в опухоли,  $p < 0,05$ ) и не более 6% клеток в S-фазе клеточного цикла (14,9% по сравнению с 0%,  $p < 0,05$ ). Статистически достоверных различий между рецептороотрицательными и рецептороположительными опухолями в зависимости от числа клеток в G2+M-фазах клеточного цикла не отмечено.

Наиболее точно пролиферативную активность отражает индекс пролиферации, представляющий собой сумму содержания клеток в S- и G2+M-фазах клеточного цикла. При анализе этого показателя в зависимости от классических клиничко-морфологических факторов прогноза при PTM получены следующие данные. У больных PTM в возрасте старше 70 лет статистически достоверно реже наблюдался индекс пролиферации менее 18% (36,4% по сравнению с 66,7% у больных в возрасте до 51 года,  $p < 0,05$ ). Индекс пролиферации менее 18% статистически достоверно реже наблюдался при PTM II—IV стадий (35,0% по сравнению с 67,9% при IB стадии,  $p < 0,05$ ). Кроме того, при PTM II—IV стадий чаще отмечался индекс пролиферации более 25% (50,0% по сравнению с 11,1% при IA, 10,7% при IB и 23,5% при IC стадиях,  $p < 0,05$ ).

У больных PTM прогностически неблагоприятных гистологических типов преобладали опухоли с индексом пролиферации более 25%. Они наблюдались у 54,5% больных. Для сравнения при аденокарциноме эндометрия и аденокарциноме эндометрия с плоскоклеточной метаплазией такие опухоли встречались у 16,2 и 17,4% больных соответственно ( $p < 0,05$  при сравнении с группой больных PTM прогностически неблагоприятных гистологических типов).

Индекс пролиферации более 25% статистически достоверно чаще наблюдался при низкой степени дифференцировки опухоли (42,9% по сравнению с 0% при высокодифференцированном и 17,9% при умереннодифференцированном РТМ,  $p < 0,05$ ). По индексу пролиферации опухоли разной степени дифференцировки занимали промежуточное положение между низкодифференцированными и умереннодифференцированными опухолями. Кроме того, индекс пролиферации более 25% статистически достоверно чаще отмечался при инвазии более половины толщины миометрия (41,4% по сравнению с 0% в отсутствие инвазии и 14,3% при инвазии до половины толщины миометрия,  $p < 0,05$ ), а также при распространении опухоли на шейку матки (61,5% по сравнению с 14,6% в отсутствие поражения шейки матки,  $p < 0,05$ ).

По нашим данным, у больных с метастазами в яичники и диссеминацией по брюшине отсутствовали опухоли с индексом пролиферации менее 18% ( $p < 0,05$  при сравнении с группами больных без поражения яичников и диссеминации по брюшине). При наличии метастазов в лимфатических узлах чаще наблюдались опухоли с индексом пролиферации более 25% (66,7% по сравнению с 19,2% в отсутствие лимфогенной диссеминации). Различия статистически не достоверны из-за небольшого числа наблюдений РТМ с метастазами в лимфатических узлах.

При опухолях диаметром менее 2 см статистически достоверно чаще наблюдался индекс пролиферации менее 18% (82,6% по сравнению с 48,1% при опухолях более 2 см,  $p < 0,05$ ) и реже индекс пролиферации 18—25% (4,4% по сравнению с 29,1%,  $p < 0,05$ ). Индекс пролиферации менее 18% статистически достоверно реже отмечался при наличии опухолевых клеток в смывах из брюшной полости (33,3% по сравнению с 87,5% в отсутствие опухолевых клеток в смывах,  $p < 0,05$ ). У 62,5% больных РТМ с распространением по лимфатическим щелям наблюдались опухоли с индексом пролиферации более 25%. В отсутствие раковых эмболов в лимфатических

щелях такой индекс пролиферации отмечался только у 17,0% больных ( $p < 0,05$ ). У больных РТМ без распространения по лимфатическим щелям преобладали опухоли с индексом пролиферации менее 18% (60,6% по сравнению с 12,5% при распространении по лимфатическим щелям,  $p < 0,05$ ). Статистически достоверных различий в зависимости от индекса пролиферации и рецепторного статуса опухоли не получено.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по данным нашего исследования, любой из неблагоприятных клинико-морфологических факторов прогноза у больных РТМ сочетался по крайней мере с одним из параметров ДНК-проточной цитофлуориметрии, свидетельствовавших о повышении пролиферативной активности опухоли.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бычкова Н. В., Мешкова И. Е., Пожариский К. М. Сравнительное исследование плоидности и пролиферации эпителиальных злокачественных опухолей разной локализации (проточная цитометрия) // *Вопр. онкол.* — 1998. — Т. 44, №1. — С. 54—59.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — С. 279.
3. Burke T. W., Eifel P. J., Muggia F. M. *Cancers of the Uterine Body* // V. DeVita, S. Hellman, S. Rosenberg (eds.). *Cancer. Principles & Practice of Oncology.* — Lippincott Williams & Wilkins, 2001. — P. 1573—1594.
4. Lindahl B., Willen R. Flow cytometrical comparison of different nuclear preparation methods upon number of DNA-populations and S-phase fraction using fresh and formalin-treated normal endometrial tissue // *In Vivo.* — 1995. — Vol. 9, N 3. — P. 207—210.
5. Lurain J. R., Rice B. L., Rademaker A. W. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium // *Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 78, N 1. — P. 63—69.
6. Pfisterer J., Kommos F., Sauerbrei W. Prognostic value of DNA ploidy and S-phase fraction in stage I endometrial carcinoma // *Gynecol. Oncol.* — 1995. — Vol. 58, N 2. — P. 149—156.

Поступила 01.11.2005

V. M. Nechushkina, V. V. Kuznetsov, V. N. Bogatyrev, N. I. Lazareva,  
K. Y. Morkhov, T. I. Zakharova

### CLINICAL AND PATHOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS AND CELL CYCLE PARAMETERS IN ENDOMETRIAL CANCER

*Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow*

Great attention paid to diagnosis and treatment of endometrial cancer is due to increase in its prevalence. This paper is devoted to comparison of classic clinical and pathological prognostic factors and some cell cycle, which are assessed by flow cytometry. Any unfavourable clinical or pathological prognostic factors was accompanied by at least one of the flow cytometry parameters indicative of high proliferative activity of tumor.

**Key words:** endometrial cancer, cell cycle, proliferative index, flow cytometry.

С. Д. Фокеев, Я. Н. Шойхет, А. Ф. Лазарев, Е. С. Фокеева  
**ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА НИЖНЕЙ  
ТРЕТИ ПИЩЕВОДА**

Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Барнаул  
ГОУ ВПО Алтайский Государственный медицинский университет,  
Барнаул

В работе подтверждена высокая частота метастазирования рака пищевода в параэзофагеальные лимфатические узлы и целесообразность их удаления вместе с параэзофагеальной клетчаткой в едином блоке с опухолью пищевода. Переднебоковая торакотомия справа в IV межреберье при раке нижней трети пищевода позволяет качественно выполнить лимфодиссекцию, радикально удалить пораженный опухолью пищевод и в благоприятных условиях формировать эзофагогастроанастомоз. Формирование оригинального инвагинационного пищеводно-желудочного анастомоза по сравнению с анастомозом конец в бок снижает риск несостоятельности анастомоза на 21,5%, исключает летальность в раннем послеоперационном периоде и рубцовые стриктуры анастомоза в позднем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** рак пищевода, лимфодиссекция, торакотомия, инвагинационный анастомоз.

Ежегодно в России регистрируется около 10 000 больных раком пищевода, но лишь 30% из них получают специальное лечение и только 10% подвергаются хирургическому лечению, которое является основным при этом заболевании [1; 14]. Смертность от рака пищевода в течение первого года с момента постановки диагноза составляет более 60%.

Развитие оперативной техники, анестезиологии и реаниматологии значительно повысило безопасность хирургического лечения рака пищевода и улучшило его результаты, однако хирургия пищевода по-прежнему остается одним из самых сложных разделов хирургии желудочно-кишечного тракта. Это связано как с низкой 5-летней выживаемостью оперированных больных (в среднем не более 5—10%), так и с большим числом послеоперационных осложнений и высокой летальностью (до 10—20%) [3—5; 9]. Несостоятельность швов пищеводно-желудочного соустья по сей день остается самым тяжелым и довольно частым осложнением хирургического лечения рака пищевода. Частота несостоятельности пищеводно-желудочного соустья составляет 4—16,7% и приводит к летальному исходу в 50—70% случаев. Предлагалось множество методов выполнения пищеводно-желудочных анастомозов, направленных на создание оптимальных условий для заживления и предупреждение несостоятельности швов [7; 8; 19; 21].

Длительное время проблема формирования надежного пищеводного соустья оставалась в тени вопросы онко-

логической адекватности хирургического доступа, уровня резекции пищевода и, особенно, объема вмешательства на лимфоколлекторах [11; 13; 15].

Позднее обращение пациентов за медицинской помощью (обычно уже при дисфагии II—III степени), ранняя инвазия опухоли в окружающие ткани, распространенное метастазирование по обширной интрамуральной лимфатической сети на расстояние до 4—14 см от видимого края опухоли дают многим хирургам основание считать все случаи рака пищевода распространенными [20]. Это явилось причиной углубленного изучения особенностей лимфогенного метастазирования рака пищевода и переоценки онкологической адекватности хирургических доступов [2; 10]. Поскольку при поражении пищевода на любом уровне лимфогенные метастазы могут обнаруживаться в разных зонах средостения и брюшной полости, понятна необходимость унификации абластичной резекции пищевода с моноблочным удалением зон регионарного метастазирования. Это подтверждают результаты ведущих клиник мира: выживаемость больных после расширенной лимфодиссекции в 2 раза превосходит таковую пациентов, у которых регионарные лимфатические узлы не удаляли [23; 24].

Несомненно актуальным и очень важным для достижения успеха хирургического лечения рака пищевода является выбор онкологически адекватного оперативного доступа. Это первостепенная задача хирурга, поскольку правильный доступ позволяет в комфортных условиях выполнять резекционный и пластический этапы операции [17; 18].

Предметом нашего исследования явилась оптимизация хирургического доступа к нижней трети грудного отдела

пищевода. Для резекции и пластики нижнегрудного отдела пищевода и кардии чаще всего используют тораколапаротомию слева [12] и трансхиатальный доступ. Однако из этих доступов невозможно адекватно удалить регионарные лимфатические коллекторы. Нами разработана методика операции при раке кардии и нижней трети пищевода из комбинированного доступа, включающего верхнюю срединную лапаротомию и торакотомию справа. Предложенная операция подразумевает выполнение стандартной двухзональной (2S) лимфодиссекции (патент №2218098 от 10.12.2003) и формирование инвагинационного эзофагогастроанастомоза (патент №2208401 от 20.07.2003).

Для решения вопроса об эффективности предложенной методики лечения рака нижней трети пищевода нами сопоставлены результаты лечения двух групп больных. Основную группу составили 36 больных, оперированных по предложенной нами методике, контрольную — 31 пациент, оперированный по традиционной методике. В основной группе всем больным была выполнена субтотальная резекция пищевода, пластика изоперистальтическим стеблем желудка внутриплеврально справа, двухзональная лимфодиссекция (2S). В контрольной группе 18 больным выполнена операция Осавы Гэрлока, 13 больным — экстирпация пищевода трансхиатальным доступом, пластика изоперистальтическим стеблем желудка впередигрудинно с анастомозом на шее. Обе группы больных были в целом сопоставимы по возрасту (табл. 1), однако в основной группе лиц в возрасте 50 лет и старше было на 18,4% больше ( $p < 0,05$ ).

Среди больных основной группы рак пищевода III стадии наблюдался у 58,3% больных, т. е. на 39% чаще, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). В контрольной группе было больше больных со IIА стадией. В основной группе метастазы в лимфоузлы наблюдались у 22 из 36 (61,1%) больных, в контрольной — у 5 из 31 (16,1%). Различия статистически достоверны.

В контрольной группе из 16 (51,6%) больных с осложнениями у 8 (25,8%) наблюдалась несостоятельность анастомоза, у 5 (16,1%) — эмпиема плевры, у 3 (9,7%) — кровотечение. Кроме того, наблюдалось по одному случаю пневмонии и некроза желудочного стебля. В основной группе только у 1 (2,8%) больного возникла несостоятельность анастомоза ( $p < 0,001$ ). Из 31 больного контрольной группы в раннем послеоперационном периоде умерли 6 (19,4%) больных. Причиной смерти была несостоятельность анастомоза. В основной группе летальных исходов не было.

В срок до 6 мес после операции у 8 (25,8%) больных контрольной группы развилась рубцовая стриктура анастомоза. Дисфагия I степени отмечена у 3 (9,7%), II степени — у 4 (12,9%), III степени — у 1 (3,2%) больного. При дисфагии II степени с успехом проводилось бужирование анастомоза. При дисфагии III степени оно оказалось неэффективным, в связи с чем пришлось наложить еюностому для питания.

В основной группе в течение года не отмечено ни одного рецидива опухоли. В контрольной группе рецидив опухоли в сроки от 6 до 10 мес возник у 4 (12,9%) больных.

Комбинированный доступ, включающий верхнесрединную лапаротомию и торакотомию справа, и стандарт-

Таблица 1  
Распределение больных по возрасту

Возраст, годы	Группы больных				p
	контрольная (n=31)		основная (n=36)		
	абс.	%	абс.	%	
30—39	2	6,5	0	0	—
40—49	8	25,8	5	13,9	>0,5
50—59	14	45,2	14	38,9	>0,5
60—69	6	19,3	16	44,4	>0,2
70 и старше	1	3,2	1	2,8	>0,5

Таблица 2  
Распределение больных по стадиям заболевания

Стадия		Группы больных				p
		контрольная (n=31)		основная (n=36)		
		абс.	%	абс.	%	
I	T1N0M0	2	6,5	0	0	>0,2
IIA	T2N0M0	10	32,3	0	0	<0,001
	T3N0M0	13	41,9	14	38,9	>0,5
	Всего	23	74,2	14	38,9	<0,05
IIB	T1N1M0	0	0	0	0	—
	T2N1M0	0	0	1	2,8	>0,5
III	T3N1M0	5	16,1	14	38,9	>0,5
	T4N0M0	1	3,2	0	0	>0,5
	T4N1M1	0	0	7	19,4	<0,01
	Всего	6	19,3	21	58,3	<0,05

ная двухзональная (2S) лимфодиссекция позволили повысить радикальность операции при раке нижней трети пищевода за счет удаления метастазов в регионарных лимфатических узлах, снизить частоту осложнений в раннем послеоперационном периоде на 48,8% и предотвратить рецидивы опухоли в течение 10 мес после операции. Формирование инвагинационного пищевода-желудочного анастомоза по разработанной методике позволяет снизить частоту несостоятельности анастомоза в раннем послеоперационном периоде на 21,5% и предотвратить летальные исходы. Для сравнения: при формировании пищевода-желудочного анастомоза конец в бок умирают 23,9% пациентов. При наложении анастомоза по разработанной методике отсутствуют рубцовые стриктуры анастомоза в позднем послеоперационном периоде, в то время как при наложении анастомоза конец в бок они наблюдаются у 15,2% больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борейко Г. К. К анатомии лимфатических сосудов в нижнем отделе пищевода и кардиальной части желудка // Сб. трудов, посвящ. проф. А. Г. Савиных. — Томск, 1948. — С. 80—83.
2. Выренков Ю. Е. Лимфатическая система пищевода // Петерсон Б. Е. (ред.). Атлас онкологических операций — М.: Медицина, 1987. — С. 250.
3. Давыдов М. И. Одномоментные операции в хирургическом и комбинированном лечении рака пищевода: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1988. — 313 с.
4. Давыдов М. И., Рындин В. Д., Тулецов А. Е. и др. Комбинированное и хирургическое лечение рака пищевода // Хирургия. — 1991. — №4. — С. 32—34.
5. Давыдов М. И., Стилиди И. С., Арзыкулов Д. А. и др. Актуальные вопросы лимфодиссекции у больных раком грудного отдела пищевода // Совр. онкол. — 2000. — Т. 2, №1. — С. 1—8.
6. Двойрин В. В., Аксель Е. М., Трапезников Н. Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ. — М., 1996. — С. 275.
7. Демин Д. И., Уразов Н. Е., Гафаров Р. Ф. и др. Оптимизация лечения больных раком средне- и нижнегрудного отделов пищевода // Высокие технологии в онкологии. — Казань, 2000. — Т. 2. — С. 69—70.
8. Зубарев М. И., Синенченко Г. И., Кобак М. Э. и др. Хирургическое лечение рака пищевода и кардии, осложнения и опасности // Вестн. хир. — 1998. — Т. 157, №5. — С. 100—104.
9. Кегелес Л. С. Модификация пищеводно-кишечного анастомоза // Хирургия. — 1993. — №2. — С. 63—65.
10. Клименков А. А., Бондарь Г. В., Звездин В. П. и др. Опыт использования муфтообразного пищеводно-кишечного анастомоза при гастрэктомии по поводу рака // Хирургия. — 1985. — Т. 5. — С. 109—112.
11. Мамонтов А. С. Комбинированное лечение рака пищевода // Практик. онкол. — 2003. — Т. 4, №2. — С. 76—82.
12. Мамонтов А. С., Бойко А. В., Петерсон С. Б. и др. Хирургическое и комбинированное лечение рака верхнегрудного отдела пищевода // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2003. — №1. — С. 68—70.
13. Мельников О. Р. Рак пищевода: клиническая картина и стадирование заболевания // Практик. онкол. — 2003. — Т. 4, №2. — С. 66—69.
14. Мирошников В. И., Лабазанов М. М., Павелец К. В. и др. Резекция пищевода с одномоментной внутригрудной эзофагогастропластикой // Вестн. хир. — 1995. — Т. 154, №3. — С. 22—25.
15. Рындин В. Д. Пути улучшения хирургического и комбинированного лечения рака пищевода: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1989. — 258 с.
16. Симонов Н. Н., Канаев С. В., Корытова Л. И. и др. Лечение больных раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны на современном этапе // Вопр. онкол. — 1999. — Т. 45, №2. — С. 124—128.
17. Стилиди И. С., Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е. и др. Хирургическое лечение больных раком грудного отдела пищевода // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2003. — №1. — С. 75—79.
18. Столяров В. И., Симонов Н. Н., Шукин В. В. Результаты одномоментной резекции и эзофагопластики при раке пищевода на этапах клинического внедрения // Вопр. онкол. — 1998. — Т. 44, №2. — С. 190—195.
19. Столяров В. И., Шукин В. В. О многоэтапных хирургических операциях в лечении рака пищевода // Вопр. онкол. — 1996. — Т. 42, №6. — С. 61—64.
20. Цацаниди К. Н. Модификация инвагинационного пищеводно-кишечного и пищеводно-желудочного анастомоза после гастрэктомии и резекции кардии: Дис... канд. мед. наук. — М., 1965. — 156 с.
21. Черноусов А. Ф., Сильвестров В. С., Курбанов Ф. С. Пластика пищевода желудком при раке и доброкачественных стриктурах. — М.: Медицина, 1990. — 144 с.
22. Шалимов А. А., Саенко В. Ф., Шалимов С. А. Хирургия пищевода. — М.: Медицина, 1975. — 316 с.
23. Шалимов А. А., Толупан В. Н. Операции на пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке (атлас). — М.: Медицина, 1975. — 174 с.
24. Altorki N. K., Skinner D. Occult cervical nodal metastasis in esophageal cancer: preliminary results of three-field lymph node dissection // Ann. Surg. — 2002. — Vol. 236, N 2. — P. 177—183.
25. Fujita H., Kakagawa T., Tanaka H. et al. Mortality and morbidity rates, postoperative course, quality of life and prognosis after extended radical lymphadenectomy for esophageal cancer. Comparison of three-field lymphadenectomy // Ann. Surg. — 1995. — Vol. 222, N 5. — P. 654—662.
26. Mokeown K. C. Resection of midesophageal carcinoma with esophagogastric anastomosis // World J. Surg. — 1981. — Vol. 5, N 4. — P. 517—526.
27. Postlethwait R. W., Durham N. C. Complications and deaths after operations for esophageal carcinoma // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1983. — Vol. 85, N 6. — P. 827—831.

Поступила 05.11.2004

*S. D. Fokeyev, Ya. N. Shoikhet, A. F. Lazarev, E. S. Fokeyeva*  
**OPTIMIZATION OF SURGICAL TREATMENT FOR LOWER  
THIRD ESOPHAGEAL CARCINOMA**  
*Altai Branch of the N. N. Blokhin RCRC, RAMS, Barnaul*  
*Altai State Medical University, Barnaul*

The paper confirms the high rate of paraesophageal lymph node metastasis in esophageal cancer and the necessity of en-bloc dissection of the esophageal tumor and the lymph nodes with paraesophageal cellular tissue. Right front-lateral IV intercostal thoracotomy in lower third esophageal cancer ensures high-quality lymph node dissection, radical removal of the tumor-affected esophagus and favorable conditions for esophagogastric anastomosis. Original invaginative esophagogastric anastomosis reduces by 21.5% the risk of anastomosis failure as compared to end-to-side anastomosis, excludes early postoperative lethality and late postoperative corrosive stricture of the anastomosis.

**Key words:** esophageal cancer, lymph node dissection, thoracotomy, invaginative anastomosis.

А. И. Хасанов

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ, ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

*Республиканский онкологический научный центр, Ташкент*

Длительная внутриартериальная химиотерапия проведена 82 больным местнораспространенными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух: 36 (43,9%) больным с опухолями Т3 и 46 (56,1%) — с опухолями Т4. Внутриартериальную химиотерапию проводили путем катетеризации наружной сонной артерии. Чаще всего использовали комбинацию цисплатина, 15 мг/м<sup>2</sup> (суммарная доза 100 мг), фторурацила, 600 мг/м<sup>2</sup> (суммарная доза 2000—3000 мг) и доксорубицина, 15 мг/м<sup>2</sup> (суммарная доза 40—60 мг). Разовая очаговая доза дистанционной  $\gamma$ -терапии составила 2—3 Гр, суммарная очаговая доза — 40—60 Гр. Больные были разделены на 2 группы. В 1-й группе (42 больных) с целью повышения эффективности химиотерапии и лучевой терапии проводили локальную УВЧ-гипертермию (частота 40 МГц, температура в опухоли 41—42°C). Во 2-й группе (40 больных) внутриартериальную химиотерапию и лучевую терапию проводили без локальной УВЧ-гипертермии. В 1-й группе у 17 больных отмечен полный эффект, у 23 — частичный эффект, у 2 — стабилизация. Во 2-й группе у 12 больных отмечен полный эффект, у 23 — частичный эффект, у 4 — стабилизация и у 1 — прогрессирование. Дополнение химиолучевого лечения локальной УВЧ-гипертермией повышает эффективность комплексного лечения злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух и позволяет ограничить объем хирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли, верхняя челюсть, полость носа, придаточные пазухи носа, внутриартериальная химиотерапия, гипертермия.

Злокачественные опухоли верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух составляют 0,2—3% злокачественных новообразований [1; 5; 7; 9; 12]. Литературные данные свидетельствуют о постоянном росте заболеваемости этими опухолями [9]. Результаты лечения новообразований этой локализации остаются неудовлетворительными.

Применение на первом этапе лечения злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух химиолучевой терапии позволяет добиться значительной регрессии первичного очага и повысить резектабельность [4; 6; 10]. Применение внутриартериальной регионарной химиотерапии, подразумевающей введение противоопухолевых средств в магистральную артерию, кровоснабжающую опухоль, позволило добиться максимального повреждения опухоли при минимальном системном токсическом воздействии [2; 11]. Кроме того, одним из перспективных способов повышения эффективности лекарственной терапии опухолей считается локальная гипертермия [3; 8].

Целью данной работы являлось изучение результатов комплексного лечения больных с местнораспространенными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух, включающего

длительную регионарную внутриартериальную полихимиотерапию, локальную УВЧ-гипертермию и дистанционную  $\gamma$ -терапию.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Полученные данные основаны на наблюдении за 82 больными с местнораспространенными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух, получавших лечение в отделении опухолей головы и шеи Республиканского онкологического научного центра Министерства здравоохранения Республики Узбекистан с 2000 по 2004 г. Возраст больных составил 15—76 лет. Мужчин было 57, женщин — 25.

Обследование включало клиническое, рентгенологическое и морфологическое исследования. По показаниям проводили КТ и МРТ. До направления в специализированную онкологическую клинику большинство больных наблюдались и лечились у разных специалистов по месту жительства от 1 до 6 мес.

Первичная опухоль локализовалась преимущественно в верхнечелюстной пазухе (45 больных, 54,9%). Второй по частоте локализацией была решетчатая пазуха (17 больных, 20,7%). Реже наблюдались опухоли слизистой оболочки полости носа (12 больных, 14,6%), а также альвеолярного отростка верхней челюсти и твердого неба (8 больных, 9,8%). У всех больных диагностированы

местнораспространенные опухоли. У 36 (43,9%) больных они соответствовали индексу Т3, у 46 (56,1%) больных — Т4. Метастазы в регионарных лимфатических узлах шеи выявлены у 24 (29,2%) больных.

Морфологическое подтверждение диагноза получено у всех больных. У большинства больных выявлены эпителиальные злокачественные опухоли. У 55 (67,0%) больных наблюдался плоскоклеточный рак.

Всем больным проведена длительная регионарная внутриартериальная химиотерапия. Для этого катетеризировали наружную сонную артерию и использовали переносной дозатор лекарственных средств «Lineomat». Чаще всего мы применяли комбинацию цисплатина, 15 мг/м<sup>2</sup> (суммарная доза 100 мг), фторурацила, 600 мг/м<sup>2</sup> (суммарная доза 2000—3000 мг) и доксорубицина, 15 мг/м<sup>2</sup> (суммарная доза 40—60 мг). Разовая очаговая доза дистанционной  $\gamma$ -терапии составила 2—3 Гр, суммарная очаговая доза — 40—60 Гр.

Больные были разделены на 2 группы. В 1-й группе (42 больных) с целью повышения эффективности химиотерапии и лучевой терапии проводили локальную УВЧ-гипертермию (частота 40 МГц, температура в опухоли 41—42°C) [8]. Во 2-й группе (40 больных) внутриартериальную химиотерапию и лучевую терапию проводили без локальной УВЧ-гипертермии.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения оценены у 82 больных. Полихимиотерапию проводили в предоперационном периоде для повышения резектабельности и эффективности лечения. Результаты оценивали по объективным данным (орофарингоскопия, передняя и задняя риноскопия), по данным рентгенологического исследования, УЗИ, КТ и МРТ. Длительная регионарная внутриартериальная инфузия противоопухолевых средств на фоне локальной гипертермии позволила существенно повысить непосредственные результаты лечения (табл. 1). В 1-й группе у 17 больных отмечен полный эффект, у 23 — частичный эффект, у 2 — стабилизация. Во 2-й группе у 12 больных отмечен полный эффект, у 23 — частичный эффект, у 4 — стабилизация и у 1 — прогрессирование. Через 2—3 нед после окончания лечения в зависимости от распространенности опухоли выборочно проводили системную полихимиотерапию и дистанционную  $\gamma$ -терапию.

У всех больных после внутриартериальной регионарной полихимиотерапии отмечено значительное улучшение носового дыхания, уменьшение боли в области опу-

холи и головной боли. У некоторых больных после химиолучевой терапии наблюдались временное незначительное выпадение волос и постлучевой эпителиит.

В дальнейшем 23 больным 1-й группы выполнена радикальная операция на верхней челюсти. Во 2-й группе хирургическое вмешательство проведено 16 больным.

В качестве примера приведем клиническое наблюдение.

*Больной Б., 39 лет, поступил в отделение опухолей головы и шеи Республиканского онкологического научного центра Министерства здравоохранения Республики Узбекистан в сентябре 2002 г. с жалобами на болезненную припухлость правой половины лица, головную боль, отсутствие носового дыхания и общую слабость. Из анамнеза: болен в течение 6 мес, по месту жительства обратился к оториноларингологу и стоматологу, по их рекомендации получал лечение (без эффекта). Затем больной направлен в Республиканский онкологический научный центр. При осмотре отмечалась асимметрия правой половины лица за счет припухлости. В правой половине преддверия полости рта имелся свищ, из которого выделялась зловонная жидкость. Во время риноскопии в правой половине полости носа обнаружена бугристая розовая опухоль. Носовое дыхание отсутствовало. Регионарные лимфоузлы не пальпировались. На рис. 1, А представлена фотография больного до лечения. При КТ обнаружена опухоль правой верхнечелюстной пазухи, прорастающая в решетчатый лабиринт, полость носа, крылонебную и подвисочную ямки, мягкие ткани лица (рис. 2, А). На основании данных клинико-морфологического и рентгенологического исследований, а также КТ был установлен диагноз: рак слизистой правой верхнечелюстной пазухи с прорастанием в крылонебную и подвисочную ямки, решетчатый лабиринт, полость носа и мягкие ткани лица, T4N0M0. На I этапе больному проведена внутриартериальная полихимиотерапия по описанной выше схеме в сочетании с локальной УВЧ-гипертермией и дистанционной  $\gamma$ -терапией в суммарной очаговой дозе 40 Гр. Со стороны полости носа отмечена регрессия опухоли, уменьшилась припухлость лица и боль, нормализовалось носовое дыхание. Отмечен частичный эффект (рис. 1, Б и 2, Б). Через 3 нед. начат II этап химиолучевой терапии. Фотография больного после этого этапа лечения представлена на рис. 1, В. Проведена операция — расширенная резекция верхней челюсти справа (03.02.2003). Послеоперационное течение удовлетворительное. В связи с ростом опухоли в мягкие ткани и кожу щеки последние резецированы вместе с опухолью. В результате этого образовался кожный дефект (рис. 1, Г). При гистологическом исследовании диагностирован плоскоклеточный рак с выраженным лечебным патоморфозом. Сейчас больной чувствует себя удовлетворительно, признаков рецидива нет. Планируется закрытие послеоперационного кожного дефекта.*

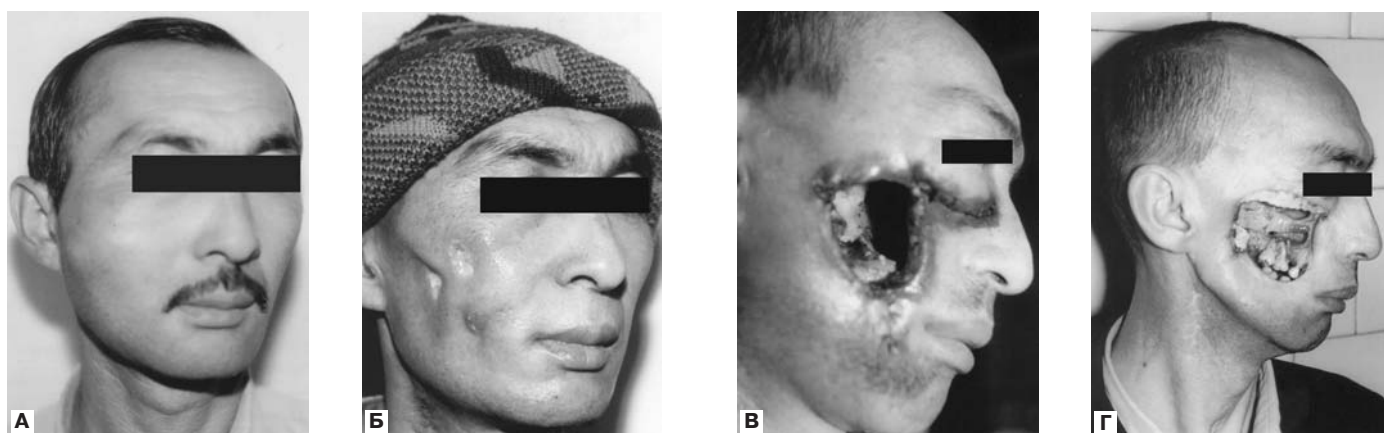
#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительная внутриартериальная инфузия позволяет доставлять цитостатики непосредственно к опухоли и создавать максимальную концентрацию препаратов в опухоли в течение длительного времени.

Таблица 1

#### Непосредственные результаты лечения больных

Результаты лечения	Группы больных	
	1-я (n=42)	2-я (n=40)
Полный эффект	17 (40,4)	12 (30,0)
Частичный эффект	23 (55,8)	23 (57,5)
Стабилизация	2 (4,8)	4 (10,0)
Прогрессирование	0 (0)	1 (2,5)

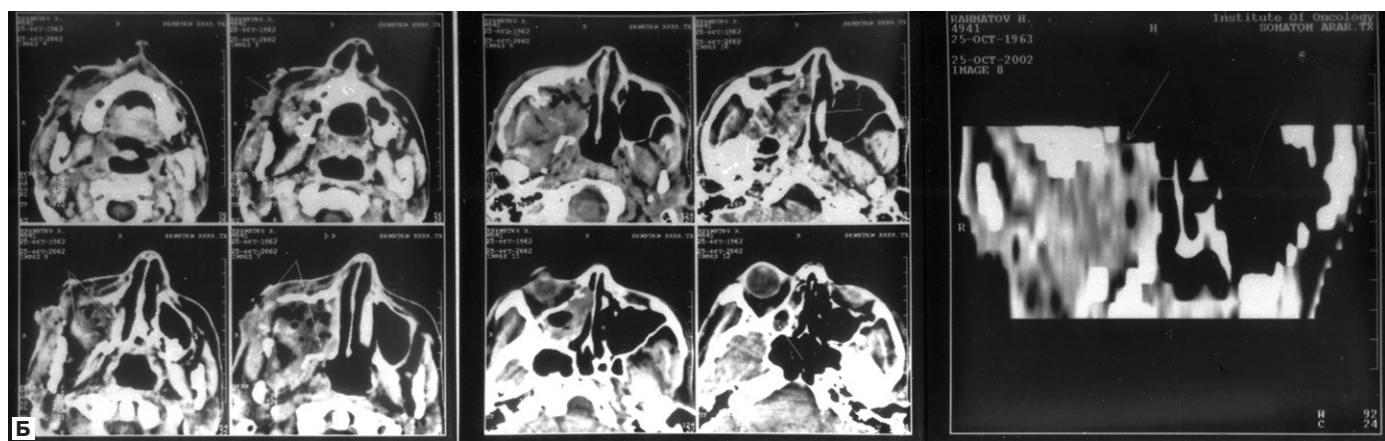
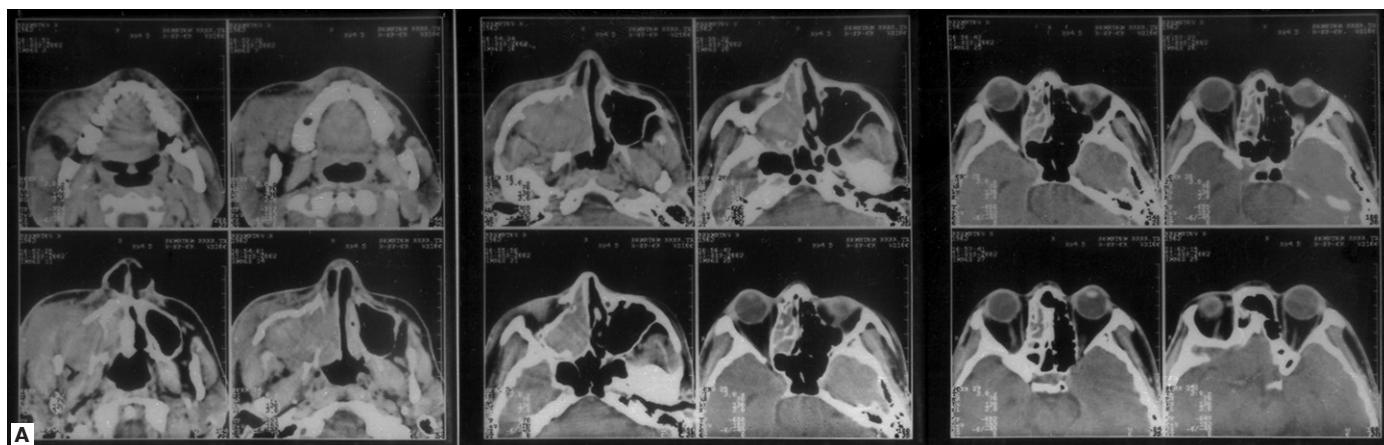


**Рисунок 1. Внешний вид больного Б.**

**А.** До лечения. **Б.** После внутриартериальной полихимиотерапии в сочетании с локальной УВЧ-гипертермией и дистанционной  $\gamma$ -терапией (I этап химиолучевой терапии). **В.** После II этапа химиолучевой терапии. **Г.** После операции.

Мы считаем, что дополнение химиолучевого лечения локальной УВЧ-гипертермией повышает эффективность комплексного лечения злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух и позволяет ограничить объем хирургического

вмешательства. Сочетание длительной внутриартериальной полихимиотерапии с локальной УВЧ-гипертермией и дистанционной  $\gamma$ -терапией дало возможность перевести 54% больных из нерезектабельного состояния в резектабельное.



**Рисунок 2. КТ больного Б.**

**А.** До лечения. **Б.** После I этапа химиолучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абызов Р. А. ЛОР-онкология. — СПб.: Диалог, 2004. — С. 107.
2. Кисличко А. Г. Химиотерапия в комбинированном и комплексном лечении злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта, ротоглотки и верхней челюсти: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1998. — 45 с.
3. Кисличко А. Г., Борисов В. И., Ольшанский В. О. Лечение при рецидиве рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с использованием внутриартериальной инфузионной химиотерапии и локальной гипертермии // Рос. онкол. журн. — 1996. — №3. — С. 27—29.
4. Мудунов А. М., Мелузова О. М., Матякин Е. Г. и др. Опухоли основания черепа и подвисочной ямки // Вестн. Моск. онкол. о-ва. — 2003. — №4. — С. 2—3.
5. Ольшанский В. О., Решетов И. В., Сдвижков А. М. и др. Лечение распространенных злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти // Рос. онкол. журн. — 1998. — №3. — С. 63—67.
6. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. — М.: Медицина, 2000. — С. 297—319.

7. Пилипюк Н. В. Сочетанное применение селективной ПХТ и лучевой терапии в комплексном лечении распространенных злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ, г. Минск, 2004 г., часть 2. — С. 16.

8. Светицкий П. В. Использование тепла в лечении злокачественных опухолей. — Ростов н/Д: Эверест, 2001. — С. 81.

9. Сдвижков А. М. Хирургические аспекты лечения распространенных злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1997. — 32 с.

10. Сдвижков А. М., Борисов В. И., Финкельштерн М. Р. и др. Современные технологии лечения при опухолях верхней и нижней челюсти, слизистой оболочки дна полости рта // Вестн. Моск. онкол. о-ва. — 2003. — №4. — С. 3—4.

11. Чиж Г. И. Злокачественные опухоли полости носа и околоносовых пазух. — Ростов н/Д: РостИздат, 2002. — С. 48—50.

12. Jorissen M. Recent trends in the diagnosis and treatment of sinusitis // Eur. Radiol. — 1996. — Vol. 6, N 2. — P. 170—176.

Поступила 07.04.2005

*A. I. Khasanov*

**COMPARISON OF TREATMENT EFFICACY IN LOCALLY ADVANCED  
CANCERS OF THE MAXILLA, NOSE AND PARANASAL SINUSES**

*Republican Cancer Research Center, Tashkent*

Eighty two patients with locally advanced cancers of the maxilla, nose and paranasal sinuses including 36 (43.9%) cases with T3 and 46 (56.1%) with T4 disease received long-term intra-arterial chemotherapy through an external carotid artery catheter. A combination of cisplatin, 15 mg/m<sup>2</sup> (to a total dose 100 mg), fluorouracil, 600 mg/m<sup>2</sup> (to a total dose 2,000—3,000 mg) and doxorubicin, 15 mg/m<sup>2</sup> (to a total dose 40—60 mg) was used in most cases. All patients also received distant  $\gamma$ -therapy at a single tumor dose 2—3 Gy to a total tumor dose 40—60 Gy. The patients were divided into two groups. Patients in group 1 (n=42) were given local ultraviolet hyperthermia at 40 MHz to a tumor temperature 41—42°C. Patients in group 2 (n=40) had intra-arterial chemotherapy, radiation therapy and no local ultraviolet hyperthermia. In group 1 there were 17 complete responses, 23 partial responses and 2 stabilizations. In group 2 complete response was detected in 12, partial response in 23, stable disease in 4 and disease progression in 1 cases. Addition of local ultraviolet hyperthermia to chemoradiotherapy increases response to multimodality treatment and allows a less extended surgery to be performed in cases with cancers of the maxilla, nose and paranasal sinuses.

**Key words:** cancer, maxilla, nose, paranasal sinuses, intra-arterial chemotherapy, hyperthermia.

С. С. Чистяков<sup>1</sup>, В. Ю. Сельчук<sup>1,2</sup>, О. П. Гребенникова<sup>1</sup>, В. Е. Шикина<sup>1</sup>,  
П. В. Снигур<sup>1</sup>, Т. Ф. Ибрагимов<sup>1</sup>

## КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>Кафедра онкологии факультета последипломного образования Московского  
государственного медико-стоматологического университета, Москва

<sup>2</sup>НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Статья посвящена комплексному лечению фиброзно-кистозной болезни молочной железы по схеме, разработанной авторами. Рассмотрены причины фиброзно-кистозной болезни, ее патогенез и современные методы диагностики. Проанализированы результаты лечения 102 больных. Предложен алгоритм лечебных мероприятий при разных формах данного заболевания.

**Ключевые слова:** молочная железа, фиброзно-кистозная болезнь, мастопатия, диагностика, лечение.

В России рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости (20,5%) и смертности (16,5%) у женщин. У 40% больных диагностируют поздние стадии заболевания, 12,6% больных умирают в течение года с момента постановки диагноза. В целом 5-летняя выживаемость больных РМЖ составляет примерно 54%. При РМЖ I стадии 5-летняя выживаемость приближается к 95%, а 10-летняя не превышает 80%. Таким образом, пока мы не можем излечить даже всех больных РМЖ ранних стадий: более 20% из них погибают от отдаленных метастазов [18]. Высокая частота отдаленных метастазов объясняется тем, что уже на самых ранних этапах развития РМЖ, когда опухоль еще не доступна выявлению с помощью современных методов визуализации, начинается ангиогенез и создаются предпосылки для попадания опухолевых клеток в кровотоки и появления микрометастазов [12].

Из вышеизложенного следует, что необходимо уделять внимание не только ранней диагностике РМЖ, но и своевременному выявлению и лечению предопухолевых заболеваний молочной железы. К ним относятся, прежде всего, разные формы фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), называвшейся ранее дисплазией молочной железы и фиброзно-кистозной мастопатией. По определению ВОЗ (1984), ФКБ представляет собой «широкий спектр пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с формированием ненормальных соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов и образованием в молочной железе изменений фиброзного, кистозного, пролиферативного характера, которые часто, но необязательно, сосуществуют».

Некоторые авторы считают, что ФКБ не является предраковым заболеванием. Более того, они заявляют,

что «точка зрения, согласно которой эпителиальные пролифераты непосредственно переходят в рак, носит декларативный характер и не имеет достоверного экспериментального и клинического подтверждения». Ссылаясь на Коллегию американских патологов, эти авторы предлагают отказаться от термина «фиброзно-кистозная болезнь» и использовать термины «фиброзно-кистозные изменения» или «фиброзно-кистозное состояние» [13]. Хотелось бы спросить их: «А что такое рак в кисте?» Это ли не клиническое подтверждение правильности отношения к ФКБ как к предраковому заболеванию? Если следовать логике этих авторов, нужно исключить из ряда предраковых заболеваний другие дистормональные гиперплазии, например гиперплазию эндометрия.

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10, 1998) различают непролиферативную и пролиферативную формы ФКБ. Риск малигнизации при непролиферативной форме составляет 0,86%, при умеренной пролиферации — 2,34%, при резко выраженной пролиферации — 31,4% [1]. По данным гистологических исследований операционного материала РМЖ сочетается с ФКБ в 46% случаев.

ФКБ является следствием дисгормональных расстройств в организме женщины. Известно, что развитие молочных желез, циклические изменения в них в детородном возрасте, а также изменения в период беременности и лактации происходят под действием целого комплекса гормонов: рилизинг-факторов гипоталамуса, гонадотропных гормонов гипофиза, пролактина, хорионического гонадотропина, тиреотропного гормона, андрогенов, кортикостероидов, инсулина и, конечно же, эстрогенов и прогестерона. Любые нарушения баланса этих гормонов сопровождаются диспластическими изменениями ткани молочной железы. По мнению многих авторов, ведущую роль в патогенезе ФКБ играет дисбаланс секреции эстрогенов и прогестерона в сторону дефицита последнего [4; 14].

Из эстрогенов наибольшее значение в регуляции функции молочной железы играет эстрадиол. Его концентрация в соединительной ткани молочной железы в 2—20 раз выше, чем в сыворотке. Эстрадиол стимулирует дифференцировку, пролиферацию и развитие эпителия млечных протоков, усиливает митотическую активность эпителия, индуцирует формирование ацинуса, стимулирует васкуляризацию и увеличивает гидратацию соединительной ткани молочной железы.

Прогестерон, напротив, подавляет пролиферацию и митотическую активность эпителия млечных протоков, обеспечивает дифференцировку на дольки и альвеолы, препятствует увеличению проницаемости капилляров, обусловленному эстрогенами, и уменьшает отек соединительнотканной стромы. Концентрация прогестерона в ткани молочной железы в 2—10 раз выше, чем в сыворотке. Гормональный дисбаланс в ткани молочной железы в сторону дефицита прогестерона сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой соединительной ткани, а пролиферация протокового эпителия приводит к образованию кист [3].

Определенную роль в развитии ФКБ может играть повышение уровня пролактина в сыворотке. Он напрямую стимулирует пролиферацию эпителия молочной железы, поскольку увеличивает экспрессию эстрогеновых рецепторов, повышая тем самым чувствительность эпителия к последнему. Это сопровождается отеком, нагрубением и болезненностью молочных желез во второй фазе менструального цикла.

Выделяют огромное число причин дисгормональных расстройств. Ниже перечислены основные из них [16].

1. Фрустрирующие (стрессовые) ситуации, которые присутствуют в жизни каждой женщины (неудовлетворенность семейным положением, положением в обществе, бытовые конфликты, конфликты на работе, психическое перенапряжение и др.), поскольку любой стресс сопровождается функциональными нарушениями нейроэндокринной системы.

2. Репродуктивные факторы (число беременностей, родов, аборт, возраст беременностей и родов, роды крупным плодом, длительность лактации, возраст менархе и менопаузы и др.).

3. Гинекологические заболевания, в первую очередь воспалительные заболевания половых органов.

4. Особенности половой жизни.

5. Эндокринные нарушения (дисфункция щитовидной железы, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет и др.).

6. Патология печени и желчных путей.

7. Наследственная предрасположенность.

Клинически выделяют диффузную, диффузно-узловую, фиброзно-кистозную и узловую формы ФКБ. По сути формы заболевания отражают этапы его развития [6; 7].

Диагностика заболеваний молочной железы включает осмотр и пальпацию молочных желез, маммографию, УЗИ и пункцию узловых образований и подозрительных участков с обязательным цитологическим исследованием пунктата. Прежде чем приступить к обследованию женщины детородного возраста, необходимо уточнить, в какой фазе менструального цикла она находится. Целесообразно исследовать молочные железы в первой фазе менструаль-

ного цикла, на 2—3-й день после менструации. При обследовании во второй фазе из-за нагрубания молочных желез велика вероятность диагностических ошибок.

Маммография — это рентгенография молочной железы без введения рентгеноконтрастных веществ, выполняемая в двух проекциях. В настоящее время это наиболее распространенный метод инструментального исследования молочных желез [10]. Информативность маммографии достаточно велика. Например, при РМЖ она достигает 95%, причем метод позволяет выявлять непальпируемые (диаметром менее 1 см) опухоли. По маммограммам опытный рентгенолог-маммолог может судить о нарушениях гормонального статуса у женщины. Противопоказаниями к использованию данного метода являются молодой возраст пациенток (до 35 лет), беременность и лактация. Кроме того, информативность маммографии снижается при исследовании плотных молочных желез у молодых женщин [5; 9].

УЗИ молочных желез безвредно, что при необходимости позволяет повторять исследование многократно. УЗИ информативнее маммографии при исследовании плотных молочных желез у молодых женщин, а также при выявлении кист, в том числе мелких (диаметром 2—3 мм). Без дополнительных вмешательств УЗИ позволяет судить о состоянии выстилки кисты и проводить дифференциальную диагностику между кистами и фиброаденомами [2]. Кроме того, ультразвуковой метод является ведущим при исследовании лимфатических узлов и молочных желез с диффузными изменениями. Однако результаты УЗИ зависят от квалификации врача и технических параметров используемого аппарата и датчиков. При жировой инволюции молочных желез по информативности УЗИ значительно уступает маммографии [5; 11].

При обнаружении узловых образований или подозрительного участка необходима его пункция с последующим цитологическим исследованием полученного материала [7].

Некоторые авторы сетуют на то, что, «несмотря на колоссальные усилия онкологической службы всей страны, направленные на борьбу с мастопатией» в комплексе мероприятий по профилактике РМЖ, их цель не достигнута [8]. Это не удивительно, поскольку нет единого подхода к лечению ФКБ и в подавляющем большинстве публикаций не представлено ни одной схемы комплексного лечения. В них представлены лишь перечни разных средств, применяемых при ФКБ. Учитывая полиэтиологичность и сложность патогенеза дисгормональных расстройств, приводящих к развитию ФКБ, совершенно закономерно, что применение какого-либо одного препарата не эффективно или дает временный эффект.

Поскольку ФКБ возникает вследствие дисгормональных расстройств, основной задачей консервативного лечения является нормализация гормонального статуса больной. Таким образом, прежде чем начинать лечение ФКБ, необходимо по возможности выяснить причины дисгормональных расстройств. Для этого больную консультируют у соответствующих специалистов (гинеколога, эндокринолога и т. д.). Не устранив эти нарушения, трудно рассчитывать на успех лечения ФКБ. При наличии воспалительных заболеваний женских половых органов, печени, желчных путей, гипотиреозе лечение начинают с устранения этой патологии.

Так, при заболеваниях печени гиперэстрогения обусловлена нарушениями метаболизма эстрогенов. В комплекс лечебных мероприятий при ФКБ у этих больных обязательно включают гепатопротекторы. Одним из лучших среди них является Хофитол. Это препарат растительного происхождения, получаемый из листьев артишока. Он обладает антиоксидантным действием, защищает печеночные клетки, стабилизирует мембраны гепатоцитов, стимулирует антиоксидантную функцию печени, улучшает углеводный и жировой обмен, уменьшает застой желчи и воспаление в желчном пузыре и, что немаловажно для больных ФКБ, уменьшает раздражительность и повышает настроение (это действие проявляется через неделю приема препарата). Препарат очень эффективен при хронических персистирующих гепатитах разной этиологии, а также при хроническом холецистите и дискинезии желчных путей. Единственным противопоказанием для назначения Хофитола является нарушение проходимости желчных путей.

Уже на протяжении нескольких лет мы используем комплексную терапию ФКБ (табл. 1, 2). В данной статье представлены результаты лечения 102 больных репродуктивного возраста с разными формами ФКБ (табл. 3).

Поскольку значительную роль в возникновении дисгормональных нарушений, а следовательно, и ФКБ играют социально-бытовые факторы, представленная схема предусматривает повышение адаптационных возможностей больной. Поскольку мы не можем изменить социально-бытовые условия жизни женщины, мы должны попытаться изменить ее отношение к фрустрирующим ситуациям, в которых она постоянно оказывается. В связи с этим консервативное лечение ФКБ включает в себя длительный прием седативных средств [16]. Для нормализации баланса тормозных и возбуждающих процессов в ЦНС одновременно назначают адаптогены (элеутерококк, родиолу розовую и др.), которые одновременно являются психостимуляторами. Обязателен прием витаминов группы В, А, С, Е, РР и Р, т. к. они улучшают функцию печени, где происходит метаболизм эстрогенов, обладают адаптогенными свойствами, а также благоприятно воздействуют на ткань молочной железы. Витамин А оказывает антиэстрогенное действие, уменьшает пролиферацию эпителия и стромы. Витамин Е потенцирует действие прогестерона. Витамин В<sub>6</sub> снижает уровень пролактина. Витамины Р и С улучшают микроциркуляцию и уменьшают локальный отек молочной железы.

В схему лечения ФКБ включены микродозы препаратов йода, поскольку он нормализует биосинтез эстрогенов и прогестерона. Однако, в связи с тем что йод подавляет функцию щитовидной железы, у больных с гипотиреозом последней он противопоказан. Йод противопоказан также при заболеваниях печени и желчных путей.

Многие больные ФКБ жалуются на болезненное нагрубание молочных желез во второй половине менструального цикла (так называемый синдром предменструального напряжения молочных желез). Оно обусловлено дефицитом прогестерона или избытком пролактина в ткани молочной железы, который приводит к отеку соединительной ткани. В этих случаях за 7—10 дней до менструации назначают мочегонные средства: листья

брусники, мочегонный чай, фуросемид, 10 мг, в сочетании с препаратами калия или триампур в низких дозах.

Поскольку причиной ФКБ в основном является дефицит прогестерона в ткани молочной железы, возникает вопрос о гормональном лечении этого заболевания. Системная гормонотерапия требует осторожности, ее должен проводить высококвалифицированный специалист, имеющий возможность осуществлять лабораторный контроль лечения. В противном случае велика вероятность осложнений (меноррагия, образование миоматозных узлов в матке и др.) [17]. В настоящее время при ФКБ и синдроме предменструального напряжения молочных желез отлично зарекомендовал себя препарат для наружного применения Прожестожель 1% [19]. Он содержит изготавливаемый из растительного сырья микронизированный прогестерон и выпускается в виде 1% геля. Прогестерон в Прожестожеле 1% идентичен эндогенному. Несомненным преимуществом препарата является то, что он применяется наружно. Основная масса прогестерона при этом остается в ткани молочной железы (в кровоток поступает не более 10% препарата). Уровень прогестерона в сыворотке не меняется, побочных реакций, наблюдаемых при системном введении прогестерона, нет.

Прожестожель 1% очень эффективен при мастодинии. Он улучшает состояние ткани молочной железы при ФКБ. На каждую молочную железу рекомендуют наносить по 2,5 г геля. Препарат применяют непрерывно или во второй половине менструального цикла на протяжении 3—4 мес. Некоторые авторы рассматривают Прожестожель 1% как симптоматическое средство при мастодинии [9]. С нашей точки зрения, этот препарат следует считать средством для местной заместительной гормонотерапии.

Длительность лечения по указанной схеме составляет 4 мес. Лечение проводят 2 раза в год в течение 2 лет (всего 4 курса за 2 года). Перерывы между курсами лечения составляют 2 мес. В перерывах пациентки должны проходить обследование. Поскольку УЗИ в определенной степени субъективно, динамическое наблюдение каждой больной должен проводить один и тот же врач на одном и том же аппарате.

После лечения у всех 29 больных с диффузной формой ФКБ исчез синдром предменструального напряжения и отмечена нормализация структуры молочных желез. У всех 17 пациенток с мелкими кистами (диаметром менее 20 мм) они исчезли, причем у 9 из них это произошло после первого курса лечения. Несмотря на это, лечение было продолжено.

Лечение больных с узловой формой ФКБ зависело от результатов цитологического исследования пунктата из участков уплотнения. Пяти больным с непролиферативной узловой формой ФКБ проведено консервативное лечение. У всех достигнут положительный эффект: исчезли локализованные уплотнения в молочных железах, причем у 2 больных это произошло после первого курса лечения. При пролиферативных узловых формах (22 пациентки) наряду с консервативной терапией по описанной схеме всем больным выполнена секторальная резекция молочной железы с обязательным срочным гистологическим исследованием.

При кистах диаметром более 20 мм проводили их пункцию и эвакуацию содержимого, которое направляли на

цитологическое исследование. Поскольку современные ультразвуковые сканнеры позволяют достоверно оценить состояние выстилки кисты, пневмоцистографию боль-

ным не проводили. В отсутствие признаков пролиферации эпителия выстилки (21 больная) проводили консервативную терапию. У 20 больных кисты не рецидивирова-

Таблица 1

**Консервативное лечение диффузных форм ФКБ<sup>а,б,в</sup>**

Недели	Витаминный порошок (100 порошков)	Аевит (100 капсул)	Успокоительный чай	Экстракт элеутерококка	Настойка перегородок грецкого ореха (микродозы йода) <sup>в</sup>	Прожестожель 1%	
						Детородный возраст	Постменопауза
1-я	По 1 порошку 3 раза в день после еды	—	0,5 стакана 2 раза в день в течение всего курса лечения	Доза подбирается индивидуально, в среднем 25 капель. Препарат принимать 2 раза в сутки (утром и днем)	—	Во второй половине менструального цикла наносить по 2,5 г геля на каждую молочную железу по 2,5 г геля на каждую молочную железу 2 раза в день	Наносить по 2,5 г геля на каждую молочную железу 1—2 раза в день в течение всего курса лечения
2-я		—			—		
3-я	По 1 порошку 2 раза в день после еды	—			—		
4-я		—			—		
5-я	По 1 порошку 1 раз в день после еды	—			—		
6-я		—			—		
7-я		—			—		
8-я		—			Принимать по 1 кофейной ложке 2 раза в день после еды (запивать молоком)		
9-я		—					
10-я	—	По 1 капсуле 2 раза в день после еды. Препарат не принимают во время менструации		—	Доза подбирается индивидуально, в среднем 25 капель. Препарат принимать 2 раза в сутки (утром и днем)		
11-я	—			—			
12-я	—			—			
13-я	—			—			
14-я	—			—			
15-я	—			—			
16-я	—			—			
17-я	—			—			

<sup>а</sup> Длительность курса лечения 4 мес. Лечение проводят 2 раза в год в течение 2 лет (всего 4 курса за 2 года). В перерывах между курсами пациентки должны проходить обследование. Пациентки с узловыми формами ФКБ должны лечиться у онколога.

<sup>б</sup> При заболеваниях печени в схему лечения необходимо включить Хофитол.

<sup>в</sup> Препараты йода противопоказаны при гипофункции щитовидной железы и заболеваниях печени.

Таблица 2

**Рецепты препаратов для комплексного лечения ФКБ**

Витаминный порошок	Успокоительный чай	Настойка перегородок грецкого ореха
Ac. Ascorbinici 0,3 Thiamini Riboflavini Piridoxyni aa 0,005 Ac. Nicotinici aa 0,02 Rutini (или Ascorutini N. 100) M. f. pulv. D. t. d. N. 100.	Черешда (3 части) Пустырник (1 часть) Тысячелистник (1 часть) Все смешать, 2 столовые ложки смеси залить кипятком (0,5 л), настаивать 45 мин	Перегородки грецкого ореха (40 г) залить 70% этиловым спиртом (300 г). Настаивать в течение 2 нед в холодильнике

Таблица 3  
Тактика лечения ФКБ<sup>а</sup>

Формы ФКБ	Число больных (n = 102)	Операция (n = 30)	Эвакуация содержимого кист, консервативная терапия (n = 21)	Консервативная терапия (n = 51)
Непролиферативная узловая	5 (4,9)	—	—	5 (9,8)
Прролиферативная узловая	22 (21,6)	22 (73,3)	—	—
Крупные кисты (диаметром более 20 мм)	29 (28,4)	8 (26,7)	21 (100)	—
Диффузная с мелкими кистами (диаметром менее 20 мм)	17 (16,7)	—	—	17 (33,3)
Диффузная	29 (28,4)	—	—	29 (56,9)

<sup>а</sup> В скобках указаны %.

ли. У 1 больной после первого курса лечения киста наполнилась на половину первоначального объема. Поскольку признаков пролиферации эпителия выстилки не было, проведена повторная пункция и продолжена консервативная терапия. Рецидивов после этого лечения не было. Восьми больным, у которых отмечена пролиферация эпителия выстилки кисты, проведена секторальная резекция молочной железы со срочным гистологическим исследованием, затем начата консервативная терапия.

Таким образом, адаптогенное лечение в сочетании с местным применением Прожестожеля 1% можно рассматривать как метод патогенетической терапии ФКБ, а адекватное патогенетическое лечение ФКБ является одним из звеньев профилактики РМЖ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Байлюк Е. Н., Ниаури Д. А., Жильцова Е. К. Значение паранеопластических синдромов, ассоциированных с минимальным раком молочной железы, при сочетанных гиперплазиях органов репродуктивной системы // Матер. I Междунар. онкол. конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы», г. Санкт-Петербург, 2004 г. — С. 97.
2. Заболотская Н. В., Заболотский В. С. Комплексное ультразвуковое исследование молочных желез // Sono Ace International (русская версия). — 2000. — Т. 6. — С. 86—91.
3. Ильин А. Б., Бескровный С. В., Малахова Е. В. Эндокринотерапия в лечении фиброзно-кистозной болезни молочных желез // Матер. I Междунар. онкол. конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы», г. Санкт-Петербург, 2004 г. — С. 73—77.
4. Кира Е. Ф., Ильин А. Б., Скрябин О. Н. Диагностика и лечение заболеваний молочных желез в гинекологической практике // Матер. I Междунар. онкол. конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы», г. Санкт-Петербург, 2004 г. — С. 69—72.
5. Корженкова Г. П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы. — М.: Фирма «Стром», 2004. — 123 с.

6. Летагин В. П. Мастопатия // Рус. мед. журн. — 2000. — №11. — С. 468—472.

7. Летагин В. П. Первичные опухоли молочной железы. — М.: Миклош, 2000. — 332 с.

8. Лечение дисгормональных заболеваний молочных желез прогестероном, введенным трансдермально. Корпоративная информация представительства ФИК «Медикаль» на Украине // Вісн. Асоц. Акуш. и гин. на Україні. — 2000. — №4. — С. 54—58.

9. Ли А. А. Мнение онколога о доброкачественных заболеваниях молочных желез // Матер. I Междунар. онкол. конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы», г. Санкт-Петербург, 2004 г. — С. 78—79.

10. Линденбратен Д. Д., Бурдина Л. М., Пинхосевич Е. Б. Маммография (атлас). — М.: Видар, 1977. — 123 с.

11. Макаренко Н. П., Корженкова Г. П. Фиброзно-кистозная болезнь // Совр. онкол. — 2004. — Т. 6, №1. — С. 5—8.

12. Моисеенко В. М. «Естественная история» роста рака молочной железы // Практ. онкол. — 2002. — Т. 3, №1. — С. 6—15.

13. Нейштагт Э. Л. Что такое фибroadеноматоз? // Матер. I Междунар. онкол. конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы», г. Санкт-Петербург, 2004 г. — С. 80—81.

14. Огнерубов Н. А. Мастопатия. — Воронеж, 2001. — 133 с.

15. Прилепская В. Н., Швецова О. Б. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии // Гинекология. — 2000. — Т. 2, №6. — С. 201—204.

16. Сигоренко Л. Н. Мастопатия: психосоматические аспекты. — Л.: Медицина, 1991. — 262 с.

17. Тихомиров А. А., Лубнин Д. М. Местные гормональные препараты в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы, сопровождающихся масталгией // Рус. мед. журн. — 2000. — Т. 8, №18. — С. 768—771.

18. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. — Москва, 2001. — 192 с.

19. Швецова О. Б. Возможности применения препарата Прожестожель у больных с мастопатией // Гинекология. — 2000. — Т. 2, №5. — С. 148—150.

Поступила 05.09.2004

*S. S. Chistyakov<sup>1</sup>, V. Yu. Selchuk<sup>1,2</sup>, O. P. Grebennikova<sup>1</sup>, V. E. Shikina<sup>1</sup>,  
P. V. Snigur<sup>1</sup>, T. F. Ibragimov<sup>1</sup>*

**MULTIMODALITY APPROACH TO THE TREATMENT OF FIBROCYSTIC  
DISEASE OF THE BREAST**

*<sup>1</sup>Department of Oncology, Faculty of Postgraduate Education, Moscow State  
University of Medicine and Dentistry, Moscow*

*<sup>2</sup>Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, Moscow*

The paper considers multimodality treatment for fibrocystic disease of the breast by schedule developed by the authors. Causes, pathogenesis and modern diagnostic techniques are discussed. Treatment outcomes are analyzed in 102 patients. A treatment algorithm is proposed to be used in various types of the disease.

**Key words:** breast, fibrocystic disease, mastopathy, diagnosis, treatment.

---

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*В. П. Летагин, В. П. Широкий, А. Д. Зикиряходжаев, О. В. Иванкина*  
**МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ИНТРАМАММАРНОГО  
 ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

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

Описан случай метастатического поражения интрамаммарного лимфатического узла при первично не выявленной опухоли молочной железы. Диагностические трудности были связаны с нетипичной клинической и маммографической картиной, которая была более характерна для первичного поражения ткани молочной железы. Это могло привести к неправильному выбору объема операции и неблагоприятно повлиять на результаты лечения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, интрамаммарные лимфатические узлы.

Метастазы рака молочной железы в интрамаммарных лимфатических узлах (ИМЛ) нечасто обнаруживаются при маммографии, а тем более при клиническом обследовании. Это является причиной диагностических трудностей и ошибок при определении тактики лечения.

ИМЛ могут определяться во всех отделах молочной железы, причем в том же квадранте, что и опухоль, не более чем в 50% случаев. Это противоречит традиционному представлению об оттоке лимфы от молочной железы [5; 13]. Чаще всего ИМЛ обнаруживают глубоко в латеральных квадрантах молочной железы, реже — в медиальных квадрантах и центральной зоне [6; 10]. При тщательном гистологическом исследовании ИМЛ выявляют даже в инфрамаммарной складке [3]. Основным критерием для отнесения лимфатического узла к ИМЛ является его расположение в ткани молочной железы [10]. Для интактных ИМЛ характерна следующая маммографическая картина: размеры до 1 см, четкие границы и просветление в центральной части узла. Размеры более 1 см должны насторожить врача [1].

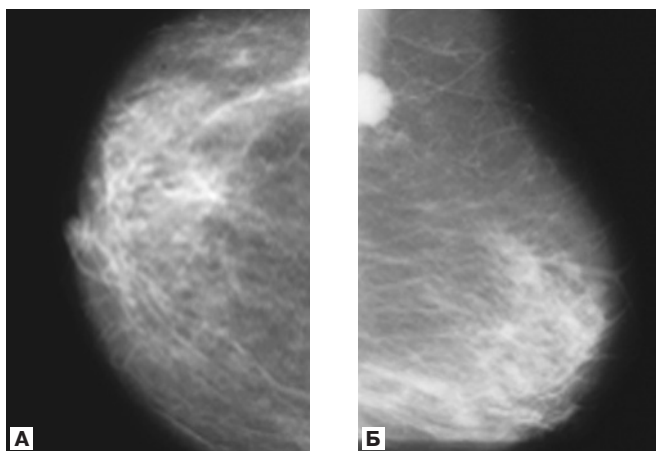
ИМЛ, по данным разных авторов, выявляют у 28—47% больных раком молочной железы. В 9,8—10% случаев в них имеются метастазы [2; 12]. Поражение ИМЛ влияет на прогноз при раке молочной железы, поскольку, как и поражение подмышечных лимфатических узлов, относится ко II стадии заболевания. Поражение ИМЛ может быть изолированным или сочетаться с поражением других групп лимфатических узлов [11]. На маммограммах метастатические ИМЛ хорошо отграничены от окружающих тканей, гомогенные, овальные или круглые, рентгенонегативные, их диаметр обычно боль-

ше 1 см [4]. В довольно редких случаях картину метастатического поражения ИМЛ может имитировать гиперплазия гетеротопического чешуйчатого или долькового эпителия. Она может создавать диагностические трудности даже при гистологическом исследовании [7]. Микрокальцинаты в ИМЛ ухудшают течение заболевания [9]. Выявление метастатических ИМЛ может быть первым признаком рака молочной железы [4; 8].

Ниже приведено описание клинического наблюдения.

*Больная Ч., 68 лет. В анамнезе рак левой молочной железы, состояние после комбинированного лечения в 1976 г. В октябре 2004 г. самостоятельно обнаружила уплотнение в правой молочной железе. При пальпации высоко в верхненаружном квадранте правой молочной железы определяется бугристое, хрящевидной консистенции узловое образование диаметром 3 см, симптом умбиликации положительный. В других отделах молочной железы узловые образования не определяются. В правой подмышечной области определяется плотностический лимфатический узел диаметром 1 см. При маммографии правая молочная железа не деформирована, кожа соска и ареола без особенностей. На фоне остаточных явлений двусторонней диффузной фиброзно-кистозной мастопатии высоко в верхненаружном квадранте правой молочной железы имеется плотное бугристое узловое образование с неровными, местами мелкоязыстыми контурами, диаметром примерно 2 см. В других отделах правой молочной железы узловые образования не определяются (рис. 1). При цитологическом исследовании пунктата узлового образования получены клетки рака молочной железы.*

*На основании полученных данных был поставлен предварительный диагноз: рак правой молочной железы T2N1M0, IIb стадии. Высокое расположение предполагаемой первичной опухоли и большой объем молочной желе-*



**Рисунок 1. Маммограмма левой молочной железы.** В связи с высоким расположением узлового образования оно определяется только у края косой проекции.

**А.** Прямая проекция. **Б.** Косая проекция.

зы позволяли выполнить радикальную резекцию с хорошим косметическим эффектом. Однако с учетом возраста больной, радикальной мастэктомии слева в анамнезе и нежелательности облучения грудной клетки из-за снижения функциональных резервов легких пациентке выполнена модифицированная радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц. При гистологическом исследовании молочная железа на разрезе представлена жировой тканью и пленчатыми серовато-розовыми прослойками, в толще молочной железы, в центральном отделе определяется участок уплотнения диаметром 0,8 см. В верхненаружном квадранте, почти в жировой клетчатке подмышечной зоны определяется опухолевый узел размерами 2,5х2х2 см, представленный плотной серой тканью. При микроскопическом исследовании участок уплотнения в центральном отделе молочной железы представлен разрастанием смешанного (протокового и долькового) инфильтративного рака II степени злокачественности. Опухолевый узел в верхненаружном квадранте представляет собой лимфатический узел с метастазом рака молочной железы, прорастанием капсулы и инфильтрацией жировой ткани. В 2 из 6 лимфатических узлов регионарной клетчатки

метастазы рака молочной железы с тотальным замещением лимфоидной ткани.

Таким образом, весь комплекс проведенных исследований не позволил поставить диагноз до операции. Узловое образование, трактовавшееся до операции как первичная опухоль молочной железы, в действительности оказалось метастатически измененным ИМЛ, а первичная опухоль не была выявлена. Радикальная резекция молочной железы была бы недостаточным по объему вмешательством для данной больной. Следовательно, при планировании хирургического лечения необходимо учитывать возможность метастатического поражения ИМЛ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. De Paredes E. S. Atlas of film-screen mammography. — Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1989. — P. 67.
2. Egan R. L., McSweeney M. B. Intramammary lymph nodes // Cancer. — 1983. — Vol. 51. — P. 1838—1842.
3. Gui G. P., Behranwala K. A., Abdullah N. et al. The inframammary fold: contents, clinical significance and implications for immediate breast reconstruction // Br. J. Plast. Surg. — 2004. — N 2. — P. 146—149.
4. Gunhan-Bilgen I., Memis A., Ustun E. E. Metastatic intramammary lymph nodes: mammographic and ultrasonographic features // Eur. J. Radiol. — 2001. — Vol. 40. — P. 24—29.
5. Jadusingh I. H. Intramammary lymph node // J. Clin. Pathol. — 1992. — N 11. — P. 1023—1026.
6. Kalisher L. Xeroradiography of axillary lymph node disease // Radiology. — 1975. — N 11. — P. 67—71.
7. Layfield L. J., Mooney E. Heterotopic Epithelium in an Intramammary Lymph Node // Breast J. — 2000. — Vol. 6. — P. 63—67.
8. Lindfors K. K., Kopans D. B., Googe P. B. Breast cancer metastases to intramammary lymph nodes // Am. J. Roentgenol. — 1986. — Vol. 146. — P. 614.
9. Marchetti C., Carsin A., Sorel L. Axillary lymph node microcalcifications disclosing breast cancer // J. Radiol. — 1997. — Vol. 78. — P. 457—459.
10. McSweeney M. B., Egan R. L. Prognosis of breast cancer related to intramammary lymph nodes // Recent Results Cancer Res. — 1984. — Vol. 90. — P. 166—172.
11. Shen J., Hunt K. K., Mirza N. Q. et al. Intramammary lymph node metastases are an independent predictor of poor outcome in patients with breast carcinoma // Cancer. — 2004. — Vol. 101. — P. 1330—1337.
12. Spillane A. J., Donnellan M., Matthews A. R. Clinical significance of intramammary lymph nodes // Breast. — 1999. — N 8. — P. 143—146.
13. Wong J. H., Steinemann S., Jehoon K. P. et al. Lymphoscintigraphy in breast cancer: the value of breast lymphoscintigraphy in breast sentinel node staging // Clin. Nucl. Med. — 2001. — N 6. — P. 502—505.

Поступила 08.02.2005

V. P. Letyagin, V. P. Shiroky, A. D. Zakiryakhodjayev, O. V. Ivankina  
**METASTATIC INTRAMAMMARY LYMPH NODE (A CLINICAL CASE)**  
*Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, Moscow*

The paper describes a case of metastatic intramammary lymph node as found in a patient with the primary breast tumor not discovered. The diagnostic problems were due to atypical clinical and morphological patterns, which were more characteristic of breast primary. This could result in improper choice of operation extent and poor treatment outcome.

**Key words:** breast cancer, intramammary lymph nodes.

## План мероприятий ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и Европейской школы по онкологии

Российско-американская конференция  
**«Профилактика и лечение злокачественных опухолей,  
связанных с курением»**  
27—29 марта 2006 г.

**Председатели:** М. И. Давыдов, РФ — P. Engstrom, США  
**Координаторы:** Л. В. Демидов, РФ — S. Michaelson, США — С. Субраманиан, РФ  
**Место проведения:** конференц-зал НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

Европейская школа по онкологии — Семинар на Красной площади  
**«Современные тенденции в детской онкологии»**  
3—4 апреля 2006 г.

**Председатели:** R. Riccardi, Италия — M. Egeler, Нидерланды  
**Почетные председатели:** М. Д. Алиев, РФ — В. Г. Поляков, РФ — Г. Л. Менткевич, РФ  
**Координаторы:** Л. В. Демидов, РФ — С. Субраманиан, РФ  
**Место проведения:** гостиница «Le Meridien Националь», ул. Моховая, д. 15/1, г. Москва, РФ

Европейская школа по онкологии  
**«Лучевая диагностика и интервенционная радиология в  
клинической онкологии»**  
16—17 мая 2006 г.

**Председатели:** Б. И. Долгушин, РФ — N. Gourtsoyiannis, Греция  
**Почетный председатель:** М. И. Давыдов, РФ  
**Координаторы:** Л. В. Демидов, РФ — С. Субраманиан, РФ  
**Место проведения:** конференц-зал НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

IV международная конференция  
**«Инфекция и сопроводительная терапия в онкологии»**  
18—19 мая 2006 г.

**Председатель:** Н. В. Дмитриева, РФ  
**Место проведения:** конференц-зал НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН  
**Контактная информация:** г. Москва, 115478, РФ, Каширское шоссе, д. 24; тел.: +7-495-324-1840,  
Наталья Владимировна Дмитриева, заведующая лабораторией микробиологической диагнос-  
тики и лечения инфекций в онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

19-й ежегодный конгресс  
**Европейского общества по изучению опухолей костей и  
мягких тканей (EMSOS)**  
7-й конгресс сестринской группы EMSOS  
24—27 мая 2006 г.

**Председатель организационного комитета:** М. Д. Алиев, РФ  
**Координаторы:** Г. Н. Мачак, РФ — С. Субраманиан, РФ  
**Место проведения:** гостиница «Holiday Inn Lesnaya», ул. Лесная, д. 15, г. Москва, РФ  
**Срок подачи тезисов продлен до 31 марта 2006 г.**  
Подробности на сайте: [www.emsos2006.org](http://www.emsos2006.org)

Регистрация на сайте: [www.eso.ru](http://www.eso.ru)

Учебный курс ESTRO и МАгАтЭ  
**«Физика для клинической лучевой терапии»**  
(для радиологов и медицинских физиков)  
28 мая — 1 июня 2006 г.

**Место проведения:** конференц-зал НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

**Образовательный курс ESMO по онкогинекологии**  
19—20 июня 2006 г.

**Председатели:** S. Кауе, Великобритания — В. В. Кузнецов, РФ

**Координатор:** Д. А. Носов, РФ

**Место проведения:** конференц-зал НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

**IV Съезд онкологов стран СНГ**  
28 сентября — 01 октября 2006 г.

**Председатель:** Д. А. Алиев, Азербайджан

**Почетный председатель:** М. И. Давыдов, РФ

**Место проведения:** г. Баку, Республика Азербайджан

III Российская конференция с международным участием  
**«Злокачественные лимфомы»**  
октябрь 2006 г.

**Председатель:** И. В. Поддубная, РФ

**Место проведения:** конференц-зал НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

III Российская конференция с международным участием  
**«Иммунология гемопоэза»**  
6 июня 2006 г.

**Председатель:** Н. Н. Тупицын, РФ

**Место проведения:** конференц-зал НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

**Контактная информация:** г. Москва, 115478, РФ, Каширское шоссе, д. 24;

**тел.:** +7-495-324-9069, Николай Николаевич Тупицын, заведующий лабораторией иммунологии гемопоэза ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

**X Российский онкологический конгресс**  
21—23 ноября 2006 г.

**Председатель организационного комитета:** С. А. Тюлядин, РФ

**Место проведения:** Российская академия государственной службы при Президенте РФ, г. Москва, РФ

Подробности на сайте: [www.rosoncoweb.ru](http://www.rosoncoweb.ru)

*Регистрация на сайте: [www.eso.ru](http://www.eso.ru)*