

**ВЕСТНИК  
РОССИЙСКОГО  
ОНКОЛОГИЧЕСКОГО  
НАУЧНОГО ЦЕНТРА  
имени Н. Н. Блохина РАМН**

УДК 616

Ежеквартальный научно-практический журнал

Основан в 1990 году

**Том 18, №3, 2007**

**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

А. И. Карселадзе

Б. П. Копнин

В. В. Кузнецов

В. П. Летягин

В. Б. Матвеев

М. И. Нечушкин

Б. К. Поддубный

В. Г. Поляков

С. Субраманиан

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

Подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» 46782

Отпечатано в АНО «Усия»  
Объем 7,8 печ. л.  
Тираж 3000 экз.

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

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

A quarterly journal of oncologic science and practice

Founded in 1990

**Volume 18, N 3, 2007**

**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

A. I. Karseladze

B. P. Kopnin

V. V. Kuznetsov

V. P. Letyagin

V. B. Matveev

M. I. Nechushkin

B. K. Poddubniy

V. G. Polyakov

Y. V. Shishkin

S. Subramanian

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

Subscription index in catalogue of Rospechat Agency 46782

Printed in ANO "Usija"  
Bulk 7.8 printed sheets  
Circulation 3000 copies

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

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>АКАДЕМИК РАН И РАМН М. И. ДАВЫДОВ (к 60-летию со дня рождения)</b>	<b>4</b>
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
<i>В. В. Решетникова, Г. Н. Апрышко</i> НОМЕНКЛАТУРНО-ХИМИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ В БАНКЕ ДАННЫХ ПО ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ВЕЩЕСТВАМ ГУ РОНЦ ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН	<b>9</b>
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
<i>Ю. А. Барсуков, В. А. Алиев, В. Л. Черкес, А. В. Николаев, В. С. Ананьев, Д. В. Кузьмичев</i> ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ	<b>15</b>
<i>О. Б. Бжадуг, Л. Ю. Гривцова, Н. Н. Тупицын, С. А. Тюляндин</i> ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ В КРОВИ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ И ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	<b>19</b>
<i>И. Р. Гагуа, В. В. Кузнецов, Н. И. Лазарева, В. М. Нечушкина, Т. И. Захарова, Ж. А. Завольская</i> ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛЕЙОМИОСАРКОМОЙ МАТКИ	<b>23</b>
<i>И. Д. Гоцадзе, М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий, С. В. Ширяев, С. Ю. Двойников, Л. А. Бокерия, И. П. Асланиди, О. В. Мухортова, И. В. Шурупова, З. П. Родкевич, А. Ю. Зайцева</i> ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО	<b>31</b>
<i>А. Н. Губин, В. Н. Шолохов, Е. С. Вакурова, Л. В. Черкес</i> ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ И ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ	<b>38</b>
<i>И. Г. Комаров, А. В. Леонтьев, Т. М. Кочоян, А. В. Волобуев, А. В. Логачев, И. В. Подгубная</i> ВИДЕОХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ	<b>41</b>
<i>Н. В. Лепкова, В. Н. Богатырев, К. П. Лактионов, Л. В. Мехеда, Л. М. Якупова</i> ДИАГНОСТИКА МЕТАХРОННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	<b>45</b>
<i>А. Б. Лукьянченко, М. Д. Алиев, Ю. Н. Соловьев, Б. М. Медведева, Э. Р. Мусаев</i> ГИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ КОСТИ: ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ МАГНИТНО- РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ	<b>50</b>
<i>О. А. Малихова, Б. К. Подгубный, И. В. Подгубная</i> ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФОМ ЖЕЛУДКА	<b>56</b>
<i>З. Н. Никифорова, Г. В. Варлан, В. Е. Шевченко, Н. В. Дмитриева</i> ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА КИСЛОРОДЗАВИСИМУЮ АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	<b>61</b>

*Т. Т. Тагиева*

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

**68**

*В. А. Яковлева, А. А. Манькин, Т. А. Коньшева, В. Н. Богатырев*

РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МАЗКОВ ИЗ ЭКТО-,  
ЭНДОЦЕРВИКСА И ВЛАГАЛИЩА ПАЦИЕНТОК, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛОМЫ  
ЧЕЛОВЕКА

**74**

**ЮБИЛЕЙ**

ПРОФЕССОР Б. К. ПОДДУБНЫЙ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

**78**

## АКАДЕМИК РАН И РАМН М. И. ДАВЫДОВ (к 60-летию со дня рождения)



11 октября 2007 г. исполняется 60 лет академику РАН и РАМН, Заслуженному деятелю науки РФ, Президенту Российской академии медицинских наук, директору ГУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН Михаилу Ивановичу Давыдову.

Михаил Иванович родился в г. Конотопе Сумской области Украинской ССР в семье служащего. В течение 7 лет учился в Киевском Суворовском училище, 11 класс средней школы окончил в г. Конотопе. Сразу после окончания школы в 1966 г. Михаил Иванович был призван в воздушно-десантные войска. В школьные годы и во вре-

мя службы в армии Михаил Иванович серьезно занимался спортом, стал мастером спорта СССР по боксу.

Михаила Ивановича с юности отличала активная жизненная позиция. Он самостоятельно принял решение стать врачом и сразу после завершения срочной службы в армии в 1969 г. поступил в I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова, который окончил в 1975 г. Рано проснувшийся интерес к хирургии привел Михаила Ивановича на кафедру оперативной хирургии, где он во время учебы в институте в течение 3 лет работал лаборантом.

С 1975 г. профессиональная деятельность Михаила Ивановича прочно связана с Российским онкологиче-

ским научным центром им. Н. Н. Блохина, в котором он прошел путь от ординатора до директора. С 1975 по 1977 г. он обучался в клинической ординатуре, затем с 1977 по 1980 г. — в аспирантуре. В 1980 г. после успешной защиты кандидатской диссертации «Комбинированные резекции и гастрэктомии при раке проксимального отдела желудка» Михаил Иванович был принят на должность младшего научного сотрудника торакального отделения. В 1984 г. он стал старшим, а в 1987 г. — ведущим научным сотрудником того же отделения.

Большой опыт научно-практической деятельности обобщен Михаилом Ивановичем в докторской диссертации «Одномоментные операции в хирургическом и комбинированном лечении рака пищевода», которую он защитил в 1988 г. В том же году он стал руководителем торакального отделения НИИ клинической онкологии ВОНЦ АМН СССР.

В 1992 г. Михаилу Ивановичу присвоено звание профессора. В 1993 г. он стал директором НИИ клинической онкологии ОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и заместителем директора ОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН по науке, в 2001 г. — директором РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. В 1999 г. М. И. Давыдов избран членом-корреспондентом РАМН, в 2003 г. — академиком РАН, в 2004 г. — академиком РАМН.

Михаил Иванович — автор более 800 публикаций, 10 монографий, руководств и учебников, 20 изобретений и рационализаторских предложений. Под его руководством защищены 41 докторская и 40 кандидатских диссертаций. Являясь заведующим кафедрой онкологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, Михаил Иванович наряду с научно-исследовательской ведет огромную научно-педагогическую работу.

Многолетняя плодотворная научная, клиническая и организационная работа Михаила Ивановича, его огромный вклад в российскую медицинскую науку отмечены самыми высокими наградами. В 1997 г. ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», в 2001 г. присуждена Государственная премия Российской Федерации за цикл работ «Хирургическое лечение сочетанных сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний», в 2003 г. — премия Правительства Российской Федерации за цикл работ по онкопроктологии. В 2002 г. Михаил Иванович награжден Орденом Почета, в 2006 г. — Золотой медалью академика Б. В. Петровского «Выдающийся хирург мира».

Михаил Иванович хорошо известен в России и за рубежом. Он член Международной коллегии хирургов, Европейского общества по хирургической онкологии, правления Московского онкологического общества. Его научные интересы разносторонни, однако основным из них была и остается хирургия.

Академик М. И. Давыдов — один из ведущих специалистов в области торакоабдоминальной онкологии.

Основные направления проводимых им научных исследований — разработка новых и совершенствование имеющихся методов хирургического лечения рака легкого, пищевода, желудка, почки, опухолей средостения, пластическая и реконструктивная хирургия.

Михаила Ивановича отличает блестящая хирургическая техника. По его мнению, при выполнении любого хирургического вмешательства по поводу онкологической патологии следует неукоснительно соблюдать принципы онкологической адекватности, рациональной хирургической тактики, максимальной безопасности и высокой функциональности. Михаил Иванович — сторонник активного подхода к лечению онкохирургических больных. Яркими примерами, подтверждающими это положение, стали «неклассифицируемые», как называет их сам Михаил Иванович, хирургические вмешательства, которые по объему значительно превосходят классические операции, описанные в руководствах.

Примерами неклассифицируемых операций являются вмешательства при раке пищевода, осложненном формированием пищеводно-бронхиальных (медиастинальных) свищей, во время которых выполняют резекцию трахеи, правого легкого, перикарда, а также операции по поводу массивных, в том числе рецидивных, опухолей средостения с врастанием в грудную стенку, компрессией трахеи, бронхов, легкого, пищевода. Удаление таких опухолей сопряжено с обширной резекцией вовлеченных в процесс анатомических образований и последующей сложной пластикой дефектов.

Михаилом Ивановичем выполнен ряд уникальных операций, в том числе одномоментная резекция пищевода и трахеи по поводу рака с формированием внутригрудного пищеводно-желудочного и межтрахеального анастомозов и две первые в мире аллотрансплантации трахеи по поводу аденокистозного рака.

Успешные результаты торакоабдоминальных операций во многом связаны с разработкой и внедрением в клиническую практику простых и надежных внутривидеальных пищеводно-желудочных и пищеводно-кишечных анастомозов, которые отличают оригинальность и универсальность технического исполнения, абсолютная безопасность и высокая физиологичность. Многолетнее успешное применение этих анастомозов еще раз доказывает незаурядный талант и оригинальное хирургическое мышление Михаила Ивановича, который разработал их еще в ординатуре.

Методики формирования анастомозов оформлены в виде изобретений и рационализаторских предложений. Кроме того, среди изобретений Михаила Ивановича в области торакоабдоминальной хирургии — способ формирования грудобрюшной преграды после обширных резекций (пластика местными тканями с применением аллотрансплантатов), методики повышения эффективности хирургического и комбинированного лечения злокачественных новообразований и целый ряд других.

Принципиально важным направлением научно-практической деятельности Михаила Ивановича, ставшим прорывом в лечении целого ряда злокачественных опухолей, явились разработка, усовершенствование и внедрение в онкохирургическую практику нашей страны широкой регионарной лимфодиссекции. Выполнение систематической медиастинальной лимфодиссекции способствовало достоверному снижению частоты рецидивов и повышению 5-летней выживаемости больных раком легкого. Полноценная медиастинальная и шейно-надключичная лимфодиссекция при этой патологии невозможна без трансстернального доступа, активное внедрение которого в хирургию рака легкого — тоже заслуга Михаила Ивановича. Благодаря его принципиальной позиции в вопросах отработки методики и широкого применения лимфодиссекции D2 при раке желудка кардинально изменилось хирургическое лечение этого заболевания. Под руководством Михаила Ивановича отработаны показания и доказано преимущество двухзональных операций с абдоминомедиастинальной лимфодиссекцией при раке пищевода. По его инициативе проводятся клинические исследования трехзональных операций при этой патологии.

Одной из сложнейших проблем является хирургическое лечение онкологических больных с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. В прошлом им отказывали в радикальном хирургическом лечении. Сегодня методом выбора при сочетанной онкологической и сердечно-сосудистой патологии является выполнение одномоментных (симультанных) или последовательных операций. Такой подход позволяет улучшить отдаленные результаты лечения и качество жизни больных. Разработки группы ученых во главе с М. И. Давыдовым в этой области удостоены Государственной премии Российской Федерации.

Активное внедрение Михаилом Ивановичем в клиническую практику комбинированно-расширенных операций создало условия для разработки вмешательств при новообразованиях верхней грудной апертуры. Особенности хирургического лечения этой патологии являются необходимость комбинированного доступа, выполнение вмешательства на шее и в средостении, важность реконструкции анатомо-функционального дефекта, которая зачастую сопряжена с пластикой крупных сосудов.

Поистине неопределим вклад Михаила Ивановича в усовершенствование хирургии неорганных забрюшинных опухолей и опухолей надпочечника. Здесь в полной мере проявился его многогранный талант блестящего клинициста и виртуозного хирурга.

Сложность большинства этих вмешательств позволяет смело отнести их к уже упомянутым неклассифицируемым операциям. Важнейшей проблемой является разработка хирургических доступов при этой патологии. Михаилом Ивановичем предложен комбинированный

доступ с «винтообразной» укладкой больного. Кроме того, им разработан принципиально новый доступ для удаления опухолей правого надпочечника, ключевым моментом которого является мобилизация правой доли печени до печеночных вен. Это создает оптимальные условия для лигирования надпочечниковых сосудов, моноблочного удаления опухоли с окружающей клетчаткой и адекватной лимфодиссекции в аортокавальном промежутке, повышает радикальность вмешательства и снижает риск интра- и послеоперационных осложнений.

Михаил Иванович сформулировал и на практике обосновал положение о том, что вовлечение в процесс магистральных сосудов (аорты, нижней полой вены, подвздошных сосудов) не является абсолютным признаком неоперабельности. В том, что сегодня комбинированные операции по поводу неорганных забрюшинных опухолей, сопровождающиеся резекцией и протезированием магистральных сосудов, нашли широкое применение в клинической практике, неоспоримая заслуга академика М. И. Давыдова.

Новые тактические подходы в хирургии распространенных опухолей надпочечника и почки, осложненных высоким опухолевым тромбозом нижней полой вены, — еще одна яркая грань хирургического таланта Михаила Ивановича. Им разработан и внедрен в клиническую практику оригинальный трансдиафрагмальный доступ к внутриперикардиальному отделу нижней полой вены для удаления опухолевых тромбов из правого предсердия на работающем сердце, отработаны подходы к тромбэктомии и резекции нижней полой вены при венозном тромбозе разных уровней. Это позволяет быстро и безопасно удалять опухолевые массы из просвета нижней полой вены, избегая осложнений, связанных с использованием аппарата искусственного кровообращения. Под руководством Михаила Ивановича отрабатываются технические подходы к удалению опухолевых тромбов с большим интракардиальным компонентом.

Врастание опухоли в стенку нижней полой вены на значительном протяжении, не позволяющее выполнить ее резекцию с сохранением просвета сосуда, в прошлом являлось абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению. Михаил Иванович разработал методику нефрэктомии, тромбэктомии и кавэктомии (с протезированием сегмента нижней полой вены или без него), подразумевающую удаление почки единым блоком с опухолевым тромбом и пораженным отделом нижней полой вены. Эти разработки являются революционными в хирургическом лечении распространенного рака почки.

Расширяя, казалось бы, до невозможных пределов границы вмешательств, Михаил Иванович подчеркивает, что хирург обязан ясно понимать, насколько увеличение объема операции повысит ее радикальность и сможет ли больной перенести ее.

Михаил Иванович активно развивает реконструктивно-пластическую хирургию в онкологии. С трибуны

научных съездов и симпозиумов он неоднократно указывал на необходимость тщательного предоперационного планирования реконструкции анатомо-функционального дефекта, возникающего после удаления злокачественных опухолей любой локализации.

Одним из первых в России Михаил Иванович выполнил несколько резекций легочной артерии с последующим протезированием по поводу рака легкого, удаление опухоли первого ребра с резекцией и одномоментной реконструкцией подключичной артерии. Благоприятные исходы этих операций послужили толчком к активному внедрению реконструктивных вмешательств на крупных сосудах в онкологическую практику. К 2000 г. в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН уже имелся опыт более 100 таких операций.

Большое внимание Михаил Иванович уделяет хирургии злокачественных опухолей грудной стенки. Выполнение обширных резекций ребер и грудины невозможно без использования надежных методов реконструкции образующегося дефекта. Под руководством Михаила Ивановича разработаны эффективные методы замещения дефектов грудной стенки с использованием различных синтетических материалов и перемещенных кожно-мышечных лоскутов. На основании опыта лечения более 120 больных с первичными и метастатическими опухолями грудины и ребер разработаны показания к тому или иному методу реконструкции дефекта и эффективные методы предупреждения осложнений.

Огромные перспективы в лечении местнораспространенных опухолей кожи, костей и мягких тканей появились с развитием высокотехнологичных методов реконструктивной микрососудистой хирургии. Являясь активным сторонником внедрения новейших хирургических методов в клиническую практику, Михаил Иванович стал инициатором создания отделения реконструктивной и сосудистой хирургии на базе отдела общей онкологии.

Хирургический талант Михаила Ивановича не раз спасал жизни маленьких пациентов НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Разработанные им вмешательства по поводу злокачественных новообразований органов грудной и брюшной полостей нашли свое применение и в онкопедиатрии. Впервые в России Михаил Иванович выполнил циркулярную резекцию правого главного бронха с формированием межбронхиального анастомоза по поводу карциноида бронха у ребенка 7 лет.

Михаил Иванович — инициатор развития ряда приоритетных направлений в фундаментальных медицинских исследованиях. Они посвящены изучению механизмов распознавания злокачественно трансформированных клеток системами противоопухолевого иммунитета, а также генодиагностике наследственной предрасположенности к злокачественным опухолям. Михаил Иванович руководит работами, выполняемыми

в рамках научно-технической программы Правительства г. Москвы «Разработка и практическое освоение в здравоохранении новых методов и средств профилактики, диагностики и лечения онкологических, инфекционных и других опасных заболеваний», включающими исследования по темам: «Клинические испытания генной вакцинотерапии с помощью опухолевых клеток, модифицированных геном *tag7* и/или GM-CSF», «Создание диагностических тест-систем на основе белковых микрочипов для определения иммунохимических маркеров злокачественных новообразований», «Доклиническое изучение термолипосом доксорубина», «Повышение селективности доставки разработанных фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии с использованием современных липосомальных лекарственных форм», «Клинические испытания и экспериментальное изучение каталитической системы терафтал + аскорбиновая кислота для терапии злокачественных опухолей», «Клинические испытания и экспериментальное изучение сонодинамической терапии злокачественных опухолей с помощью установки УСДТ», «Медико-биологическое предклиническое изучение новых фотосенсибилизаторов ближнего инфракрасного диапазона», «Исследование возможности повышения эффективности и расширения области применения фотодинамической терапии с Фотосенсом», «Противоопухолевые вакцины на основе гибридных клеток».

Академик М. И. Давыдов считает, что борьба со злокачественными новообразованиями как с социально значимой патологией невозможна без построения Федеральной онкологической службы. Ее задачами должны стать: разработка стратегии и современного научного сопровождения онкологической помощи в Российской Федерации; подготовка, сертификация и реализация программ обучения специалистов по онкологии, лицензирование медицинской деятельности; создание единого популяционного канцер-регистра, разработка и внедрение скрининговых программ для раннего выявления онкологических заболеваний; обеспечение онкологических больных противоопухолевыми и другими медицинскими препаратами; определение и внедрение стандартов лечения онкологических больных, внедрение высоких технологий в практику здравоохранения; организация консультирования больных в регионах, создание центров телемедицины; контроль за качеством медицинской помощи, разработка и внедрение программ восстановительного лечения и реабилитации.

Уделяя большое внимание условиям работы медицинского персонала и материально-техническому обеспечению ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Михаил Иванович руководит проектом технического переоснащения центра. Большое значение он придает проблеме создания новых лекарственных средств, а также организации производства новых противоопухолевых препаратов в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Михаил Иванович продолжает много оперировать. Он называет себя одним из самых оперирующих директоров в стране: каждый день по несколько часов он

проводит у операционного стола. За его плечами более 11 000 операций. Это тысячи больных, которым Врач Михаил Иванович Давыдов подарил вторую жизнь.

*Свой юбилей Михаил Иванович встречает в расцвете сил, полный новых замыслов. Блестящий талант и неиссякаемый энтузиазм — залог их претворения в жизнь. Коллектив ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, многочисленные грузы, коллеги и ученики сердечно поздравляют Михаила Ивановича с днем рождения, желают ему крепкого здоровья, счастья и удачи.*

---

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*В. В. Решетникова, Г. Н. Апрышко*

## НОМЕНКЛАТУРНО-ХИМИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ В БАНКЕ ДАННЫХ ПО ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ВЕЩЕСТВАМ ГУ РОНЦ ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН

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

Описаны структура модуля разработанной в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН базы данных по противоопухолевым веществам, включающего номенклатурные, структурно-химические и физико-химические характеристики веществ, содержание полей базы данных, технологические и организационные аспекты ее заполнения, редактирования и использования.

**Ключевые слова:** противоопухолевые вещества, экспериментальная химиотерапия опухолей, базы данных.

Результаты тестирования биологической активности около 11 000 веществ, изученных в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1952 г. по настоящее время в качестве потенциальных противоопухолевых лекарств, представлены в формализованном виде в фактографической базе данных (БД), являющейся основной частью Информационной системы (ИС) по противоопухолевым веществам, разработанной в группе Банка данных НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН [1; 2]. Для полноценного использования всей совокупности разнообразной информации из БД в информационном обеспечении разработки новых противоопухолевых лекарств и аналитических исследований в области экспериментальной химиотерапии рака необходимо адекватное представление в электронном виде как биологических данных, так и номенклатурно-химической информации. В настоящей работе представлено описание части БД, содержащей различные номенклатурные характеристики, позволяющие идентифицировать вещество, данные по химическому составу, строению и физико-химическим свойствам.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве источников данных по идентификационным и номенклатурным характеристикам, химической

структуре и физико-химическим свойствам потенциальных противоопухолевых веществ использованы первичные документы архива и систематизированная картотека паспортов на вещества ИС по противоопухолевым веществам. При разработке структуры и системы лингвистического обеспечения БД для выбора формы представления данных в электронном виде использовали системный подход, методы информатики и разработки баз данных [6]. БД реализована на персональных компьютерах под управлением операционной системы MS Windows и системы управления базами данных (СУБД) ISIS/Base, Elsevir MDL [16].

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Одновременно с передачей образца потенциального противоопухолевого вещества на изучение в подразделения, проводящие биологические испытания, в группу Банка данных для первичной регистрации в ИС и в БД передается паспорт, в котором содержатся формализованные данные по химическому строению, различным названиям и шифрам, позволяющим однозначно идентифицировать объект, и данные по физико-химическим свойствам, необходимые биологам при проведении исследований.

В результате анализа большого числа паспортов, поступавших в ИС в различные периоды времени, выделен комплекс признаков потенциального противоопухолевого вещества, на основе которого разработаны логиче-

ская схема и структура модуля БД по номенклатурно-химической информации.

Структура модуля БД по номенклатурно-химической информации представлена в таблице.

Модуль БД по номенклатурным и химическим характеристикам включает 49 содержательных полей и одно служебное поле, в которое при вводе в БД новой записи автоматически помещается ее порядковый номер. В 43 полях содержатся данные, которые можно получить из паспортов или других первичных документов, в 4 полях — данные, автоматически генерируемые СУБД ISIS/Base после ввода структурной формулы вещества, в 2 полях — данные, которые можно найти на специализированных сайтах в Интернете [12; 13].

При первичной регистрации нового вещества в ИС и, соответственно, в БД ему присваивается идентификационный номер (IDcomp), представляющий собой семизначное число, в котором первые 4 цифры обозначают год регистрации, следующие 3 цифры — порядковый номер регистрации вещества в текущем году. В отличие от других номеров и шифров, IDcomp является «сквозным» регистрационным номером на всех этапах изучения противоопухолевого соединения и позволяет однозначно идентифицировать его.

Поля 3—6, 24, 25 содержат различные шифры и коды, а именно шифры, присвоенные веществу авторами при его синтезе (выделении из природного сырья), номер, присвоенный ему в системе Государственной регистрации новых химических соединений СССР, шифры, присвоенные веществу в подразделениях, проводивших его биологическое изучение. Вводятся также номера NSC (номер Национального института рака США) и CAS (Chemical Abstract Service), если таковые имеются. Номер NSC имеют вещества, которыми ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и Национальный институт рака США обменивались в рамках научного сотрудничества. Поля 13—18 заполняются только для веществ природного происхождения и содержат таксономические данные, характеризующие систематическое положение живого организма, из которого это вещество получено. Поля 19—23, содержат информацию об особенностях сырья, о способе выделения природного вещества и его характеристику.

Поля химического блока содержат данные, характеризующие состав вещества и его физико-химические свойства. Для веществ как синтетического, так и природного происхождения, имеющих точно определенную химическую структуру, важнейшим является поле «*structure*», содержащее структурную формулу вещества. После ввода в БД структурной формулы автоматически генерируются брутто-формула и молекулярная масса вещества. Сопоставление брутто-формулы и значения молекулярной массы, сгенерированных СУБД ISIS/Base, с соответствующими данными, содержащимися в паспорте, позволяет провести контроль коррект-

ности представленных в паспорте данных по химическому составу.

Дополнительная возможность контроля паспортных данных по составу вещества возникает при сравнении содержания полей «*composition\_empir*», включающего найденные опытным путем данные по элементному составу вещества, и «*composition\_comp*», включающего данные по элементному составу, рассчитанные средствами СУБД ISIS/Base из введенной структурной формулы вещества.

При первичном вводе в БД и редактировании данных номенклатурно-химического блока для веществ как синтетического, так и природного происхождения используется общий интерфейс пользователя или основная регистрационная экранная форма.

Регистрационная экранная форма содержит ячейки, соответствующие всем полям этого блока. Ячейки сгруппированы в соответствии с типами данных, представленных в них, что создает определенные удобства при вводе.

В ряде случаев, например при работе с данными только для экстрактов природного происхождения, не имеющих структурных формул, или, наоборот, только для синтетических веществ с точно идентифицированной структурной формулой, могут быть использованы специализированные экранные формы для природных экстрактов и синтетических веществ. В специализированных формах отражены только те поля БД, которые могут содержать данные для веществ только одного из этих типов.

При вводе, редактировании и поиске данных используются средства системы лингвистического обеспечения БД, разработанной на основе опыта создания компьютерных фактографических БД по биологически активным веществам [3]. Дескрипторные словари системы лингвистического обеспечения состоят из списков нормализованных терминов, составленных по результатам анализа предметной области «Экспериментальная химиотерапия опухолей» и первичных документов, содержащихся в архиве ИС. Мультидисциплинарный характер предметной области обусловил необходимость использования при составлении дескрипторных словарей химического блока разноплановой специальной и справочной литературы [4; 5; 7—11]. Всего при работе с полями, содержащими номенклатурно-химические данные, используются 14 словарей фиксированного или открытого типа. СУБД ISIS/Base не позволяет при вводе данных в поля со словарями фиксированного типа использовать термины, отличные от содержащихся в словарях. Изменение словарей фиксированного типа возможно только с помощью операции изменения структуры БД. При заполнении полей со словарями свободного типа разрешено использование дескрипторов, не содержащихся в словаре, а изменение или добавление в словарь нового дескриптора возможно без изменения структуры БД. В процессе развития БД словари изменяются, удаляются устаревшие термины, добавляются новые.

Таблица

**Структура модуля БД по номенклатурно-химической информации**

№ п/п	Имя поля	Содержание поля
1	ID	Порядковый номер записи, автоматически присваиваемый СУБД ISIS/Base
2	ID_comp	Идентификационный номер вещества, присвоенный ему при первичной регистрации в ИС РОНЦ РАМН
3	shifr_chem	Авторские шифры и коды вещества
4	Code_S	Шифр, присвоенный веществу при регистрации в лаборатории экспериментальной химиотерапии
5	Code_U	Шифр, присвоенный веществу при регистрации в группе прескрининга in vivo
6	Gosreg_number	Номер, присвоенный веществу в системе Государственной регистрации новых соединений
7	other_names_rus	Авторские, тривиальные названия, синонимы, торговые марки на русском языке
8	other_names_engl	Авторские, тривиальные названия, синонимы, торговые марки на английском языке
9	organization	Название организации, из которой вещество поступило на изучение
10	authors	Фамилия и инициалы авторов, синтезировавших вещество или выделивших экстракт из природного сырья
11	confidence	Уровень конфиденциальности вещества
12	obtaining_technique	Способ получения вещества
13	biotype	Биологический тип организма — источника выделения вещества природного происхождения
14	family_rus	Название семейства, к которому относится организм — источник выделения вещества природного происхождения, на русском языке
15	family_lat	Название семейства, к которому относится организм — источник выделения вещества природного происхождения, на латинском языке
16	kind_rus	Название биологического вида организма — источника выделения вещества природного происхождения на русском языке
17	kind_lat	Название биологического вида организма — источника выделения вещества природного происхождения на латинском языке
18	kind_engl	Название биологического вида организма — источника выделения вещества природного происхождения на английском языке
19	harvesting_place	Место сбора природного сырья
20	harvesting_time	Шифр и/или время заготовки природного сырья
21	raw_materials_supplier	Поставщик природного сырья
22	organism_fragment	Фрагмент(ы) организма, части растения, использованные при выделении экстракта или его фракций
23	drug_properties	Характеристика природного вещества
24	NSC	Регистрационный номер, присвоенный веществу в Национальном институте рака США
25	CAS	Регистрационный номер системы Chemical Abstract Service
26	structure	Структурная формула вещества
27	*fmla_structure	Брутто-формула вещества

28	*mol.weight_structure	Молекулярная масса вещества
29	saltdata	Состав сольватной (гидратной) части молекулы вещества
30	IUPAC_autonom	Химическое название вещества на английском языке, автоматически сгенерированное программой Autonom, встроенной в СУБД ISIS/Base
31	names_chem_rus	Химические названия вещества на русском языке
32	names_chem_engl	Химические названия вещества на английском языке
33	chem_class	Химический класс
33.1	chem_class_type	Химический класс, функциональные группы, входящие в состав вещества
34	composition_empir	Процентное содержание химических элементов в молекуле вещества, эмпирически полученное методами физико-химического анализа
35	composition_comp	Процентное содержание химических элементов в молекуле вещества, автоматически вычисленное средствами СУБД ISIS/Base
36	stereo_isomer	Стереизомер
37	optic_isomer	Оптический изомер
38	phys_chem_data	Данные физико-химических анализов вещества
39	aggregative_state	Агрегатное состояние вещества
40	outward_appearance	Внешний вид вещества
41	density	Плотность вещества
42	melting_point	Температура плавления вещества
43	boiling_point	Температура кипения вещества
44	hygroscopic_properties	Гигроскопичность вещества
45	stability	Стабильность вещества при хранении во внешней среде
46	keeping_conditions	Условия хранения вещества
47	solubility	Блок данных по растворимости вещества
47.1	solvent	Растворитель
47.2	level_of_solubility	Степень растворимости вещества
48	additional_comments_chem	Дополнительная информация о регистрационных и номенклатурных характеристиках и физико-химических свойствах вещества, не вошедшая в соответствующие поля
49	references_chem	Ссылки на публикации с информацией, соответствующей содержанию регистрационно-номенклатурного и химического блоков

При вводе и редактировании данных используются специально разработанные инструкции, содержащие общие и специальные правила.

Общие правила используются при заполнении всех полей БД и касаются использования пробелов, прописных и строчных букв, клавиш различных регистров. Не

рекомендуется изменять авторские номенклатурные данные при вводе в БД, за исключением явных ошибок.

В специальных правилах объясняется, откуда извлекаются и по какому принципу образуются те или иные идентификаторы или формализуются данные, вводимые в каждое конкретное поле. Существенное значение име-

ют рекомендации по поиску с помощью Интернета регистрационного номера NSC, присвоенного веществу при регистрации в Национальном институте рака США [13], если таковая имелась, и регистрационного номера БД CAS, если таковой имеется [12].

В поле «*authors*» учитываются все соавторы, участвовавшие в синтезе или выделении вещества.

В поле «*confidence*» вводятся данные о статусе конфиденциальности вещества строго в соответствии со словом фиксированного типа «Конфиденциальность». Вещество регистрируют под грифом «Открыто» при наличии публикаций в открытой печати или документа о возможности таких публикаций, подписанного членами Ученого совета и директором НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и заверенного печатью ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Остальные вещества имеют гриф «Конфиденциально» или «Для служебного пользования», данные о них могут быть выданы из ИС по запросам только сотрудникам ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН или при наличии письменного согласия авторов вещества.

При первичной регистрации веществ с точно определенной химической структурой структурная формула вводится с помощью встроенного в СУБД ISIS/Base редактора структурных химических формул ISIS/Draw либо путем импорта из файлов формата *.mol* или *.sdf*. Средства СУБД ISIS/Base обеспечивают при добавлении в БД новой структурной формулы проверку для выявления в БД дублей. Вещества с одной и той же структурной формулой регистрируются с различными идентификационными номерами (IDcomp) в следующих случаях: если соединение было синтезировано в разных организациях, или разными авторами, или при синтезе (выделении из природного сырья) использовались разные методы, а также в случае поступления на изучение разных серий вещества. После ввода структурной формулы средствами СУБД ISIS/Base генерируется химическое название на английском языке по системе IUPAC с помощью встроенного программного модуля AUTONOM.

В поля «*names\_chem\_rus*» и «*names\_chem\_engl*» вводятся на русском и английском языках соответственно различные систематические названия вещества, одно из них обязательно по системе ИЮПАК. Каждое название вводится с нового абзаца без использования знаков препинания, разделяющих названия.

В поле «*chem\_class\_type*» вводятся несколько различных записей в количестве, соответствующем числу различных химических классов, к которым можно отнести вещество.

Аналогично в поля «*solvent*» и «*level\_of\_solubility*» вводятся несколько различных записей в количестве, соответствующем числу различных растворителей, о растворимости вещества в которых имеются данные.

Для исключения довольно часто содержащихся в паспортах ошибок в таксономических характеристиках

организмов, из которых выделены вещества природного происхождения, особенно в латинских названиях таксонов, перед вводом в БД эти данные подвергаются предварительной проверке с использованием специальных справочников для поиска соответствующих латинских названий в специальной литературе [8; 20] или с использованием ресурсов Интернета [14; 15; 17–19].

В работу со специалистами лабораторий химического профиля ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и ряда других учреждений, сотрудничающих с ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в области создания новых противоопухолевых лекарственных препаратов на основе синтетических веществ и природных экстрактов, введены разработанные в группе Банка данных электронные паспорта. Химикам, имеющим возможность пользоваться СУБД ISIS/Base, предоставляется незаполненная БД формата ISIS/Base, логическая структура которой полностью соответствует структуре модуля по номенклатурно-химическим данным, вместе с регистрационной экранной формой для ввода данных, дескрипторными словарями и правилами ввода данных. Химикам, не имеющим возможности пользоваться СУБД ISIS/Base, на выбор предоставляются бумажные формы паспорта, отображающие пользовательский интерфейс для ввода данных в БД, или электронные паспорта, имеющие формат таблицы Word. В последнем случае к заполненной электронной форме паспорта с текстовыми и числовыми данными прилагается структурная формула вещества на бумаге.

Передача вещества на биологические испытания сопровождается передачей в группу Банка данных для регистрации в ИС по противоопухолевым веществам бумажных вариантов паспортов и файлов с заполненными электронными паспортами на любом удобном для авторов носителе или по электронной почте. Введение в практику электронных паспортов значительно ускоряет и облегчает ввод данных путем импорта в БД и позволяет минимизировать количество ошибок при вводе. Одновременно авторы синтеза веществ получают возможность вести собственные локальные БД по веществам, передаваемым на изучение биологической активности, и могут в свою очередь дополнять их данными по результатам изучения биологической активности, получаемыми из группы Банка данных в электронном виде.

Представленная в БД формализованная информация по номенклатурным характеристикам, химической структуре и физико-химическим свойствам изученных в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН веществ используется в справочно-информационном обеспечении исследований по разработке новых противоопухолевых лекарственных препаратов, для выявления химических классов и групп, перспективных с точки зрения обнаружения активных субстанций в целях разработки на их основе новых эффективных лекарственных препаратов для лечения рака, в исследованиях связи структура—

активность в целях оценки биологической активности новых веществ на основе их химической структуры.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Апрышко Г. Н. Информационная система по противоопухолевым агентам // Рос. биотер. журн. — 2002. — № 2. — С. 7—10.
2. Апрышко Г. Н. Информационная система по противоопухолевым агентам. Общий обзор // НТИ. — Сер. 2. — 2007. — № 1. — С. 18—22.
3. Апрышко Г. Н., Решетникова В. В. Лингвистическое обеспечение электронной базы данных РОНЦ РАМН по противоопухолевым веществам. — М., 2006. — 60 с. — Депонировано в ВИНТИ РАН 19.07.06, № 976-B2006.
4. Бокій Г. В., Голубкова Н. А. Введение в номенклатуру ИЮПАК: Как назвать химическое соединение. — М.: Наука, 1989. — 184 с.
5. Государственная Фармакопея СССР: 11-е изд. — М.: Медицина, 1998. — Вып.1: Общие методы анализа. — 1998. — С. 175—176.
6. Деїт К. Дж. Введение в системы баз данных. Пер. с англ. — М.: Диалектика, 1998. — 784 с.

7. Двухязычный информационно-поисковый тезаурус классов органических соединений. — М.: ВИНТИ, 1987. — 383 с.
8. Мюллер Э., Леффлер В. Микология. Пер. с нем. Тарасовой К. Л. — М.: Мир, 1995. — 343 с.
9. Номенклатурные правила ИЮПАК по химии. Т. 2, полутом 1. — М.: ВИНТИ, 1979. — 507 с.
10. Номенклатурные правила ИЮПАК по химии. Т. 3, полутом 1. — М.: ВИНТИ, 1983. — 343 с.
11. Номенклатурные правила ИЮПАК по химии. Т. 3, полутом 2. — М.: ВИНТИ, 1983. — 403 с.
12. <http://www.cas.org/>
13. [http://www.dtp.nci.nih.gov/docs/dtp\\_search.html](http://www.dtp.nci.nih.gov/docs/dtp_search.html)
14. <http://www.floranimal.ru/>
15. <http://www.jcibi.ru/eco1/search.php>
16. <http://www.mdl.com/products/framework/isis/>
17. <http://myco.narod.ru/latname.htm>
18. [http://rwn.by.ru/plants/index\\_r.html](http://rwn.by.ru/plants/index_r.html)
19. [http://rwn.boom.ru/fungi/index\\_r.html](http://rwn.boom.ru/fungi/index_r.html)20. Schroeter A. I., Parnasiuk V. A. Dictionary of Plant Names. — Koenigstein: Koeltz Scientific Books, 1999. — 1033 p.

Поступила 14.03.2007

*V. V. Reshetnikova, G. N. Apryshko*  
**NOMENCLATURE AND CHEMISTRY INFORMATION IN THE ANTITUMOR  
SUBSTANCES DATABASE OF THE N. N. BLOKHIN RCRC RAMS**  
*Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute,  
N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow*

The paper describes module structure of the antitumor substances database developed at the Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS; the module contains nomenclature, chemical structural and physico-chemical characteristics of substances, content of database fields, technical and administrative aspects of database filling, editing and use.

**Key words:** antitumor substances, experimental tumor chemotherapy, databases.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Ю. А. Барсуков, В. А. Алиев, В. Л. Черкес, А. В. Николаев,  
В. С. Ананьев, Д. В. Кузьмичев*

### ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

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

В исследовании показана целесообразность выполнения циторедуктивных операций у больных колоректальным раком с множественным поражением обеих долей печени. Такие операции не только улучшают качество жизни больных, избавляя их от тяжелых осложнений опухоли, но и обеспечивают возможность проведения химиотерапии. При выполнении симптоматических операций (колостомии и обходные анастомозы) отдаленные результаты лечения этих больных независимо от дополнительного лечения не улучшаются. Анализ результатов нашего исследования позволил выявить эффективность химиотерапевтического лечения с использованием комбинации двух препаратов и более после удаления первичного очага, что позволяет значительно продлить жизнь этих больных (2-летняя выживаемость составила 52,7%, медиана продолжительности жизни — 23,4 мес). Непосредственные результаты хирургического лечения сопоставимы с результатами радикальных операций.

**Ключевые слова:** циторедуктивные операции, диссеминированный колоректальный рак, общая выживаемость.

Ежегодно в России регистрируется 23 000 впервые заболевших раком ободочной кишки и 18 800 больных раком прямой кишки, а умирают соответственно 17 000 и 14 600 [3; 6; 12]. Чаще всего (80% случаев) колоректальный рак метастазирует в печень и реже в другие органы (легкие, яичники, кости и головной мозг) [1; 5; 7—10].

В последние годы существенно пересмотрены принципы лечения пациентов диссеминированным колоректальным раком. Это обусловлено, с одной стороны, совершенствованием хирургической техники, успехами анестезиологии и реанимации, появлением мощных антибактериальных препаратов, а с другой, достижениями химиотерапии и появлением новых препаратов и схем лечения. В связи с этим возрос интерес и изменилось отношение к циторедуктивным операциями [1; 5; 10; 11; 13].

Понятие «циторедуктивная хирургия» изначально использовалось в онкогинекологии, когда после удаления первичных опухолей яичников и химиотерапии удавалось достичь значительного увеличения выживаемости [2]. Причиной повышенного интереса к выполнению операций такого рода при колоректальном раке явилась

возможность с их помощью улучшить не только качество жизни больных, но и отдаленные результаты [4; 6; 9].

Общая 5-летняя выживаемость при комбинированном лечении диссеминированного колоректального рака, включающем хирургическое удаление очагов в печени, колеблется от 20 до 50% (табл. 1) [10; 11].

Прослежена судьба 236 больных колоректальным раком с отдаленными метастазами, находившихся на лечении в проктологическом отделении ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина с 1998 по 2006 г. У 177 (75%) больных метастазами была поражена только печень, у 59 (25%) — и другие органы. Из 236 больных у 95 (40,3%) опухоль локализовалась в прямой кишке, у 141 (59,7%) — в ободочной кишке. У 227 пациентов опухолевая инвазия выходила за пределы кишечной стенки, т. е. соответствовала стадиям T3 и T4, и только у 3 (1,3%) была в пределах кишечной стенки (T2). Частота поражения регионарных лимфатических узлов коррелирует с глубиной интрамуральной инвазии: при стадии T4 метастазы в них обнаружены у 58 (68,2%) больных, а при стадии T2 поражение регионарных лимфатических узлов не выявлено.

Паллиативные вмешательства подразделяют на циторедуктивные (удаляют первичную опухоль) и симптоматические (предусматривают формирование обходного анастомоза или противоестественного заднего прохода).

Таблица 1

**Общая выживаемость после комбинированного лечения метастатического колоректального рака по данным разных авторов**

Авторы, годы	n	Пятилетняя выживаемость, %
Scheele J., 1990	207	31
Docì R., 1991	100	30
Nordlinger B., 1992	1818	26
Schlee J., 1995	434	33
Wanebo H. J., 1996	74	24
Hardy B., 1998	100	55
Cady B., 1998	244	> 30
Вишнеvский В. А., 1999	87	41,7
Патютко Ю. И., 2000	125	17,2
Александров В. Б., 2001	35	31,4

Из 236 больных диссеминированным колоректальным раком симптоматические операции выполнены 48 (20%), циторедуктивные — 188 (79,7%): 78 (56,3%) мужчинам и 110 (58,5%) женщинам в возрасте от 40 до 75 лет. У 6 из них диагностированы первично-множественные опухоли, и в связи с этим стадию по системе TNM не определяли. Данные о характере вмешательств и глубине инвазии кишечной стенки приведены в табл. 2. Циторедуктивные операции удалось выполнить у всех пациентов с опухолями T2, у 95% с опухолями T3 и лишь у 51,7% больных с опухолями T4 ( $p < 0,05$ ).

Важнейшими показателями эффективности хирургического лечения являются частота осложнений и послеоперационная летальность. Из 188 больных, подвергшихся

циторедуктивным операциям, различные осложнения в ближайшем послеоперационном периоде возникли у 35 (18,6%). Наиболее частыми из них были гнойные воспалительные процессы в брюшной полости и малом тазу — у 6 (2,5%) больных, нагноение послеоперационной раны — у 3 (1,3%), недостаточность швов анастомоза — у 7 (3%), несостоятельность культи прямой кишки — у 3 (1,3%), перитонит — у 2 (0,8%). В послеоперационном периоде умерли 6 больных, т. е. летальность составила 3,19%. Причиной смерти были острая почечно-печеночная недостаточность (у 4 пациентов), инфаркт миокарда (у 1 больной), тромбоэмболия легочной артерии (у 1 больной).

Таким образом, по частоте послеоперационных осложнений и летальности достоверные различия между циторедуктивными и радикальными операциями не выявлены. Частота осложнений после радикальных операций по поводу колоректального рака составляет, по данным разных авторов, от 12 до 65 % [1]. Мы также не выявили различий по частоте развития осложнений и по летальности при выполнении циторедуктивных операций на прямой и ободочной кишке, хотя у 62 (33%) пациентов, которым были выполнены циторедуктивные операции, имелись осложнения опухолевого процесса: у 41 (21,8%) — явления непроходимости кишечника, у 10 (5,3%) — токсико-анемический синдром и у 8 (4,2%) — выраженное перифокальное воспаление.

Важнейшим показателем эффективности лечения онкологических больных являются отдаленные результаты. Нам удалось проследить судьбу 229 пациентов, из которых 182 выполнены различного объема циторедуктивные операции, а 47 — симптоматические.

Из 105 пациентов, которым выполнено только удаление первичного очага (без химиотерапии), более 5 лет не прожил ни один, 2 прожили более 3 лет, один жив в настоящее время и наблюдается в течение почти 4 лет; 32 пациента живы и наблюдаются в течение почти 3 лет. Медиана продолжительности жизни составила 9,9 мес. Симптоматические операции без дополнительного лечения выполнены 37 больным с множественными метастазами в печень. Из этих больных лишь 2 прожили немно-

Таблица 2

**Частота выполнения паллиативных операций и степень инвазии кишечной стенки**

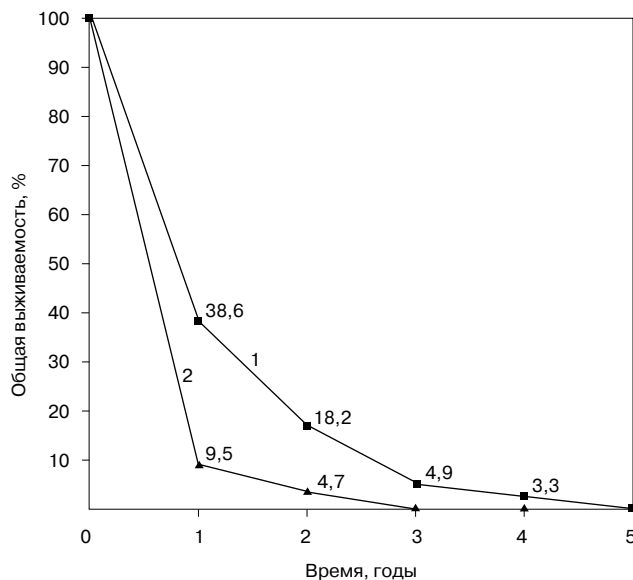
Местное распространение опухоли	Циторедуктивные операции		Симптоматические операции		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T2	3	100	0	0	3	100
T3	135	95,1	7	4,9	142	100
T4	44	51,8	41	48,2	85	100
Всего	182		48		230	

гим больше года, 16 живы и наблюдаются менее одного года. Медиана продолжительности жизни у них составила 5,4 мес (рис. 1).

Двухлетняя выживаемость после циторедуктивных операций составила 18,2%, а после симптоматических — 4,7% (рис. 1,  $p < 0,05$ ). Таким образом, удаление первичного очага при диссеминированном колоректальном раке позволило увеличить 2-летнюю выживаемость в 3,9 раза. Пятилетний срок наблюдения не пережил ни один из пациентов, подвергшихся только хирургическому лечению при выполнении как циторедуктивных, так и симптоматических операций.

Химиотерапия в плане комбинированного лечения проведена лишь 87 (38%) больным диссеминированным колоректальным раком, из них 77 — после циторедуктивных операций (36 из этих больных наблюдаются до 3 лет). Двухлетняя выживаемость этих больных составила 34,2%, медиана продолжительности жизни 18,5 мес. Из 10 больных, которые перенесли симптоматические хирургические вмешательства, дополненные химиотерапией, год прожили 2 (один умер на 14-м, второй — на 20-м месяце наблюдения), 4 пациента наблюдаются до года (медиана продолжительности жизни 7,6 мес).

Данные, представленные на рис. 2, указывают, что после симптоматических операций дополнительное лекарственное лечение не влияет на продолжительность жизни больных, а после циторедуктивных операций достоверно увеличивает общую выживаемость. При этом 3 больных, которым после удаления первичного очага была проведена полихимиотерапия, прожили более 5 лет. Медиана продолжительности жизни пациентов, которым после



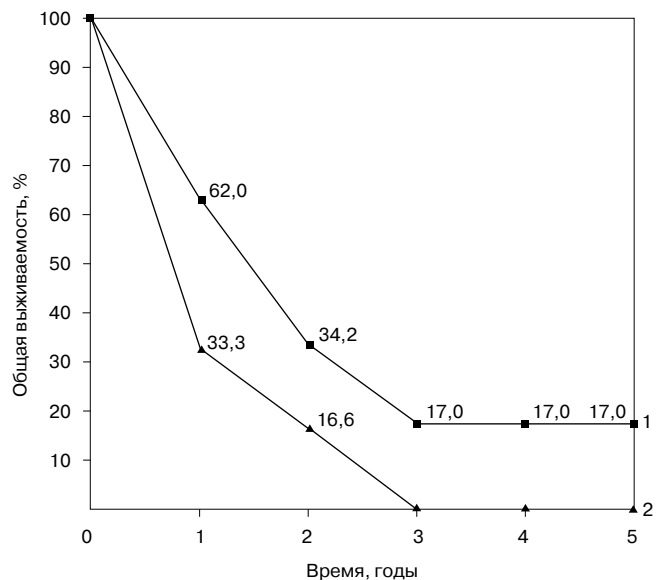
**Рисунок 1.** Общая выживаемость больных диссеминированным колоректальным раком, которые получили только хирургическое лечение. 1 — циторедуктивные операции; 2 — симптоматические операции.

циторедуктивных операций проведена химиотерапия, возрастает с 9,9 до 18,5 мес по сравнению с таковой после лечения с использованием только хирургического метода (log-rank test 0,00192,  $p < 0,05$ ; табл. 3).

Мы проанализировали отдаленные результаты лечения 77 больных, из которых 37 после циторедуктивных операций проводилась химиотерапия в монорежиме. Использовали следующие препараты: 5-фторурацил + фолинат кальция, тегафур, капецитабин, иринотекан, ралтитрексед, а также комбинации этих препаратов. В качестве полихимиотерапии 1-й линии применяли следующие схемы: XELOX (капецитабин, оксалиплатин), FOLFIRI (5-фторурацил, фолинат кальция, иринотекан), FOLFOX (5-фторурацил, фолинат кальция, оксалиплатин), CAPIRI (капецитабин, иринотекан). При прогрессировании заболевания применяли полихимиотерапию 2-й и 3-й линий. Из 40 пациентов, перенесших циторедуктивные операции с последующей полихимиотерапией, 10 (25%) прожили более 4 лет. Медиана продолжительности жизни у них составила 23,4 мес. Из больных, получивших после циторедуктивной операции монохимиотерапию, живы 9, один из них прожил более 5 лет. Медиана продолжительности жизни составила 10,4 мес (рис. 3).

Как видно из представленных данных, 2-летняя выживаемость больных, у которых удален первичный очаг, после чего проведена полихимиотерапия, в 3 раза выше, чем у больных, получивших только хирургическое лечение (52 и 17% соответственно; log-rank test 4,747878,  $p = 0,000001$ ).

Таким образом, циторедуктивные операции при диссеминированном колоректальном раке не только улуч-



**Рисунок 2.** Общая выживаемость больных колоректальным раком с отдаленными метастазами в зависимости от вида паллиативной операции и дополнительного лечения. 1 — циторедуктивная операция + химиотерапия; 2 — симптоматическая операция + химиотерапия.

Таблица 3

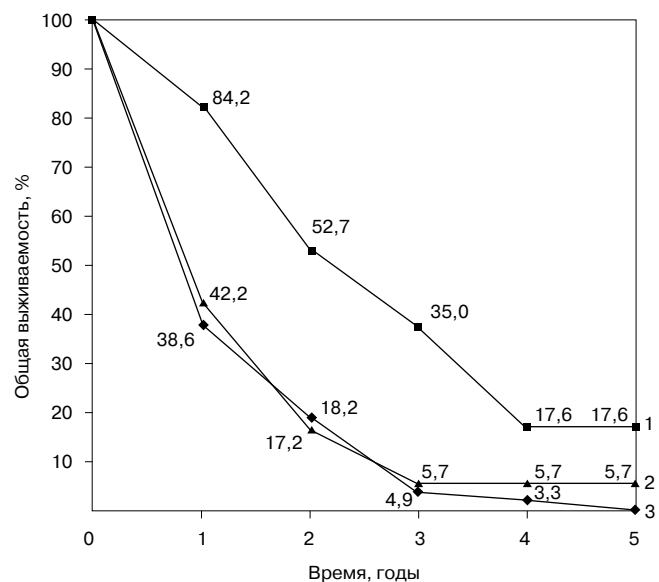
**Медиана выживаемости больных раком толстой кишки в зависимости от метода лечения и вида операции, мес**

Метод лечения	Циторедуктивные операции	Симптоматические операции
Комбинированный (операция + химиотерапия)	18,5	7,6
Хирургический	9,9	5,4

шают качество жизни больных, избавляя их от тягостных симптомов, связанных с первичной опухолью, но и обеспечивают возможность проведения химиотерапии, которая позволила существенно продлить жизнь этих больных (в отдельных наблюдениях более 5 лет).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьев В. С., Голдобенко Г. В., Черкес В. Л. и др. Рак ободочной кишки. — М.: Медицина, 1997. — С. 101—103.
2. Бохман Я. В., Лившиц М. А., Винокуров В. Л. Новые подходы к лечению гинекологического рака. — С.-Пб.: Гиппократ, 1993. — С. 18.
3. Гарин А. М. Рак толстой кишки. — М., 1998. — С. 7.
4. Земсков В. С., Радзиховский А. П., Панченко С. Н. Хирургия печени. — Киев, 1985. — С. 8—9.
5. Ибрагимов С. С. Хирургическое и комбинированное лечение метастатического рака печени: Автореф. дис... д-ра. мед. наук. — М., 1990.
6. Кныш В. И. Рак прямой и ободочной кишки. — М.: Медицина, 1997. — С. 5, 259—263.
7. Комов Д. В., Роцин Е. М. Метастатическое поражение печени при раке желудка, ободочной и прямой кишки // Клин. мед. — 1983. — № 7. — С. 9.
8. Мерабишвили В. М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга в 2001 г. Ежегодник популяционного регистра. — С.-Пб.: Гиппократ, 2002. — С. 17.
9. Одарюк Т. С., Севостьянов С. И., Смесопа Р. В. Метастатические опухоли яичников у больных раком прямой кишки // Вестн. хир. — 1981. — № 2. — С. 14.
10. Патютко Ю. И., Сагайдак И. В. Стратегия лечения метастазов колоректального рака в печень // Матер. II съезда онкологов



**Рисунок 3. Общая выживаемость больных диссеминированным колоректальным раком после циторедуктивной операции в зависимости от режимов химиотерапии. 1 — полихимиотерапия; 2 — монохимиотерапия; 3 — в отсутствие химиотерапии.**

стран СНГ, г. Киев, 23—26 мая 2000 г. — С. 29.

11. Патютко Ю. И., Черкес В. Л., Ананьев В. С. и др. Лечение распространенных форм колоректального рака / Рак ободочной и прямой кишки. — М.: Медицина, 2001. — С. 49—52; 259—267.

12. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1996 г. — М., 1997. — С. 41.

13. Эльмурадов А. Паллиативные резекции и экстирпации при раке ободочной и прямой кишки: Дис... канд. мед. наук. — М., 1988. — С. 98—109.

Поступила 24.04.2007

*Yu. A. Barsukov, V. A. Aliyev, V. L. Cherkes,  
A. V. Nikolayev, V. S. Ananyev, D. V. Kuzmichev*  
**CYTOREDUCTIVE SURGERY IN PATIENTS  
WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER**  
*Clinical Oncology Research Institute,  
N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow*

Cytoreductive surgery is shown beneficial in colorectal cancer patients with multiple involvement of both liver lobes. The surgery both improves patient quality of life by preventing severe tumor complications and provides conditions for chemotherapy. Symptomatic procedures (colostomy and bypass), even with supplementary treatment, fail to improve follow-up results. Our study demonstrated that chemotherapy with two or more drugs after removal of the primary tumor was effective and improved patient survival (two-year survival 52.7%, median survival 23.4 months). Immediate results of surgery were compatibles with those of curative procedures.

**Key words:** cytoreductive surgery, metastatic colorectal cancer, overall survival.

О. Б. Бжадуг, Л. Ю. Гривцова, Н. Н. Тупицын, С. А. Тюляндин  
**ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ В КРОВИ БОЛЬНЫХ  
 МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ И ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ  
 МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

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

Циркулирующие опухолевые клетки выявляются у 41,3% больных распространенным раком молочной железы в количестве не менее одной на миллион лейкоцитов. Количество циркулирующих опухолевых клеток не зависит от локализации и числа метастазов, а также от рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы. Циркулирующие опухолевые клетки выявляются у больных в постменопаузе чаще, чем у пациенток в пременопаузе (у 47,8 и 26,7% соответственно,  $p = 0,044$ ). У больных инфильтративно-дольковым раком молочной железы циркулирующие опухолевые клетки обнаруживаются достоверно чаще, чем у больных инфильтративно-протоковым раком молочной железы (в 69,2 и 31% случаев соответственно,  $p = 0,02$ ). Наличие микрометастазов в костный мозг не влияет на частоту выявления циркулирующих опухолевых клеток. До лечения и после него циркулирующие опухолевые клетки выявляются примерно с одинаковой частотой (в 41,3 и 45,5% случаев соответственно). Выявление циркулирующих опухолевых клеток не влияет на общую и безрецидивную выживаемость больных с распространенными стадиями рака молочной железы. При оценке динамики количества циркулирующих опухолевых клеток до системной противоопухолевой терапии (химиотерапии или гормонотерапии) и после нее оказалось, что у больных со снижением количества циркулирующих опухолевых клеток после лечения отмечена достоверно большая длительность периода до прогрессирования, чем у больных с повышением количества циркулирующих опухолевых клеток после лечения (14 и 8 мес соответственно,  $p = 0,0127$ ). Динамика количества циркулирующих опухолевых клеток после специфического противоопухолевого лечения может служить новым объективным критерием оценки ответа на лечение и информативным фактором прогноза у больных диссеминированным раком молочной железы.

**Ключевые слова:** проточная цитофлюорометрия, циркулирующие опухолевые клетки, рак молочной железы.

Во многих клинических исследованиях показано, что циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) присутствуют в крови больных раком молочной железы (РМЖ) как с распространенными, так и с ранними стадиями [5; 6; 8].

Обнаружение единичных опухолевых клеток в крови и костном мозге больных РМЖ I—II стадий, даже в отсутствие метастазов в лимфатические узлы, отражает феномен прямого гематогенного распространения злокачественной опухоли, не определяемого стандартными методами диагностики.

Выявление циркулирующих в периферической крови опухолевых клеток и их характеристика у больных РМЖ имеют большое практическое значение, так как позволяют уточнить степень распространенности опухолевого процесса, определить прогноз для больной и выбрать оптимальную тактику лечения. Кроме того, единичные

опухолевые клетки, циркулирующие в периферической крови, изучаются в клинических исследованиях как прогностический фактор рецидива, а также как потенциальный маркер, позволяющий оценивать эффективность системного лечения [1; 2; 4].

По данным различных авторов, опухолевые клетки в периферической крови определяются у больных метастатическим РМЖ чаще (до 71%), чем у больных местнораспространенным (N+) (до 36,2%) и ранним (N0) РМЖ (до 30%) [2; 3; 6; 7].

Одним из наиболее информативных методов выявления микрометастазов с точки зрения клинического применения является проточная цитофлюорометрия [4], которая превосходит по чувствительности морфцитологические методы в случаях, когда единичные опухолевые клетки не выявляются или их гистогенез вызывает сомнения. Несомненное преимущество данного метода заключается в высокой воспроизводимости, а также быстроте получения результатов исследования (общая продолжительность анализа от подготовки

пробы до получения обработанных результатов занимает не более 5 ч).

В работе представлены результаты проточно-цитофлуорометрического изучения ЦОК в периферической крови больных местнораспространенным и диссеминированным РМЖ и оценена клиническая значимость данного феномена.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использованы данные клинического, морфологического, иммуноцитологического и иммуноцитофлуорометрического исследований, а также результаты лечения 65 больных местнораспространенным (первично неоперабельным) и диссеминированным РМЖ, находившихся на лечении в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в период с 2001 по 2003 г.

Иммуноцитофлуорометрическое определение количества опухолевых клеток в периферической крови методом проточной цитофлуорометрии проводили с использованием моноклональных антител к эпителиальным антигенам (Eg934, BerEP4). Для иммуноцитологического определения микрометастазов в костном мозге использовали моноклональные антитела к панцитокератинам КЛ-1. Чувствительность метода составляет одна клетка на миллион лейкоцитов. Для идентификации и характеристики ЦОК использовали следующую панель моноклональных антител: IgG1 PerCP (контроль); CD45PerCP/IgG1FITC/IgG1PE (контроль в CD45-негативном гейте); CD45PerCP/HEA 125 PE/BerEP4FITC.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных составил 53 года (от 26 до 75 лет). У 57 (87,7%) больных была определена IV стадия РМЖ; у 8 (12,3%) диагностирован местнораспространенный неоперабельный РМЖ. Большинство пациенток (47; 72,3%) находились в постменопаузе. У 26 (45,6%) больных заболевание было выявлено впервые, у 31 (54,4%) на момент включения в исследование отмечался рецидив заболевания после различных видов противоопухолевого лечения.

Химиотерапия в рамках исследования проведена 52 (80,0%), гормонотерапия — 13 (20,0%) больным. Большинству больных (43; 66,1%) проводили химиотерапию по схеме FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид).

Иммуноцитофлуорометрическое исследование периферической крови до начала лечения проведено 63 больным. По окончании цикла лечения (6 курсов химиотерапии или 3-месячный курс гормональной терапии) исследование периферической крови выполнено у 21 больной.

Во всей анализируемой группе ЦОК (к позитивным случаям мы относили таковые с наличием не менее 1 ЦОК на  $10^5$  лейкоцитов) выявлены до лечения у 41,3% больных.

Число ЦОК колебалось от 1 до 418 на  $10^6$  лейкоцитов. У 28,6% больных ЦОК определялись в количестве от 11 до 100 на  $10^6$  лейкоцитов, у 12,7% больных — более 100 на  $10^6$  лейкоцитов.

По данным проточной цитофлуорометрии у больных местнораспространенным РМЖ (III стадия) и у больных с отдаленными метастазами (IV стадия) ЦОК выявлялись приблизительно с одинаковой частотой (в 42,9 и 41% случаев соответственно).

При анализе частоты обнаружения и количества ЦОК в зависимости от различных клинических и морфологических характеристик опухоли в исследуемой группе больных получены следующие результаты.

Количество обнаруженных ЦОК не зависело от локализации и количества метастазов. Так, у больной с крайне диссеминированным процессом с метастазами в кости, печень, легкие, отдаленные лимфатические узлы ЦОК в крови до лечения не определялись, а у больной с местнораспространенным РМЖ обнаружено 160 ЦОК на  $10^5$  лейкоцитов.

Не обнаружено зависимости между рецепторным статусом опухоли и наличием в периферической крови ЦОК. У 24 больных, у которых имелись рецепторы половых гормонов (эстрогенов и/или прогестерона) в ткани опухоли, ЦОК в периферической крови определялись чаще, чем у 18 больных, у которых рецепторы эстрогенов и прогестерона в опухоли отсутствовали, т. е. у 45,8 и 22,2% соответственно (различия недостоверны).

У 46 больных в постменопаузе клетки, несущие эпителиальные антигены, выявлялись в периферической крови чаще (47,8%), чем у 15 больных в пременопаузе (26,7%) ( $p = 0,044$ ).

При анализе частоты обнаружения ЦОК у больных с различными гистологическими формами РМЖ оказалось, что у больных инфильтративно-дольковым РМЖ ЦОК в периферической крови определялись чаще, чем у больных инфильтративно-протоковым РМЖ (69,2 и 31% соответственно,  $p = 0,02$ ).

У больных с микрометастазами в костном мозге частота выявления ЦОК в периферической крови составила 22,7% (5 антиген-позитивных случаев из 22 исследований), а у больных без микрометастазов в костном мозге — 44,5% (8 антиген-позитивных случаев из 18 исследований). Однако различия были недостоверными.

При анализе частоты выявления ЦОК в периферической крови в зависимости от локализации отдаленных метастазов взаимосвязь не обнаружена, хотя было показано, что чаще всего ЦОК определяются в крови у больных с метастазами только во внутренние органы: у 14 из 27 больных (51,9%). В группах больных с метастазами только в кости и с метастазами в кости и во внутренние органы клетки, несущие антигены, в периферической крови выявлялись одинаково часто — в 31,3% (у 5 из 16 больных) и 30,8% (у 4 из 13 больных) случаев соответственно.

По данным анализа, ЦОК у больных распространенным РМЖ выявляются как до лечения, так и после него примерно с одинаковой частотой (41,3 и 45,5% соответственно). Это не противоречит данным литературы: в исследовании, выполненном N. Xenidis [8], после завершения адъювантной химиотерапии микрометастазы в периферической крови были обнаружены даже у больных с I и со II стадиями процесса. Это свидетельствует о том, что для изучения механизмов метастазирования важно не просто выявлять ЦОК в крови до лечения и после него, но и оценивать их количество, динамику содержания ЦОК в крови на фоне лечения, а также изучать характеристики опухолевых клеток, которые продолжают циркулировать в периферической крови несмотря на проведенную противоопухолевую терапию.

В нашем исследовании иммуноцитофлуорометрическое исследование ЦОК в периферической крови в динамике было проведено у 21 больной. В большинстве случаев анализ проводили по завершении химиотерапии или после 3-месячного курса гормонотерапии. У 2 больных исследование было проведено в связи с прогрессированием заболевания.

Количество ЦОК, выявленных до лечения и после него, существенно не различалось между группами: от 11 до 100 ЦОК на  $10^6$  лейкоцитов до лечения выявлено у 18 из 63 (28,6%) больных, после лечения — у 6 из 23 (26%), более 100 ЦОК на  $10^6$  лейкоцитов до лечения выявлено у 8 из 63 (12,7%), после лечения — у 5 из 23 (21,7%).

При анализе влияния ЦОК на прогноз для больных в исследуемой группе оказалось, что наличие опухолевых клеток в периферической крови больных РМЖ III—IV стадий не влияло на продолжительность безрецидивного периода и общую продолжительность жизни. Возможно, это связано с тем, что на прогноз в группе больных диссеминированным РМЖ большее влияние оказывают другие факторы, такие, как рецепторный статус опухоли, возраст пациентки, а также локализация метастазов, количество зон поражения и тактика лечения. Так, наличие ЦОК в периферической крови до лечения влияло на общую продолжительность жизни только в подгруппе больных с метастатическим поражением костей (прогностически наиболее благоприятной). При наличии метастазов только в кости медиана общей продолжительности жизни у пациенток в отсутствие ЦОК на момент начала противоопухолевой терапии была почти в 2 раза больше, чем у больных с наличием ЦОК на момент начала лечения (21,5 и 11 мес соответственно,  $p = 0,06$ ).

Связь динамики содержания ЦОК с эффектом лечения по клиническим и рентгенологическим данным оценена у 19 больных. У 12 (75%) больных динамика количества опухолевых клеток (до лечения и после него)

совпала с клинической и рентгенологической оценкой состояния болезни, т. е. при прогрессировании заболевания количество опухолевых клеток в периферической крови возрастало, а при стабилизации заболевания или частичной регрессии — снижалось по сравнению с начальным уровнем. В то же время при увеличении или в отсутствие уменьшения количества ЦОК, несмотря на хороший клинический эффект (полная или частичная регрессия опухоли), отмечалось прогрессирование заболевания в короткие сроки после окончания противоопухолевой терапии (5—9 мес). У больных с уменьшением количества ЦОК после полихимиотерапии наблюдалась достоверно большая продолжительность периода без прогрессирования по сравнению с таковым у больных с повышением уровня ЦОК после лечения (14 и 8 мес соответственно,  $p = 0,0127$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют нам утверждать, что динамика содержания ЦОК в процессе химиотерапии является дополнительным объективным критерием оценки эффективности лечения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Cristofanilli M., Budd G., Ellis M. et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 35. — P. 781—791.
2. Gafforio J. J., Serrano M. J., Sanches-Rovira P. et al. Detection of breast cancer cells in the peripheral blood is positively correlated with estrogen-receptor status and predicts for poor prognosis // *Int. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 2, N 107. — P. 984—990.
3. Giatromanolaki A., Koukourakis M., Kakolyris S. et al. Assessment of highly angiogenic and disseminated in the peripheral blood disease in breast cancer patients predicts for resistance to adjuvant chemotherapy and early relapse // *Int. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 10, N 108. — P. 620—627.
4. Gross H. J., Verwer B., Houck D. et al. Model study detecting breast cancer cells in peripheral blood mononuclear cells at frequencies as low as // *PNAS.* — 1995. — Vol. 92. — P. 537—541.
5. Manhani A. R., Manhani R., Soares H. P. et al. CK-19 expression by RT-PCR in the peripheral blood of breast cancer patients correlates with response to chemotherapy // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2001. — Vol. 66, N 3. — P. 249—254.
6. Schoenfeld A., Kruger K. N., Gomm J. et al. The detection of Micrometastasis in the peripheral blood and bone marrow of patients with breast cancer using immunohistochemistry and reverse transcriptase polymerase chain reaction for keratin 19 // *Eur. J. Cancer* — 1999. — Vol. 33, N 6. — P. 854—861.
7. Stathopoulou A., Vlachonikolis D., Mavroudis D. et al. Molecular detection of cytokeratin-19-positive cells in the peripheral blood of patients with operable breast cancer: evaluation of their prognostic significance // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 16. — P. 3404—3412.
8. Xenidis N., Vlachonikolis I., Mavroudis D. et al. Peripheral Blood circulating cytokeratin-19 mRNA-positive cells after the completion of adjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer // *Ann. Oncol.* — 2003 — N 1. — P. 849—855.

Поступила 03.05.2007

*O. B. Bzhadug, L. Yu. Grivtsova, N. N. Tupitsyn, S. A. Tjulandin*  
**CIRCULATING TUMOR CELLS IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED  
AND METASTATIC BREAST CANCER**

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

Circulating tumor cells, at least one per million leukocytes, are found in 41.3% of patients with advanced breast cancer. Number of circulating tumor cells is not related to location or the number of metastases or receptor status of the primary breast tumor. Circulating tumor cells are isolated in menopausal patients more frequently than in premenopausal women (47.8% vs 26.7%, respectively,  $p=0.044$ ). Patients with infiltrative lobular disease present with circulating tumor cells significantly more frequently than those with infiltrative ductal cancer (69.2% vs 31%, respectively;  $p=0.02$ ). Bone marrow involvement has no impact on frequency of circulating tumor cell isolation. Circulating tumor cells are detected with similar frequency before and after treatment (41.3% vs 45.5%, respectively). The presence of circulating tumor cells in patients with advanced breast cancer has no effect on overall or disease-free survival rates. Analysis of changes in the number of circulating tumor cells before versus after systemic anticancer therapy (chemotherapy or hormonal therapy) demonstrated that patients in whom the number of circulating tumor cells decreased after treatment had a longer time to progression as compared to patients with the number of circulating tumor cells increasing after treatment (14 vs 8 months, respectively;  $p=0.0127$ ). Changes in the number of circulating tumor cells after specific anti-cancer treatment may be used as a new, objective indicator of response and an informative factor of prognosis in patients with metastatic breast cancer.

**Key words:** flow cytometry, circulating tumor cells, breast cancer.

---

*И. Р. Гагуа, В. В. Кузнецов, Н. И. Лазарева, В. М. Нечушкина,  
Т. И. Захарова, Ж. А. Завольская*

## **ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛЕЙОМИОСАРКОМОЙ МАТКИ**

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

Основным методом лечения больных лейомиосаркомой матки является хирургический. Стандартный объем операции — экстирпация матки без придатков в репродуктивном периоде жизни и с придатками — в постменопаузе. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных в зависимости от радикальности произведенной операции позволил выявить, что наличие остаточной опухоли в малом тазу значительно ухудшает течение и прогноз заболевания больных лейомиосаркомой матки. Адьювантная химиотерапия целесообразна для профилактики отдаленного метастазирования у больных лейомиосаркомой матки при наличии факторов неблагоприятного прогноза. Послеоперационное облучение больных малоэффективно в связи с низкой радиочувствительностью опухоли. Факторами неблагоприятного прогноза являются постменопауза, возраст старше 60 лет, наличие остаточной опухоли, глубина инвазии более половины толщины миометрия и прорастание опухоли до серозной оболочки матки, размер опухоли более 5 см, некрозы в опухоли, низкая степень дифференцировки опухоли, число митозов более 10 в 10 полях зрения. При наличии отдаленных метастазов прогноз жизни больных зависит от их характера. В случае единичных или солитарных метастазов опухоли прогноз благоприятный. У больных с множественными метастазами опухоли прогноз резко ухудшается.

**Ключевые слова:** лейомиосаркома матки, факторы прогноза, хирургическое лечение, адьювантное лечение.

Одним из наиболее сложных разделов клинической онкогинекологии является лечение злокачественных опухолей мезенхимальной природы, в частности лейомиосаркомы (ЛМС) матки. ЛМС матки выделена в самостоятельную нозологическую единицу Р. Вирховым в 1864 г. и относится к группе так называемых чистых, или гомологических, сарком.

В России и во многих экономически развитых странах сведения о заболеваемости ЛМС матки основаны преимущественно на данных крупных онкологических центров. В ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН ежегодно регистрируется в среднем 8 первичных больных ЛМС матки.

По данным В. L. Harlow и соавт. (1986), в США заболеваемость ЛМС матки составляет 0,64 на 100 000 женщин [14]. ЛМС встречается у 1—5 из 1000 больных, оперированных по поводу миомы матки, в том числе быстро растущей [17; 23].

ЛМС составляет 1—1,3% злокачественных новообразований матки [9; 11; 32] и 25—60% сарком матки [24; 26; 28; 32]. По данным Н. И. Лазаревой (2003), ЛМС составляет 41,4% саркомы матки. Опухоль локализуется преимущественно

в теле матки (91,4%) и гораздо реже — в шейке матки (8,6%) [1].

В среднем 5-летняя общая выживаемость при ЛМС матки колеблется от 18,8 до 65% для всех стадий и от 52 до 85 % для I стадии [2; 6—9; 19; 21; 22].

Невысокая частота ЛМС матки затрудняет проведение рандомизированных исследований, поэтому многие вопросы прогноза и лечения до сих пор остаются открытыми. Уточняющие морфологические исследования и накопление клинических наблюдений вызывают необходимость периодического пересмотра тактики лечения больных ЛМС матки. В тактике хирургического лечения ЛМС матки остаются спорными вопросы целесообразности выполнения повторных хирургических вмешательств после неадекватных по объему операций при ранних стадиях ЛМС (необходимость удаления яичников у женщин молодого возраста и удаления культи шейки матки).

Методы лечения, направленные только на первичную опухоль, не предупреждают гематогенное метастазирование. Прогрессирование наблюдается у 45—73% больных ЛМС матки [11; 13; 20; 21; 27]. При ЛМС матки I—II стадии прогрессирование отмечается у 50% больных, III стадии — у 81% больных. Более 5 лет живут только 8% больных ЛМС II—IV стадии [10]. Риск прогрессирования в пределах малого таза колеблется от 14 до 64% [13; 20; 21]. Более 80% рецидивов и метастазов локализуются

вне малого таза [10; 12]. Короткий промежуток времени между операцией и появлением метастазов предполагает наличие субклинических метастазов уже при первых симптомах заболевания. Множественное поражение метастазами легких и других внутренних органов, отсутствие эффективных методов лечения — ведущая причина смерти больных. Эти факторы диктуют необходимость разработки эффективных методов системного противоопухолевого лечения. Опыт применения лекарственной терапии в последнее десятилетие также нуждается в тщательном анализе.

Единого мнения об эффективности лучевой терапии (ЛТ) при ЛМС матки среди онкогинекологов нет. Данные литературы по этому поводу также крайне противоречивы. В целом результаты лечения не могут считаться удовлетворительными.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами для исследования послужили данные о 198 больных ЛМС матки, лечившихся в НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН за период с 1971 по 2006 г. Изучены истории болезни, поликлинические карты, протоколы операций, описания операционных препаратов и гистологические заключения.

Морфологическое подтверждение диагноза получено у всех 198 больных ЛМС матки. В исследовании использовали материал, полученный у больных, которые были оперированы в НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, а также фиксированный архивный материал и парафиновые блоки тканей, которые были получены у больных, оперированных в других лечебных учреждениях. Микропрепараты, блочный материал пересмотрены в отделе патологической анатомии опухолей человека в соответствии с гистологической классификацией опухолей женской половой системы ВОЗ (2003 г.) [30]. При исследовании гистологических препаратов на светооптическом уровне учитывали следующие факторы: характер роста опухоли, инфильтрация миометрия и ее глубина, наличие сосудистой инвазии, наличие некрозов опухолевых клеток и кровоизлияний, дегенеративные изменения стромы, кроме того, оценивали клеточный состав, наличие и степень выраженности клеточной атипии, степень митотической активности. Степень злокачественности опухоли определяли по совокупности этих факторов. Дифференциальный диагноз с применением иммуногистохимического метода проводили у 63 больных ЛМС матки.

Всем 198 больным ЛМС матки выполнены хирургические вмешательства различных объемов (см. таблицу), причем 30 больным лапаротомию производили 2 раза.

Хирургическое лечение в качестве самостоятельного метода проведено 132 (66,7%) больным ЛМС матки, комбинированное — 53 (26,7%), в том числе операция и послеоперационная химиотерапия (ХТ) — 38 (71,7%), операция и послеоперационная ЛТ — 15 (28,3%).

Комплексное лечение проведено 13 (6,6%) больным ЛМС матки. На I этапе лечения больным выполняли хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки, экстирпации матки с придатками и расширенной экстирпации матки с придатками. После получения результатов гистологического исследования, через 2—3 нед после операции, на II этапе проводили дистанционную гамма-терапию на область малого таза или сочетанную ЛТ. На III этапе, через 3 нед после окончания ЛТ, проводили ХТ: 2—4 курса лечения антрациклинами в монорежиме, по схеме VAC (винкристин 1,5 мг в/в струйно, доксорубин 40 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1, 8, 15-й дни) или CAP (цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин 40 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 800 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно 1 раз в 3—4 нед).

Анализ лекарственной терапии, применяемой в плане комбинированного или комплексного лечения больных ЛМС матки, позволил выявить, что чаще всего применялась схема VAC (23; 45,1%), затем — антрациклины (карминозин или доксорубин) в монорежиме (15; 29,4%) и в единичных наблюдениях — другие комбинации.

Сочетанная ЛТ (в плане комбинированной или комплексной терапии) проведена 8 больным, дистанционная гамма-терапия на область малого таза — 20.

На каждую больную была составлена специальная карта, которая включала 184 признака, характеризующих особенности организма, заболевания, проведенного лечения и результаты наблюдения. Каждый из указанных признаков разделен на градации (от 2 до 9). Полученные данные введены в персональный компьютер Pentium IV и проанализированы с помощью комплекса прикладных программ медико-биологической статистики «АСТА», разработанной в лаборатории медицинской кибернетики ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Вычисление и сравнение достоверных различий средних величин, а также сравнение достоверности различий частот событий (с использованием t-критерия Стьюдента) выполняли с помощью пакета программ для компьютерного анализа SAS.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью стандартного пакета программ «Statistica» (версия 7.0, Statsoft Inc., 2004, США). Непараметрические данные в зависимости от количества наблюдений анализировали с использованием теста  $\chi^2$  или точного критерия Фишера.

Анализ кумулятивной выживаемости (по методу Каплана—Мейера, 1958) и оценку достоверности различий этого показателя выполняли с помощью критерия log-rank с использованием программы «Survival», разработанной Отделом статистики онкологического центра М. Д. Андерсона (США). Выживаемость больных рассчитывали по состоянию на 01.01.2007 г. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Определение коэффициентов веса и информативности изучаемых признаков производили по формуле Шеннона с помощью прикладной программы «АСТА». Статистический анализ данных

Таблица

**Объемы хирургических вмешательств у больных ЛМС матки**

Вид операций	Абс.	%
Экстирпация матки	17	7,5
Экстирпация матки с придатками	89	39,0
Экстирпация матки с придатками и резекция большого сальника	5	2,2
Расширенная экстирпация матки с придатками	11	4,8
Надвлагалищная ампутация матки	31	13,6
Надвлагалищная ампутация матки с придатками	42	18,4
Экстирпация шейки матки	27	11,8
Овариэктомия	2	0,9
Пробные	4	1,8
Всего	228	100,0

включал также построение решающих правил по методу Байеса с использованием различных наборов признаков.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

При ЛМС матки преобладает поражение тела матки (92,9%). Поражение шейки матки мы наблюдали у 7,1% больных.

Средний возраст больных ЛМС матки составил  $48,2 \pm 0,7$  года.

У больных ЛМС матки отмечено своевременное менархе —  $13,1 \pm 0,1$  года. Средняя продолжительность менструального цикла составила  $27,7 \pm 0,2$  дня, частота нарушений менструального цикла — 19,2%. Не выявлено зависимости между возникновением ЛМС матки и общим числом беременностей и родов, наличием первичного или вторичного бесплодия.

Различные гинекологические заболевания, по данным анамнеза, отмечались у 82,2% больных ЛМС матки. У 75,3% больных ЛМС матки сочеталась с миомой.

При проведении сравнительного анализа сопутствующей соматической патологии следует отметить, что 57,6% больных ЛМС страдали гипертонической болезнью, избыточной массой тела, хроническими заболеваниями печени, венозной недостаточностью, сахарным диабетом, т. е. имели явно выраженные эндокринно-обменные нарушения.

По периодам жизни, связанным с состоянием менструальной функции, больные ЛМС матки разделились следующим образом: 83 (43,0%) пациентки находились

в репродуктивном периоде, 43 (22,3%) — в перименопаузе и 67 (34,7%) — в постменопаузе. Средняя длительность постменопаузы у больных ЛМС матки составила  $7,6 \pm 0,8$  года.

Проанализирована общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от возраста и менструального статуса больных ЛМС матки. При оценке влияния возраста больных на результаты 5- и 10-летней выживаемости у женщин различных возрастных групп была выявлена следующая закономерность: чем моложе больная, тем выше общая и безрецидивная выживаемость. Так, медиана безрецидивного периода в возрасте моложе 40 лет составила  $95,8 \pm 21,3$  мес, что в 1,7 раза больше того же показателя у больных в возрасте 41—49 лет ( $55,8 \pm 5,6$  мес), в 3,5 раза больше, чем у больных в возрасте 50—59 лет ( $27,5 \pm 6,2$  мес), и в 6 раз больше, чем у больных старше 60 лет ( $16,8 \pm 2,8$  мес). Данные достоверны ( $p < 0,01$  для всех сравнений).

Вместе с тем сравнительный анализ выживаемости больных ЛМС матки в зависимости от периода жизни женщины, связанного с состоянием ее менструальной функции, позволил выявить, что 5- и 10-летняя общая ( $33,5 \pm 6,5$  и  $24,8 \pm 6,5\%$ ) и безрецидивная ( $29,0 \pm 6,5$  и  $24,8 \pm 6,5\%$ ) выживаемость больных в постменопаузе достоверно ниже, чем больных, находящихся в репродуктивном периоде жизни ( $61,3 \pm 5,6$  и  $51,9 \pm 6,5\%$ ;  $57,5 \pm 5,9$  и  $49,3 \pm 6,7\%$  соответственно) и в перименопаузе ( $52,0 \pm 7,9$  и  $26,6 \pm 7,6\%$ ;  $43,0 \pm 8,1$  и  $26,0 \pm 7,7\%$  соответственно) ( $p < 0,01$  для всех сравнений).

Приведенные результаты свидетельствуют о важной роли физиологического периода жизни и возраста пациенток как факторов, определяющих отдаленные результаты лечения при ЛМС матки.

Клиническая картина ЛМС матки достаточно однообразна и характеризуется в основном двумя симптомами — кровотечением из половых путей и быстрым ростом матки. Так, у 46,0% больных ЛМС матки отмечен быстрый рост матки (увеличение размеров матки в год, соответствующее увеличению за 6 нед беременности) и 35,3% больных ЛМС матки отмечали кровянистые выделения из половых путей.

Одна из ответственных и сложных задач, стоящих перед гинекологами, заключается в ранней диагностике злокачественных опухолей. Причем процент диагностических ошибок при ЛМС матки, по данным литературы, довольно высокий. Это объясняется тем, что больные оперируются в гинекологических клиниках с предварительным диагнозом «миома матки». Согласно полученным нами клиническим данным, надвлагалищная ампутация матки с придатками или без них была произведена 67 (33,8%) больным ЛМС матки по поводу предполагаемой миомы матки.

Несмотря на то что определенная часть женского населения в настоящее время охвачена профилактическими осмотрами, а 59,6% больных ЛМС состояли на диспан-

серном учете (средняя длительность наблюдения  $6,9 \pm 0,7$  года) по поводу различных гинекологических заболеваний, очевидно, что эффективность профилактических осмотров, как и медицинская грамотность женского населения, не отвечают современным требованиям.

Помимо постоянной онкологической настороженности исключительное значение имеют современные методы диагностики, доступные для широкого применения. К ним в первую очередь относится ультразвуковая диагностика, которая потеснила такие инвазивные методы диагностики, как гистеро- и ангиография. По нашим данным, ультразвуковые признаки саркоматозного перерождения опухолевых узлов, расположенных в полости матки или интрамурально, отмечены только у 24 (12,1%) больных ЛМС матки. При ЛМС матки также большое значение приобретают методы объективной регистрации темпов роста миомы. У 46,0% больных ЛМС матки в нашем исследовании отмечен быстрый рост матки. Особого внимания заслуживают больные, у которых отмечается увеличение размеров матки в период перименопаузы. С учетом всего перечисленного необходимо усовершенствовать и улучшить методы предоперационной диагностики при ЛМС матки.

В настоящее время единственным методом диагностики, позволяющим установить правильный диагноз до операции, является морфологический, материалом для которого могут служить фрагменты отторгнувшейся опухоли или соскоб эндометрия, полученный при диагностическом выскабливании стенок матки. В нашем исследовании дооперационный морфологически верифицированный диагноз ЛМС матки установлен только у 23 (11,6%) больных. У 4 женщин ЛМС матки диагностирована при повторном соскобе эндометрия.

Кроме морфологического исследования на светоптическом уровне большим подспорьем в диагностике саркомы в последнее десятилетие стали методы электронной микроскопии и иммуногистохимии, позволяющие проводить дифференциальную диагностику как среди многочисленных гистологических вариантов саркомы, так и между доброкачественными и злокачественными мезенхимальными опухолями, а также их промежуточными формами — так называемыми опухолями неясного злокачественного потенциала. Для ЛМС матки характерна экспрессия маркеров мезенхимальной дифференцировки опухоли (виментина, десмина, актина).

Мы провели многофакторный анализ и установили, что наиболее информативными прогностическими факторами для больных ЛМС являются глубина инвазии опухоли в миометрий, размер опухоли, характер метастазов, возраст, радикальность операции, наличие некрозов в опухоли, число митозов, степень дифференцировки и степень злокачественности опухоли, а также период жизни в зависимости от менструального статуса. Факторами неблагоприятного прогноза являются постменопауза, возраст старше 60 лет, наличие остаточной

опухоли, глубина инвазии более половины толщины миометрия и прорастание опухоли до серозной оболочки матки, размер опухоли более 5 см, некрозы в опухоли, низкая степень дифференцировки опухоли, число митозов более 10 в 10 полях зрения. При наличии отдаленных метастазов прогноз жизни больных зависит от характера метастазов. В случае единичных или солитарных метастазов опухоли прогноз благоприятный, тогда как у больных с множественными метастазами опухоли прогноз резко ухудшается.

Из 198 больных ЛМС матки прослежены в отдаленном периоде 184 (92,9%), выбыли из-под наблюдения 14 (7,1%). Средняя длительность наблюдения за больными составила  $60,0 \pm 4,9$  мес.

На момент завершения исследования (31.12.06 г.) 51 (25,8%) больная была жива без признаков прогрессирования болезни, 25 (12,6%) — с признаками метастазов и рецидивов. Умерли от прогрессирования ЛМС матки 106 (53,5%) больных, от интеркуррентных заболеваний — 2 (1,0%).

Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных ЛМС матки составила  $50,7 \pm 3,8$  и  $36,8 \pm 4,1$ % соответственно; безрецидивная —  $45,6 \pm 3,9$  и  $36,2 \pm 4,2$ % соответственно. Медиана продолжительности жизни и медиана безрецидивного периода составили  $61,8 \pm 2,1$  и  $49,4 \pm 1,8$  мес соответственно.

Причины невысоких отдаленных результатов лечения больных заключаются не только в поздней диагностике, наличии тех или иных клинико-морфологических факторов прогноза и биологических особенностях опухолевого роста, но и в неадекватности лечения.

Для определения оптимальной тактики хирургического лечения в зависимости от радикальности произведенных операций больные в нашем исследовании были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу были отнесены больные, подвергшиеся радикальным хирургическим вмешательствам в различных объемах. Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных составила  $56,9 \pm 4,3$  и  $40,7 \pm 4,8$ % соответственно, медиана продолжительности жизни —  $76,8 \pm 5,6$  мес. Безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость больных составила  $51,6 \pm 4,5$  и  $40,2 \pm 4,8$ % соответственно, медиана безрецидивного периода —  $64,1 \pm 4,7$  мес.

Во 2-ю группу отнесены больные, которым выполнены нерадикальные операции (остаточная опухоль  $> 5$  см в брюшной полости или по краю резекции, наличие морфологически подтвержденных лимфогенных метастазов). В этой группе общая 5- и 10-летняя выживаемость больных составила  $26,2 \pm 7,3$  и  $21,9 \pm 7,2$ % соответственно, медиана продолжительности жизни —  $19,4 \pm 2,6$  мес.

Таким образом, сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных ЛМС матки в зависимости от радикальности произведенной операции позволил выявить, что наличие остаточной опухоли в малом тазу значительно ухудшает течение и прогноз заболевания.

Медиана продолжительности жизни в 1-й группе оказалась в 3,9 раза больше, чем во 2-й ( $76,8 \pm 5,6$  и  $19,4 \pm 2,6$  мес соответственно,  $p < 0,01$ ).

В хирургическом лечении ЛМС матки стандартным объемом операции считается экстирпация матки с придатками. Однако представления об объеме хирургического вмешательства при ЛМС матки на протяжении ряда лет менялись. В настоящее время в тактике хирургического вмешательства при ЛМС остаются нерешенными такие вопросы, как целесообразность выполнения повторной лапаротомии после так называемых неадекватных операций (надвлагалищной ампутации матки) с целью удаления оставшейся культи шейки матки и сохранение придатков матки женщинам молодого возраста.

Для ответа на данный вопрос радикально оперированные больные (1-я группа) в нашем исследовании были разделены на 2 подгруппы.

В подгруппу 1А отнесены радикально оперированные больные в объеме экстирпации матки с придатками и надвлагалищной ампутации матки с придатками с последующей экстирпацией шейки матки. В этой подгруппе общая 5- и 10-летняя выживаемость больных составила  $53,4 \pm 4,9$  и  $40,9 \pm 5,4\%$  соответственно, медиана продолжительности жизни —  $67,3 \pm 7,1$  мес, безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость —  $48,7 \pm 5,0$  и  $42,0 \pm 5,3\%$  соответственно, медиана безрецидивного периода —  $57,0 \pm 9,0$  мес.

В подгруппу 1Б отнесены радикально оперированные больные в объеме надвлагалищной ампутации матки или надвлагалищной ампутации матки с придатками. В этой подгруппе общая 5- и 10-летняя выживаемость больных составила  $70,3 \pm 8,8$  и  $39,8 \pm 10,7\%$  соответственно, медиана продолжительности жизни —  $85,4 \pm 2,1$  мес, безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость —  $63,1 \pm 9,5$  и  $34,9 \pm 10,8\%$  соответственно, медиана безрецидивного периода —  $69,5 \pm 6,3$  мес.

Таким образом, для ответа на вопрос о повторных лапаротомиях в целях удаления культи шейки матки мы исходили из полученных результатов. При сравнении отдаленных результатов лечения больных после экстирпации матки и надвлагалищной ампутации матки получены следующие данные: 10-летняя общая выживаемость больных после экстирпации матки и надвлагалищной ампутации матки составила  $40,9 \pm 5,4$  и  $39,8 \pm 10,7\%$  соответственно ( $p > 0,05$ ), а 10-летняя безрецидивная выживаемость —  $42,0 \pm 5,3$  и  $34,9 \pm 10,8\%$  соответственно ( $p > 0,05$ ). По-видимому, объемы хирургического вмешательства не влияют на 5- и 10-летнюю выживаемость больных ЛМС. Кроме того, стоит подчеркнуть, что у 27 из 67 больных ЛМС, оперированных с клиническим диагнозом миома матки, при повторной лапаротомии опухоль в удаленной культе шейки матки не обнаружена. Таким образом, на основании результатов проведенного анализа можно предположить, что больные после надвлагалищной ампутации матки при благоприятных факторах прогноза, таких, как репродуктивный период жизни, локализация

опухоли в узле миомы размерами менее 5 см, с невысоким митотическим индексом (5—10 митозов), могут находиться под строгим наблюдением без релапаротомии для удаления культи шейки матки.

Другой, не менее важный для клиницистов вопрос касается сохранения яичников у больных ЛМС. Следует отметить, что, во-первых, ни у одной из 198 включенных в наше исследование больных ЛМС матки не выявлено метастазов в яичниках, что несколько расходится с данными специальной литературы, согласно которым частота выявления метастазов в яичниках составляет от 2,8 до 3,4% [18; 20].

Возможность сохранения яичников у больных ЛМС матки в перименопаузе изучалась в целом ряде исследований. По данным М. Leitaо и соавт. (1993), удаление макроскопически не измененных яичников у больных в перименопаузе необязательно, так как приводит к развитию посткастрационного синдрома [18]. По данным Л. А. Ааго и соавт. (1996), у 9 больных ЛМС матки, которым были сохранены макроскопически не измененные яичники, 5-летняя выживаемость составила 78% [2]. А. Berchuck и соавт. (1988) проанализировали результаты лечения 46 больных ЛМС матки и обнаружили, что частота прогрессирования в основной группе и в группе из 8 больных, которым сохранены яичники, была одинаковой [5]. Сходные данные получены А. Gadducci и соавт. (1996) [10]. Авторы пришли к заключению, что сохранение яичников у молодых больных ЛМС матки I стадии не снижает выживаемость. В. Larson и соавт. (1990) сообщили об отсутствии различий в общей выживаемости 19 больных, которым выполнена экстирпация матки с придатками, и 31 больной, у которых яичники были сохранены [16].

Р. L. Giuntoli и соавт. (2003) провели исследование «случай—контроль» для выявления связи между сохранением яичников молодым больным ЛМС матки и исходом заболевания [11]. Основную группу составили 25 больных ЛМС матки, которым сохранили яичники, контрольную — 25 больных, которым их удалили. Группы были сопоставимы по стадиям заболевания, возрасту и степени злокачественности опухоли. Различий по частоте прогрессирования и выживаемости между группами не выявлено. Авторы подтвердили мнение других исследователей о том, что сохранение яичников больных ЛМС матки ранних стадий в перименопаузе возможно.

С помощью однофакторного анализа Т. Wu и соавт. (2006) показали, что сохранение яичников у молодых больных ЛМС матки ранних стадий благоприятно сказывается на течении болезни и выживаемости [31]. По данным Н. И. Лазаревой (2003), ни у одной из 163 больных ЛМС матки не было метастазов в яичниках [1]. Средняя продолжительность жизни больных, находящихся в репродуктивном периоде, которым во время операции были удалены придатки матки, оказалась ниже, чем

больных, которым яичники были сохранены ( $48,5 \pm 7,5$  и  $70,1 \pm 8,5$  мес соответственно). Между тем, по данным N. R. Abu-Rustum и соавт. (1997), после удаления яичников возможна полная регрессия метастазов ЛМС матки в легких [3].

Мы проследили отдаленные результаты лечения больных ЛМС матки, которым при хирургическом вмешательстве независимо от объема операции (экстирпации матки или надвлагалищной ампутации матки) были удалены или сохранены яичники, а также изучили частоту метастазирования опухоли в зависимости от наличия у больной яичников. Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных, которым при хирургическом вмешательстве были удалены яичники, составила  $51,3 \pm 4,8$  и  $33,6 \pm 5,1\%$  соответственно по сравнению с больными, которым были сохранены придатки матки, —  $89,3 \pm 7,1$  и  $78,2 \pm 12,1\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость больных, которым при хирургическом вмешательстве были удалены яичники, составила  $45,1 \pm 4,9$  и  $35,2 \pm 5,0\%$  соответственно по сравнению с больными, которым были сохранены придатки матки, —  $89,2 \pm 7,2$  и  $66,1 \pm 15,3\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Из полученных данных следует, что ЛМС матки у больных с сохраненными яичниками протекает значительно благоприятнее, чем у больных без придатков матки.

При анализе частоты метастазирования опухоли в зависимости от наличия у больных яичников при ЛМС матки были получены следующие данные: в случае радикальной операции частота возникновения метастазов в группе больных, которым во время операции были удалены придатки, оказалась на 22,2 % выше, чем у больных, которым удалось сохранить придатки матки ( $59,7$  и  $37,5\%$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

Подводя итоги хирургического лечения больных ЛМС матки, следует еще раз подчеркнуть, что прогноз больных ЛМС матки зависит от радикальности операции. В силу того что дооперационная диагностика ЛМС матки далека от совершенства и большинство больных оперируют с диагнозом миомы матки, желательнее при хирургическом вмешательстве в репродуктивном периоде и перименопаузе по возможности сохранять пациенткам яичники для продления безрецидивного периода.

Из 168 больных ЛМС матки (из анализа исключены 30 первично диссеминированных больных) отдаленные метастазы отмечены у 95 (56,5%) больных, местные рецидивы — у 18 (10,7%).

Согласно результатам исследования, характер метастазирования при ЛМС матки, как правило, имеет множественный характер (80,0%). Изучая локализацию отдаленных метастазов, мы установили, что ЛМС матки чаще всего метастазирует в легкие — 42 (44,2%). При этом прогрессирование проявилось только метастазами в легких у 22 (52,4%) больных, а у 20 (47,6%) — метастазы в легких сочетались с метастазами в других органах. На втором месте по частоте метастазирования оказались лимфати-

ческие узлы таза, затем лимфатические узлы брыжейки толстой или тонкой кишки, а также метастазы по висцеральной и париетальной брюшине. Реже наблюдается поражение большого сальника и лимфатических узлов поясничной области.

У 18 (10,7%) больных возникли местные рецидивы, при этом у 13 (72,2%) из них местные рецидивы сочетались с отдаленными метастазами и только у 5 (27,8%) были выявлены рецидивы в культе влагалища и/или в малом тазу.

Неудовлетворенность отдаленными результатами лечения больных ЛМС матки побудила клиницистов к изучению эффективности лекарственной терапии и ЛТ. До сих пор не продемонстрированы обнадеживающие результаты применения ни одного из методов адъювантного лечения, и ни один из них не повлиял на общую и безрецидивную выживаемость. Т. А. Dinh и соавт. (2004) провели адъювантное лечение 8 больным ЛМС матки [8]. Несмотря на адъювантные ХТ и ЛТ, у 7 (88%) больных в среднем через 3 мес зафиксировано прогрессирование. У них были обнаружены метастазы в легких.

В настоящее время все больше исследователей проявляют интерес к ХТ при ЛМС матки. С учетом низкой выживаемости даже при опухолях ранних стадий и высокой частоте отдаленных метастазов изучают применение ХТ как с профилактической, так и с лечебной целью. Однако эффективность адъювантной ХТ при ЛМС матки ранних стадий пока не доказана [23].

В нашем исследовании при сопоставлении 5-летней общей и безрецидивной выживаемости больных ЛМС матки после хирургического лечения, которая составила  $55,7 \pm 4,7$  и  $50,0 \pm 4,9\%$  соответственно, и комбинированной терапии (операция + ХТ) —  $53,7 \pm 11,4$  и  $47,9 \pm 11,5\%$  соответственно — не выявлены существенные различия ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем необходимо учитывать, что комбинированному лечению подверглись больные ЛМС матки с более неблагоприятными прогностическими признаками. Согласно результатам выполненного исследования показана целесообразность адъювантной ХТ для профилактики отдаленного метастазирования у больных ЛМС матки при наличии факторов неблагоприятного прогноза, таких, как постменопауза, большие размеры (более 5 см) новообразования с некрозами и кровоизлияниями в нем и числом митозов более 10.

Роль ЛТ в лечении больных ЛМС матки также нуждается в дальнейшем изучении. По данным разных авторов, возможности адъювантной ЛТ весьма ограничены, и ЛМС матки считают радиорезистентной опухолью [4; 5; 8; 25; 29]. По данным других ретроспективных исследований, облучение малого таза может снизить появление локальных рецидивов и может быть проведено для улучшения местно-регионарного контроля у больных ЛМС матки, но не влияет на общую выживаемость [7; 9; 10; 15; 16; 19; 20]. Данные об эффективности ЛТ, полученные в результате нашей работы, недостоверны из-за небольшого числа больных в группах, однако позволяют вы-

сказать следующее предположение. Послеоперационное облучение больных ЛМС матки малоэффективно в связи с низкой радиочувствительностью опухоли. Так, ни у одной больной с местными рецидивами ЛМС матки, которым проводилась ЛТ, не отмечено даже частичной регрессии опухоли, а в отдельных случаях отмечался рост опухоли на фоне проводимого лечения. У 60% больных ЛМС матки после комбинированного лечения с применением адъювантной ЛТ в дальнейшем отмечено прогрессирование процесса в виде отдаленных метастазов опухоли. Следовательно, ЛТ при ЛМС матки не снижает частоты развития местных рецидивов, не излечивает их и не улучшает отдаленные результаты лечения.

Таким образом, дальнейшие перспективы улучшения результатов лечения больных ЛМС матки заложены в совершенствовании компонентов комбинированного лечения и химиолучевой терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лазарева Н. И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов: клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2003. — С. 68—118.
2. Aaro L. A., Symmonds R. E., Dockerty M. B. Sarcoma of the uterus: a clinical and pathologic study of 177 cases // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1966. — Vol. 94 — P. 101—109.
3. Abu-Rustum N. R., Curtin J. P., Burt M. et al. Regression of uterine low-grade smooth-muscle tumors metastatic to the lung after oophorectomy // *Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 89 — P. 850—852.
4. Belgrad R., Elbadawi N., Rubin P. Uterine sarcoma // *Radiology.* — 1975. — Vol. 114. — P. 181—188.
5. Berchuck A., Rubin S. C., Hoskins W. J. et al. Treatment of uterine leiomyosarcoma // *Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 71. — P. 845—850.
6. Blom R., Guerrieri C., Stal O. et al. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic, DNA flow cytometric, p53, and mdm-2 analysis of 49 cases // *Gynecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 68. — P. 54—61.
7. Brooks S. E., Zhan M., Cote T. et al. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989—1999 // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 204—208.
8. Dinh T. A., Oliva E. A., Fuller Jr. A. F. et al. The treatment of uterine leiomyosarcoma. Result from a 10-year experience (1990—1999) at the Massachusetts General Hospital // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 92. — P. 648—652.
9. Echr G., Jepson J., Steel J. et al. Treatment of uterine sarcomas // *Cancer.* — 1990. — Vol. 66, N 1. — P. 35—39.
10. Gadducci A., Landoni F., Sartori E. et al. Uterine Leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival // *Gynecol. Oncol.* — 1996. — Vol. 62. — P. 25—32.
11. Giuntoli R. L., Metzinger D. S., DiMarco C. S. et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy // *Gynecol. Oncol.* — 2003. — Vol. 89. — P. 460—469.
12. Goff B. A., Rice L. W., Fleischhacker D. et al. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: lymph node metastases and sites of recurrence // *Gynecol. Oncol.* — 1993. — Vol. 50. — P. 105—109.
13. Hannigan E. V., Gomez L. G. Uterine leiomyosarcoma // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1979. — Vol. 134. — P. 557—564.
14. Harlow B. L., Weiss N. S., Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1986. — Vol. 76. — P. 339—402.
15. Knocke T. H., Kucera H., Dorfner N. et al. Results of postoperative radiotherapy in the treatment of sarcoma of the corpus uteri // *Cancer.* — 1998. — Vol. 83. — P. 1972—1979.
16. Larson B., Silfversward C., Nilsson B. et al. Prognostic factors in uterine leiomyosarcoma: a clinical and histopathological study of 143 cases. The Radiumhemmet series 1936—1981 // *Acta Oncol.* — 1990. — Vol. 29. — P. 185—191.
17. Leitao M. M., Brennan M. F., Hensley M. et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma // *Gynecol. Oncol.* — 2002. — Vol. 87. — P. 287—294.
18. Leitao M., Sonoda Y., Brennan M. F. et al. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus // *Gynecol. Oncol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 209—212.
19. Livi L., Paiar F., Shah N. et al. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2003. — Vol. 57. — P. 1366—1373.
20. Major F. J., Blessing J. A., Silverberg S. G. et al. Prognostic factors in early — stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group Study // *Cancer.* — 1993. — Vol. 71, Suppl. 4. — P. 1702—1709.
21. Mayerhofer K., Obermair A., Windbichler G. et al. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases // *Gynecol. Oncol.* — 1999. — Vol. 74. — P. 196—201.
22. Nordal R. R., Kristensen G. B., Kaern J. et al. The prognostic significance of stage, tumor size, cellular atypia and DNA ploidy in uterine leiomyosarcoma // *Acta Oncol.* — 1995. — Vol. 34. — P. 797—802.
23. Omura G. A., Blessing J. A., Major F. et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecological Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 3. — P. 1240—1245.
24. Parker W. H., Fu Y. S., Berek J. S. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma in rapidly growing leiomyoma // *Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 83. — P. 414—418.
25. Perez C. A., Askin R. J. Effects of irradiation on mixed müllerian tumors of the uterus // *Cancer.* — 1979. — Vol. 43. — P. 1274—1284.
26. Platz C. E., Benda J. A. Female genital tract cancer // *Cancer.* — 1995. — Vol. 75. — P. 270—294.
27. Peters W. A. 3rd, Howard D. R., Andersen W. A. et al. Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential // *Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 83. — P. 1015—1020.
28. Robboy S. J., Bentley R. C., Butnor K. et al. Pathology and pathophysiology of uterine smooth — muscle tumors // *Environ Health Perspect.* — 2000. — Vol. 108, Suppl. 5. — P. 779—784.
29. Salazar O. M., Bonfiglioli T. A., Patten S. F. et al. Uterine sarcomas: Natural history, treatment and prognosis // *Cancer.* — 1978. — Vol. 42. — P. 1152—1160.
30. Tavassoli F. A., Devilee P. Mesenchymal tumours and related lesions of uterus / Tavassoli F. A., Devilee P. (eds.) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. — Lyon: IARC Press, 2003. — P. 233—245.
31. Wu T., Chang T., Hsueh S. et al. Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 100. — P. 166—172.
32. Zaloudek C., Norris H. J. Mesenchymal tumors of the uterus / Kurman R. J. (ed.). Blaustein's pathology of the female genital tract. — New York: Springer-Verlag, 1994. — P. 487—528.

Поступила 19.04.2007

*I. R. Gagua, V. V. Kuznetsov, N. I. Lazareva, V. M. Nechushkina,  
N. I. Zakharova, Zh. A. Zavolskaya*

**PROGNOSTIC FACTORS AND TREATMENT POLICY IN PATIENTS WITH  
LEIOMYOSARCOMA OF THE WOMB**

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

Surgery is the principal treatment modality in patients with leiomyosarcoma of the womb. Standard procedure involves extirpation of the womb without adnexa in patients of child-bearing age or with adnexa in postmenopausal women. Comparison of follow-up outcomes demonstrated that the presence of residual disease in the small pelvis had a considerable negative effect on the disease course and prognosis in patients with leiomyosarcoma of the womb. Adjuvant chemotherapy may prevent distant metastasis in patients with leiomyosarcoma of the womb having factors of poor prognosis. Postoperative treatment is not effective due to low radiosensitivity of the tumor. Poor prognosis factors include postmenopause, age above 60 years, the presence of residual disease, depth of invasion more than half of myometrium thickness and tumor growth up to serous membrane, tumor size more than 5 cm, tumor necrosis, poorly differentiated tumor, number of mitoses more than 10 in 10 visual fields. Prognosis in patients with distant metastases depends on metastasis character. Patients with single or solitary metastases have a rather good prognosis, while the presence of multiple metastases is indicative of a much poorer disease outcome.

**Key words:** leiomyosarcoma of the womb, prognostic factors, surgical treatment, adjuvant treatment.

---

*И. Д. Гоцадзе<sup>1</sup>, М. И. Давыдов<sup>1</sup>, Б. Е. Полоцкий<sup>1</sup>, С. В. Ширяев<sup>1</sup>,  
С. Ю. Двойников<sup>1</sup>, Л. А. Бокерия<sup>2</sup>, И. П. Асланиди<sup>2</sup>, О. В. Мухортова<sup>2</sup>,  
И. В. Шурупова<sup>2</sup>, З. П. Родкевич<sup>3</sup>, А. Ю. Зайцева<sup>3</sup>*

## **ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО**

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

<sup>2</sup> *Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Москва*

<sup>3</sup> *Клиническая больница №1 медицинского центра*

*Управления делами Президента РФ, Москва*

В целях внедрения в клиническую практику алгоритма диагностики и лечения при немелкоклеточном раке легкого, основанного на применении позитронно-эмиссионной томографии, проведено исследование, в которое были включены 79 больных с верифицированным немелкоклеточным раком легкого. Всем пациентам на первом этапе выполняли традиционные диагностические исследования (рентгенологическое исследование и компьютерная томография органов грудной полости, ультразвуковое исследование, сцинтиграфия костей, фибробронхоскопия), на втором этапе — позитронно-эмиссионную томографию с 18-фтордезоксиглюкозой. На основании данных, полученных в результате комплексного исследования, выбирали индивидуальную тактику лечения. Точность диагностических методов, традиционно применяемых в клинике, и позитронно-эмиссионная томография в определении распространенности и их информативность для выбора тактики лечения у больных немелкоклеточным раком легкого сравнивали с результатами морфологического исследования.

После позитронно-эмиссионной томографии стадия была изменена у 40 (51%) из 79 больных немелкоклеточным раком легкого, при этом стадия, определенная с учетом данных позитронно-эмиссионной томографии, оказалась правильной у 29 (37%) пациентов. На основании находок позитронно-эмиссионной томографии возникли предположения о необходимости изменения тактики лечения 37 (45%) больных. Они оказались верными у 27 (34%) больных. С учетом данных позитронно-эмиссионной томографии тактику лечения удалось правильно определить у 63 (80%) больных, тогда как исходя из данных общепринятых методов исследования — только у 46 (58%). Таким образом, применение позитронно-эмиссионной томографии заметно повышает точность диагностики у больных немелкоклеточным раком легкого, что позволяет оптимизировать индивидуальную тактику лечения и надеяться на улучшение результатов лечения.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, позитронно-эмиссионная томография, 18-фтордезоксиглюкоза, SUV.

Ежегодно раком легкого в мире заболевают около 1 400 000 чел. При этом даже в случае использования всего современного арсенала методов лечения общая 5-летняя выживаемость не превышает 10—20% [20; 23; 25; 27; 30]. Неудовлетворительные результаты лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) прежде всего связаны с поздней выявляемостью данной патологии (почти у 70% пациентов в момент обращения к

врачу имеется запущенная стадия заболевания), являются следствием диагностических ошибок в оценке распространенности злокачественного процесса перед началом лечения [2; 24; 31].

Ключевыми задачами в диагностике НМРЛ, лежащими в основе выбора тактики лечения, являются выявление и оценка резектабельности первичного очага, оценка состояния зон лимфогенного метастазирования, исключение диссеминации злокачественного процесса. Для этого используются стандартное рентгенологическое исследование, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), медиастиноскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ), сканирование костной системы [18; 33]. В последние годы в клиническую прак-

тику активно внедряется высокотехнологичный метод — позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), принцип действия которого основан на функциональных и биологических различиях нормальных и злокачественных клеток [4; 21; 29].

Повышенный интерес к ПЭТ в современной онкологии продиктован эффективностью метода в дифференциальной диагностике здоровой и опухолевой ткани, высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении субклинических очаговых образований, принципиальной возможностью комплексного исследования всего тела [7; 9; 32]. В настоящее время возможности ПЭТ в диагностике и определении стадии НМРЛ, а также оптимизация алгоритма диагностики и лечения больных с НМРЛ за счет внедрения этого метода в клиническую практику являются одними из самых изучаемых проблем в современной онкологии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 79 больных НМРЛ. Всем пациентам на первом этапе произведено исследование по принятому в клинике алгоритму, включившему в себя рентгенологическое исследование, КТ органов грудной полости, фибробронхоскопию, УЗИ органов брюшной полости и шейно-надключичных зон, сцинтиграфию костей, лабораторные общеклинические исследования (стандартное обследование). На втором этапе обследования была выполнена ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{ФДГ}$ ). Исследования выполняли натощак при уровне глюкозы в крови не выше 6,6 ммоль/л. Сначала проводили водную нагрузку: пациент выпивал 800—1000 мл воды. Затем на фоне мышечной релаксации в вену тыла стопы вводили 370—400 МБк  $^{18}\text{ФДГ}$ . Для дегидратации внутривенно вводили 20—40 мг фуросемида. Мышечную релаксацию, гидратацию и дегидратацию проводили для улучшения качества диагностического изображения. Регистрацию данных начинали через 60—90 мин после введения радиофармпрепарата (РФП). Запись изображения выполняли по стандартному клиническому протоколу в режиме 2D с продолжительностью эмиссионного сканирования 7 мин и трансмиссионного сканирования 3 мин. Сканирование проводили от основания черепа до верхней трети бедра. Реконструкцию изображения выполняли по итерационному алгоритму с использованием фильтра «Gaussian». В автоматическом режиме рассчитывали SUV (standardized uptake value — стандартизованное накопление РФП) для каждой исследуемой области. При подсчете SUV учитывали величину активности введенного РФП, время инъекции (для коррекции поправки на радиоактивный распад), массу тела и рост пациента. Определяли максимальное, минимальное и среднее значения SUV, а также разницу SUV в исследуемой области в различные интервалы времени исследования.

Для дифференциальной диагностики (доброкачественное или злокачественное) очаговых образований

в легочной ткани, а также в зонах отдаленного метастазирования, состояния лимфатических узлов при ПЭТ выбрано пограничное значение  $\text{SUV}_{\text{max}} = 2,5$ . При  $\text{SUV}_{\text{max}}$  (максимальное SUV в исследуемом очаговом новообразовании) менее 2,5 очаговое новообразование расценивали как ПЭТ-негативное, т. е. доброкачественное, при  $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 2,5$  — как ПЭТ-позитивное, т. е. злокачественное. После этого на основании данных, полученных в результате комплексного исследования, выбирали индивидуальную тактику лечения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 79 больных НМРЛ правильно определить стадию при ПЭТ удалось у 63 (80%), тогда как при стандартном обследовании — у 46 (58%). Исходя из данных общепринятых методов обследования 63 (80%) больным планировали либо только хирургическое, либо комбинированное лечение. У 16 (20%) больных с НМРЛ планировали консервативную терапию.

После выполнения ПЭТ стадия была изменена у 40 из 79 (51%) больных НМРЛ, что оказалось правильным у 29 (37%) пациентов. С учетом влияния данных ПЭТ на определение стадии НМРЛ предположительное изменение тактики лечения намечено у 37 (47%) больных. У 27 (34%) больных оно оказалось правильным (см. таблицу).

Так, у 8 пациентов, которым планировали хирургическое или комбинированное лечение, выявлены метастазы в лимфатических узлах N3: в 5 случаях в над- и подключичных лимфатических узлах, в 3 случаях — в лимфатических узлах корня контралатерального легкого. Это послужило основанием для проведения консервативного лечения.

У 6 пациентов при КТ получены данные, подтверждающие наличие увеличенных лимфатических узлов в средостении (N2), что служило основанием для планирования этим больным комбинированного лечения с предоперационной химиотерапией. Однако при ПЭТ метастатическое поражение лимфатических узлов было исключено. Это стало основанием для проведения первичного радикального хирургического лечения. При морфологическом исследовании метастатического поражения удаленных лимфатических узлов не выявлено. Напротив, у 3 пациентов при ПЭТ выявлены метастазы в неувеличенных лимфатических узлах средостения, что явилось основанием для планирования двухэтапного лечения (химиотерапия и хирургическое лечение), однако по различным причинам эти больные были радикально оперированы в различных объемах с выполнением лимфодиссекции без лекарственного лечения.

Причиной отказа от радикального лечения у 6 больных с предположительными стадиями IIВ—IIА по данным стандартного обследования явились обнаруженные при ПЭТ и подтвержденные в дальнейшем при морфологическом исследовании и/или динамическом наблюдении отдаленные гематогенные метастазы (в надпочечнике — 3,

Таблица

**Изменение планируемой тактики лечения у больных НМРЛ после ПЭТ<sup>а</sup>**

Правильное изменение тактики лечения			Неправильное изменение тактики лечения			
Результаты ПЭТ	Стадия после ПЭТ	Число больных (n = 27)	Результаты ПЭТ	Стадия после ПЭТ	Число больных (n = 10)	
Выявлены метастазы в лимфатических узлах N2	Правильное изменение стадии в сторону повышения	3	Ложноположительные результаты при оценке лимфатических узлов	Неправильное изменение стадии в сторону повышения	6	10
Выявлены метастазы в лимфатических узлах N3		7				
Выявлены отдаленные метастазы M1		8				
Исключены метастазы в лимфатических узлах N2	Правильное изменение стадии в сторону снижения	6	Ложноотрицательные результаты при оценке лимфатических узлов	Неправильное изменение стадии в сторону снижения	3	
Исключены отдаленные метастазы M1		3				

<sup>а</sup> Изменение тактики лечения на основании данных ПЭТ по сравнению с данными общепринятых методов исследования планировали у 37 больных.

костях — 1, множественные — 2). У одного больного с IV стадией заболевания, которому планировали симуланную операцию (пневмонэктомия справа, удаление солитарного метастаза из височной доли головного мозга), выявлена генерализация опухолевого процесса (метастазы в забрюшинных лимфатических узлах), что послужило основанием для отказа от хирургического лечения.

Напротив, у 3 больных при ПЭТ удалось исключить отдаленные метастазы, предполагаемые по данным стандартных методов исследования, в результате чего этим больным проведено радикальное лечение. У 2 из них исключены поражение костной системы и двустороннее метастатическое поражение легких. У одного больного исключен метастаз в противоположном легком, при этом выявлен ложноотрицательный результат при оценке лимфатических узлов корня легкого (N1). Таким образом, при ПЭТ допущена ошибка в оценке распространенности опухолевого процесса, но тактика лечения определена правильно.

У 10 больных НМРЛ предположительное изменение тактики лечения на основании данных ПЭТ оказалось неверным.

У 6 пациентов причиной тому являлись ложноположительные результаты при оценке лимфатических узлов. У 4 из этих пациентов получены ложноположительные результаты ПЭТ при оценке состояния лимфатических узлов зоны N2 (лимфатические узлы средостения), у 2 — лимфатических узлов зон N2 (лимфатические узлы средостения) и N3 (лимфатические узлы корня контралатерального легкого).

У одного больного причиной ошибки при определении стадии заболевания по данным ПЭТ стал ложноположительный очаг в паренхиме печени (SUVmax = 3,5). У 3 пациентов при ПЭТ исключены метастазы в увеличенных лимфатических узлах средостения, однако выяв-

лены ложноотрицательные результаты при оценке лимфатических узлов этой зоны других локализаций.

У 6 больных выявлены ошибки в определении стадии как при стандартном обследовании, так и при ПЭТ, в результате чего предположительная тактика лечения была неверной исходя из данных всех примененных методов исследования. Причиной ошибок при определении стадии, приведших к неправильному выбору тактики лечения, стали ложноположительные и ложноотрицательные результаты в оценке лимфатических узлов средостения (N2), а также зоны N3.

Таким образом, на основании данных ПЭТ правильную тактику лечения удалось спланировать у 63 (80%) больных, тогда как исходя из данных общепринятых методов исследования — только у 46 (58%).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Оптимизация алгоритма диагностики и лечения НМРЛ является одной из приоритетных задач современной онкологии. Несмотря на совершенствование всех методов диагностики и их комплексное применение, определение реальной распространенности опухолевого процесса и последующий выбор адекватной тактики лечения у каждого отдельного больного остается нерешенной проблемой, нуждающейся в переосмыслении и новых подходах. С внедрением в повседневную практику таких высокотехнологичных методов, как КТ, МРТ, видеоторакоскопия и др., удалось заметно улучшить диагностику НМРЛ [28]. Однако ошибки при определении распространенности первичного НМРЛ, по данным разных авторов, составляют 25—45% [15; 22; 37]. Следствием этого являются ошибки в определении вовлеченности в опухолевый процесс лимфатических узлов у 15—52% больных НМРЛ, раннее проявление гематогенных метастазов после потенциально радикальных операций, по-

видимому, не выявленных на предоперационном этапе диагностики [6; 10; 26; 35; 38].

Внедрение ПЭТ в диагностику НМРЛ заметно повысило точность оценки истинной распространенности заболевания. Ценной характеристикой ПЭТ является возможность за одно исследование произвести высокочувствительное для выявления злокачественного процесса сканирование всего тела с одновременной визуализацией первичного очага, а также зон регионарного и отдаленного метастазирования. В настоящее время в современной литературе опубликовано большое количество исследований, в которых показана высокая эффективность ПЭТ в дифференциальной диагностике очаговых образований в легочной ткани [13], определении состояния лимфатических узлов [3; 5], выявлении субклинических гематогенных метастазов [14; 16; 34]. По сравнению с общепринятыми методами диагностики это заметно повышает точность определения стадии перед началом лечения, а также прогнозирования дальнейшего течения НМРЛ. Кроме того, ПЭТ высокоэффективна в оценке ответа на проводимое лечение [8; 11].

Широкий диапазон применения ПЭТ заметно увеличивает диагностические возможности при НМРЛ. Однако метод имеет ряд ограничений, несколько снижающих информативность исследования. Частыми диагностическими ошибками при ПЭТ, возникающими вследствие относительно невысокой специфичности метода, являются ложноположительные результаты в оценке состояния лимфатических узлов и очаговых новообразований. Наиболее частыми причинами таких ошибок являются острые и хронические воспалительные очаги, обладающие высокой гликолитической активностью. Для окончательной оценки ПЭТ-положительных очагов и последующего корректного определения стадии оправдано применение дополнительных методов диагностики для верификации диагноза (медиастиноскопия, трансбронхиальная аспирационная биопсия, пункционные биопсии под визуальным контролем с применением КТ, УЗИ и др.) [12; 19]. Ложноотрицательные результаты, как правило, получают при оценке новообразований и лимфатических узлов размерами менее 1,0 см, что является следствием ограниченной разрешающей способности ПЭТ-сканеров, а также при высокодифференцированных опухолях с низкой гликолитической активностью [1; 17; 36].

Определение стадии опухолевого процесса на основании данных ПЭТ имеет большое клиническое значение. Однако ПЭТ, как и любой другой из современных методов, не является универсальной для диагностики НМРЛ. Поэтому для оптимизации определения распространенности НМРЛ необходимо рациональное использование всего арсенала существующих диагностических средств. На основании результатов исследования разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм дифферен-

циальной диагностики и лечения при НМРЛ с применением ПЭТ (см. рисунок).

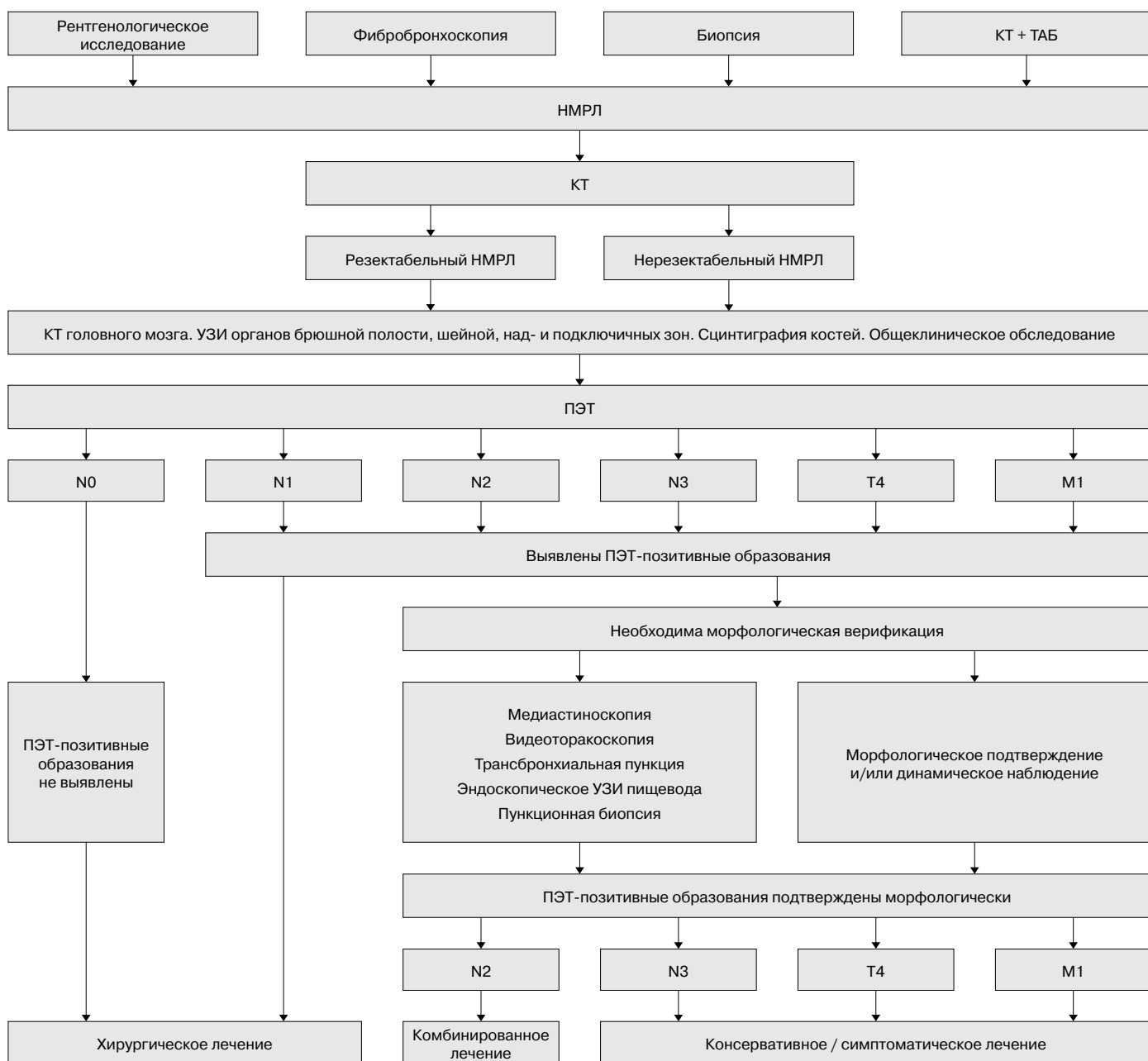
**I этап. Диагностика НМРЛ с морфологическим подтверждением.** Проводится комплекс диагностических мероприятий, включающий в себя рентгенологическое исследование, фибробронхоскопию со взятием материала для морфологического исследования, по показаниям — трасторакальная аспирационная биопсия опухоли под контролем рентгенологического исследования или КТ.

**II этап. Оценка резектабельности первичного очага.** Осуществляется КТ органов грудной полости (возможно, с внутривенным контрастированием) с оценкой размеров, локализации и взаимоотношения с крупными сосудами и органами средостения (местная распространенность); визуальная оценка легких с обеих сторон, зон регионарного лимфогенного метастазирования, а также дифференциальная диагностика очаговых образований в легких вне опухолевого очага (при их наличии). При выявлении плеврального выпота выполняется диагностическая пункция с последующим цитологическим исследованием. При фибробронхоскопии определяется проксимальная граница опухоли в бронхиальном дереве.

**III этап. Исключение генерализации опухолевого процесса стандартными методами диагностики.** Применяются УЗИ брюшной полости, шеи, надключичных и подключичных областей, сцинтиграфия костей, КТ головного мозга с контрастированием или МРТ.

**IV этап. ПЭТ.** Проводится с целью оценки состояния зон лимфогенного метастазирования, исключения или подтверждения отдаленных гематогенных метастазов, а также дифференциальной диагностики новообразований в легочной ткани вне первичного опухолевого очага при их наличии.

Окончательная оценка состояния лимфатических узлов проводится при сравнительном анализе данных КТ и ПЭТ. Если по данным ПЭТ лимфатические узлы средостения не поражены, то независимо от их размеров при КТ с большой вероятностью можно предположить, что это не метастатически измененные лимфатические узлы, поскольку отрицательные результаты ПЭТ имеют высокую предсказательную ценность. Следует помнить, что ложноотрицательные результаты ПЭТ могут быть получены в неувеличенных лимфатических узлах (размером  $\leq 1,0$  см). При определении ПЭТ-положительных лимфатических узлов в отсутствие увеличенных лимфатических узлов по данным КТ целесообразно выполнение дополнительных инвазивных исследований — медиастиноскопии, видеоторакокопии, трансбронхиальной пункционной биопсии с последующим морфологическим исследованием. Это объясняется относительно высокой частотой ложноположительных результатов ПЭТ при оценке состояния лимфатических узлов. В случаях, если накопление РФП происходит в увеличенных лимфатических узлах, они расцениваются, вероятнее всего, как метастатически измененные, при этом для



**Рисунок. Алгоритм диагностики и лечения при немелкоклеточном раке легкого, разработанный и внедренный в клиническую практику.** НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ТАБ — трансbronхиальная аспирационная биопсия.

окончательной постановки диагноза также рекомендуется морфологическое подтверждение диагноза. При накоплении <sup>18</sup>ФДГ в над- и подключичных лимфатических узлах выполняется их пункционная биопсия под контролем УЗИ.

Для исключения гематогенных метастазов в головном мозге выполняется КТ с внутривенным контрастированием.

При подозрении на гематогенные метастазы по данным ПЭТ во всех случаях выполняется дополнительное обследование с морфологической верификацией очаго-

вого образования, накапливающего РФП, и/или с динамическим контролем.

Одновременно всем больным проводится общеклиническое обследование, включающее в себя оценку функционального статуса, исследование компенсаторных возможностей органов и систем организма.

**V этап. Выбор тактики лечения больных НМРЛ.** Зависит от стадии опухолевого процесса и соматического статуса пациента. В случае резектабельного первичного опухолевого процесса, в отсутствие признаков врастания в крупные магистральные сосуды по данным КТ, в отсут-

ствие перехода опухоли на трахею по данным фибробронхоскопии и признаков поражения лимфатических узлов средостения по данным КТ и ПЭТ проводится хирургическое лечение. В случае обнаружения метастатически измененных лимфатических узлов в средостении при КТ, ПЭТ и морфологическом исследовании проводится комбинированное лечение — лекарственная терапия на первом этапе и хирургическое вмешательство на втором. В случае выявления нерезектабельной первичной опухоли и/или лимфатических узлов N3+ при КТ и ПЭТ, при наличии отдаленных метастазов по данным ПЭТ, КТ, УЗИ и др. осуществляется консервативное (химиолучевое, лекарственное или симптоматическое) лечение.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По сравнению с комплексом методов, традиционно применявшихся в клинике для оценки распространенности опухолевого процесса при НМРЛ, ПЭТ более информативна. Высокая точность ПЭТ при определении распространенности опухолевого процесса позволяет оптимизировать индивидуальную тактику лечения больных НМРЛ. Следует отметить, что комплексное применение указанных методов обследования возможно только в специализированных онкологических учреждениях, где и должны получать лечение больные раком легкого. Очевидно, что предложенный алгоритм обследования и лечения больных НМРЛ не является догмой и может быть модифицирован в зависимости от клинической ситуации. Включение ПЭТ в план обследования больных НМРЛ позволяет получить наиболее полное представление о распространенности опухолевого процесса и избежать применения ряда других методов диагностики. К сожалению, это не всегда выполнимо из-за финансовых возможностей пациентов, которые в нашей стране вынуждены оплачивать исследование самостоятельно. Однако применение ПЭТ реально сокращает сроки обследования и период до принятия решения о выборе тактики лечения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Abouzieed M. M., Crawford E. S., Nabi H. A.* 18F-FDG imaging: pitfalls and artifacts // *J. Nucl. Med. Technol.* — 2005. — Vol. 33, N 3. — P. 145—155.
2. *Arca J. A., Ramos M. A., de la Infanta R. G. et al.* Lung cancer diagnosis: hospitalization costs // *Arch. Broncopneumol.* — 2006. — Vol. 42, N 11. — P. 569—574.
3. *Birim O., Kappetein A. P., Stijnen T. et al.* Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* — 2005. — Vol. 79, N 1. — P. 375—382.
4. *Bolwig T. G., Haunso S., Hove J. D. et al.* Positron emission tomography. A new measurement method for imaging of regional and biochemical parameters // *Ugeskr. Laeger.* — 1994. — Vol. 156, N 43. — P. 6341—6347.
5. *Bury T., Dowlati A., Paulus P., Hustinx R. et al.* Staging of non-small-cell lung cancer by whole-body fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 23, N 2. — P. 204—206.
6. *Coello M. C., Luketich J. D., Little V. R. et al.* Prognostic significance of micrometastasis in non-small-cell lung cancer // *Lung Cancer.* — 2004. — Vol. 4, N 5. — P. 214—225.

7. *Coleman R. E.* Clinical PET in Oncology // *Clin. Positron. Imaging.* — 1998. — Vol. 1, N 1. — P. 15—30.
8. *Collins L. G., Haines C., Perkel R., Enck R. E.* Lung cancer: diagnosis and management // *Am. Fam. Physician.* — 2007. — Vol. 75, N 1. — P. 56—63.
9. *Dunagan D., Chin R., McCain T. W. et al.* Staging by positron emission tomography predicts survival in patients with non-small cell lung cancer // *Chest.* — 2001. — Vol. 119. — P. 333—339.
10. *Ebihara A., Nomori H., Watanabe K. et al.* Characteristics of advantages of positron emission tomography over computed tomography for N-staging in lung cancer patients // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 36, N 11. — P. 694—698.
11. *Eschmann S. M., Friedel G., Paulsen F. et al.* Impact of staging with (18)F-FDG-PET on outcome of patients with stage III non-small cell lung cancer: PET identifies potential survivors // *Eur. J. Nucl. Med. Mol.* — 2007. — Vol. 34, N 1. — P. 54—59.
12. *Fischer B. M., Mortensen J.* The future in diagnosis and staging of lung cancer: positron emission tomography // *Respiration.* — 2006. — Vol. 73, N 3. — P. 267—276.
13. *Gould M. K., Maclean C. C., Kuschner W. G. et al.* Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285, N 7. — P. 914—924.
14. *Grahek D., Montravers F., Mayaud C. et al.* Positron emission tomography (PET) with [18F]-FDG in bronchopulmonary cancer and its impact on medical decision at the time of diagnosis, staging, or recurrence evaluation // *Rev. Pneum. Clin.* — 2001. — Vol. 57, N 6. — P. 393—403.
15. *Haberkorn U., Schoenberg S. O.* Imaging of lung cancer with CT, MRT and PET // *Lung Cancer.* — 2001. — Vol. 34. — P. 13—23.
16. *Halpern B. S., Schiepers C., Weber W. A. et al.* Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion // *Chest.* — 2005. — Vol. 128, N 4. — P. 2289—2297.
17. *Hellwig D., Ukena D., Paulsen F. et al.* Meta-analysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18- fluorodeoxyglucose // *Pneumologie.* — 2001. — Vol. 55. — P. 367—377.
18. *Hicks R. J., Lau E., Alam N. Z., Chen R. Y.* Imaging in the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer // *Respirology.* — 2007. — Vol. 2, N 12. — P. 165—172.
19. *Higashi K., Matsunari I., Ueda Y. et al.* Value of whole-body FDG-PET in management of lung cancer // *Ann. Nucl. Med.* — 2003. — N 1. — P. 1—14.
20. *Hotta K., Fujiwara Y., Kiura K. et al.* Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials // *Thorac. Oncol.* — 2007. — Vol. 5, N 2. — P. 402—407.
21. *Kubota K., Matsuzawa T., Fujiwara T. et al.* Differential diagnosis of lung tumor with PET // *J. Nucl. Med.* — 1990. — Vol. 12. — P. 1927—1933.
22. *Lee B. E., von Haag D., Lown T. et al.* Advances in positron emission tomography technology have increased the need for surgical staging in non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2007. — Vol. 133, N 3. — P. 746—752.
23. *Little A. G., Gay E. G., Gaspar L. E. et al.* National survey of non-small cell lung cancer in the United States: Epidemiology, pathology and patterns of care // *Lung Cancer.* — 2007. — Vol. 11, N 4. — P. 87—89.
24. *Macbeth F. R., Abratt R. P., Cho K. H. et al.* Lung cancer management in limited resource settings: guidelines for appropriate good care // *Radiother. Oncol.* — 2007. — Vol. 82, N 2. — P. 123—131.
25. *Martin L. W., Correa A. M., Hofstetter W. et al.* The evolution of treatment outcomes for resected stage IIIA non-small cell lung cancer over 16 years at a single institution // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2005. — Vol. 130, N 6. — P. 1601—1610.
26. *Mukai M., Sato S., Nakasaki H. et al.* Occult neoplastic cells in the lymph node sinuses and recurrence of primary breast, lung, esophageal, and gastric cancer // *Oncol. Rep.* — 2004. — Vol. 1, N 11. — P. 81—84.
27. *Naruke T., Tsuchiya R., Kondo H. et al.* Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience // *Ann. Thorac. Surg.* — 2001. — Vol. 71, N 6. — P. 1757—1758.
28. *Patterson G. A., Ginsberg R. J., Poon P. Y. et al.* A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status

in bronchogenic carcinoma // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1987. — Vol. 94. — P. 679—684.

29. *Schmucking M., Baum R. P., Griesinger F. et al.* Molecular whole-body cancer staging using positron emission tomography: consequences for therapeutic management and metabolic radiation treatment planning // *Rec. Res. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 162. — P. 195—202.

30. *Sekine I., Takada M., Nokihara H. et al.* Knowledge of efficacy of treatments in lung cancer is not enough, their clinical effectiveness should also be known // *J. Thorac. Oncol.* — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 398—402.

31. *Sieneel W., Dango S., Ehrhardt P. et al.* The future in diagnosis and staging of lung cancer. Molecular techniques // *Respiration.* — 2006. — Vol. 73, N 5. — P. 575—580.

32. *Strauss H. W.* Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* — 2007. — N 2 (Suppl. 5). — P. 48.

33. *Tolozza E. M., Harpole L., McCrory D. C.* Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence // *Chest.* — 2003. — N 123 (Suppl. 1). — P. 137—146.

34. *Tomita M., Matsuzaki Y., Shimizu T. et al.* Preoperative prognostic factors for pN2 non-small cell lung cancer // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2006. — Vol. 12, N 1. — P. 15—20.

35. *Tsukioka T., Nishiyama N., Iwata T. et al.* Early recurrence of completely resected N2-positive non-small-cell lung cancer // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2007. — Vol. 55, N 3. — P. 113—118.

36. *Vansteenkiste J., Doooms C.* Positron emission tomography in non-small cell lung cancer // *Curr. Opin. Oncol.* — 2007. — Vol. 2, N 19. — P. 78—83.

37. *Vansteenkiste J. F.* FDG-PET for lymph node staging in NSCLC: a major step forward, but beware of the pitfalls // *Lung Cancer.* — 2005. — Vol. 47, N 2. — P. 151—153.

38. *Yohena T., Yoshino I., Kitajima M. et al.* Necessity of preoperative screening for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients without lymph node metastasis // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2004. — Vol. 6, N 10. — P. 347—349.

Поступила 07.05.2007

*I. D. Gotsadze<sup>1</sup>, M. I. Davydov<sup>1</sup>, B. E. Polotsky<sup>1</sup>, S. V. Shiryaev<sup>1</sup>,  
S. Yu. Dvoynikov<sup>1</sup>, L. A. Bokeria<sup>2</sup>, I. P. Aslanidi<sup>2</sup>, O. V. Mukhortova<sup>2</sup>,  
I. V. Shurupova<sup>2</sup>, Z. P. Rodkevich<sup>3</sup>, A. Yu. Zaitseva<sup>3</sup>*

## **POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN CHOICE OF TREATMENT POLICY IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

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

<sup>2</sup> *A. N. Bakulev Cardiovascular Surgery Research Center, Moscow*

<sup>3</sup> *Clinical Hospital No.1, Medical Center,*

*Administration of President of the Russian Federation, Moscow*

A study in 79 patients with verified non-small cell lung cancer was performed to validate an algorithm for the diagnosis and treatment of patients with non-small cell lung cancer basing on positron emission tomography. All patients underwent standard diagnostic assessments (chest x-ray and computer tomography scan, ultrasound, bone scintigraphy, fibrobronchoscopy) and positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose to follow. Choice of treatment policy was individualized and based on the complex assessments. Accuracy of common diagnostic tests and positron emission tomography in evaluation of disease advance, as well as their informative value for choice of treatment policy in non-small cell lung cancer were compared with results of morphological study.

Disease stage was changed after positron emission tomography in 40 (51%) of 79 non-small cell lung cancer patients, while correct assessment of disease stage basing on positron emission tomography findings was made in 29 (37%) cases. Positron emission tomography findings suggested changing in treatment policy in 37 (45%) cases. The suggestions were confirmed in 27 (34%) cases. Correct choice of treatment policy was based on positron emission tomography findings in 63 (80%) cases and on common tests in 46 (58%) cases. Therefore, positron emission tomography improves considerably accuracy of the diagnosis, helps to individualize treatment policy and may improve treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer.

**Key words:** non-small cell lung cancer, positron emission tomography, 18-fluorodeoxyglucose, SUV.

А. Н. Губин, В. Н. Шолохов, Е. С. Вакурова, Л. В. Черкес  
**ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ  
И ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ**

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

Представлены результаты лапароскопического ультразвукового исследования у 27 больных с метастазами и первичными опухолями печени. Описаны техника исследования и применявшаяся аппаратура. Метод позволил выявить и морфологически верифицировать поражения печени, не обнаруженные при стандартном ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии.

**Ключевые слова:** опухоли печени, лапароскопия, ультразвуковое исследование.

Создание и внедрение в клиническую практику новых средств визуализации внутренних органов существенно изменило диагностические возможности лапароскопии. Крупным достижением в этом отношении явился синтез двух методов — лапароскопии и ультразвукового исследования (УЗИ). Длительное время широкое использование внутриполостных ультразвуковых исследований (ВУЗИ) сдерживалось отсутствием специального оборудования и жесткими требованиями к стерилизации датчиков, рабочая поверхность которых крайне чувствительна к воздействию агрессивных стерилизующих веществ. В настоящее время существует широкий спектр интраоперационных датчиков с различной конфигурацией рабочей поверхности, что позволяет проводить ревизию с помощью УЗИ практически любого отдела брюшной полости.

В отделении эндоскопии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН лапароскопия осуществляется с использованием эндоскопического оборудования и инструментов фирм «Karl Storz» (Германия), «Olympus» (Япония).

Лапароскопическое УЗИ — методика, сочетающая принципы внутриполостной контактной ультрасонографии и видеолапароскопии. ВУЗИ имеет ряд преимуществ перед стандартным УЗИ благодаря непосредственному контакту ультразвукового датчика с исследуемыми тканями [6]. При таком контакте ультразвуковые сигналы не искажаются вследствие интерференции, или «акустического наслоения» (что обычно наблюдается в тех случаях, когда сканирование осуществляется через ткани различной плотности), а также удается исключить интерпозицию газосодержащих органов [4]. Преимуществом ВУЗИ является и возможность использовать для исследования органов высокую частоту ультразвука, что позволяет

проводить исследование с большей разрешающей способностью [1—3]. Метод ВУЗИ за счет полипозиционности делает возможным изучение тех участков органов и тканей, определение которых при стандартном УЗИ затруднительно и неинформативно из-за недостаточной визуализации [5; 7].

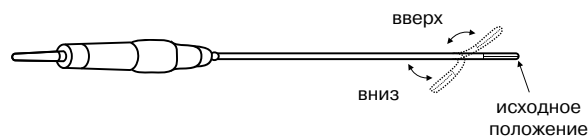
В отделении эндоскопии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН для ВУЗИ используется аппарат «Lupx» компании «B & K Medical System» (Дания). Он состоит из лапароскопического датчика и консоли, с помощью которой обрабатываются полученные сигналы и трансформируются в изображение на видеомониторе.

Для ВУЗИ применяют высокочастотный конвексный датчик с динамической фокусировкой и частотой сканирования 5, 6,5, 7,5 МГц, который вводится в брюшную полость через порт диаметром 12 мм.

В аппарате предусмотрена возможность выполнения доплеровского исследования и визуализации структур, расположенных на глубине 10 см от сканирующей поверхности. Датчик имеет изгибаемый и управляемый дистальный наконечник, объем движений которого составляет 180°, что позволяет обеспечить хороший контакт с исследуемыми органами и тканями (см. рисунок). Стерилизация вводимой в брюшную полость части датчика проводится раствором Сайдекс («Johnson & Johnson Medical Ltd.»).

Троакар диаметром 12 мм для введения внутриполостного ультразвукового датчика вводят параректально слева выше или ниже пупка. Зонд-датчик устанавливают на поверхности исследуемого органа. При его последовательном перемещении проводят сканирование. На экране видеомонитора одновременно можно сочетать эндоскопическую и ультразвуковую картину.

Лапароскопическое УЗИ нами выполнено у 27 пациентов, что позволило выявить и уточнить локализацию метастазов в печень у 6 больных, у которых они не были диагностированы при стандартном УЗИ, и у одного пациента, у которого ни при стандартном УЗИ, ни при рент-



**Рисунок. Схематическое изображение движения дистального конца датчика.**

геновской компьютерной томографии не были выявлены признаки очагового поражения печени. Анализируя эти данные, мы пришли к выводу, что в большинстве случаев это было связано с малыми размерами очагов (менее 0,5 см), а также с локализацией процесса в VII и VIII сегментах печени, которые трудно доступны для оценки с помощью неинвазивных методов исследования.

У 2 пациентов лапароскопическое УЗИ позволило определить точную сегментарную локализацию метастазов, причем у одного из них доказано билобарное поражение печени, что имеет особенное значение при решении вопроса о хирургической тактике.

Преимуществом лапароскопического УЗИ по сравнению с обычным видеолапароскопическим исследованием является возможность обнаруживать расположенные полностью интрапаренхиматозно очаги, которые недоступны для выявления при стандартном осмотре брюшной полости. ВУЗИ позволило нам выявить опухолевые очаги в печени у 3 пациентов, у которых они не обнаруживались при обычной диагностической лапароскопии. У всех этих больных была точно определена сегментарная локализация процесса: у одного был единичный очаг, у 2 других отмечено множественное поражение печени, у всех 3 больных диагноз морфологически верифицирован.

Не менее важной оказалась роль метода в выявлении первичных опухолей печени. Хотя наш опыт еще невелик и ограничен всего 8 наблюдениями, мы можем констатировать, что у 2 пациентов с диффузной формой рака печени, при которой опухолевые узлы располагались интрапаренхиматозно, диагностическая ценность ВУЗИ оказалась особенно высокой. Выявить эти узлы и верифицировать диагноз удалось только с помощью лапароскопического УЗИ, так как визуально на фоне выраженного цирроза они не определялись.

Как уже отмечалось, при выполнении лапароскопического УЗИ и выявлении в паренхиме печени объемных образований возможно выполнение пункционной биопсии под контролем ультразвукового метода. Для этого через дополнительный порт точно к месту визуализированного патологического очага проводили пункционную иглу и аспирировали материал для морфологического исследования. Решающую роль в установлении правильного диагноза подобная процедура сыграла у 3 обследованных нами больных.

Следует отметить, что ВУЗИ имело немаловажное значение и при выявлении гемангиом печени. В то время как при видеолапароскопии они были выявлены у 18 больных, применение лапароскопического УЗИ позволило обнаружить гемангиомы печени еще у 3. При этом у одного пациента подкапсульно расположенная гемангиома III сегмента была принята за метастаз, однако биопсия позволила установить истинный диагноз, что избавило пациента от неоправданной операции. Кровотечения из места пункции не было.

Диагностическая лапароскопия с использованием ультразвукового датчика позволила подтвердить диагноз у 4 пациентов, уточнить — у 3 и изменить у одного. При хирургическом лечении, проведенном у большинства этих пациентов, констатировано полное совпадение эндоскопического и морфологического диагнозов.

В этом отношении интерес представляют данные Т. G. John и соавт. (1997) о том, что из 27 больных, у которых на основании результатов обычной лапароскопии опухоль печени была признана операбельной, данные, полученные при лапароскопии с использованием УЗИ, свидетельствовали о неоперабельности этих новообразований, что было полностью подтверждено на операции.

Таким образом, лапароскопическое УЗИ, которое объединяет в себе возможности того и другого метода, демонстрирует высокую ценность такого сочетания в диагностике многообразных патологических процессов в печени.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Погдубный Б. К., Губин А. Н., Шолохов В. Н., Вакурова Е. С.* Возможности лапароскопического внутриполостного ультразвукового исследования (ВУЗИ) у больных раком желудка / Сборник РГМУ «Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний». — М., 2003. — С. 43.
2. *Погдубный Б. К., Губин А. Н., Шолохов В. Н. и др.* Лапароскопия в диагностике опухолевого поражения печени / Матер. Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Барнаул, 7—8 июня 2005 г. — С. 270.
3. *Степанов С. А.* Инвазивная сонография в онкологии: Автореф. дис... д-ра. мед. наук. — М., 2004. — С. 2—3.
4. *Шолохов В. Н., Погдубный Б. К., Губин А. Н. и др.* Опыт сочетанного использования видеолапароскопической ультразвуковой томографии в оценке степени распространения рака желудка / Тез. докл. науч. конф. с междунар. участием «Интервенционная радиология», г. Петрозаводск, 19—21 июня 2000 г. — С. 51.
5. *Benson M. D., Gandhi M. R.* Ultrasound of the hepatobiliary-pancreatic system // *World J. Surg.* — 2000. — Vol. 24, N 2. — P. 166—170.
6. *Schrenk P., Wayand W.* Value of diagnostic laparoscopy in abdominal malignancies // *Int. Surg.* — 1995. — Vol. 80, N 4. — P. 353—355.
7. *Sendler A., Dittler H. J., Feussner H. et al.* Preoperative staging of gastric cancer as recondition for multimodal treatment // *World J. Surg.* — 1995. — Vol. 19, N 4. — P. 501—508.

Поступила 07.05.2007

*A. N. Gubin, V. N. Sholokhov, E. S. Vakurova, L. V. Cherkes*

**ULTRASOUND LAPAROSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF METASTATIC AND  
PRIMARY TUMORS OF THE LIVER**

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

The paper presents results of ultrasound laparoscopy in 27 patients with metastatic or primary tumors of the liver. Study procedures and equipment are described. The test helps to identify and verify morphologically liver lesions overlooked by standard ultrasound and computer tomography scan.

**Key words:** hepatic tumors, laparoscopy, ultrasound.

---

И. Г. Комаров<sup>1</sup>, А. В. Леонтьев<sup>2</sup>, Т. М. Кочоян<sup>1</sup>, А. В. Волобуев<sup>1</sup>,  
А. В. Логачев<sup>1</sup>, И. В. Поддубная<sup>2</sup>

## ВИДЕОХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

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

<sup>2</sup> Кафедра онкологии, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Для определения диагностической значимости малоинвазивной хирургии у больных злокачественными лимфомами проведен анализ возможностей видеохирургических вмешательств. Изучены результаты 158 диагностических операций с применением видеохирургических методик, выполненных 155 пациентам с подозрением на лимфопролиферативное заболевание с поражением органов и тканей грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства. Адекватный для морфоиммунологического исследования материал удалось получить в 98,1% случаев. Диагноз злокачественной лимфомы, установленный до хирургического вмешательства, подтвержден только у 104 (67,1%) больных, а у 51 (32,9%) — опровергнут. В онкогематологии при невозможности использования менее инвазивных методов показаниями к видеохирургическим операциям являются подозрение на злокачественную лимфому, оценка лечебного эффекта, дифференциальная диагностика лимфомы и солидных опухолей или их метастазов, а также заболеваний неопухоловой природы.

**Ключевые слова:** лимфома, видеохирургия, лапароскопия, торакоскопия, диагностика.

Проблема диагностики объемных образований в онкологии, бесспорно, актуальна. Особенно важным этапом обследования пациента является получение адекватного биопсийного материала для морфологической верификации диагноза. В онкогематологии от морфоиммунологического варианта лимфомы зависят выбор лечебной тактики и прогноз заболевания.

В настоящее время благодаря достижениям в области комплексных методов лечения больным злокачественными лимфомами возможно оказание эффективной помощи. Особенно пристальное внимание, уделяющееся проблеме диагностики и выработки лечебной тактики при лимфомах, несомненно, оправдано, так как число больных лимфомами неуклонно увеличивается во всем мире, а эффективность терапии зависит от точности установленного диагноза.

Основным диагностическим методом является морфоиммунологическое изучение патологически измененной ткани, которое позволяет установить принадлежность патологии к лимфопролиферативным заболеваниям, а также определить вариант опухоли.

Получение материала для морфоиммунологического исследования опухолевой ткани не представляет сложностей в тех случаях, когда имеется поражение лимфатиче-

ских узлов, органов и тканей, доступных стандартным инвазивным методам исследования, однако гораздо сложнее получить необходимый материал в случаях, когда поражаются глубоко расположенные органы и ткани [1—3].

Одним из ярких примеров успешного внедрения новых технологий в медицину является видеохирургия. В онкологии возможность визуального обследования органа, пораженного опухолевым процессом, определения степени распространенности и, главное, установления морфологической структуры опухоли в ряде случаев обуславливает преимущественное по отношению к другим диагностическим исследованиям положение метода видеохирургии.

Использование эндохирургии в диагностических целях направлено, главным образом, на уточнение характера изменений, выявленных с помощью неинвазивных методов исследования, таких, как рентгенография, рентгеновская компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование (УЗИ) и радиоизотопное исследование. Выявленные этими методами очаговые опухолевые образования нуждаются в морфологическом изучении, установлении гистогенеза опухоли и оценке ее распространенности. Эту проблему позволяет успешно решать биопсия, выполненная под контролем эндохирургических методик (видеоторакокопии и видеолапароскопии).

Для определения роли малоинвазивной хирургии в уточняющей и дифференциальной диагностике у боль-

ных злокачественными лимфомами с поражением органов и тканей грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства проведен анализ результатов диагностических видеохирургических вмешательств, выполненных в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с февраля 1998 г. по июнь 2005 г.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены результаты 158 диагностических операций с применением видеохирургических методик, выполненных 155 пациентам с подозрением на лимфопролиферативное заболевание с поражением органов и тканей грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства. Несоответствие числа операций числу больных обусловлено тем, что в 3 (1,9%) случаях возникла необходимость повторных видеохирургических вмешательств, т. к. при первой операции диагноз не установлен.

Целью видеохирургических операций были установление или уточнение диагноза, а также оценка полноты эффекта специального лечения у больных с доказанной лимфомой. Эндохирургические операции выполняли больным, которым с помощью комплекса диагностических мероприятий (трансторакальная и трансабдоминальная пункция под визуальным контролем УЗИ и КТ) не удалось установить диагноз, а также пациентам, получившим противоопухолевое лечение, для оценки его эффективности.

Всего обследованы 82 (52%) мужчины и 73 (48%) женщины в возрасте от 17 до 73 лет (медиана 44,6 года). В возрасте от 41 до 60 лет было наибольшее число больных — 69 (44,5%), в самой старшей возрастной группе (71 год и старше) — наименьшее число — 8 (5,2%). Таким образом, видеохирургические диагностические пособия выполнялись больным в разных возрастных группах.

Во время видеохирургических вмешательств использованы видеохирургическая стойка и инструменты фирмы «Karl Storz» (Германия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления, позволившие предположить злокачественную лимфому, отмечены у 130 (84%) пациентов. Только у 28 (18%) пациентов единственным проявлением болезни было наличие опухолевого очага. Среди основных клинических признаков выявлены общая слабость — у 31 (20%) больного, болевой синдром различной локализации — у 20 (12,9%), кашель — у 14 (9%), повышение температуры тела — у 11 (7,1%), одышка — у 9 (5,8%), повышенная потливость — у 9 (5,8%), снижение массы тела — у 8 (5,2%), кожный зуд — у 2 (1,3%), кровохарканье — у 1 (0,6%). Редко (не более чем в 5% случаев) отмечались различные сочетания перечисленных проявлений болезни: общая слабость и кашель — у 8 (5,2%) пациентов, сочетание общей слабости с болевым синдромом — у 5 (3,2%); еще реже встречалось сочетание сразу 3 клинических проявлений: общей слабости,

болевого синдрома и снижения массы тела — у 4 (2,6%) пациентов.

Злокачественная лимфома, подтвержденная морфологическим методом, установлена у 104 (67,1%) из 130 больных с клиническими признаками болезни.

Диагностические видеохирургические операции выполняли при расположении опухоли в различных анатомических областях. Чаще всего операции выполняли при поражении забрюшинных лимфатических узлов — у 60 (38,7%) пациентов и лимфатических узлов средостения — у 57 (36,8%). Значительно реже вмешательства произведены при поражении легочной ткани — у 11 (7,1%) больных, брыжейки тонкой кишки — у 6 (3,9%), большого сальника — у 6 (3,9%) и лимфатических узлов корня легкого — у 5 (3,2%). Помимо этого у 3 (1,9%) пациентов выполнена биопсия листков плевры, у 3 (1,9%) — печени, у 2 (1,3%) — спленэктомия; биопсия внутригрудного компонента опухоли грудной стенки проведена у одного (0,6%) больного и опухоли поджелудочной железы — у другого (0,6%).

У 3 больных биопсия была сочетанной: печени и забрюшинных лимфатических узлов, брыжейки тонкой кишки и поджелудочной железы.

Интраоперационное УЗИ достаточно давно применяется во многих клиниках при операциях на печени, желчных протоках, поджелудочной железе для выявления не обнаруженных на дооперационном этапе очагов поражения висцеральных органов, а также для оценки состояния лимфатических узлов при системных заболеваниях.

Применение интраоперационного УЗИ в ходе видеохирургического вмешательства позволило нам уточнить наличие патологически измененных лимфатических узлов у 33 (21,3%) пациентов и способствовало решению поставленных диагностических задач.

В 2 из 77 (2,6%) видеоторакоскопических вмешательств визуализация объемных образований в легких оказалась невозможной без предварительной маркировки интрапаренхиматозно расположенных очагов, поэтому мы использовали методику предоперационной маркировки таких узлов якорной иглой под контролем рентгеновской КТ.

Средняя продолжительность операции на этапе освоения методики составила 67,9 мин. По мере накопления опыта длительность видеохирургических вмешательств уменьшилась до 37,9 мин.

Для уверенности в адекватности биопсии в 61,4% наблюдений мы прибегли к срочному гистологическому исследованию, которое подтвердило получение биоптата из опухолевой ткани. У 56 (57,7%) пациентов с достаточной долей вероятности поставлен диагноз злокачественной лимфомы, а у 7 (7,2%) больных выявленные патологические изменения трактовались как лимфопролиферативное заболевание или рак либо неопухолевая патология. У 2 (2,1%) пациентов при срочном гистологическом исследовании выявлена эпителиальная злокачественная опухоль, у 3 (3,1%) — мезенхимальная опухоль,

у 2 (2,1%) — мезотелиома, у 2 (2,1%) — тимомы и у 2 (2,1%) предположена злокачественная опухоль без уточнения гистогенеза. Неопухолевый характер поражения выявлен у 23 (23,7%) пациентов, из них туберкулез — у 5 (5,2%), саркоидоз — у 11 (11,3%), реактивный характер изменений — у 7 (7,2%).

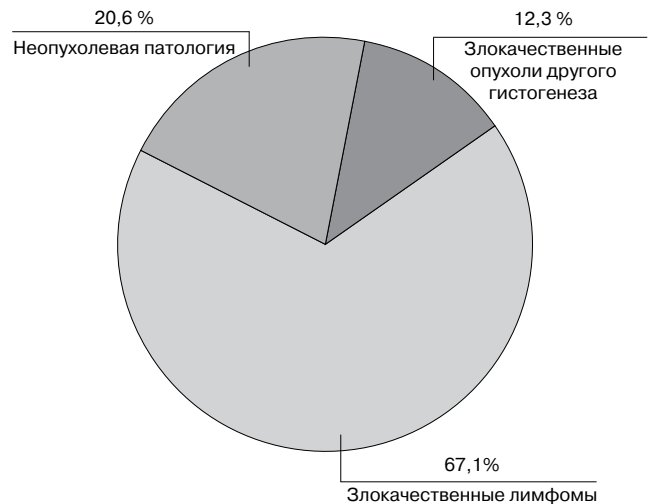
Для подтверждения получения биоптата из ткани опухоли срочное гистологическое исследование выполняли при поражении забрюшинных лимфатических узлов в 35 (36,1%) случаях, лимфатических узлов средостения — в 34 (35,1%), легочной ткани — в 5 (4,8%), брыжейки тонкой кишки — в 5 (4,8%), большого сальника — в 5 (4,8%), печени — в 4 (3,8%), корня легкого — в 3 (2,9%) и подвздошных лимфатических узлов — в 3 (2,9%). Совпадение результатов срочного и планового морфологического исследования отмечено в 81 (83,5%) из 97 случаев, несмотря на то что срочное гистологическое исследование считают малоинформативным в диагностике злокачественных лимфом.

При плановом гистологическом исследовании злокачественная лимфома диагностирована у 104 (67,1%) из 155 больных: лимфома Ходжкина — у 44 (28,4%), в том числе нодулярный склероз — у 36 (81,8%), смешанно-клеточный вариант — у 6 (13,6%), лимфоидное истощение — у 2 (4,6%); неходжкинская лимфома — у 60 (38,7%).

У всех больных распознана неходжкинская лимфома В-клеточного происхождения: диффузная В-крупноклеточная лимфома — у 30 (50%), периферическая В-клеточная лимфома — у 30 (50%), из них фолликулярная лимфома — у 14 (23,3%).

В 3 (1,9%) случаях при плановом морфоиммунологическом исследовании выявлены изменения реактивного характера. Однако в связи с нарастающей клинической симптоматикой выполнены повторные эндохирургические вмешательства: одному пациенту — видеоторакоскопия, 2 — видеолaparоскопия, в результате которых в 2 случаях диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома и в одном — периферическая В-клеточная лимфома.

У остальных больных (51; 32,9%) диагноз злокачественной лимфомы отвергнут, из них у 19 (12,3%) распознана злокачественная опухоль другого гистогенеза: метастазы рака — у 14 (9%), злокачественный карциноид — у 2 (1,3%), нейроэндокринный рак — у одного (0,6%), мезотелиома — у одного (0,6%), злокачественная экстрагастроинтестинальная стромальная опухоль — у одного (0,6%). Неопухолевая патология, симулировавшая неоплазию, выявлена в 32 (20,6%) случаях (см. рисунок). Морфоиммунологический метод исследования позволил точно определить характер обнаруженных изменений: саркоидоз диагностирован у 12 (7,7%) больных, туберкулез — у 6 (3,9%), реактивные изменения — у 9 (5,8%), фиброз — у 3 (1,9%), болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфоидной ткани) — у одного (0,6%) и гиперплазия тимуса — у одного (0,6%).



**Рисунок. Результаты планового морфоиммунологического исследования.**

Таким образом, подозрение на злокачественную лимфому подтверждено только у 104 (67,1%) больных, а отвергнуто у 51 (32,9%). Это должно настораживать онкогематологов при назначении лечения без морфологической верификации диагноза, так как под клиническими проявлениями злокачественной лимфомы может скрываться и злокачественная опухоль другого гистогенеза, и различная неопухолевая патология.

Видеохирургические вмешательства для оценки эффективности проведенной терапии осуществлены 14 больным злокачественными лимфомами, получавшим специальное лечение, у которых на момент окончания терапии по данным комплексного обследования выявлялась резидуальная ткань или опухоль.

Остаточные проявления болезни после противоопухолевого лечения по данным видеохирургических вмешательств подтвердились у 11 (78,6%) больных: лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз — у 5 (35,7%), диффузная В-крупноклеточная лимфома — у 4 (28,6%), периферическая В-клеточная лимфома — у 2 (14,3%). Этой группе пациентов требовалось дополнительное противоопухолевое лечение. У 3 (21,4%) больных выявлена фиброзная ткань, остаточная опухоль не подтвердилась, что позволило избежать дополнительного противоопухолевого лечения.

Представленные немногочисленные результаты оценки эффективности лечения позволяют высказать мнение о необходимости более широкого внедрения видеохирургических вмешательств в этих целях у больных злокачественными лимфомами.

У 26 (16,8%) пациентов объем операции расширен до лапаро- или торакотомии. Потребность в конверсии обусловлена в 4 (2,6%) случаях кровотечением из опухоли во время биопсии, в 9 (5,8%) — сложностями идентификации патологического очага, в 8 (5,2%) — топографо-

анатомическими особенностями расположения опухоли, в 2 (1,3%) — облитерацией плевральной полости и в 3 (1,9%) — выраженным спаечным процессом в брюшной полости. Все операции закончились благополучно.

Активность больных восстанавливалась в течение первых суток после перенесенного вмешательства. В послеоперационном периоде у 2 (1,3%) пациентов отмечена пневмония, обусловленная сопутствующей легочной патологией. Признаки воспаления купированы в течение 5—7 сут приемом антибактериальных препаратов. В послеоперационном периоде 96,1% пациентов не получали наркотические анальгетики, а 3,9% больных получали их не более 2 сут.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При подозрении на злокачественную лимфому диагностические видеохирургические вмешательства выполняли для уточнения характера изменений, выявленных с помощью неинвазивных методов инструментального обследования, таких, как УЗИ, КТ, рентгенография, радиоизотопное исследование. Обнаруженные с использованием этих методов патологические изменения нуждаются в морфоиммунологическом подтверждении, т. е. в установлении варианта лимфомы, что определяет выбор рациональной лечебной тактики.

Адекватный для морфоиммунологического исследования материал получен в 98,1% случаев. Лишь 3 (1,9%)

пациентам потребовались повторные видеохирургические операции, позволившие верифицировать диагноз. При подозрении на злокачественную лимфому диагноз подтвержден только у 104 (67,1%) больных.

Таким образом, в онкогематологии при невозможности использования менее инвазивных методов показаниями к видеохирургическим операциям являются подозрение на злокачественную лимфому, оценка лечебного эффекта, дифференциальная диагностика лимфомы и солидных опухолей или их метастазов, а также заболеваний неопухоловой природы.

Специфичными противопоказаниями к видеохирургическим вмешательствам являются облитерация плевральной полости и выраженный спаечный процесс в брюшной полости.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Hesselmann V., Zahringer M., Krug B. et al. Computed-tomography-guided percutaneous core needle biopsies of suspected malignant lymphomas: impact of biopsy, lesion, and patient parameters on diagnostic yield // *Acta Radiol.* — 2004. — Vol. 45, N 6. — P. 641—645.
2. Kalkner M., Rehn S., Andersson T. et al. Diagnostics of malignant lymphomas with ultrasound guided 1.2 mm biopsy-gun // *Acta Oncol.* — 1994. — Vol. 33, N 1. — P. 33—37.
3. Singh N. G., Kapila K., Dawar R. et al. Fine needle aspiration cytology diagnosis of lymphoproliferative disease of the breast // *Acta Cytol.* — 2003. — Vol. 47, N 5. — P. 739—743.

Поступила 18.04.2007

*I. G. Komarov<sup>1</sup>, A. V. Leontiev<sup>2</sup>, T. M. Kochoyan<sup>1</sup>, A. V. Volobuyev<sup>1</sup>, A. V. Logachev<sup>1</sup>,  
I. V. Poddubnaya<sup>2</sup>*

### VIDEOSURGERY IN THE DIAGNOSIS OF MALIGNANT LYMPHOMAS

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

<sup>2</sup> *Oncology Chair, Russian Medical Academy for Postgraduate Training, Moscow*

Analysis of videosurgical interventions was made to assess diagnostic value of low invasive surgery in patients with malignant lymphomas. We studied results of 158 diagnostic videosurgical operations in 155 patients with suspected lymphoproliferative disease with chest, abdomen and retroperitoneum involvement. Adequate morphoimmunological specimens were obtained in 98.1% of cases. The preoperative diagnosis of malignant lymphoma was confirmed only in 104 (67.1%) and rejected in 51 (32.9%) of patients. Indications of videosurgery in patients with hematology malignancies not amenable to lower invasive techniques include suspicion of malignant lymphoma, assessment of response, differentiation of malignant lymphoma from solid tumors or their metastases and non-tumor diseases.

**Key words:** lymphoma, videosurgery, laparoscopy, thoracoscopy, diagnosis.

Н. В. Лепкова<sup>1</sup>, В. Н. Богатырев<sup>2</sup>, К. П. Лактионов<sup>2</sup>, Л. В. Мехеда<sup>2</sup>,  
Л. М. Якупова<sup>3</sup>

## ДИАГНОСТИКА МЕТАХРОННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup> Кафедра онкологии, Российский государственный медицинский университет, Москва

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

<sup>3</sup> Медицинский центр, Актюбинск

Цель исследования заключалась в выявлении клинических и биологических факторов прогноза у больных первичным раком молочной железы и их влияния на риск метастатического рака. Методом лазерной ДНК-проточной цитофлуориметрии проведено исследование опухолевых клеток первичного и метастатического рака молочной железы у 37 больных. Показано, что в 94,6% случаев у обеих опухолей (первичной и метастатической) одинаковая плоидность. У 37,8% больных метастатическим раком молочной железы опухоль является анеуплоидной с потерей хромосомного материала. При сочетании с такими клиническими факторами, как молодой возраст, начальная стадия заболевания, результаты ДНК-проточной цитофлуориметрии позволяют с 80% достоверностью прогнозировать возникновение метастатического рака молочной железы.

**Ключевые слова:** метастатический рак молочной железы, диагностика, лазерная ДНК-проточная цитофлуориметрия, общая выживаемость.

Рак молочной железы (РМЖ) у женщин занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости, что определяет неослабевающий интерес исследователей к данной патологии. При этом одной из наименее изученных представляется проблема диагностики и лечения метастатического РМЖ. Доля метастатического рака в структуре заболеваемости РМЖ, по данным разных авторов, колеблется от 2 до 15%. Метастатический РМЖ составляет 69,6% всех первично-множественных опухолей, занимая среди них 1-е место по частоте возникновения. При этом до настоящего времени не выявлено достоверных клинико-морфологических и биологических факторов, которые позволили бы прогнозировать возможность возникновения метастатического РМЖ, что делает данную проблему чрезвычайно важной как с научной, так и с практической точки зрения.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние годы в области изучения канцерогенеза, в клинической онкологии весьма непросто обосновать факторы риска заболевания, долгосрочный прогноз и выбрать адекватный объем и тактику лечения. В онкологической практике к группе прогностических факторов при метастатическом РМЖ относят такие клинические признаки, как возраст больной моложе 49 лет, сохраненная овариально-менструальная функция, раз-

мер первичного очага, гистологический тип опухоли, стадия заболевания [12]. К неблагоприятным факторам прогноза относят инвазию опухолевыми клетками лимфоидных и кровеносных сосудов. Однако РМЖ, как и другие опухоли, является гетерогенным заболеванием, т. е. в одной подгруппе больных течение болезни может варьировать от высокоагрессивного до относительно доброкачественного [14]. Эти различия обусловлены биологическими особенностями опухолей, которые включают в себя многочисленные параметры, в том числе геномные нарушения [11]. Все эти данные в совокупности и определяют развитие опухоли, степень ее злокачественности, метастатический потенциал, скорость прогрессии.

Обобщая все перечисленное, можно выделить следующие прогностические факторы [13]: стадия заболевания, размер опухоли, вовлечение регионарных лимфатических узлов, степень злокачественности и гистологический тип опухоли, уровень рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также маркеры клеточной пролиферации, такие, как число клеток в фазе S клеточного цикла, степень пролиферации, ДНК-индекс, определяемые методами ДНК-цитофлуориметрии [10]. Идентификация таких нарушений, а также определение маркеров, позволяющих прогнозировать течение заболевания, подбирать оптимальную лечебную тактику и прогнозировать ее эффективность, являются приоритетными задачами молекулярно-генетических исследований в современной онкологии [11].

В 50—80-е гг. XX в. Т. Caspersson и соавт. [6; 7], И. А. Алов и соавт. [1], Г. Ауег и соавт. [4; 5] сообщили, что злокачественные клетки содержат ДНК больше, чем нормальные. Нарушения ДНК, происходящие в опухолевых клетках в результате процессов репликации, а также аномальное прохождение клеткой клеточного цикла сопровождаются не только увеличением содержания ДНК, но и хромосомными и генными мутациями, нарушением структуры хроматина, а это приводит к клеточному полиморфизму, наблюдаемому при цитологическом исследовании.

Для оценки плоидности могут быть использованы различные методы: морфометрический — с использованием компьютерного анализа изображения (image cytometry), а также самый распространенный — проточная цитофлюорометрия. Метод проточной цитофлюорометрии позволяет определить содержание ДНК в клетках нормальных и опухолевых тканей и преследует 3 основные цели:

- 1) установить различие между клетками нормальных и измененных тканей;
- 2) найти корреляции между особенностями ДНК-, РНК-гистограмм в клеточных популяциях и клиническими проявлениями болезни;
- 3) изучить кинетику содержания ДНК в клетках опухоли при различных терапевтических воздействиях.

Для более точного определения прогноза заболевания В. Н. Богатырев [3] предложил оценивать ДНК-гистограммы в целом, выделяя 5 основных типов, а для большинства из них (в зависимости от пролиферативной активности и числа анеуплоидных клеток) и подтипы:

- 1) ДНК-гистограммы диплоидных опухолей, с низкой, умеренной или высокой пролиферативной активностью;
- 2) ДНК-гистограммы тетраплоидных опухолей;
- 3) ДНК-гистограммы анеуплоидных опухолей, которые в зависимости от показателей пролиферативной активности и числа анеуплоидных клеток в опухоли подразделяются на 7 подтипов;
- 4) ДНК-гистограммы резко анеуплоидных опухолей с низкой, умеренной и высокой пролиферативной активностью;
- 5) ДНК-гистограммы многокловых опухолей (встречаются редко).

Указанные типы ДНК-гистограмм коррелируют с возрастом больных, со степенью злокачественности опухоли и с содержанием рецепторов стероидных гормонов и являются, как и степенью злокачественности опухоли, независимым фактором прогноза [10].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование были включены 210 больных метастазным РМЖ, которые получали лечение по поводу данного заболевания в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1984 по 2005 г. Возраст больных метастазным РМЖ колебался от 26 до 72 лет (21,4% больных были в возрасте от 30 до 39 лет, 37,6% — в возрасте от 40 до 49 лет,

27,6% — в возрасте от 50 до 59 лет, 14,4% — в возрасте 60 лет и старше). Женщины 26—49 лет, т. е. репродуктивного возраста, составили 59%, что соответствует данным литературы, согласно которым первая опухоль при метастазном раке выявляется в среднем в более молодом возрасте, чем при одностороннем РМЖ [2].

При выявлении первичного рака I стадия заболевания диагностирована в 23% случаев, IIa — в 31%, IIb — в 15%, III и IV — в общей сложности составили 31%. При обнаружении метастазного рака отмечено увеличение числа больных с I стадией заболевания с 23 до 31%. В 26,6% случаев у больных с различной степенью распространенности процесса стадия заболевания при выявлении первого и метастазного рака была одинаковой.

Для определения влияния биологических факторов первичной опухоли молочной железы на прогноз возникновения метастазного рака методом лазерной ДНК-проточной цитофлюорометрии исследовали плоидность опухолевых клеток у 37 женщин, как при первичном, так и при метастазном раке. Кроме того, определяли индекс ДНК, содержание клеток в фазах G0/1, S и G2+M клеточного цикла и индекс пролиферации.

## Проточная цитофлюорометрия

Для лазерной ДНК-проточной цитофлюорометрии использовали клеточную суспензию, фиксированную охлажденным 70% этанолом. Затем суспензию окрашивали флюорохромом пропидиума йодидом («Sigma Co.», США) и анализировали на проточном цитофлюорометре EPICS-XL («Coulter», США). Для характеристики степени анеуплоидии клеток опухоли вычисляли индекс ДНК (ИДНК), который характеризовал отношение интенсивности флюоресценции пика анеуплоидных клеток (его номер канала) к диплоидному. Диплоидными опухолями считали новообразования, у которых G0/1 пик находился в пределах контрольного пика диплоидных стандартов, и, соответственно, их ИДНК всегда равен 1,0. В анеуплоидных новообразованиях он был больше или меньше 1,0. В полученной ДНК-гистограмме процент клеточных ядер с различным содержанием ДНК вычисляли от общего числа исследованных клеток с помощью компьютерной программы Multicycle («Phoenix Flow System», США). Программа автоматически рассчитывала плоидность опухоли и число клеток в фазах G0/1, S и G2+M клеточного цикла, количество анеуплоидных клеток в процентах. Индекс пролиферации (ИП) определяли как сумму количества клеток в фазах S и G2+M.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В большинстве случаев как первичный, так и метастазный рак был диагностирован в более ранних стадиях, чем при одностороннем поражении молочной железы, что связано с тщательным диспансерным наблюдением за больными, получавшими специфическое противоопухолевое лечение.

При оценке плоидности опухоли анеуплоидные опухоли выявлены у 34 больных из 37 (91,9%). Из всех анеуплоидных опухолей наибольший процент (37,8%) составляют анеуплоидные опухоли с потерей хромосомного материала. Полученные данные представлены в табл. 1.

Следует отметить и еще одну важную особенность. У 35 больных из 37 (94,6%) у обеих опухолей, первичной и метастатической, выявлена одинаковая плоидность, т. е. если первичная опухоль была анеуплоидной с потерей хромосомного материала, то и метастатическая также была анеуплоидной с потерей хромосомного материала. Весьма вероятно, что это подтверждает генетическую предрасположенность к развитию метастатического рака.

При исследовании плоидности опухолей в зависимости от возраста больных выявлено, что анеуплоидные опухоли преобладают у больных моложе 50 лет (70%), а опухоли с диплоидным набором хромосом — у больных старше 50 лет (66,6%). Только в группе больных с анеуплоидными тетраплоидными опухолями число пациенток было одинаковым как в одной, так и в другой возрастной группе. Такая закономерность прослеживается и при первичном РМЖ, и при метастатическом во всех группах плоидности.

Частота выявления анеуплоидных опухолей у больных метастатическим РМЖ была максимальной на ранних стадиях заболевания. На поздних стадиях (Т3—Т4) частота выявления анеуплоидных опухолей снижается. В то же время при одностороннем РМЖ такая тенденция отмечается у больных с диплоидным клоном опухолей. В нашем исследовании диплоидные первичные опухоли, наоборот, обнаружены при местнораспространенной стадии. Метастатические опухоли у этих пациенток выявлены в течение 3 лет после окончания лечения первичного

рака, прогрессирования заболевания за время наблюдения у них не отмечено.

Во всех группах плоидности как при первичном, так и при метастатическом раке чаще всего встречались опухоли II степени злокачественности; возможно, это свидетельствует об умеренной агрессивности метастатического рака. Анализ плоидности опухоли в зависимости от интервала возникновения метастатического рака позволил выявить, что чаще всего в ближайшие 2 года после лечения первичной опухоли метастатический рак выявляется у больных с анеуплоидными многокловыми опухолями. Это свидетельствует о высокой злокачественности опухолей данного вида. В интервале от 3 до 5 лет метастатический рак был чаще представлен анеуплоидными опухолями с ИДНК в пределах митотического цикла. Анеуплоидные опухоли с потерей хромосомного материала в большинстве случаев выявлялись через 5 лет и более после лечения первичного рака.

Больные с одинаковой плоидностью опухоли были условно разделены на 2 группы: выжившие в течение срока наблюдения и умершие. Большую часть группы выживших больных (39,%) составили пациентки, у которых опухоли были анеуплоидными с потерей хромосомного материала.

В группе умерших больных в 43% случаев обнаружены анеуплоидные опухоли с ИДНК в пределах митотического цикла; данный тип плоидности характерен для одностороннего рака. Все пациентки с тетраплоидными опухолями живы.

Был проведен сравнительный анализ в группах выживших и умерших больных с одинаковой плоидностью по таким параметрам, как ИП и распределение клеток по фазам клеточного цикла. Согласно ранее полученным данным, неблагоприятное течение заболевания наблюдается при количестве клеток в фазе G0/1 клеточного цикла менее 80%, в фазе S более 6%, в фазе G2+M более 10% и при ИП более 25%.

Согласно полученным нами данным, у умерших больных показатели ИП и процентное содержание клеток в фазах S и G2+M клеточного цикла были почти в 2 раза больше, чем у выживших пациенток. У умерших больных, в отличие от выживших, число клеток в фазе G0/1 составило менее 80% (табл. 2, 3).

Отдаленные результаты исследования у больных с анеуплоидными опухолями показали, что общая 5-летняя выживаемость в группе анеуплоидных опухолей с потерей хромосомного материала составляет 92,3%, а в группе анеуплоидных опухолей в пределах митотического цикла — только 58,3%. Различия достоверны (см. рисунок).

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Возраст больных метастатическим первично-множественным РМЖ при заболевании первичной опухолью меньше, чем возраст больных с одиночной опухолью ( $46,8 \pm 1,1$  и  $57,1 \pm 1,1$ , % соответственно).

Таблица 1

**Плоидность опухолей у больных РМЖ**

Плоидность	ПРМЖ	МРМЖ
Диплоидные	3 (8,1) <sup>a</sup>	3 (8,1)
Анеуплоидные с потерей хромосомного материала	13 (35,2)	14 (37,8)
Анеуплоидные в пределах митотического цикла	12 (32,4)	11 (29,8)
Анеуплоидные тетраплоидные	1 (2,7)	1 (2,7)
Анеуплоидные многокловые	8 (21,6)	8 (21,6)
Всего	37 (100)	37 (100)

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

ПРМЖ — первичный рак молочной железы; МРМЖ — метастатический рак молочной железы.

Таблица 2

**Показатели лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии при первичном РМЖ у выживших больных**

Плоидность	Содержание клеток, %			ИП, %
	G0/1	S	G2+M	
Диплоидные (n = 2)	83,5±0,2	8,5±0,5	8±0,5	16,5±1,4
Анеуплоидные с потерей хромосомного материала (n = 9)	86,4±0,4	7,2±0,3	6,3±0,3	13,6±1,2
Анеуплоидные в пределах митотического цикла (n = 6)	74±0,6	12,7±1,2	13,3±1,4	27,6±2,3
Анеуплоидные тетраплоидные (n = 1)	89	8	3	11
Анеуплоидные многокლოновые (n = 5)	87,6±1,1	6,8±0,2	5,6±0,1	13±1,2

2. При метахронном первично-множественном РМЖ стадия заболевания ниже, чем при одностороннем, т. е. в 30% случаев как при первичной, так и при метахронной опухоли диагностирована I стадия заболевания.

3. Как при первичном РМЖ, так и при метахронном наблюдаются преимущественно анеуплоидные опухоли (91,9%), большая часть из них (35,2%) — с потерей хромосомного материала.

4. Любой из неблагоприятных клиничко-морфологических факторов прогноза у больных метахронным РМЖ сочетается по крайней мере с одним из параметров лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии, свидетельствующих об увеличении пролиферативной активности опухоли: повышением содержания клеток в фазе S (более 6%) и в фазе G2 + M клеточного цикла (более 10%) или повышением ИП (более 25%).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проблема диагностики метахронного РМЖ остается актуальной. Полученные нами результаты клиничко-лабораторного обследования больных позволяют с 80% достоверностью определить признаки, влияющие на развитие метахронного рака. В группу риска входят мо-

лодые больные в репродуктивном возрасте, страдающие ранним РМЖ (I и II стадия), у которых опухоль является анеуплоидной с потерей хромосомного материала. Эти пациентки нуждаются в более тщательном наблюдении с целью возможно более раннего выявления метахронного РМЖ. Несмотря на развитие второго рака, общая 5-летняя выживаемость таких больных составляет 92,3%. Напротив, у пациенток с анеуплоидными опухолями в пределах митотического цикла, которые более характерны для одностороннего РМЖ, общая 5-летняя выживаемость составляет 58,3%.

Проведенное исследование показало необходимость совершенствования диагностики больных РМЖ для прогнозирования первично-множественных опухолей.

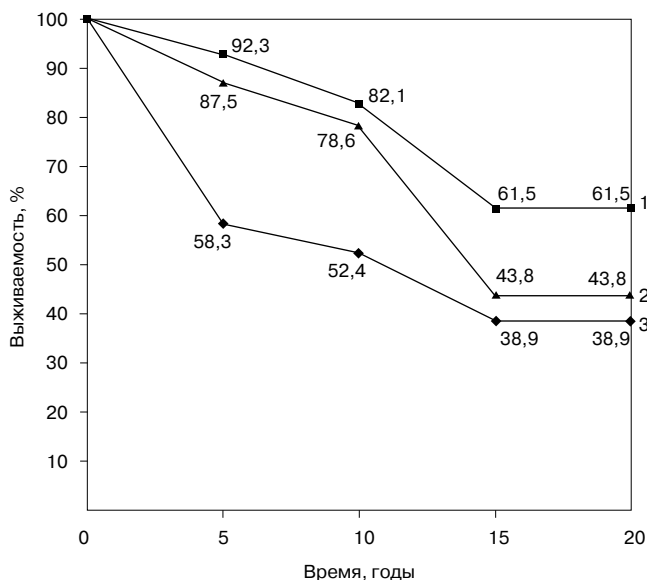
**ЛИТЕРАТУРА**

1. Алов И. А., Брауге А. И., Аспиз М. Е. Основы функциональной морфологии клетки. — М., 1966.
2. Дашков А. В. Клиничко-лабораторные особенности первично-множественного рака молочной железы: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2004. — С. 5—8.
3. Кушлинский Н. Е., Портной С. М., Лактионов К. П. Рак молочной железы. — М., 2005 — С. 229—235.
4. Auer G., Caspersson T., Gustagsson S. et al. Relationship between nuclear DNA distribution and estrogen receptors in human mam-

Таблица 3

**Показатели лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии при первичном РМЖ у умерших больных**

Плоидность	Содержание клеток, %			ИП, %
	G0/1	S	G2+M	
Диплоидные (n = 1)	80	10	10	20
Анеуплоидные с потерей хромосомного материала (n = 4)	74±0,1	11,7±1,1	14,3±1,2	26±2,1
Анеуплоидные в пределах митотического цикла (n = 6)	80,7±0,2	13,2±1,3	6,2±0,4	20,2±1,5
Анеуплоидные многокლოновые (n = 3)	79,7±0,3	15,3±1,2	5±0,2	20,5±1,4
Анеуплоидные многоклоновые (n = 5)	87,6±1,1	6,8±0,2	5,6±0,1	13±1,2



**Рисунок. Общая выживаемость больных метакронным РМЖ в зависимости от индекса плоидности опухоли.** 1 — опухоли, анеуплоидные с потерей хромосом; 2 — опухоли, анеуплоидные в пределах митотического цикла; 3 — анеуплоидные многокლოновые опухоли.

mary carcinomas // *Ann. Quant. Cytol. Histol.* — 1980. — Vol. 2. — P. 280—284.

5. Auer G., Fallenius A. G., Erhardt K. Y., Sundelin B. Prognostic significance of nuclear DNA content in mammary carcinomas in humans // *Cancer Res.* — 1984. — Vol. 44. — P. 394—396.

6. Caspersson T. Uver den chemischem Aufbau der Strukturen des zellkernes // *Scand. Arch. Physiol.* — 1936. — Vol. 73, Suppl. 8. — P. 1—151.

7. Caspersson T., Auer G., Fallenius A. et al. Cytochemical changes in the nucleus during tumor development // *J. Histochem. Cytochem.* — 1983. — Vol. 15. — P. 337—362.

8. Eccles D., Evans D., Mackay J. et al. Guidelines for a genetic risk-based approach to advising women with a family history of breast cancer // *J. Med. Gen.* — 2000. — Vol. 37, N 3. — P. 203—209.

9. Martin A. M., Weber B. L. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer // *J. Natl. Cancer Ins.* — 2000. — Vol. 92, N 14. — P. 1126—1135.

10. Martinez-Arribas F., Nunez-Villar M. J., Lucas A. R. et al. The S-phase fraction of the aneuploid cell subpopulation is the biologically relevant one in aneuploid breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2005. — Vol. 92. — P. 77—80.

11. Nabholz J.-M., Reese D., Lindsay M.-A. et al. Evidence for the use of chemotherapy in breast cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 7. — P. 254—264.

12. Schootman M., Fuortes L. Prognosis of metachronous contralateral breast cancer according to stage at diagnosis: the importance of early detection // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2006. — Vol. 99. — P. 91—95.

13. Spietholf A., Schenck A., Bohrer M. Relationship of DNA ploidy to hormone receptor status and proliferation in invasive breast carcinoma // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 1, N 26. — P. 707—710.

14. Verkooijen H., Chatelain V. Survival after bilateral breast cancer: result from a population-based study // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2006. — Vol. 10. — P. 105—126.

Поступила 28.02.2007

N. V. Lepkova<sup>1</sup>, V. N. Bogatyrev<sup>2</sup>, K. P. Laktionov<sup>2</sup>, L. V. Mekheda<sup>2</sup>, L. M. Yakupova<sup>3</sup>

## THE DIAGNOSIS OF METACHRONOUS BREAST CANCER

<sup>1</sup>Oncology Chair, Russian State Medical University, Moscow

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

<sup>3</sup>Medical Center, Aktyubinsk

The purpose of this study was to identify clinical and biological factors of prognosis in patients with primary breast cancer and to assess their influence on the risk of metachronous cancer development. We studied tumor cells from primary or metachronous breast cancer in 37 patients using DNA flow cytometry. Both (primary and metachronous tumors) had similar ploidy in 94.6% of cases. In 37.8% of patients with metachronous breast cancer the tumor was aneuploid with loss of chromosomal material. DNA flow cytometry findings in combination with clinical factors such as young age and early disease predict development of metachronous breast cancer with an 80% accuracy.

**Key words:** metachronous breast cancer, diagnosis, laser DNA flow cytometry, overall survival.

А. Б. Лукьянченко, М. Д. Алиев, Ю. Н. Соловьев, Б. М. Медведева, Э. Р. Мусаев  
**ГИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ КОСТИ: ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ  
ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ**

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

Анализируются результаты сочетанного применения рентгенографии, рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии у 25 больных с первичными гигантоклеточными опухолями костей. Сравнивая диагностические возможности названных методов, авторы обсуждают целесообразность применения магнитно-резонансной томографии, с помощью которой можно выделить 3 варианта отображения внутренней структуры гигантоклеточными опухолями: а) ячейки, выполненные мягкотканым субстратом, б) ячейки, заполненные жидкостным субстратом, в) то же, но с образованием межжидкостных уровней. В целом применение рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии может быть целесообразным (результативным) в сложных дифференциально-диагностических случаях (для повышения уверенности в предполагаемом диагнозе гигантоклеточной опухоли кости).

**Ключевые слова:** гигантоклеточная опухоль, диагностика, кость, магнитно-резонансная томография, рентгеновская компьютерная томография, рентгенография.

Гигантоклеточная опухоль (ГКО) кости составляет отдельную группу в Международной гистологической классификации первичных опухолей и опухолеподобных процессов костей (ВОЗ, 1995).

ГКО относится к редким опухолям костей; на ее долю приходится 4—9% всех первичных и 18—23% первичных доброкачественных опухолей костей [6; 8]. ГКО типичного строения относятся к доброкачественным опухолям, однако 5—10% всех случаев составляют их злокачественные варианты. Доброкачественные ГКО несколько чаще встречаются у женщин (1,3:1), злокачественные — у мужчин (от 2,5:1 до 3:1) [8]. Около 80% больных — лица в возрасте 20—50 лет. Преимущественная локализация опухолей — эпиметафизы длинных трубчатых костей, наиболее часто — в области коленных суставов (50—65% всех случаев). При локализации ГКО в длинных трубчатых костях первыми симптомами являются боль, припухлость и ограничение функции конечности, нередкое осложнение развития опухолей — патологический перелом [6; 8; 9; 11].

Возможности стандартной 2-проекционной рентгенографии и рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) в диагностике и дифференциальной диагностике ГКО описаны в многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов [1; 3—12]. Для опытного врача установить корректный диагноз ГКО с помощью того или другого метода (либо при их сочетанном применении)

обычно не представляет особых сложностей. В длинных трубчатых костях (преимущественно в эпиметафизах) ГКО отображается как эксцентрический очаг остеолита с так называемым вздутием. Опухоли, локализующиеся в других костях, не имеют специфичных рентгенологических проявлений. Применение РКТ позволяет выявлять весьма характерную картину изменений: «вздувающий» кость округлый очаг деструкции с четкими, склеротическими контурами и преимущественно гомогенной внутренней структурой мягкотканной плотности. Магнитно-резонансная томография (МРТ) для первичной диагностики ГКО как в России, так и за рубежом применяется редко.

Морфологически ГКО представляет собой мягкотканную опухоль, состоящую из рыхлой ткани буровато-коричневатой, желтоватой или серой окраски (в зависимости от преобладания фиброзных или коллагеновых волокон). ГКО содержит малое количество сосудов, в ней преобладает так называемый тканевый кровоток. Клетки ГКО имеют гистиоцитарное происхождение и не обладают остеогенной потенцией. Реактивный остеогенез (за счет разрушаемой кости) выявляется только по периферии опухоли. Опухоль склонна к образованию кистозных полостей. Считается, что при локализации ГКО в длинных трубчатых костях она исходит из костномозговых пространств и надкостницы их метафизов [8].

При радикальных хирургических вмешательствах (резекциях пораженного отдела кости с возможным эндопротезированием) частота рецидивирования низкая (5—7%), однако функциональные результаты могут снижаться. В последнее время методом выбора при ГКО счи-

тается эксхондрекция, хотя в прежние годы сообщалось о достаточно высокой частоте развития рецидивов после таких операций (40—60%) [2; 7]. Современные подходы и методы выполнения подобных хирургических вмешательств, включающие кюретаж опухоли, обработку стенок образованной полости дрелью и заполнение дефекта полиметилметакрилатом, а также использование жидкого азота позволили сократить количество рецидивов до 10% [11; 12].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке информативности (рациональности применения) МРТ у больных с ГКО костей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 25 пациентов (14 женщин, 11 мужчин в возрасте 15—44 лет) с установленным морфологическим диагнозом ГКО, наблюдавшихся и оперированных в НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН за период 2000—2006 гг. Всем пациентам были выполнены 2-проекционная рентгенография, спиральная/мультиспиральная РКТ и МРТ (протоколы T1 и T2 в аксиальной проекции, T2 — в сагиттальной и корональной проекциях). Толщина срезов при РКТ и МРТ составляла 4—5 мм.

Среди 25 пациентов с первичными ГКО у 21 были поражены длинные трубчатые кости (бедренная — у 10, большеберцовая — у 7, лучевая — у 2, плечевая и малоберцовая — по одному случаю), у 3 были поражены плоские кости (лопатка, лонная и седалищная кости), у одного — пяточная кость.

Из 21 пациента с поражением длинных трубчатых костей у 15 (71,4%) опухоль локализовалась в области коленного сустава, а именно: в дистальных отделах бедренной кости — у 10, в проксимальных отделах большеберцовой — у 4 или малоберцовой кости — у одного. В целом у 16 из 21 (66,6%) пациента были поражены эпиметадиафизы длинных трубчатых костей, у остальных 5 (33,4%) — метадиафизы. Центральная локализация очага деструкции (по отношению к оси кости) зафиксирована у 13 из 21 (61,9%) больного, эксцентричная — у остальных 8 (38,1%) больных. При этом у 9 больных очаг деструкции занимал менее половины поперечника кости, у 7 — более половины поперечника и у 5 больных — весь поперечник кости.

При сравнительном анализе особенностей отображения ГКО костей при рентгенографии, РКТ и МРТ мы пользовались разработанным нами перечнем основных симптомов их поражения. Оценивали локализацию и размеры очага деструкции в кости, состояние коркового слоя (в частности, наличие и степень выраженности так называемого симптома вздутия кости, представляющего собой неравномерное расширение ее контуров), характер внутрикостных контуров очага, особенности его внутренней структуры (как в целом, так и в деталях, в том

числе выраженность симптомов ячеистости или дольчатости), особенности строения отдельных ячеек (в частности, характер их внутреннего содержимого), наличие и особенности периостальной реакции.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Истончение коркового слоя отчетливо определялось с помощью всех применяемых методов, при рентгенографии — в 86,3% случаев, при РКТ и МРТ — в 100%.

Разрыхление коркового слоя пораженной кости во всей группе больных при рентгенографии отмечено у 50%, при РКТ — у 89,5%, при МРТ — у 100%. Как известно, при 2-проекционной рентгенографии оценка состояния коркового слоя возможна лишь на ограниченных участках зоны поражения длинной трубчатой кости, фактически по передней и задней ее поверхностям (в боковой проекции) и по боковым поверхностям (в прямой проекции). Именно поэтому оценка состояния отдельных участков окружности коркового слоя в зоне поражения может быть затруднена и даже невозможна. В то же время РКТ и МРТ позволяют уверенно и детально визуализировать состояние коркового слоя по всей окружности зоны поражения, что исключает возможность недооценки или пропуска макроскопических изменений. Вследствие этого при РКТ и МРТ значительно чаще выявляются те или иные симптомы, сложные для обнаружения при плоскостном отображении трехмерных структур (т. е. при стандартной рентгенографии).

Выраженное истончение коркового слоя в ряде наблюдений затрудняет его визуализацию и создает впечатление о его прерывистости, что отмечено нами при рентгенографии в 45,4% случаев, при РКТ — в 68,4% и при МРТ — в 100%. Последнее легко объяснимо невозможностью визуализировать при МРТ мелкие (или тонкие) кальцинированные формирования.

Утолщение коркового слоя из всей группы больных при рентгенографии выявлено только в 2 случаях, тогда как при РКТ — в 6, при МРТ — в 7.

Один из ключевых симптомов ГКО костей, так называемое вздутие, не зафиксирован нами при рентгенографии только у одного из 25 больных, при РКТ и МРТ он определялся в 100% случаев (т. е. у всех 25 больных). Степень его выраженности была различной и определялась нами субъективно: а) маловыраженная (в 30—40% случаев с помощью всех методов), б) выраженная (в 50—60% случаев с помощью всех методов), в) ярко выраженная (в 10% случаев).

Контурные выявляемые очагов деструкции в основном были а) четкими: при рентгенографии — в 66%, при РКТ — в 52,6%, при МРТ — в 57,9% случаев, б) частично четкими, частично нечеткими: при рентгенографии — в 20,4%, при РКТ — в 21,1%, при МРТ — в 42,1% случаев, в) нечеткими: при рентгенографии — в 13,6%, при РКТ — в 26,3% случаев, при МРТ такого симптома не было отмечено ни в одном случае.

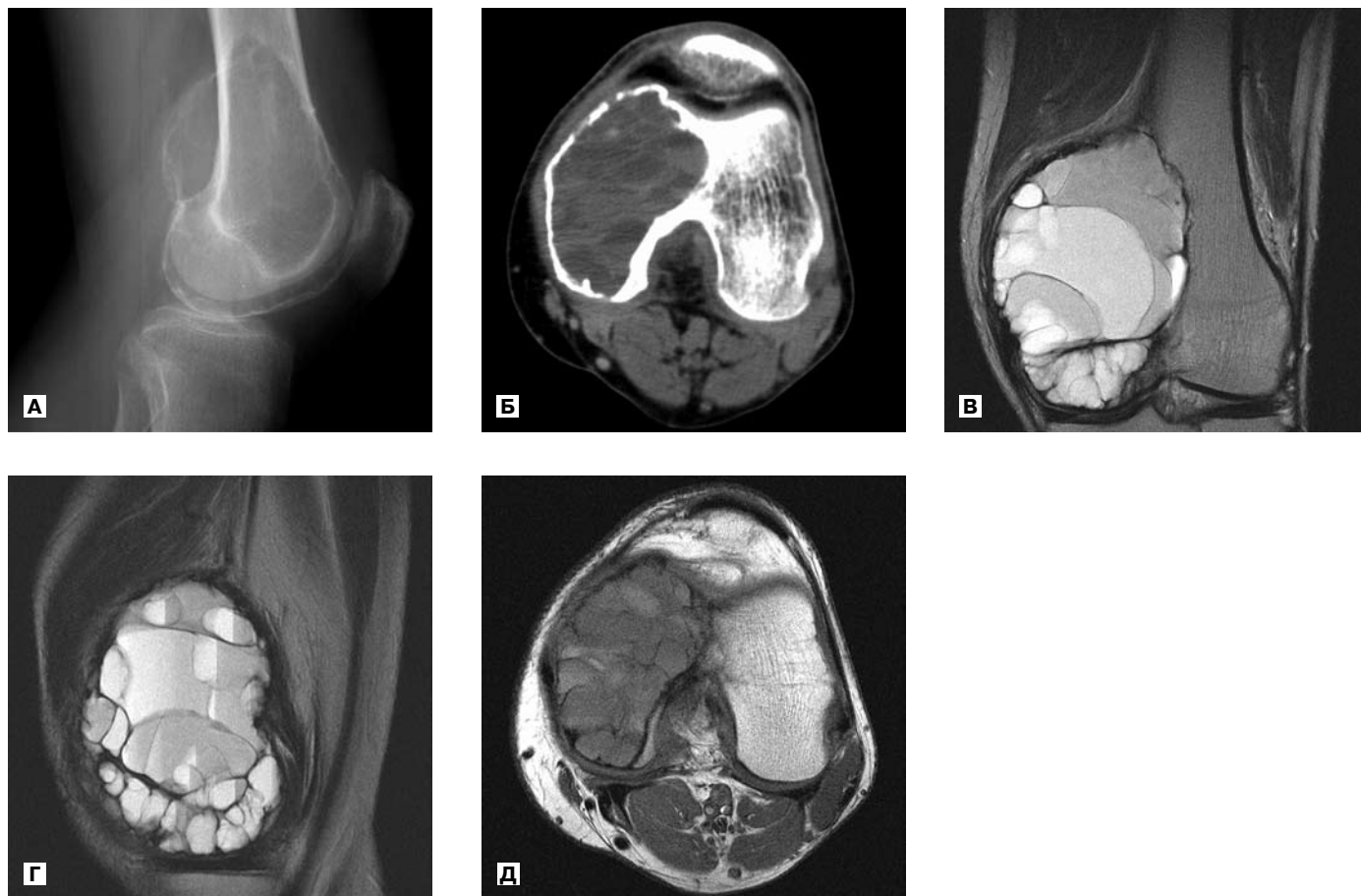
Внутренняя структура очагов деструкции выглядела относительно однородной в 13,6% случаев при рентгенографии, в 42,1% случаев — при РКТ и в 21% случаев при МРТ. Структура очагов деструкции представлялась неоднородной при рентгенографии в 86,4% случаев, при РКТ — в 57,9%, при МРТ — в 79%. Мелкие петрификаты в толще опухоли выявлены только у одного больного при РКТ.

Известный симптом ячеистости ГКО определялся в 100% случаев всеми методами, при этом наблюдаемые ячейки почти всегда были разновеликими.

Следует отметить, что при МРТ внутренняя структура опухолевой массы нередко выглядела не столько ячеистой, а скорее дольчатой, так как представляла собой сливающиеся между собой разновеликие дольки (рис. 1А, В, Г, Д).

Целесообразно остановиться также на особенностях внутренней структуры содержимого ячеек (или долек), учитывая выраженную разнородность отображения элементов опухолевой массы при МРТ. При анализе 25 наблюдений мы выделили 3 основных типа ячеек (доек) в опухолевой массе: а) ячейки (дольки), выполненные мягкотканым субстратом (рис. 2); б) ячейки (дольки), заполненные сравнительно однородным жидкостным содержимым (рис. 3); в) ячейки (дольки) с разнородным жидкостным содержимым и с наличием межжидкостных уровней (см. рис. 1В, Г, Д).

Вследствие слияния ячеек (доек) между собой в самых разнообразных сочетаниях (по размеру, форме и структуре) внутреннее строение опухолевой массы в целом практически всегда представлялось смешанным (т. е. с наличием мягкотканых и жидкостных субстратов).



**Рисунок 1. ГКО правой бедренной кости (больной Б., 20 лет).**

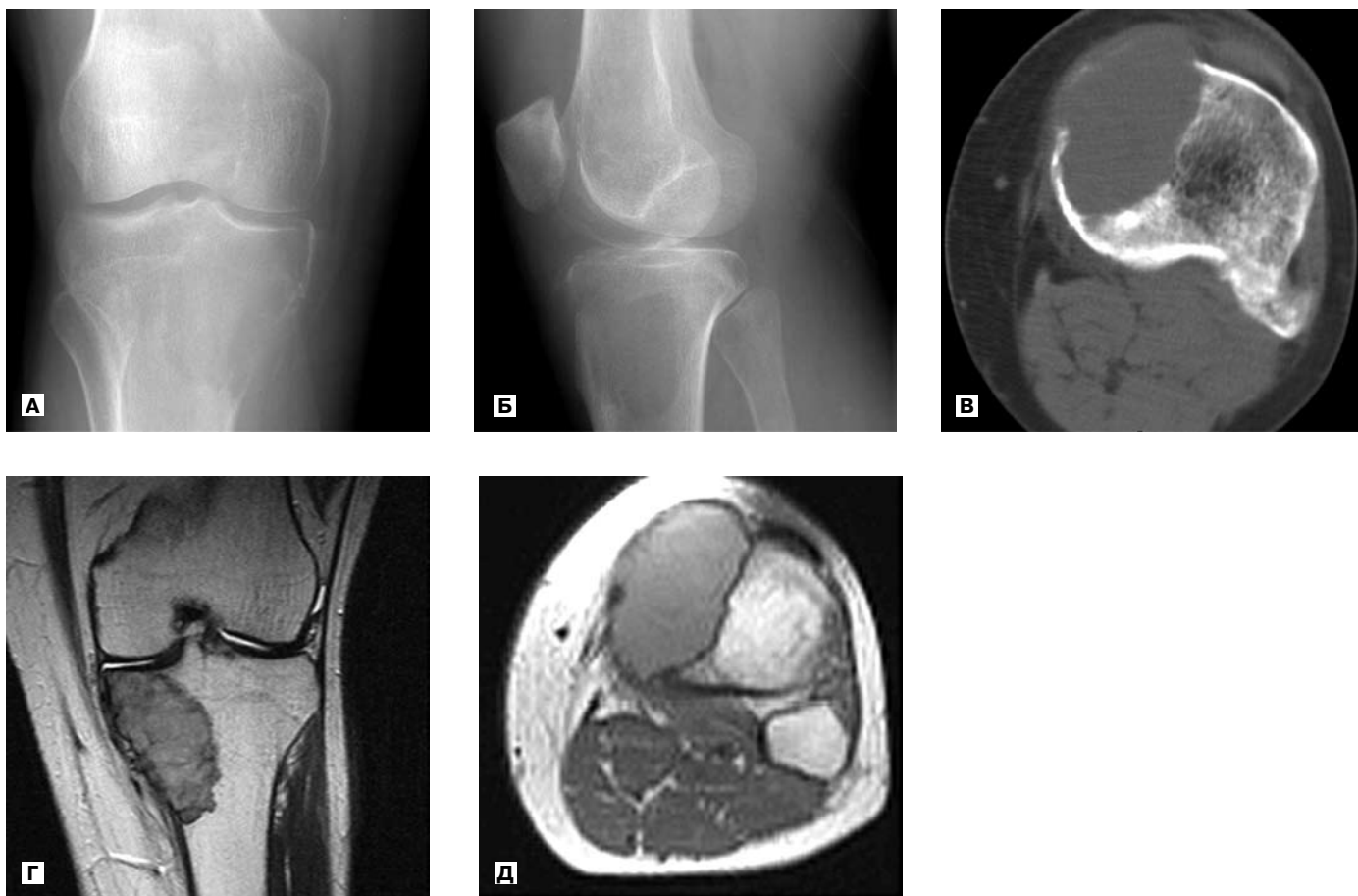
**А.** Боковая рентгенограмма области правого коленного сустава: в дистальном эпиметадиафизе бедренной кости определяется крупный очаг деструкции с довольно четкими, склеротическими контурами и слабо выраженной трабекулярностью внутренней структуры, с истончением, разрыхлением коркового слоя и выраженным его вздутием.

**Б.** РКТ, аксиальная проекция: в опухолевой массе определяются множественные уровни жидкости.

**В.** МРТ, T2, корональная проекция: опухолевая масса состоит из множества различного размера кистозных формирований (типа ячеек/доек), содержащих жидкостной субстрат различной консистенции с образованием многочисленных межжидкостных (преимущественно гиперинтенсивных) уровней.

**Г.** МРТ, T2, сагиттальная проекция: картина изменений та же.

**Д.** МРТ, T1, аксиальная проекция: межжидкостные уровни преимущественно гипоинтенсивны.



**Рисунок 2. ГКО правой большеберцовой кости (больной П., 28 лет).**

**А.** Прямая рентгенограмма области правого коленного сустава: в проксимальном эпиметадиафизе большеберцовой кости имеется крупный очаг деструкции с четкими контурами и сравнительно однородной внутренней структурой, с истончением коркового слоя и некоторым его вздутием.

**Б.** Боковая рентгенограмма области правого коленного сустава: картина изменений та же.

**В.** РКТ, аксиальная проекция: выраженное истончение коркового слоя переднемедиальных отделов проксимального эпиметафиза большеберцовой кости. Структура опухолевых масс однородная.

**Г.** МРТ, T1, корональная проекция: опухоль представляет собой сравнительно однородную, преимущественно гипоинтенсивную дольчатую массу, с довольно четкими границами, разрыхлением и истончением коркового слоя.

**Д.** МРТ, T2, аксиальная проекция: то же.

Можно упомянуть, что ячейки с наличием межжидкостных уровней наблюдались нами в 42% всех случаев.

По данным стандартной рентгенографии такая детализация внутреннего строения опухолей была невозможной. При РКТ упомянутые уровни жидкости в ячейках наблюдались в 26,3% случаев (рис. 1Б, 4).

При сопоставлении диагностических данных с результатами морфологического изучения макропрепаратов опухолей (свидетельствующего о многообразии их проявлений) отчетливо видно, что МРТ наиболее близко отображает макроскопическую картину ГКО. На разрезе опухолей в отдельных случаях могут выявляться тонкие перегородки и кистозные полости, заполненные кровянистой жидкостью. В центральных отделах ГКО могут обнаруживаться участки некроза. В крупных по размерам опухолях можно наблюдать пеструю картину чередования кистовидных формирований с участками

некроза (некробиоза) и геморрагий. Последние могут уверенно выявляться при РКТ (см. рис. 1Б, 4). От здоровой кости ГКО отграничивается тонким слоем фиброзной ткани или реактивными костными структурами.

Периостальная реакция (преимущественно в виде отслоенного периостоза) наблюдалась у 7 пациентов, в основном при рентгенографии и РКТ (у 5 из 7 больных). При МРТ периостальная реакция отмечалась лишь у 2 больных: в одном случае создавалось впечатление о симптоме «козырьк» (что определялось при рентгенографии и РКТ), в другом случае — об отслоении надкостницы по типу луковичного периостоза (что не определялось при рентгенографии и РКТ).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая представленные особенности проявлений ГКО кости при МРТ, можно констатировать, что прак-

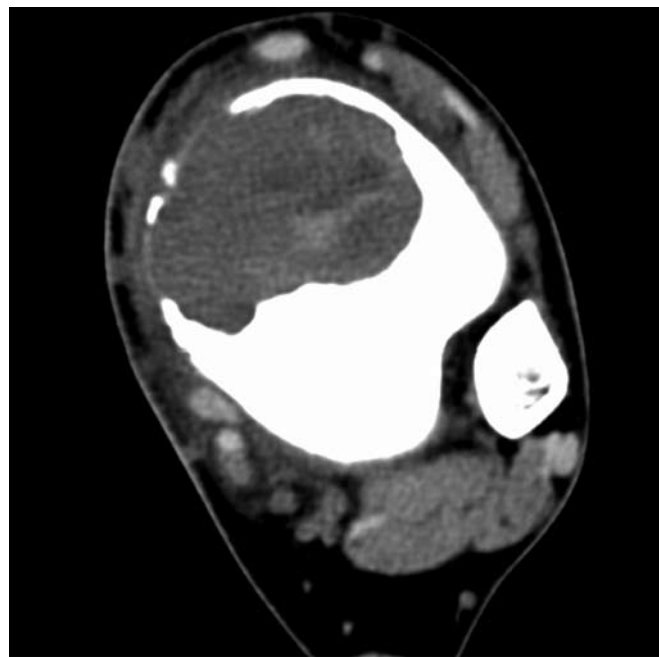


**Рисунок 3. ГКО левой большеберцовой кости (больная Н., 23 лет).**

**А.** Прямая рентгенограмма области левого коленного сустава: в проксимальном эпиметадиафизе левой большеберцовой кости определяется крупный очаг деструкции с истончением коркового слоя и выраженным его вздутием, с четкими, склеротическими контурами, ячеисто-трабекулярной внутренней структурой.

**Б.** МРТ, T2, корональная проекция: опухолевая масса состоит из крупных, сливающихся между собой мягкотканых узлов различных размеров и неоднородной структуры, а также крупной кистозной полости, заполненной однородным гиперинтенсивным жидкостным содержимым.

**В.** МРТ, T1, аксиальная проекция: крупные, сливающиеся между собой гипоинтенсивные опухолевые узлы с гипоинтенсивной кистозной полостью.



**Рисунок 4. ГКО правой большеберцовой кости (больная П., 18 лет).**

РКТ, аксиальная проекция: в проксимальном эпиметадиафизе большеберцовой кости определяется крупный очаг деструкции с четкими и волнистыми склеротическими контурами, разрыхлением и истончением коркового слоя, несколько неоднородной внутренней структурой. Имеется несколько кистозных образований с межжидкостными уровнями, нижняя составляющая которых представлена тканевыми элементами повышенной плотности (характерный РКТ-признак для геморрагических субстратов).

тически во всех случаях опухоль представляет собой крупный очаг деструкции с преимущественно четкими внутренними контурами, разрыхлением и выраженным истончением коркового слоя, с преимущественно неоднородной внутренней структурой (смешанной или различной интенсивности в T1 и T2) за счет ячеек (долек), выполненных мягкотканым или жидкостным субстратом (почти в половине случаев с наличием межжидкостных уровней).

РКТ и МРТ являются ценными диагностическими методами в распознавании опухолей опорно-двигательного аппарата, в частности гигантоклеточных опухолей.

Мы считаем, что применение РКТ и/или МРТ может значительно повысить уверенность в предполагаемом диагнозе ГКО кости, установленном по данным стандартной рентгенографии. Другими словами, применение названных методов целесообразно в сложных дифференциально-диагностических случаях при неоднозначной или неясной рентгенологической картине — в целях поиска дополнительных диагностических признаков. Возможности обоих методов позволяют дополнять и уточнять данные стандартной рентгенографии за счет отображения мельчайших (в том числе рентгенонегативных) анатомических изменений в костях, а именно раскрывать чрезвычайно богатую деталями картину их поражения и обнаруживать новые КТ- и МРТ-симптомы поражения, в частности симптом множественных межжидкостных уровней.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянченко А. Б. Возможности компьютерной томографии в распознавании опухолей опорно-двигательного аппарата: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1990. — 294 с.

2. Сидюков П. А. Гигантоклеточная опухоль костей (клиника, диагностика, лечение): Дис... канд. мед. наук. — М., 1979. — 248 с.

3. Соловьев Ю. Н. Гигантоклеточная опухоль / Руководство по патологической диагностике опухолей человека. — М.: Медицина, 1976. — С. 393—395.

4. Цешковский М. С. Рентгенологические симптомы «вздутия кости» и трабекулярно-ячеистой структуры (их анатомическая сущность и значение в диагностике заболеваний скелета) / Опухоли опорно-двигательного аппарата. — М., 1976. — С. 201—208.

5. Blackley H. R., Wunder J. S., Davis A. M. et al. Treatment of giant-cell tumors of long bones with curettage and bone-grafting // J. Bone Joint Surg. Am. — 1999. — Vol. 81. — P. 811—820.

6. Dahlin D. C. Bone tumors. — 3rd ed. — Springfield: Charles C. Thomas, 1974. — 445 p.

7. Huvos A. G. Bone tumors: diagnosis, treatment, and prognosis. — Philadelphia: Saunders, 1991. — 234 p.

8. Mirra J. M. Bone tumors. — Philadelphia: Lea & Febiger, 1989. — 1831 p.

9. Murphey M. D., Nomikos G. C., Flemming D. J. et al. Imaging of giant cell tumor and giant cell reparative granuloma of bone: radiologic-pathologic correlation // Radiographics. — 2001. — Vol. 21. — P. 1283—1309.

10. Malawer M. M., Bickels J., Meller I. et al. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor: a long-term follow-up study // Clin. Orthop. — 1999. — Vol. 359. — P. 176—188.

11. Stacy G. S., Peabody T. D., Dixon L. B. Mimics on Radiography of Giant Cell tumor of Bone // AJR. — 2003. — Vol. 181. — P. 1589.

12. Unni K. K. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11,087 cases. — 5th ed. — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. — 125 p.

Поступила 29.03.2007

*A. B. Lukyanchenko, M. D. Aliyev, Yu. N. Soloviev,  
B. M. Medvedeva, E. R. Musayev*

**GIANT-CELL BONE TUMOR: MAGNETIC RESONANCE IMAGING PATTERNS**  
*Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow*

The paper analyses results of combined x-ray, x-ray computed tomography and magnetic resonance imaging in 25 patients with primary giant-cell tumors. The authors compare diagnostic power of these techniques and discuss usefulness of magnetic resonance imaging that identifies 3 types of images of giant-cell tumor internal structure: a) cells filled with soft tissue substrate, b) cells filled with liquid substrate, c) the same but with interliquid levels. In general x-ray computed tomography and magnetic resonance imaging may be useful in differential diagnosis (to improve certainty in the suspected diagnosis of giant-cell bone tumor).

**Key words:** giant-cell tumor, diagnosis, bone, magnetic resonance imaging, x-ray computed tomography, x-ray imaging.

О. А. Малихова<sup>1</sup>, Б. К. Поддубный<sup>1</sup>, И. В. Поддубная<sup>2</sup>  
**ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В  
ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФОМ ЖЕЛУДКА**

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

<sup>2</sup> Кафедра онкологии, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Статья посвящена эндоскопическому ультразвуковому исследованию желудка, которое выполнялось с ноября 2004 г. по май 2007 г. у 45 пациентов с диагнозом лимфома. При этом использовались зондовая методика с частотой сканирования 12,5 и 15 МГц, а также эхоэндоскоп фирмы «Olympus GF-UM 160» с частотой 5, 7,5, 12 и 20 МГц для первичной диагностики. Описаны эндосонографические критерии лимфом желудка, признаки поражения регионарных лимфатических узлов. Проведена дифференциальная диагностика между лимфомами, воспалительными и опухолевыми изменениями желудка. Показана ценность эндоскопического ультразвукового исследования желудка в своевременной диагностике лимфом, оценке глубины опухолевой инвазии, распространенности опухолевого процесса по органу. На основании результатов проведенного исследования сделан вывод о том, что эндоскопическое ультразвуковое исследование желудка при диагностике лимфом позволяет определять стадию опухолевого процесса в соответствии с классификациями, принятыми в Ann-Arbor (1978) и Lugano (1994).

**Ключевые слова:** лимфома желудка, эндоскопическое ультразвуковое исследование, эндоскопическая диагностика.

В последние годы отмечается неизменная тенденция к росту заболеваемости неходжкинскими лимфомами. В России неходжкинские лимфомы составляют 2,6% всех злокачественных опухолей [1]. В настоящее время не вызывает дискуссий положение о том, что основным условием успешного лечения лимфопролиферативных заболеваний является их своевременная диагностика. К сожалению, проблема диагностики лимфом желудка до настоящего времени остается одной из наиболее актуальных в современной онкологии. Поражение органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при лимфомах является одним из наиболее часто встречающихся экстранодальных вариантов. Среди всех злокачественных опухолей ЖКТ лимфомы составляют от 1 до 15%. Чаще всего при лимфомах поражается желудок (50—75% случаев), реже — тонкая кишка (20—35%). Наиболее редко опухоли возникают в толстой кишке [2; 3].

Качественно улучшить диагностику указанных форм лимфом можно лишь с помощью объективных методов исследования, позволяющих не только визуализировать недоступные для общепринятых методов исследования органы и изучить морфологическую картину выявленной патологии, но и оценить распространенность и глубину проникновения опухолевого процесса, состояние регионарного лимфоколлектора.

В настоящее время всем перечисленным требованиям отвечает сочетанное использование стандартного эндоскопического исследования и эндосонографии (ЭСГ) в единой диагностической процедуре. Это позволяет врачу под визуальным контролем подвести ультразвуковой датчик к объекту исследования и получить эхограмму не только патологически измененного участка стенки органа, но и (в зависимости от применяемой частоты сканирования) прилегающих органов, лимфатических узлов и других анатомических структур.

Попытки внутриполостного ультразвукового исследования (УЗИ) верхних отделов пищеварительного тракта известны с 1957 г. К началу 80-х гг. XX в. фирмой «Olympus Optical Co., Ltd» был разработан принципиально новый диагностический прибор — эхоэндоскоп, соединивший в себе ультразвуковой датчик и гибковолоконный эндоскоп с их диагностическими возможностями. Методика исследования получила название «эндоскопическое ультразвуковое исследование» (эндоскопическая ультрасонография эндосонография, эхоэндоскопия, эндоскопический ультразвук, эндо-УЗИ и др.). Исходно данный метод был разработан для ранней диагностики опухолей поджелудочной железы. Тем не менее в настоящее время эндоскопическое УЗИ применяется в мировой клинической практике для определения стадии опухолевого процесса различных отделов пищеварительного тракта, оценки состояния регионарных лимфатических узлов, т. е. определения стадий T и N, а также в

дифференциальной диагностике различных опухолей и оценке эффективности неоадьювантной и адьювантной химиотерапии.

Современные эхоэндоскопы представляют собой оптические гибковолоконные эндоскопические приборы с расположенным на дистальном конце ультразвуковым датчиком, соединенным с ультразвуковым эндоскопическим центром (блок генерации и обработки ультразвукового сигнала). Ультразвуковой центр включает в себя дисплей, панель управления, электронный процессор и генератор ультразвуковых волн. Частота генерируемых им ультразвуковых волн составляет 5, 7,5, 12 и 20 МГц. Глубина проникновения ультразвуковых волн от датчика в ткани также зависит от частоты волн и варьирует от 1 до 12 см. Ультразвуковой датчик эхоэндоскопа покрыт сменным латексным баллоном, который в процессе исследования заполняется водой для обеспечения проводящей среды и создания оптимального фокусного расстояния, равного 2 см. В этих же целях выполнять исследования можно, заполняя водой пищевод без наполнения водой баллона или же комбинируя эти способы исследования во время процедуры.

К настоящему времени разработаны и серийно производятся различные виды и модели эндоскопических ультразвуковых приборов: эхоэндоскопы. Оптимальным для проведения диагностического эндоскопического УЗИ является эхогастрофиброскоп с радиальным (перпендикулярным оси эндоскопа) направлением ультразвукового сканирования (360°) «Olympus GF-UM 160», который обеспечивает хорошую ориентацию в «ультразвуковом пространстве», высокое качество изображения и разрешающую способность менее 1 мм.

Существуют также ультразвуковые зонды, которые проводятся через биопсийный канал стандартных эндоскопов. Для создания «акустического окна» при их использовании создается непрерывный поток жидкости или применяются латексные баллоны, как и в эхоэндоскопах.

При использовании эхоэндоскопов возможно изменение частоты сканирования во время исследования от 5 до 20 МГц. Высокочастотное (15—20 МГц) сканирование характеризуется большей чувствительностью в определении глубины инвазии опухоли, особенно при поверхностном эпителиальном поражении (раннем раке), но уступает низкочастотному сканированию (5—12 МГц) в оценке состояния регионарных лимфатических узлов. Однако применение эхоэндоскопов сопряжено с некоторыми недостатками, обусловленными их большим диаметром, боковой оптикой и ограниченной маневренностью, что диктует необходимость отдельного полноценного эндоскопического исследования.

Исследование с использованием ультразвуковых зондов лишено указанных недостатков, так как эти зонды проводятся через биопсийный канал стандартных эндоскопов. Такие исследования особенно ценны при

сужениях пищевода различной этиологии. Однако при применении зондовой методики эндоскопического УЗИ сканирование выполняется только на высоких частотах, что ограничивает их диагностические возможности.

За период с ноября 2004 г. по май 2007 г. эндоскопическое УЗИ желудка проведено нами у 45 пациентов с диагнозом лимфомы желудка. Эндоскопическое УЗИ выполняли зондовой методикой с частотой сканирования 12,5 и 15 МГц, а также с помощью эхоэндоскопа фирмы «Olympus GF-UM 160» с частотой 5, 7,5, 12 и 20 МГц для первичной диагностики и оценки эффективности терапии.

Подготовка больных к исследованию аналогична таковой к обычной эзофагогастроуденоскопии: перед исследованием больные не принимают пищу в течение 12 ч, жидкость — в течение 4 ч. Премедикация включает препараты, снижающие саливацию (атропин, метацин), спазмолитики (дротаверин, папаверин, гиосцина бутилбромид) и седативные средства (диазепам). При обследовании стационарных больных желательна применение наркотических анальгетиков (промедол). Применение глубокой седации для адекватного выполнения эндоскопического УЗИ требуется только в исключительных случаях, при медикаментозно неконтролируемом высоком рвотном рефлексе. Исследование начинают после адекватной местной анестезии глотки в положении пациента на левом боку.

Учитывая, что дистальный конец эхоэндоскопа имеет ригидную часть длиной 4 см, его вводят за глоточное кольцо только при постоянном визуальном контроле в целях предотвращения такого опасного осложнения, как перфорация грушевидного синуса.

При радиальном сканировании стенка желудка визуализируется как равномерно пятислойная. Первый тонкий гиперэхогенный слой (1-й слой) представляет собой собственно слизистую оболочку. Непосредственно под ним визуализируется тонкий гипоехогенный слой (2-й слой), который соответствует мышечной пластинке слизистой оболочки. Следующий гиперэхогенный слой представляет собой подслизистую основу (3-й слой). Собственная мышечная оболочка хорошо определяется как гипоехогенный слой (4-й слой), далее визуализируются гиперэхогенные адвентиция (5-й слой) и окружающие ткани (рис. 1).

Однако следует иметь в виду, что пассивные движения пищевода, связанные с дыханием и работой сердца, в некоторой степени искажают эндосонограммы. Так, сканирование стенок желудка обычно начинают с частоты 5 МГц, при которой четко визуализируется парагастральное пространство, где возможны более качественное выявление увеличенных парагастральных лимфатических узлов и оценка их ультразвуковых признаков. При сканировании стенки желудка в целях дифференциальной диагностики между предопухоловой патологией и ранними формами опухолевого поражения используют часто-



**Рисунок 1. Эндосонограмма нормальной 5-слойной стенки желудка.**

ту 20 МГц, а для оценки глубины инвазии и распространенности инвазивных форм злокачественных опухолей желудка достаточно частоты 7,5 МГц.

Эндоскопическое УЗИ высокоэффективно в определении глубины инвазии опухоли стенки желудка и является основным и практически единственным методом, позволяющим корректно определить стадию опухолевого процесса до лечения. По данным различных авторов, точность метода составляет в среднем 80—90% [4—7].

Точное выявление метастатически измененных лимфатических узлов является самым трудным этапом диагностики. В клинической практике нередки случаи, когда увеличенные (иногда до 2 см) лимфатические узлы оказываются гиперпластическими и не содержат метастазы; при этом размеры метастатически измененных лимфатических узлов могут быть нормальными. В отличие от компьютерной томографии, которая позволяет практически только определять размеры лимфатических узлов, ЭСГ дает возможность оценивать не только размеры, но и такие характеристики лимфатических узлов, как форма, структура, четкость контуров, плотность и т. д. Неизмененные, метастатически измененные или гиперплазированные лимфатические узлы имеют разную структуру, разные физические свойства, что обуславливает различную скорость отражаемого ультразвука, акустический импеданс, коэффициент ослабления и отражаемую амплитуду, а следовательно, ультразвуковую картину лимфатических узлов. Комплекс этих критериев позволяет с достаточно высокой точностью выявлять метастатически измененные регионарные лимфатические узлы (см. таблицу). Гиперпластические или воспалительные изменения в лимфатических узлах часто сопровождаются метастатическим поражением, что является основной причиной неправильной интерпретации данных.

ЭСГ-признаками метастатического поражения лимфатических узлов являются следующие.

Таблица

**Эндосонографические критерии оценки состояния регионарных лимфатических узлов**

Критерий	Злокачественное поражение	Доброкачественное поражение
Размеры	Большие (обычно > 10 мм)	Маленькие
Форма	Округлая	Овальная или плоская
Эхогенная плотность	Низкая	Высокая
Структура	Гомогенная	Гетерогенная
Края	Четкие	Нечеткие
Группировка	Солитарные	Образуют «кластеры»

*Размеры* больше 10 мм. Большинство авторов считают лимфатические узлы размером больше 1 см метастатически измененными. Некоторые авторы (например, R. Y. Chandawarkar и соавт., 1996) считают лимфатические узлы больше 5 мм крайне подозрительными в отношении метастатического поражения. По данным морфологических исследований, размер неизмененных лимфатических узлов средостения составляет  $8,5 \pm 5,4$  мм, метастатически пораженных —  $10,8 \pm 6,5$  мм (Y. Murata, 1987). По нашему мнению, лимфатические узлы размерами больше 5 мм следует оценить как метастатически измененные.

*Форма лимфатического узла.* Округлая форма (соотношение продольного и поперечного размера приближено к 1,0) характерна для метастатически измененного лимфатического узла. Следует иметь в виду, что при исследовании один и тот же лимфатический узел может визуализироваться округлым или эллипсоидным в зависимости от расположения эхоэндоскопа по отношению к стенке желудка.

*Четкие края* по отношению к окружающим тканям являются достоверным признаком метастатического поражения, тогда как при воспалении лимфатические узлы характеризуются нечеткими краями.

*Гипоэхогенность* лимфатического узла, соответствующая эхогенности 4-го слоя нормальной стенки желудка.

При оценке состояния лимфатических узлов кроме всех перечисленных признаков следует учесть глубину инвазии первичной опухоли, так как с ее ростом увеличивается вероятность поражения регионарных лимфатических узлов. По мнению многих авторов, стадия T — один из самых чувствительных признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Эндоскопическое УЗИ при наличии соответствующего технического оснащения предоставляет возможность трансмуральной пункции подозрительных лимфатических узлов с целью их морфологического исследования.



**Рисунок 2.** Эндосонограмма, характерная для лимфомы желудка. Отмечается резкое утолщение 3-го гиперэхогенного слоя (подслизистой основы) стенки желудка.

В специализированных клиниках данная процедура может быть проведена практически без осложнений. Специальный проводник, оснащенный пункционной иглой диаметром 20—24 G на конце, проводят через стандартный канал эхоэндоскопа с конвексным типом сканирования.

Лимфома желудка при эндоскопическом УЗИ визуализируется в виде гипоехогенного образования, исходящего из подслизистой основы. При этом определяются нарушение дифференцировки слоев стенки желудка, утолщение подслизистой основы (рис. 2). Этот факт подтверждает, что опухолевая инфильтрация при лимфоме желудка распространяется преимущественно по подслизистой основе.

Эндоскопическое УЗИ желудка позволяет проводить дифференциальную диагностику между воспалительными изменениями и лимфомой, а также другими опухолями, такими, как рак, лейомиома, лейомиосаркома.

При воспалительных изменениях стенка желудка остается равномерно пятислойной, дифференцировка слоев не нарушена, во всех отделах имеется утолщение только слизистой оболочки, а в отдельных случаях и подслизистой основы.

Так, у больных с различными формами рака верхних отделов ЖКТ при эндоскопическом УЗИ в зоне изменений, обусловленных ростом опухоли, определяется гипоехогенное образование, исходящее из слизистой оболочки, которое может распространяться на глубокие слои стенки желудка в зависимости от стадии процесса (рис. 3—5).

При лейомиоме визуализируется овальной формы с четкими ровными контурами гипоехогенное образование, зачастую исходящее из мышечного слоя, реже из мышечной пластинки слизистой оболочки. Поражение регионарных лимфатических узлов при данной патологии не определяется (рис. 6). Однако в случае лейомио-



**Рисунок 3.** Эндосонограмма гипоехогенного образования, исходящего из подслизистой основы и распространяющегося на все слои стенки желудка.

саркомы опухоль имеет неправильную форму, неровные и нечеткие контуры, определяются метастатически измененные лимфатические узлы.

Таким образом, эндоскопическое УЗИ желудка позволяет своевременно установить диагноз лимфомы, провести дифференциальную диагностику между воспалительными и опухолевыми изменениями, оценить глубину инвазии, произвести точную оценку протяженности и определить границы опухолевого поражения и, что очень важно, состояние парагастральных лимфатических узлов. Следовательно, эндоскопическое УЗИ желудка при диагностике лимфом позволяет определить распространенность опухолевого процесса в соответствии с классификацией Ann-Arbor (1978) или Lugano (1994).



**Рисунок 4.** Эндосонограмма раннего рака желудка. Опухоль исходит из слизистой оболочки, не прорастает мышечную пластинку слизистой оболочки, подслизистая основа не изменена, прослеживается четко на всем протяжении.



**Рисунок 5. Эндосонограмма инвазивной формы рака желудка.** Опухоль в виде гипэхогенного образования исходит из слизистой оболочки, распространяется на все слои стенки желудка.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2006. — Том 17, №3 (прил. 1). — 132 с.
2. Поддубная И. В. Экстранодальные НХЛ / Клиническая гематология. Под ред. М. А. Волковой. — М.: Медицина, 2001. — С. 336—375.
3. Поддубная И. В., Машалов А. А. Современный взгляд на первичные лимфомы желудка // Совр. мед. — 1987. — №2. — С. 109—112.
4. Barbosa J. A. L., Maciel J., Vale A. C., Saraiva A. C. Endosonographic characteristics of perigastrointestinal lymphnodes studied ex-corpore // Eur. J. Surg. Oncol. — 2005. — Vol. 31. — P. 406—409.



**Рисунок 6. Эндосонограмма лейомиомы желудка.** Характерная для лейомиомы желудка картина гипэхогенного образования овальной формы, локализирующегося в мышечном слое стенки желудка, с четкими ровными контурами.

5. Kelessis N. G., Vassilopoulos P. P., Tsamakidis K. G. et al. Is gastroscopy still a valid diagnostic tool in detecting gastric MALT lymphomas? A dilemma beyond the eye. Mucosa-associated lymphoid tissue // Surg. Endosc. — 2003. — Vol. 17, N 3. — P. 469—474.
6. Mishima T., Chonan A. et al. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of malignant lymphoma of the stomach // Proc. of 3th Int. Gastric Cancer Congress, 2004. — P. 457—461.
7. Yoshida S., Haruma K., Tanaka S. et al. Endoscopic ultrasonography for assessment of medical treatment in patient with gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // Digestive Endosc. — 2003. — Vol. 15, N 3. — P. 174—179.

Поступила 07.05.2007

*O. A. Malikhova<sup>1</sup>, B. K. Poddubny<sup>1</sup>, I. V. Poddubnaya<sup>2</sup>*

## ENDOSCOPIC ULTRASOUND IN THE DIAGNOSIS OF GASTRIC LYMPHOMA

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

<sup>2</sup> *Oncology Chair, Russian Medical Academy for Postgraduate Training, Moscow*

The paper overviews findings of endoscopic ultrasound of the stomach in 45 lymphoma patients during November 2004 through May 2007. Tube technique with a scanning frequency 12.5 and 15 MHz and an Olympus GF-UM 160 echoendoscope with frequencies 5, 7.5, 12 and 20 MHz were used for the primary diagnosis. Endoscopic ultrasound criteria of gastric lymphoma and signs of regional lymph node involvement are described. Differentiation between lymphomas, inflammatory and tumor lesions of the stomach is made. Endoscopic ultrasound is shown useful for the diagnosis of gastric lymphoma, assessment of depth of tumor invasion, local disease advance. Basing on the study findings the authors made the conclusion that endoscopic ultrasound of the stomach in the diagnosis of lymphoma was helpful in accurate disease staging according to Ann-Arbor (1978) and Lugano (1994) classifications.

**Key words:** gastric lymphoma, endoscopic ultrasound, endoscopic diagnosis.

З. Н. Никифорова<sup>1</sup>, Г. В. Варлан<sup>2</sup>, В. Е. Шевченко<sup>3</sup>, Н. В. Дмитриева<sup>1</sup>  
**ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА КИСЛОРОДЗАВИСИМУЮ  
 АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ  
 МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

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

<sup>2</sup> Городская клиническая больница №33, Москва

<sup>3</sup> НИИ канцерогенеза ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Изучали кислородзависимую антимикробную активность нейтрофилов у 8 больных раком молочной железы IV стадии до курса химиотерапии (доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> либо по схеме доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup>; доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>; циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup>) и после него по сравнению с показателями, полученными у 100 здоровых доноров. Методом хемилюминесценции регистрировали образование активных форм кислорода нейтрофилами пациентов до полихимиотерапии (0 ч) и через 24, 72, 192 и 312 ч после ее окончания. Отмечено уменьшение миелопероксидаз- и НАДФН-зависимой генерации активных форм кислорода нестимулированными нейтрофилами до начала химиотерапии по сравнению с контролем. Миелотоксическое действие противоопухолевых препаратов проявлялось начиная с 72 ч и приводило к снижению на 3, 8, 13-е сутки НАДФН-зависимого, а на 8-е и 13-е сутки — миелопероксидаззависимого образования активных форм кислорода. Максимальное снижение абсолютного числа нейтрофилов и кислородзависимой антимикробной активности нейтрофилов больных раком молочной железы отмечалось на 8-е сутки после завершения курса противоопухолевой терапии, а через 13 сут продукция активных форм кислорода нейтрофилами оставалась заметно ниже исходной, что свидетельствует об опасности возникновения инфекционных осложнений в этот период.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, нейтрофилы, антимикробная активность, хемилюминесценция, активированные формы кислорода.

#### Сокращения

АФК	активные формы кислорода
КЗАА	кислородзависимая антимикробная активность
ЛХЛ	люминол-усиленная хемилюминесценция
ЛЦХЛ	люцегинин-усиленная хемилюминесценция
МПО	миелопероксидаза
ОЗ	опсонизированный зимозан
ПХТ	полихимиотерапия
РМЖ	рак молочной железы
ФМЛП	N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин
A <sub>инд</sub>	максимальная амплитуда индуцированной хемилюминесценции
A <sub>сп</sub>	средняя амплитуда спонтанной хемилюминесценции
РМА	форбол-12-миристан-13-ацетат
S <sub>инд</sub>	светосумма реактивной хемилюминесценции
S <sub>сп</sub>	светосумма спонтанной хемилюминесценции

Онкологические больные после курсов противоопухолевой терапии составляют группу риска развития инфекционных осложнений [12; 16; 20]. Одним из факторов, способствующих развитию инфекции, является фебрильная нейтропения и/или нарушение функциональной активности нейтрофилов пациентов [4; 11; 14]. Известно, что у онкологических больных как опухолевый процесс, так и проводимая химиолучевая терапия изменяют генерацию АФК, играющих важную роль в КЗАА нейтрофилов [2; 10; 15]. Ранее во многих опытах *in vitro* было показано, что противоопухолевые препараты могут как подавлять, так и стимулировать образование АФК нейтрофилами доноров [1; 9; 13]. Воздействию в той или иной степени подвергается весь каскад метаболизма кислорода в нейтрофилах [3; 5; 7]. До настоящего времени нет полной ясности в том, как изменяется антимикробная активность нейтрофилов после ПХТ и предшествующего хирургического лечения. Так, у больных РМЖ, перенесших хирургическое вмешательство, снижается эффективность механизмов регуляции свободнорадикального окисления в гранулоцитах, что может стать причиной повышенной восприимчивости организма к различным инфекциям [2]. В этой связи особенно важной становится быстрая и точная индивидуальная оценка состояния КЗАА нейтрофилов больного.

Целью данного исследования явилось сравнительное изучение КЗАА нейтрофилов у больных РМЖ до курса ПХТ и после него и у здоровых доноров.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучали генерацию АФК нейтрофилами периферической крови, взятой у 100 здоровых доноров, средний возраст которых составлял 38,5 года.

Исследуемая группа включала больных с диагнозом РМЖ IV стадии (8 женщин, средний возраст 53 года), которым ранее проводились курсы ПХТ (от 1 до 10). Исследовали образование АФК нейтрофилами пациентов по сравнению с нормой без стимуляции различными активаторами и при стимуляции. Измерения выполняли до и после ПХТ, проводимой по схеме: доцетаксел в монорежиме (одно введение препарата в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>) — у 3 больных и ТАС (доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup>; доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>; циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup>) — у 5. Продолжительность ПХТ составляла 1 сут. Методом хемилюминесценции регистрировали образование АФК нейтрофилами пациентов до ПХТ (0 ч) и через 24, 72, 192 и 312 ч после ее окончания.

#### Изучение образования АФК нейтрофилами хемилюминесцентным методом

КЗАА нейтрофилов оценивали по их способности образовывать АФК при инкубации с ОЗ, РМА и ФМЛП.

Продукцию АФК нейтрофилами изучали с использованием хемилюминометра «ЛКВ 1251» (Финляндия). С помощью ЛХЛ регистрировали весь пул АФК и получали суммарную активность МПО и НАДФН-оксидазы, а с помощью ЛЦХЛ измеряли образование супероксид-радикала ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) и оценивали активность НАДФН-оксидазы. Нейтрофилы активировали с применением ОЗ, РМА, ФМЛП; хемилюминесценцию оценивали по следующим параметрам:  $A_{\text{сн}}$  (измеренная за 15 мин),  $A_{\text{инд}}$  (измеренная за 140 мин),  $S_{\text{сн}}$  (измеренная за 15 мин),  $S_{\text{инд}}$  (измеренная за 140 мин).

Для выполнения исследований использовали декстран Т-500 («Pharmacia», Швеция); фикола-400 («Pharmacia», Швеция); урографин 76% («Shering», Германия); люминол («Sigma», США); зимозан («Sigma», США); люцегинин («Sigma», США); ФМЛП («Sigma», США); РМА («Sigma», США).

#### Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ «Excel» (Microsoft, США), «Statistica 6,0» (Statsoft, Inc., США). Достоверность различий сравниваемых величин оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента; непараметрического T- и W-критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Данные обрабатывали на компьютере IBM PC с использованием программы «Luminograf», разработанной в Томском НИИ онкологии

Е. В. Борунтовым, И. А. Шепеткиным, Е. С. Чердынцевым и Н. В. Чердынцевой.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

#### Образование АФК нестимулированными нейтрофилами

Полученные данные свидетельствуют об уменьшении МПО- и НАДФН-зависимой генерации АФК нестимулированными нейтрофилами до начала ПХТ по сравнению с контролем (рис. 1). Так,  $A_{\text{сн}}$  ЛЦХЛ,  $S_{\text{сн}}$  ЛХЛ и ЛЦХЛ нейтрофилов были ниже нормы на 25, 45 и 68% соответственно ( $p < 0,05$ ). В то же время  $A_{\text{сн}}$  ЛХЛ достоверно не отличалась от таковой у доноров. Через 24 и 72 ч после окончания курса терапии  $A_{\text{сн}}$  и  $S_{\text{сн}}$  ЛХЛ нейтрофилов больных превышали как исходные, так и аналогичные показатели у доноров, тогда как для НАДФН-зависимой генерации АФК через 24 ч после окончания ПХТ наблюдалась только тенденция к увеличению  $S_{\text{сн}}$  (см. рис. 1). Необходимо подчеркнуть, что на 3-и сутки после окончания курса ПХТ  $A_{\text{сн}}$  и  $S_{\text{сн}}$  ЛЦХЛ были достоверно ниже исходных в 2,9 и 2 раза соответственно.

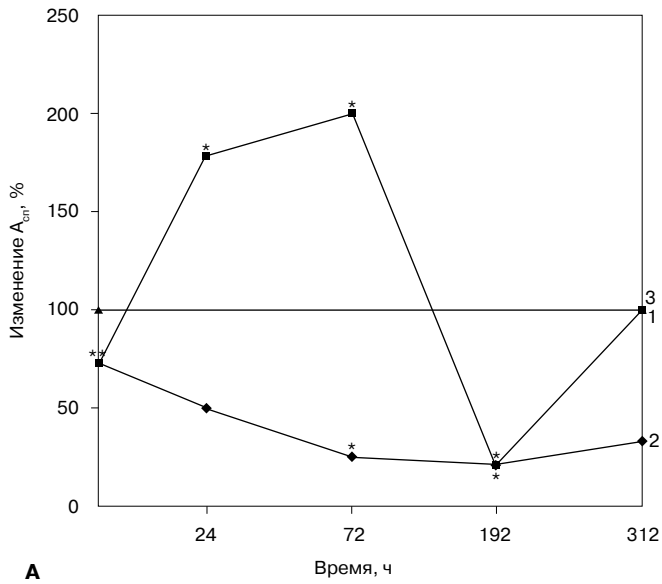
Максимальное снижение ЛХЛ и ЛЦХЛ нестимулированных нейтрофилов отмечалось на 8-е сутки после окончания ПХТ (см. рис. 1):  $A_{\text{сн}}$  ЛХЛ и ЛЦХЛ снизились относительно исходных в 3 и 3,3 раза ( $p < 0,05$ ), а  $S_{\text{сн}}$  ЛХЛ и ЛЦХЛ — в 2,8 и 1,3 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Через 312 ч после окончания ПХТ наблюдалась тенденция к увеличению параметров спонтанной ЛХЛ, тогда как максимальная амплитуда ЛЦХЛ оставалась достоверно ниже исходной в 2,2 раза. Таким образом, максимальное подавление генерации АФК в нестимулированных нейтрофилах происходило на 8-е сутки после окончания ПХТ.

Увеличение образования АФК, в частности, можно объяснить активацией МПО нестимулированных нейтрофилов в первые сутки после ее окончания. Ранее показано, что доцетаксел может усиливать НАДФН- и цитохром-С-зависимое образование АФК [5; 17]. Влияние доксорубина и его главного метаболита доксорубинола на так называемый кислородный взрыв зависел от концентрации препаратов. При 0,3 мкг/мл наблюдалось подавление, а при 0,03 мкг/мл — стимуляция образования АФК нейтрофилами [17].

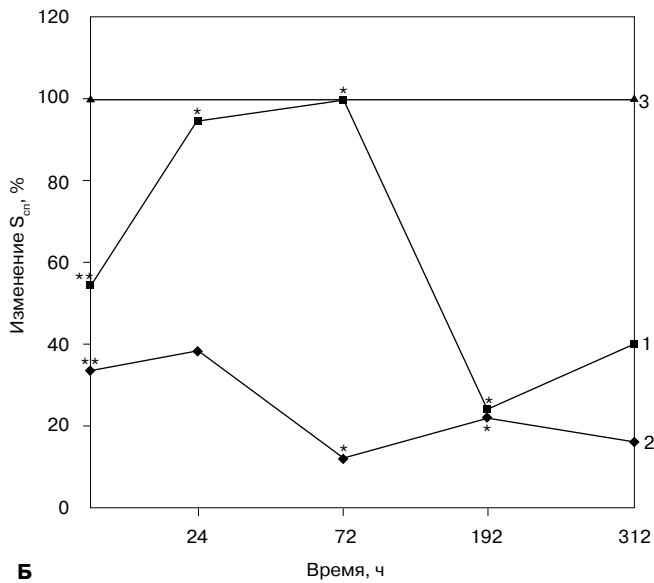
Миелотоксическое действие противоопухолевых препаратов проявлялось начиная с 72 ч и приводило к снижению на 3, 8 и 13-е сутки НАДФН-зависимого образования АФК, а на 8-е и 13-е сутки — МПО-зависимого, что подтверждает данные предыдущих исследований [19].

#### Образование АФК после стимуляции нейтрофилов ФМЛП

Для изучения антимикробной активности нейтрофилов, связанной с рецепторами к формилпептидам, нейтрофилы активировали ФМЛП — продуктом метаболизма бактерий. До начала ПХТ при стимуляции нейтрофилов больных ФМЛП выявлялось уменьшение параме-



А



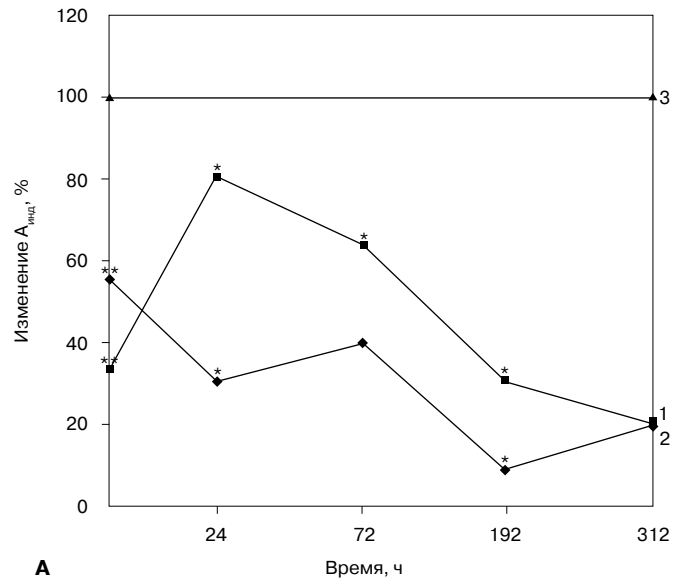
Б

**Рисунок 1. Спонтанная ЛХЛ и ЛЦХЛ в нейтрофилах больных РМЖ до и после ПХТ по сравнению с аналогичными показателями доноров.** 1 — ЛХЛ; 2 — ЛЦХЛ; 3 — доноры. \*  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующими параметрами в исходной точке; \*\*  $p < 0,05$  по сравнению с аналогичными показателями доноров.

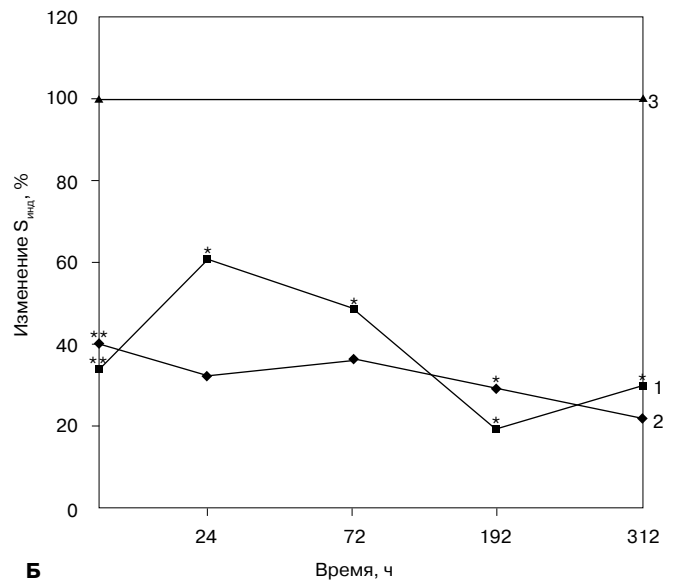
А. Изменение  $A_{сп}$ . Б. Изменение  $S_{сп}$ .

тров ЛХЛ и ЛЦХЛ относительно нормы ( $p < 0,05$ ) (рис. 2):  $A_{инд}$  ЛХЛ и ЛЦХЛ — на 64 и 48%,  $S_{инд}$  ЛХЛ и ЛЦХЛ — на 65 и 60% соответственно.

Через 24 ч после завершения курса ПХТ наблюдалось достоверное увеличение индуцированной ЛХЛ относительно исходной (см. рис. 2):  $A_{инд}$  — в 2,25 раза,  $S_{инд}$  — в 1,7 раза. В то же время  $A_{инд}$  ЛЦХЛ достоверно уменьшалась в 2 раза по сравнению с исходной, а для  $S_{инд}$  ЛЦХЛ отмечалась тенденция к уменьшению. Через 72 ч  $A_{инд}$  и



А



Б

**Рисунок 2. ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции ФМЛП нейтрофилов больных РМЖ до и после ПХТ по сравнению с аналогичными показателями доноров.** 1 — ЛХЛ; 2 — ЛЦХЛ; 3 — доноры. \*  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующими параметрами в исходной точке; \*\*  $p < 0,05$  по сравнению с аналогичными показателями доноров.

А. Изменение  $A_{инд}$ . Б. Изменение  $S_{инд}$ .

$S_{инд}$  ЛХЛ превышали исходные в 1,6 и 1,8 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). На 8-е сутки после окончания лечения  $A_{инд}$  и  $S_{инд}$  ЛХЛ достоверно снизились в 2 и 1,3 раза соответственно, а ЛЦХЛ — в 1,5 и 5,8 раза по сравнению с исходными. На 13-е сутки  $A_{инд}$  и  $S_{инд}$  ЛХЛ и ЛЦХЛ оставались ниже исходных. Полученные нами данные частично согласуются с результатами исследования [8], в котором показано, что при проведении курса ПХТ по схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, предни-

золон) для лечения В-клеточных лимфом образование АФК нейтрофилами достоверно снижалось на 2-е сутки после окончания терапии при стимуляции гранулоцитов ФМЛП, тогда как при лечении по схеме ДехаВЕАМ (дексаметазон, кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) генерация АФК не изменялась [18].

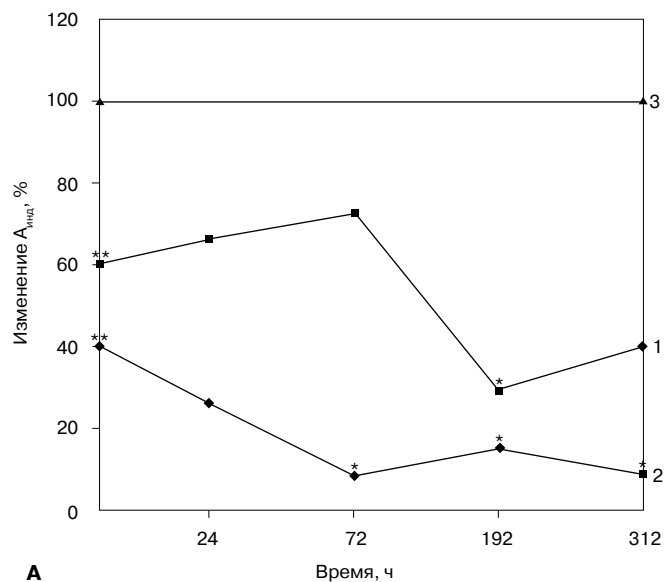
Таким образом, доказаны 2 эффекта ПХТ: один наблюдался в первые 3 дня после окончания ПХТ и проявлялся увеличением МПО-зависимого и уменьшением НАДФН-зависимого образования АФК. Другой эффект наблюдался на 8-е и 13-е сутки после окончания ПХТ и проявлялся токсическим действием химиопрепаратов на генерацию АФК нейтрофилами больных. Уменьшение МПО- и НАДФН-зависимого образования АФК в ответ на ФМЛП на 8-е и 13-е сутки после окончания ПХТ можно объяснить, в частности, уменьшением экспрессии рецепторов к ФМЛП на цитоплазматической мембране нейтрофилов, вследствие чего в них не генерируется адекватный ответ на стимуляцию ФМЛП. Таким образом, уменьшение экспрессии рецепторов к ФМЛП после окончания ПХТ может приводить к значительному снижению МПО- и НАДФН-зависимой микробицидности нейтрофилов больных.

#### Образование АФК нейтрофилами после стимуляции РМА

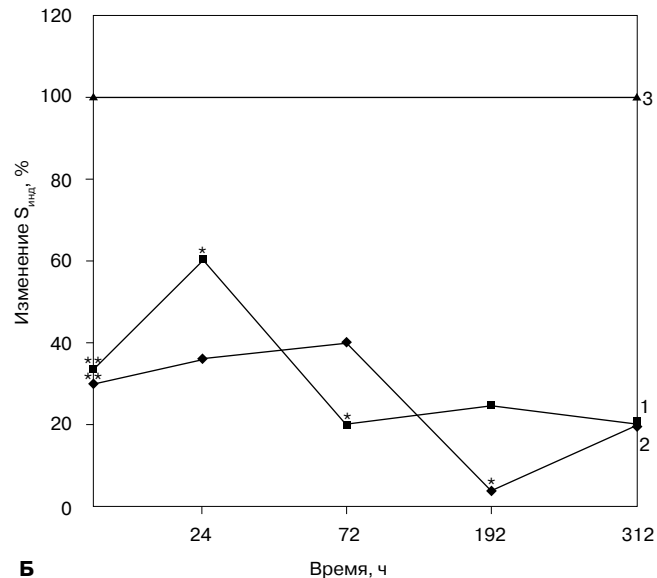
Для оценки состояния сигнальных путей нейтрофилов, связанных с участием протеинкиназы С в регуляции активности НАДФН-оксидазы, нейтрофилы примировали прямым активатором протеинкиназы С РМА. Анализ полученных данных показал, что до начала ПХТ  $A_{\text{инд}}$  и  $S_{\text{инд}}$  ЛХЛ были достоверно ниже, чем у доноров, на 40 и 67% соответственно (рис. 3);  $A_{\text{инд}}$  и  $S_{\text{инд}}$  ЛЦХЛ также были снижены по сравнению с нормой на 64 и 63% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Таким образом, до начала терапии МПО- и НАДФН-зависимое образование АФК в нейтрофилах, стимулированных РМА, было снижено в основном за счет уменьшения генерации супероксид-радикала.

Через 24 и 72 ч после ПХТ выявлялась тенденция к увеличению  $A_{\text{инд}}$  и  $S_{\text{инд}}$  ЛХЛ (см. рис. 3). Суммарная генерация  $\cdot O_2^-$  достоверно увеличилась на первые сутки по сравнению с исходной в 1,6 раза, а для одномоментного образования  $\cdot O_2^-$  отмечалась тенденция к уменьшению (см. рис. 3А). На 3-и сутки  $A_{\text{инд}}$  и  $S_{\text{инд}}$  ЛЦХЛ достоверно снижались в 1,8 и 4 раза, а на 8-е сутки — в 2,5 ( $p < 0,05$ ) и 1,5 ( $p > 0,05$ ) раза соответственно. Полученные нами данные частично согласуются с результатами исследования [18], в котором показано, что после окончания ПХТ в режиме ДехаВЕАМ уменьшается генерация АФК нейтрофилами больных, стимулированными РМА.

Через 192 ч после завершения курса терапии  $A_{\text{инд}}$  и  $S_{\text{инд}}$  ЛХЛ достоверно уменьшились по сравнению с исходными в 6,6 и 2,2 раза соответственно (см. рис. 3). Следует отметить, что на 13-е сутки показатели индуцированной



А



Б

**Рисунок 3.** ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции РМА нейтрофилов больных РМЖ до и после ПХТ по сравнению с аналогичными показателями доноров. 1 — ЛХЛ; 2 — ЛЦХЛ; 3 — доноры. \*  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующими параметрами в исходной точке; \*\*  $p < 0,05$  по сравнению с аналогичными показателями доноров.

А. Изменение  $A_{\text{инд}}$ . Б. Изменение  $S_{\text{инд}}$ .

ЛХЛ достоверно не отличались от исходных, тогда как амплитуда ЛЦХЛ была ниже в 3 раза ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что после окончания цитостатической терапии вначале начинает уменьшаться НАДФН-зависимое образование АФК, в то время как МПО-зависимое образование АФК достоверно уменьшается только на 8-е сутки после окончания ПХТ. Вероятно, в первые сутки после окончания ПХТ происходит компенсаторное увеличение

генерации АФК, отличных от супероксид-радикала, но на 8-е сутки компенсаторные возможности нейтрофилов больных истощаются, и наблюдается уменьшение образования всех активных форм кислорода.

### Образование АФК нейтрофилами, стимулированными ОЗ

Для изучения КЗАА нейтрофилов, связанной с фагоцитозом, клетки активировали ОЗ, полученным из стенок дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Анализ экспериментальных данных позволил выявить, что до начала ПХТ при стимуляции нейтрофилов ОЗ  $A_{инд}$  и  $S_{инд}$  ЛХЛ были достоверно снижены по сравнению с таковыми у доноров на 34 и 55% соответственно (рис. 4). Полученные данные согласуются с результатами исследования [6], в котором показано, что у больных РМЖ IV стадии при стимуляции нейтрофилов ОЗ  $A_{инд}$  и  $S_{инд}$  ЛХЛ были ниже нормы.

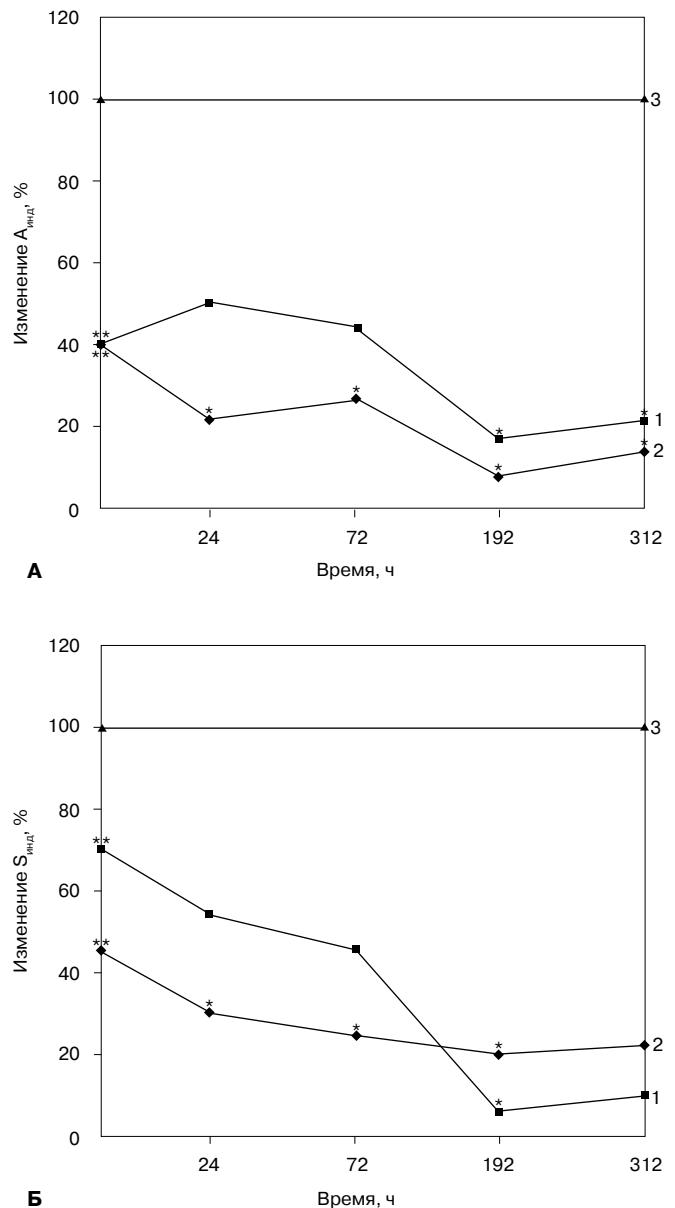
Показатели хемилюминесценции для одномоментного и суммарного образования  $\cdot O_2^-$  были ниже нормы на 58 и 54% ( $p < 0,05$ ) соответственно, что свидетельствовало о снижении МПО- и НАДФН-зависимой антимикробной активности нейтрофилов пациентов до начала очередного курса ПХТ.

Через 24 и 72 ч после окончания ПХТ значимые изменения  $A_{инд}$  ЛХЛ отсутствовали, а для  $S_{инд}$  ЛХЛ (см. рис. 4) отмечалась тенденция к их уменьшению. В то же время одномоментное и суммарное образование  $\cdot O_2^-$  через 24 ч снижалось по сравнению с исходными в 2,5 и 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. На 3-и сутки эти показатели были также достоверно ниже исходных (см. рис. 4).

Достоверное уменьшение всех показателей ЛХЛ и ЛЦХЛ наблюдалось на 8-е сутки после окончания ПХТ (см. рис. 4). Максимальная амплитуда ЛХЛ и ЛЦХЛ снижалась по сравнению с исходной в 3 и 7 раз, а светосума — в 11 и 2,4 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. Таким образом, через 192 ч после окончания курса терапии МПО- и НАДФН-зависимая антимикробная активность нейтрофилов больных уменьшалась. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования [17], в котором отмечалось, что на 2-е сутки после окончания ПХТ по схемам СНОР и Dexametason у больных В-клеточными лимфомами уменьшалось образование АФК нейтрофилами, стимулированными *Escherichia coli*, по сравнению с нормой.

На 13-е сутки отмечалась тенденция к восстановлению способности нейтрофилами пациентов образовывать АФК, но одномоментная генерация АФК по данным ЛХЛ и ЛЦХЛ оставались достоверно ниже аналогичных показателей до ПХТ в 2,3 и 3,2 раза соответственно (см. рис. 4А).

Следует отметить, что у всех пациентов до ПХТ абсолютное число лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови не отличалось от нормы. Через 24 и 72 ч после окончания ПХТ абсолютное число нейтрофилов в крови также заметно не отличалось от нормы, тогда как МПО- и



**Рисунок 4. ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции ОЗ нейтрофилов больных РМЖ до и после ПХТ по сравнению с аналогичными показателями доноров. 1 — ЛХЛ; 2 — ЛЦХЛ; 3 — доноры. \*  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующими параметрами в исходной точке; \*\*  $p < 0,05$  по сравнению с аналогичными показателями доноров.**

**А.** Изменение  $A_{инд}$ . **Б.** Изменение  $S_{инд}$ .

НАДФН-зависимая активность покоящихся и активированных нейтрофилов начинала изменяться уже через 24 ч после окончания ПХТ. На 8-е сутки уровень абсолютного числа лейкоцитов максимально снижался по сравнению с исходным до  $1,062 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ), а сегментоядерных нейтрофилов — до 23% ( $p < 0,05$ ). Эти данные коррелировали с уменьшением на 8-е сутки после окончания ПХТ активности как покоящихся, так и стимулированных активаторами (РМА, ФМЛП, ОЗ) нейтрофилов больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя результаты проведенного исследования, необходимо подчеркнуть, что максимальное снижение абсолютного числа и КЗАА нейтрофилов больных РМЖ отмечалось на 8-е сутки после завершения курса ПХТ, а через 13 сут продукция АФК нейтрофилами все еще оставалась заметно ниже исходной. Таким образом, наряду с уменьшением абсолютного числа нейтрофилов заметное снижение МПО- и НАДФН-зависимой генерации АФК нейтрофилами и медленное ее восстановление у пациентов после окончания курса ПХТ свидетельствуют об опасности возникновения инфекционных осложнений в указанный период [10; 13; 16]. В этой связи индивидуальный мониторинг реактивности нейтрофилов у больных РМЖ в процессе ПХТ позволит своевременно выявлять нарушения их антимикробной активности и проводить индивидуальную коррекцию МПО- и НАДФН-зависимой активности нейтрофилов с помощью рекомбинантных миелоцитокинов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушин И. И., Бухарин О. В. Нейтрофилы и гомеостаз. — Екатеринбург: УрО РАН, 2001. — 278 с.
2. Allen R. C. Phagocytic leukocyte oxygenation activities and chemiluminescence: a kinetic approach to analysis // *Meth. Enzym.* — 1984. — Vol. 133. — P. 449—493.
3. Babior B. M. NADPH oxidase: an update // *Blood.* — 1999. — Vol. 93, N 5. — P. 1464—1476.
4. Bohlius J., Reiser M., Schwarzer G. et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — CD003189.
5. Cao D. X., Qiao B., Ge Z. Q. et al. Comparison of burst of reactive oxygen species and activation of caspase-3 in apoptosis of K562 and HL-60 cells induced by docetaxel // *Cancer Lett.* — 2004. — Vol. 214, N 1. — P. 103—113.
6. Chasseing N. A., Baranao R. I., Fernandez O. et al. Chemiluminescence production by neutrophils and immune complex levels in cancer patients // *Cancer Investigation.* — 1993. — Vol. 11, N 5. — P. 517—522.
7. Clark R. A. Activation of the neutrophil respiratory burst oxidase // *J. Inf. Dis.* — 1999. — Vol. 179, Suppl. 2. — P. 309—317.

8. Garelli S., Valbonesi M., Schieppati G. et al. Defective function of granulocytes in patients with cancer // *Tumori.* — 1981. — Vol. 67, N 5. — P. 415—423.
9. Hara N., Ichinose Y., Motohiro A. et al. Influence of chemotherapeutic agents on superoxide anion production by human polymorphonuclear leukocytes // *Cancer.* — 1990. — Vol. 66, N 4. — P. 684—688.
10. Kuritzkes D. R. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and bacterial infection in patients with human immunodeficiency virus disease: the role of granulocyte colony-stimulating factor // *Clin. Inf. Dis.* — 2000. — Vol. 30, N 2. — P. 256—260.
11. Lyman G. H., Kuderer N. M. Filgrastim in patients with neutropenia. Potential effects on quality of life // *Drugs.* — 2002. — Vol. 62. — P. 65—78.
12. Lyman G. H., Kuderer N. M., Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis // *Am. J. Med.* — 2002. — Vol. 112. — P. 406—411.
13. Nielson C. P., Brenner D., Olson R. D. Doxorubicin and doxorubicinol-induced alterations in human polymorphonuclear leukocyte oxygen metabolite generation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1986. — Vol. 238, N 1. — P. 19—25.
14. Padilla G., Ropka M. Quality of life and chemotherapy-induced neutropenia // *Cancer Nurs.* — 2005. — Vol. 28. — P. 167—171.
15. Rodriguez-Adrian L. J., Graziutti M. L., Rex J. H. et al. The potential role of cytokine therapy for fungal infections in patients with cancer: is recovery from neutropenia all that is needed? // *Clin. Inf. Dis.* — 1998. — Vol. 26. — P. 1270—1278.
16. Timmer-Bonte J., Biesma J., Smit J. et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN) by antibiotics (AB) versus antibiotics plus granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in small cell lung cancer (SCLC): a randomized phase III study // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 14S.
17. Varbiro G., Veres B., Gallyas F. Jr. et al. Direct effect of Taxol on free radical formation and mitochondrial permeability transition // *Free Radic. Biol. Med.* — 2001. — Vol. 31, N 4. — P. 548—558.
18. Volk J., Kleine H.-D., Buthmann U. et al. Oxidative burst measurement in patients treated with cytostatics: influence of G-CSF and role as a prognostic factor // *Ann. Hematol.* — 2000. — Vol. 79. — P. 187—197.
19. Yoshida M., Yanagisawa R., Ishida Y. et al. Influence of cytotoxic chemotherapy on superoxide production by neutrophils in cancer patients // *Kansenshogaku Zasshi.* — 1993. — Vol. 67, N 1. — P. 30—35.
20. Wittman B., Horan J. T., Lyman G. H. Prophylactic colony-stimulating factors pediatric patients receiving myelosuppressive chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Blood.* — 2004. — Vol. 104. — P. 11.

Поступила 15.02.2007

Z. N. Nikiforova<sup>1</sup>, G. V. Varlan<sup>2</sup>, V. E. Shevchenko<sup>3</sup>, N. V. Dmitrieva<sup>1</sup>  
**CHEMOTHERAPY EFFECT ON NEUTROPHIL OXYGEN-DEPENDENT  
ANTIMICROBAL ACTIVITY IN BREAST CANCER PATIENTS**

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

<sup>2</sup> *City Clinical Hospital No.33, Moscow*

<sup>3</sup> *Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow*

Neutrophil oxygen-dependent antimicrobial activity was studied in 8 patients with stage IV breast cancer prior to chemotherapy (docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> alone or doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>) and after chemotherapy completion and compared with that in 100 healthy donors. Chemiluminescence was used to detect production of oxygen active forms by neutrophils in patients before (h 0) and at 24, 72, 192 and 312 h after polychemotherapy completion. Myeloperoxidase- and NADPN-dependent production of oxygen active forms by nonstimulated neutrophils was decreased before chemotherapy as compared to the control. Anticancer drug myelotoxicity was detected at 72 h and thereafter to result on days 3, 8, 13 in decrease in NADPN-dependent and on days 8 and 13 in myeloperoxidase-dependent production of oxygen active forms. Absolute neutrophil count and neutrophil oxygen-dependent antimicrobial activity in breast cancer patients reached nadir on day 8 after anticancer therapy completion and production of oxygen active forms by neutrophils remained markedly lower than at baseline on day 13 which indicated the risk of infectious complications during this period.

**Key words:** breast cancer, neutrophils, antimicrobial activity, chemiluminescence, oxygen active forms.

---

Т. Т. Тагиева

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Цель исследования заключалась в оценке факторов риска развития пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез у больных узловой мастопатией. В исследование включены 200 больных с непролиферативной формой узловой мастопатии, которые ежегодно в течение 5 лет проходили клинико-инструментальное обследование, включавшее пункционную биопсию узловых образований. По результатам цитологических исследований пункционного материала у 24 (12%) больных выявлен переход непролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную. Показано, что больные генитальным эндометриозом и/или миомой матки входят в группу высокого риска развития пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез. Отягощенная по онкологическим заболеваниям наследственность, наличие 2 и более узловых образований в молочной железе диаметром более 1 см, возраст старше 40 лет и нарушения менструального цикла повышают риск развития пролиферативной формы узловой мастопатии в 40—86 раз, а гипопрогестеронемия, гиперэстрогемия, миома матки, ранние менархе (до 12 лет), поздняя первая беременность, курение, многочисленные аборт (более 3), травма молочной железы, стресс — в 3,3—15 раз.

**Ключевые слова:** пролиферативная узловая мастопатия, факторы риска.

Мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь молочных желез) является самым распространенным доброкачественным заболеванием молочных желез, ее частота в популяции составляет 20—60%. Согласно результатам многочисленных исследований [7; 9; 10; 13; 16; 18], в основе заболевания лежат нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, в частности дисбаланс между эстрогенами и прогестероном. Дефицит прогестерона независимо от его этиологии способствует пролиферации эпителиального и соединительнотканного компонентов молочных желез. Прогестерондефицитные состояния и нарушения функции яичников сопровождаются абсолютной или относительной гиперэстрогемией — основой различных гиперэстрогенных заболеваний половых органов, в том числе молочных желез. По данным литературы [2; 9; 16; 19], эстрогены вызывают пролиферацию эпителия альвеол, протоков и соединительной ткани молочных желез, усиливают активность фибробластов. Они способны напрямую стимулировать пролиферативные процессы и в то же время воздействовать опосредованно путем экспрессии полипептидных факторов роста, которые ауто- и паракринно влияют на эпителий молочных желез [9]. Возможен и еще один механизм стимуляции пролиферативных процессов: эстрогены блокируют действие ингибиторов факторов роста [15]. Известно, что эстрадиол стимулирует дифференцировку и развитие эпителия протоков молочной железы, усили-

вает синтез ДНК и митотическую активность эпителия, а в более высоких концентрациях индуцирует формирование ацинусов, стимулирует васкуляризацию и влияет на степень гидратации соединительной ткани [9].

В настоящее время среди специалистов нет единой точки зрения на факторы риска развития фиброно-кистозной болезни молочных желез. Несомненно лишь то, что в основе заболевания лежит дисбаланс между эстрогенами и прогестероном. На клеточно-специфическом уровне он оказывает стимулирующее или ингибирующее воздействие на ткани молочных желез [6]. Остальные причинные факторы находятся в сложной взаимосвязи и образуют общий неблагоприятный фон для развития фиброно-кистозной болезни. Проллиферативные формы узловой мастопатии практически не изучены.

Цель настоящего исследования состояла в оценке факторов риска развития пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез у больных репродуктивного возраста, страдающих узловой мастопатией.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 200 больных в возрасте от 30 до 45 лет с непролиферативной формой узловой мастопатии. Размеры узловых образований ни у кого из больных не превышали 2 см.

Каждые 12 мес в течение 5 лет пациентки проходили полное клинико-инструментальное обследование, включавшее клинический осмотр молочных желез, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование молоч-

ных желез и органов малого таза, рентгеномаммографию (у женщин старше 35 лет), дуктографию (по показаниям), пункционную биопсию узловых образований молочных желез с цитологическим исследованием пункционного материала.

Из 200 больных непролиферативной узловой мастопатией у 50 гинекологические заболевания отсутствовали, у 27 был внутренний эндометриоз, у 55 — миома матки (размеры матки не более таковых при 7—8 нед беременности), у 68 — миома матки (размеры матки не более таковых при 7—8 нед беременности) в сочетании с внутренним эндометриозом.

Для выявления факторов риска перехода непролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную мы использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ. Затем с помощью метода логистической регрессии оценили, во сколько раз каждый из значимых факторов риска способен увеличить вероятность развития пролиферативных изменений в молочных железах больных узловой мастопатией. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета статистических программ «Statistica 5.11».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Во время 5-летнего динамического наблюдения всем больным ежегодно проводили пункционную биопсию узловых диспластических образований молочных желез с последующим цитологическим исследованием пункционного материала. По результатам биопсии в различные сроки наблюдения у 24 (12%) из 200 пациенток выявлен переход непролиферативной узловой формы мастопатии в пролиферативную. В последующем все эти больные получили хирургическое лечение.

Пролиферация отмечена у 2 (4%) из 50 женщин без гинекологической патологии и у 12 (14,67%) из 150 больных внутренним эндометриозом и/или миомой матки. Различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ). Частота пролиферации в зависимости от вида гинекологической патологии представлена в табл. 1.

Для выявления факторов риска перехода непролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную мы провели одно- и многофакторный регрессионный анализ. Далее с помощью метода логистической регрессии оценили, во сколько раз каждый из значимых факторов риска способен увеличить вероятность развития пролиферативных изменений в молочных железах больных узловой мастопатией.

При однофакторном анализе проанализированы 34 фактора, включающих возраст больных узловой мастопатией; отягощенную по злокачественным новообразованиям наследственность; данные акушерско-гинекологического анамнеза (состояние менструального цикла, беременность, роды, аборт, лактация); наличие других заболеваний молочных желез (травма, мастит), гинекологической и соматической патологии, сопутствующей узловой мастопатии; наличие вредных привычек и стрессовых ситуаций; данные о локализации, количестве и размерах узловых диспластических образований в молочных железах и состоянии ткани молочных желез; результаты исследования гормонального фона (эстрогены, прогестерон, пролактин). Значимые прогностические факторы риска развития пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез у больных репродуктивного возраста, страдающих узловой мастопатией, приведены в табл. 2.

Результаты однофакторного анализа показали, что значимыми факторами риска перехода непролиферативной узловой мастопатии в пролиферативную являются наличие злокачественных новообразований в семейном анамнезе, нарушения менструального цикла, наличие 2 узловых образований и более в молочных железах, узловые образования диаметром более 1 см, длительность узловой мастопатии, возраст более 40 лет, наличие сочетанной гинекологической патологии, в частности миомы матки и генитального эндометриоза, гипопрогестеронемия, гиперэстрогемия, раннее менархе, отсутствие беременностей, поздняя первая беременность, прерывание первой беременности, первые роды после

Таблица 1

**Частота развития пролиферативной формы узловой мастопатии в зависимости от вида гинекологической патологии у обследованных женщин**

Гинекологическая патология	Женщины без гинекологической патологии (n = 50)		Больные внутренним эндометриозом и/или миомой матки (n = 150)		Всего (n = 200)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нет	2	4	—	—	2	1
Миома матки	—	—	8	5,33	8	4
Внутренний эндометриоз	—	—	3	2,0	3	1,5
Миома + эндометриоз	—	—	11	7,37	11	5,5

Таблица 2

**Значимые прогностические факторы риска перехода не-пролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную**

Прогностические факторы	p
Отягощенная наследственность (наличие злокачественных новообразований в семье)	0,000001
Нарушения менструального цикла	0,00002
Два узловых образования и более в молочной железе	0,000035
Размеры узлового образования в молочной железе более 1 см	0,00004
Возраст старше 40 лет	0,0001
Сочетанная гинекологическая патология (гени-тальный эндометриоз и миома матки)	0,0004
Гипопрогестеронемия	0,0005
Гиперэстрогенемия	0,0006
Миома матки	0,002
Раннее менархе (до 12 лет)	0,0019
Стресс	0,0017
Поздняя первая беременность	0,0014
Курение	0,0011
Аборты (более 3)	0,001
Травма молочной железы	0,001
Прерывание первой беременности	0,01
Отсутствие беременностей	0,01
Первые роды в возрасте старше 30—35 лет	0,027
Гипотиреоз	0,03
Отсутствие послеродовой лактации	0,03
Ожирение	0,04
Длительность узловой мастопатии	0,04

30—35 лет, многочисленные аборты, отсутствие послеродовой лактации, травма молочной железы, стресс, курение, гипотиреоз, ожирение.

При многофакторном анализе проанализированы 22 фактора, уровень значимости которых при однофакторном анализе превышал 0,05. В результате многофакторного анализа выделены 14 значимых факторов риска

перехода непролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную. С помощью метода логистической регрессии определено, во сколько раз каждый из значимых факторов риска способен увеличить вероятность развития пролиферации в молочных железах больных узловой мастопатией. Результаты логистической регрессии представлены в табл. 3 в порядке уменьшения коэффициента вероятности развития (относительного риска) пролиферативных изменений.

Как видно из данной таблицы, наличие злокачественных новообразований в семейном анамнезе повышает риск развития пролиферативной узловой мастопатии в 86 раз, нарушения менструального цикла — в 53,5 раза, наличие 2 узловых образований и более в молочных железах — в 48,2 раза, наличие узловых образований диаметром более 1 см — в 44,2 раза, возраст более 40 лет — в 40 раз. Следует обратить внимание, что наличие миомы матки повышает риск пролиферативных нарушений в 14,4 раза, в то время как наличие изолированного внутреннего эндометриоза не является значимым фактором

Таблица 3

**Относительный риск перехода непролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную**

Фактор риска	Относительный риск развития пролиферативных изменений
Отягощенная наследственность (наличие злокачественных новообразований в семье)	86
Нарушения менструального цикла	53,5
Два узловых образования и более в молочной железе	48,2
Размеры узлового образования в молочной железе, превышающие 1 см	44,2
Возраст старше 40 лет	40
Гипопрогестеронемия	14,9
Гиперэстрогенемия	14,4
Миома матки	14,4
Раннее менархе (до 12 лет)	11,8
Поздняя первая беременность	10,4
Курение	10,3
Многочисленные аборты (более 3)	10,3
Травма молочной железы	8,9
Стресс	3,3

риска. Другими факторами, увеличивающими вероятность развития пролиферативных изменений в молочных железах у пациенток с узловой формой мастопатии в 3,3—14,9 раза, являются гипопрогестеронемия, гиперэстрогения, миома матки, раннее менархе (до 12 лет), поздняя первая беременность, курение, многочисленные аборт (более 3), травма молочной железы и стресс.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в литературе обсуждается много факторов риска развития мастопатии, однако единой трактовки их значимости пока нет.

В. П. Сметник и Л. Г. Тумилович [16] отмечают, что мастопатия часто встречается при гиперэстрогении: дисфункциональных маточных кровотечениях, ановуляторном бесплодии, миоме матки, эндометриозе, фолликулярных кистах. При этом важную роль играет не уровень гормонов в плазме, а состояние рецепторов половых стероидов в ткани молочной железы. Прямой корреляции между содержанием половых стероидов в сыворотке крови, состоянием эндометрия и молочных желез у женщин репродуктивного возраста не отмечено. Поэтому остается неясным, почему в ряде случаев диспластические процессы распространяются не на всю молочную железу, а только на ее отдельные участки. Возможно, это связано с дефицитом гестагенов и чувствительностью рецепторов к эстрадиолу и прогестерону. Учитывая, что дисгормональные процессы начинают формироваться на фоне сохраненного менструального цикла и репродуктивной функции, можно предположить, что решающую роль в развитии начальной мастопатии играет не уровень гормонов в плазме, а состояние локальных рецепторов половых стероидов в ткани молочной железы. Возможно, именно активность рецепторного аппарата определяет развитие патологического процесса. Дисбаланс гормонов способствует морфофункциональной перестройке молочных желез, и у одних женщин этот процесс не выходит за рамки физиологической нормы, а у других в условиях активации рецепторного аппарата молочных желез формируются патологические изменения [9].

По данным литературы, патологические изменения в молочных железах распространены у женщин с эндометриозом (76%). При ретроцервикальной форме эндометриоза они встречаются у 92,3% женщин, при эндометриозных кистах яичников — у 88,9%, при аденомиозе — у 82,3%. Частота развития узловых форм мастопатии у таких женщин колеблется от 29,6 до 38,5% [17]. М. С. Габуня и соавт. [4] выявили мастопатию у 87,4% больных эндометриозом и у 86% больных с миомой матки. Диффузная форма фиброзно-кистозной болезни диагностирована соответственно у 72 и 66% женщин, узловая форма — у 17 и 18%.

Н. П. Лапочкина [7] обнаружила прямую корреляцию между мастопатией и такими гинекологическими заболеваниями, как миома матки, эндометриоз и гипер-

плазия эндометрия. Их распространенность у женщин с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез превышает 90%. По мнению Л. М. Бурдиной [1], гиперпластические заболевания являются единым генерализованным процессом в репродуктивной системе.

Результаты проведенного нами исследования подтверждают данные литературы. Кроме того, мы показали, что больные узловой мастопатией, страдающие генитальным эндометриозом и/или миомой матки, входят в группу высокого риска развития пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез. По нашим данным, частота пролиферации у таких женщин составляет 14,7%, в то время как у больных узловой мастопатией без аналогичной гинекологической патологии — только 4%.

В настоящее время прослежена тенденция к росту заболеваемости молочных желез в зависимости от возраста женщин и длительности гинекологической патологии, особенно миомы матки [14], при этом с увеличением периода постменопаузы возрастает риск развития рака молочной железы. Согласно результатам проведенного нами исследования, у больных узловой мастопатией старше 40 лет риск развития пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез в 40 раз выше по сравнению с более молодыми женщинами.

По данным литературы, значимыми факторами риска развития фиброзно-кистозной болезни молочных желез в настоящее время считают отягощенную наследственность по материнской линии; наличие нейроэндокринных заболеваний, особенно патологии щитовидной железы и ожирения; возраст старше 40 лет; искусственное прерывание беременности; длительный эмоциональный стресс; позднюю первую беременность; отсутствие лактации, кратковременную или, наоборот, длительную лактацию; поздний возраст первых родов; раннее менархе [1; 5; 7; 9]. Полученные нами данные во многом аналогичны. Мы оценили, во сколько раз каждый из значимых факторов риска способен увеличить вероятность развития пролиферации в молочных железах больных узловой мастопатией, и показали, что отягощенная по злокачественным опухолям наследственность повышает риск развития пролиферативной формы узловой мастопатии в 86 раз, нарушения менструального цикла — в 53 раза, возраст больных более 40 лет — в 40 раз. По нашим данным, наличие 2 узловых образований и более в молочных железах повышает риск пролиферации в 48 раз, наличие узловых образований размерами более 1 см — в 44 раза, гипопрогестеронемия, гиперэстрогения, миома матки, раннее менархе, поздняя первая беременность, курение, травма молочной железы и эмоциональный стресс — в 3,3—15 раз.

Неоспоримым фактором риска развития фиброзно-кистозной болезни считается аборт. Он не только травмирует матку, но и вызывает различные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, преры-

вают физиологические пролиферативные процессы в молочных железах [5; 7; 20]. В результате гиперплазированной железистой ткани подвергается обратному развитию, частично замещается жировой и соединительной тканью, васкуляризация и гидрофильность железистой ткани уменьшаются. Все это способствует формированию диффузных или узловых изменений в молочных железах [1]. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что многочисленные абортыв увеличивают риск развития пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез в 10 раз.

По мнению ряда исследователей [3; 8; 12], на развитие заболеваний молочных желез влияет характер послеродовой лактации. Отказ от кормления грудью, лактация менее 3 мес, а также кормление ребенка грудью более года могут стать причиной мастопатии. Осложнения лактационного периода также негативно отражаются на состоянии молочных желез [3]. Что касается рака молочной железы, то мнения исследователей разделились. Некоторые авторы считают длительную лактацию фактором, снижающим риск развития рака [9], другие сообщают о незначимом влиянии этого фактора [9; 11]. В своей работе мы показали, что, по данным однофакторного анализа, на развитие пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез у больных узловой мастопатией влияет отсутствие послеродовой лактации.

Длительный психический стресс и необоснованное чувство страха также являются факторами риска развития фиброзно-кистозной болезни. Они провоцируют дистресс-синдром и связанные с ним нейрогуморальные и нейроэндокринные нарушения, активирующие пролиферативные процессы в гормонозависимых органах, в частности молочных железах [5; 7]. По нашим данным, эмоциональный стресс увеличивает риск перехода непролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную в 3,3 раза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что больные с узловой формой мастопатии, страдающие генитальным эндометриозом и/или миомой матки, входят в группу высокого риска развития пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез. Основными факторами риска развития пролиферативных изменений в молочных железах при узловой форме мастопатии являются отягощенная по онкологическим заболеваниям наследственность, наличие 2 узловых образований и более в молочных железах, размеры которых превышают 1 см, возраст старше 40 лет, нарушения менструального цикла. Эти факторы повышают риск развития пролиферативной формы узловой мастопатии в 40—86 раз. Значимыми факторами риска

развития пролиферативных изменений в молочных железах у больных с узловой формой мастопатии являются гипопрогестеронемия, гиперэстрогемия, миома матки, ранние менархе (до 12 лет), поздняя первая беременность, курение, многочисленные абортыв (более 3), травма молочной железы, стресс. Эти факторы повышают риск развития пролиферативной формы узловой мастопатии в 3,3—15 раз.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдина Л. М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1993.
2. Вихляева Е. М., Фанченко Н. Д., Запорожан В. П. и др. Состояние эстроген-рецепторных систем и клинический эффект криохирургии гиперплазированного эндометрия // Акуш. гин. — 1982. — № 6. — С. 11—15.
3. Волков Н. А. Патология лактации и мастопатия. — Новосибирск, 1996. — 200 с.
4. Габуня М. С. Репродуктивное здоровье женщин и состояние молочных желез: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2001.
5. Габуня М. С., Братик А. В., Олимпиаева С. П. Факторы риска развития доброкачественных заболеваний молочной железы на фоне гинекологических заболеваний // Маммология. — 1998. — № 2. — С. 21—26.
6. Кира Е. Ф., Скрыбин О. Н., Бескровный С. В. Актуальные вопросы при гинекологической эндокринологии // Матер. науч.-практ. конф. ГВКГ им. Н. Н. Бурденко. — М., 1999. — С. 42—47.
7. Лапочкина Н. П. Факторы риска возникновения мастопатии у женщин с гинекологическими заболеваниями: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2006.
8. Мезин В. Я. Сочетанные предопухолевые состояния молочных желез, эндометрия и их коррекция: Дис... канд. мед. наук. — Рязань, 1997.
9. Рак молочной железы / Под ред. Кушлинского Н. Е., Портного С. М., Лактионова К. П. — М.: Изд-во РАМН, 2005. — 480 с.
10. Самойлова Т. А. Современные представления о фиброзно-кистозной мастопатии (обзор литературы) // Акуш. гин. — 1986. — № 2. — С. 13—22.
11. Серов В. Н., Табакман Ю. Ю. Новое в диагностике патологии эндометрия — аспирационная кюретка «Пайпель» // Вестн. акуш. гин. — 1995. — № 4. — С. 35—37.
12. Серов В. Н., Тагиева Т. Т., Прилепская В. Н. Диагностика заболеваний молочных желез // Гинекология. — 1999. — № 1. — С. 6—10.
13. Сигоренко Л. Н. Мастопатия. — 2-е изд. — Л.: Медицина, 1991. — 264 с.
14. Сигорова И. С., Пугубный М. И., Макаров И. О. Ультразвуковая характеристика состояния молочных желез у гинекологических больных // Акуш. гин. — 1995. — № 2. — С. 46—48.
15. Сметник В. П. Половые гормоны и молочная железа // Гинекология. — 2000. — Т. 2, № 5. — С. 133—136.
16. Сметник В. П., Тумилович А. Г. Неоперативная гинекология / Руководство для врачей — М.: МИА, 1998. — 593 с.
17. Хасханова А. Х. Сочетание эндометриоза с дисгормональной гиперплазией молочных желез: Дис... канд. мед. наук. — М., 1996.
18. Черкасов Е. Ю. Оптимизация диагностики дисгормональных дисплазий молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями: Дис... канд. мед. наук. — М., 2006.
19. Широкова Т. А. Особенности функции яичников у больных с дисгормональными гиперплазиями молочных желез различного ядерного поля: Дис... канд. мед. наук. — М., 1970.
20. Barron A., Bermejo L., Castro I. Estrogen receptors and the mammary gland // Rev. Invest. Clin. — 1997. — Vol. 49, N 6. — P. 515—528.

Поступила 17.04.2007

*T. T. Tagiyeva*

**RISK FACTORS OF BREAST LESION DEVELOPMENT**

*Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Center RAMS, Moscow*

The purpose of this study was to analyze risk factors of proliferative disease in breast nodular lesions in patients with nodular mastopathy. The study was performed in 200 patients with nonproliferative nodular mastopathy undergoing regular clinical and instrumental monitoring including puncture biopsy of nodular lesions for 5 years. Cytology of puncture biopsy specimens discovered transformation of nonproliferative nodular mastopathy into proliferative disease in 24 (12%) of patients. Patients with genital endometriosis and/or myoma of the womb are at high risk of proliferative disease in breast nodular lesions. A family history of cancer, 2 or more breast nodular lesions more than 1 cm in size, age above 40 years and irregular menstruation increase the risk of proliferative nodular mastopathy by 40—86-fold and hypoprogesteronemia, hyperestrogenemia, myoma of the womb, early menarche (before 12 years of age), late first pregnancy, smoking, multiple abortions (more than 3), breast trauma, stress increase the risk by 3.3—15-fold.

**Key words:** proliferative nodular mastopathy, risk factors.

---

В. А. Яковлева<sup>1</sup>, А. А. Манькин<sup>2</sup>, Т. А. Коньшева<sup>1</sup>, В. Н. Богатырев<sup>3</sup>  
**РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ  
МАЗКОВ ИЗ ЭКТО-, ЭНДОЦЕРВИКСА И ВЛАГАЛИЩА ПАЦИЕНТОК,  
ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА**

<sup>1</sup> МСЧ № 170, г. Королев, Московская обл.

<sup>2</sup> НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН, Москва

<sup>3</sup> НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

В работе представлены обобщенные результаты цитоморфологических исследований, проведенных за 3,5 года у 191 пациентки, инфицированной вирусом папилломы человека. При выявлении основных и второстепенных цитологических признаков папилломавирусной инфекции учитывали день менструального цикла, место получения материала для цитологического исследования, клинические данные, онкогенность вируса папилломы человека. Выявленная патология сопоставлена с онкогенностью вируса папилломы человека.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, цитологический метод исследования, койлоцитоз.

Цитологический метод исследования известен с начала 50-х гг. XX в. Благодаря своей простоте, скорости выполнения, низкой стоимости он широко распространен и по сей день. На современном этапе цитолог выявляет не только предопухолевые и опухолевые процессы, но и прямые и косвенные признаки различных инфекций.

В настоящее время исследователи проявляют особый интерес к вирусу папилломы человека (ВПЧ) — основной причине рака шейки матки (РШМ), так как, по крайней мере, высокоонкогенные типы ВПЧ в 95% случаев ответственны за возникновение РШМ [1; 2; 7].

Цитологический метод широко применяют как скрининговый при выявлении РШМ, но признаки ВПЧ выявляются только у 15—30% всех инфицированных женщин [3; 4]. В связи с изложенным представляется интересным сопоставление перечисленных факторов и частоты выявления цитоморфологических признаков папилломавирусной инфекции (ПВИ), главным образом койлоцитоза.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

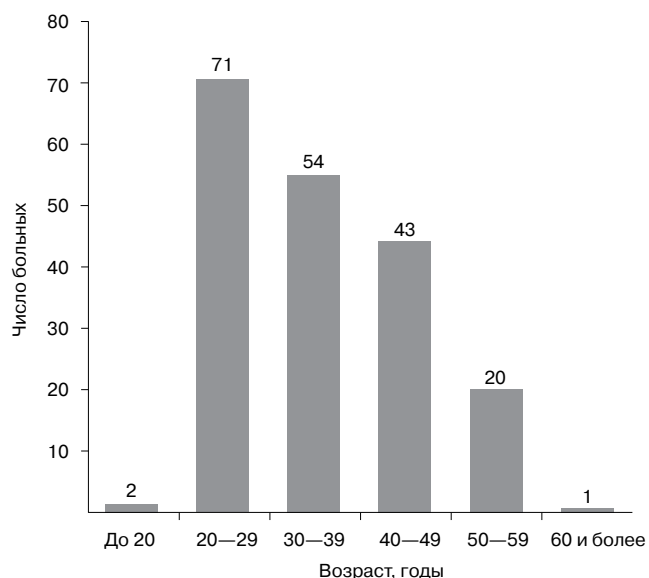
Проведен ретроспективный анализ результатов цитологических исследований, выполненных с января 1998 г. по июнь 2001 г. у инфицированных ВПЧ пациенток (n = 191) в возрасте от 19 лет до 61 года (рис. 1) с различной патологией половых органов.

Мазки для цитологического исследования были получены с поверхности эктоцервикса, влагалища с по-

мощью шпателя, из эндоцервикса — с помощью специальной щеточки. Образцы, взятые с поверхности экзоцервикса, зоны трансформации и цервикального канала, наносили на стекло, затем фиксировали в 95% спирте и окрашивали гематоксилином и эозином по Карацци.

Морфологический анализ препаратов проводили с помощью светового микроскопа «Laboval-4».

В работе использовали методы описательной статистики (Г. Ф. Лакин, 1990), вычисления производили с помощью программы «MS Excel».



**Рисунок 1. Возрастная характеристика пациенток, инфицированных ВПЧ.**

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наибольшее число зараженных ВПЧ отмечено в возрастной группе 20—30 лет (71 человек), что соответствует данным литературы, согласно которым максимальная заболеваемость, обусловленная ВПЧ, отмечается в возрасте моложе 30 лет [8]. Меньше всего было инфицированных ВПЧ в возрастных группах старше 60 лет и моложе 20 лет.

Основными цитоморфологическими признаками ВПЧ являются койлоцитоз и дискератоз, но в ряде случаев отмечались только второстепенные признаки ВПЧ — паракератоз и гиперкератоз, которые могут встречаться при других патологических процессах [5]. Результаты проведенных исследований представлены в табл. 1.

Из 191 пациентки, инфицированных ВПЧ, койлоцитоз в сочетании с другими цитоморфологическими признаками ПВИ отмечался у 65 (34%), а дискератоз без койлоцитоза — у 8 (4%), хотя некоторые авторы отмечают, что дискератоз без койлоцитоза отмечается чаще. Второстепенные признаки ВПЧ — паракератоз и гиперкератоз — в отсутствие койлоцитоза и дискератоза отмечены у 2 (1%) и 11 (6%) пациенток соответственно. У остальных 105 (55%) женщин цитоморфологические признаки ПВИ отсутствовали.

При сопоставлении частоты выявления койлоцитоза у пациенток с низкоонкогенными ( $n = 77$ ) и высокоонкогенными ( $n = 66$ ) типами ВПЧ и расчете коэффициента вариации  $C_v$  (для низкоонкогенных типов 26,0%, для высокоонкогенных типов 30,3%) было выявлено, что признак койлоцитоза в препаратах пациенток с низко- и высокоонкогенными типами ВПЧ данной группы варьирует и выявляется приблизительно одинаково.

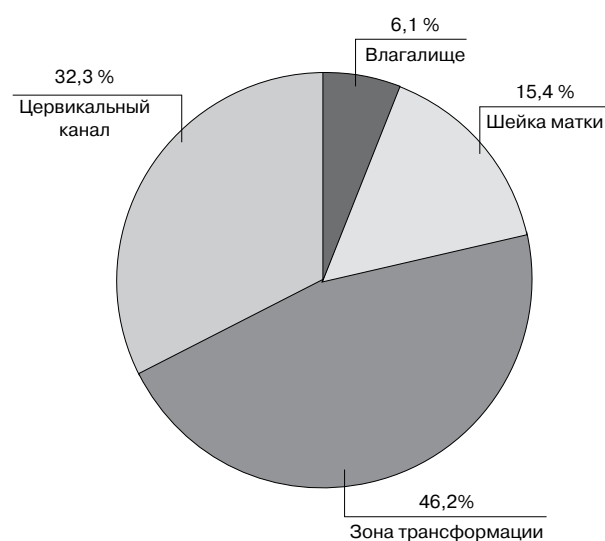
Частота выявления койлоцитоза в зависимости от места получения материала представлена на рис. 2.

При исследовании цитологического материала, как и ожидалось, чаще всего отмечался койлоцитоз в мазках, взятых с зоны трансформации. Это предположение было сделано нами ранее [6], и результаты обобщенных данных еще раз подтвердили его. Место перехода многослойного эпителия в цилиндрический на шейке матки — зона трансформации — считается наиболее уязвимым для ПВИ [2].

Таблица 1

## Результаты сопоставления выявленных цитоморфологических признаков с онкогенностью типов ПВИ

Онкогенность ВПЧ	Число случаев	Койлоцитоз	Дискератоз	Паракератоз	Гиперкератоз	Отсутствие признаков ВПЧ
Низкоонкогенные типы: 6, 11	77	21	2	1	6	47
Высокоонкогенные типы: 16, 18, 31, 33, 35, 39	66	29	2	1	2	32
Нетипированные	48	15	4	-	3	26
Всего <sup>a</sup>	191 (100)	65 (34)	8 (4)	2 (1)	11 (6)	105 (55)

<sup>a</sup> В скобках указаны проценты.Рисунок 2. Частота выявления койлоцитоза в зависимости от места получения материала ( $n = 65$ ).

У обследованных пациенток имелись не только яркие клинические проявления ВПЧ, но и длительно существующие эктопии, полипы, лейкоплакии и другая патология половых органов (табл. 2).

Частота выявления койлоцитоза при различной клинической картине у обследованных пациенток ( $n = 191$ ) колебалась в широких пределах. В 16,67% случаев койлоцитоз выявлялся при лейкоплакии шейки матки в сочетании с эрозией шейки матки. Чаще всего (почти в 55% случаев) койлоциты отмечались при сочетании более 2 перечисленных клинических картин (см. табл. 2). Вероятно, у данных пациенток был более ослабленный иммунитет, что способствовало повышению активности вирусной инфекции, и поэтому мы чаще отмечали в препаратах цитоморфологические признаки ПВИ.

Для того чтобы выяснить, влияет ли день менструального цикла на частоту выявления койлоцитов, произвольно была выбрана группа пациенток, инфицированных ВПЧ ( $n = 61$ ), которую разбили на 3 подгруппы в зависимости от дня менструального цикла (табл. 3). При статистической обработке полученных данных

Таблица 2

**Зависимость клинической картины от частоты выявления койлоцитоза**

Клиническая картина	Число случаев		Койлоцитоз		
	абс.	%	выявлен	не выявлен	выявлен/не выявлен <sup>а</sup>
Острые кондиломы (ОК)	68	35,60	24	44	35,29/64,71
Эктопия шейки матки	31	16,23	7	24	22,58/77,42
Эктопия шейки матки, ОК	19	9,95	8	11	42,11/57,89
Лейкоплакия вульвы, шейки матки	12	6,28%	4	8	33,33/66,67
Лейкоплакия шейки матки, ОК	10	5,24	4	6	40,00/60,00
Лейкоплакия, эктопия шейки матки	6	3,14	1	5	16,67/83,33
Полипоз шеечного канала	13	6,81	3	10	23,08/76,92
Гиперплазия эндометрия	6	3,14	1	5	16,67/83,33
Миома матки, ОК	6	3,14	2	4	33,33/66,67
Сочетание более двух патологий половых органов	20	10,47	11	9	55,00/45,00
Всего	191	100	65	126	34,03/65,97

<sup>а</sup> Данные представлены в виде %/%%.

и сопоставлении их с критической точкой t-критерия Стьюдента оказалось, что результаты во всех 3 подгруппах не превосходят критическую точку для 5% уровня значимости. Поэтому нулевая гипотеза остается в силе, и вопрос о влиянии дня менструального цикла на частоту выявления койлоцитоза остается нерешенным.

В ходе исследования цитологических препаратов была выявлена патология плоского и цилиндрического эпителия различной степени выраженности, при этом патология преобладала в препаратах, полученных у пациенток с высокоонкогенными типами ПВИ (рис. 3).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

При обобщении полученных результатов были сделаны следующие выводы.

1. Частота выявления койлоцитоза для высоко- и низкоонкогенных типов ВПЧ варьирует в сходных пределах.

2. Чаще всего при цитоморфологических исследованиях койлоциты отмечались в материале, полученном с зоны трансформации, что подтверждает сделанное нами ранее предположение.

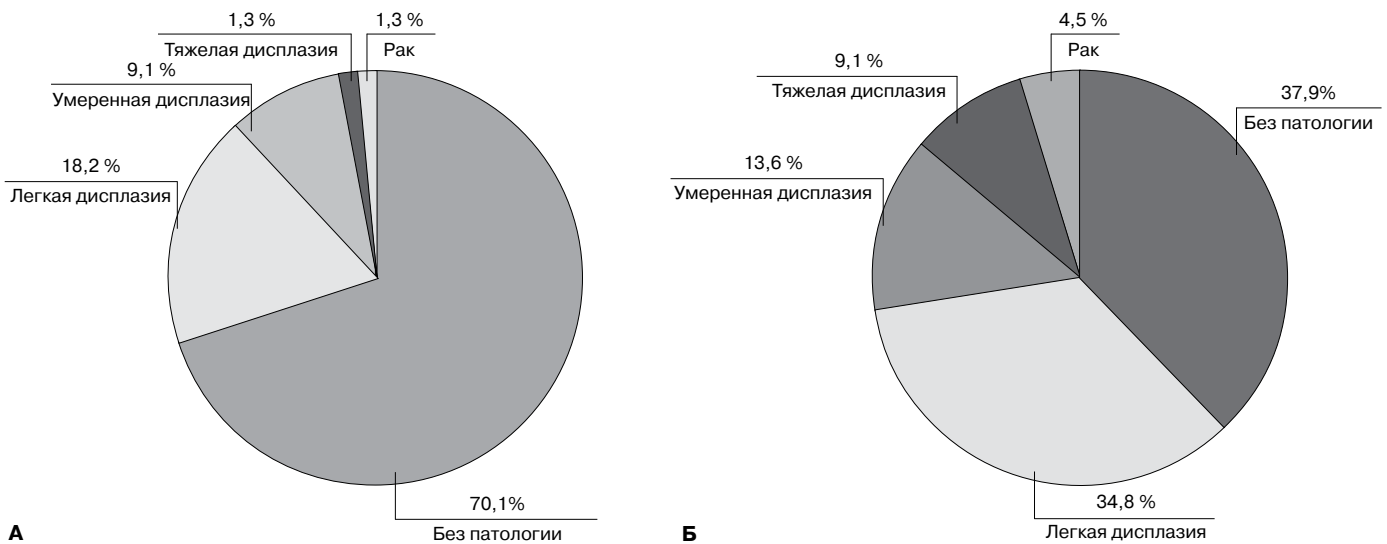
3. Койлоцитоз отмечается чаще у инфицированных ВПЧ пациенток с сочетанной патологией матки.

Таблица 3

**Частота выявления койлоцитоза в зависимости от фазы менструального цикла<sup>а</sup>**

Койлоцитоз	Фаза менструального цикла		
	начало (с 3-го по 8-й день)	середина (с 9-го по 15-й день)	конец (с 16-го по 30-й день)
Не выявлен	13 (76)	10 (77)	24 (77)
Выявлен	4 (24)	3 (23)	7 (23)
Всего	17 (100)	13 (100)	31 (100)

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



**Рисунок 3. Зависимость выявленной цитопатологии от типов ВПЧ. А. Низкоонкогенные типы. Б. Высокоонкогенные типы.**

4. При сопоставлении частоты выявления койлоцитов в цитологических препаратах с менструальным циклом выраженных отличий не отмечено; вероятно, день менструального цикла не влияет на частоту выявления койлоцитов.

5. При цитоморфологических исследованиях была выявлена различной степени патология половых органов; у ВПЧ-инфицированных пациенток с низкоонкогенными типами — в 29,9% случаев (без патологии — 70,1%), у женщин с высокоонкогенными типами — 62,1% случаев (без патологии — 37,7%).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Вингстон Т. Вирус папилломы человека и рак шейки матки. Папилломавирусная инфекция — глобальные вопросы эпидемиологии // Науч.-практ. конф. «Папилломавирусная инфекция шейки матки: диагностика и профилактика — современный взгляд на проблему». Москва, 17 ноября 2005 г. — С. 4.

2. Гуменюк Е. К. Роль вируса папилломы человека в возникновении гинекологической и онкологической патологии // <http://goddom.onego.ru/doc/lec.htm>

3. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. — М.: Дмитрейд График Групп, 2004. — С. 59 — 60.

4. Роговская С. И., Ежова Л. С., Прилепская В. Н. Клинико-морфологические особенности папилломавирусной инфекции гениталий женщин // [http://www.con-med.ru/media/gynecology/04\\_02/57.shtml](http://www.con-med.ru/media/gynecology/04_02/57.shtml)

5. Яковлева В. А., Манькин А. А. Эволюция цитоморфологического метода индикации вируса папилломы человека // Новости клин. цитол. России. — 2005. — Т. 9, №1—2. — С. 41—44.

6. Яковлева В. А. Возможности цитологической диагностики папилломавирусной инфекции // Новости клин. цитол. России. — 1999. — Т. 3, №1—2. — С. 77.

7. Milde Langosch K., Riethdorf S. Naturlicher Verlauf der HPV-Infektion. Nutzen der HPV-Analitik in der Zervixdiagnostik / Park T. W. (ed.). Gynakopathologie. — Hamburg: Universitätskrankenhaus Eppendorf, 1999. — P. 15—24.

8. Richard R. M., Masod S. Papilloma virus // Acta Human Cytol. — 1998. — Vol. 42. — P. 52—58.

Поступила 02.02.2007

V. A. Yakovleva<sup>1</sup>, A. A. Manykin<sup>2</sup>, T. A. Konyshva<sup>1</sup>, V. N. Bogatyrev<sup>3</sup>  
**CYTOMORPHOLOGIC STUDY OF SMEARS FROM ECTO-, ENDOCERVIX AND VAGINA IN HUMAN PAPILLOMA VIRUS-POSITIVE PATIENTS**

<sup>1</sup> Hospital No.170, Korolev, Moscow Region

<sup>2</sup> D. I. Ivanovsky Virusology Research Institute RAMS, Moscow

<sup>3</sup> Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

The paper overviews cytomorphologic findings in 191 human papilloma virus-positive patients for a period of 3.5 years. Top and secondary priority cytological signs of papilloma virus infection were identified with respect to day of menstrual cycle, source of specimens for cytologic study, clinical data, human papilloma virus oncogenic activity. The pathology discovered was analyzed with respect to human papilloma virus oncogenic activity.

**Key words:** human papilloma virus, cytology, koilocytosis.

## ЮБИЛЕЙ

### ПРОФЕССОР Б. К. ПОДДУБНЫЙ

(к 70-летию со дня рождения)

3 сентября 2007 г. исполняется 70 лет Борису Константиновичу Поддубному — основателю эндоскопической службы в Советском Союзе, первому главному эндоскописту Министерства здравоохранения СССР.

Б. К. Поддубный — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии РФ, создатель и на протяжении 30 лет бессменный руководитель отделения эндоскопии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, главный специалист по эндоскопии Медицинского центра Управления делами Президента РФ.

Борис Константинович пришел в Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР в 1964 г. сразу после окончания лечебного факультета I Московского медицинского института им. И. М. Сеченова. Вся трудовая деятельность Бориса Константиновича прошла в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Он начал работать хирургом в торакальном отделении, затем был ассистентом кафедры онкологии Центрального института усовершенствования врачей Министерства здравоохранения СССР.

В этот же период Б. К. Поддубный стал осваивать эндоскопические методы исследования и в 1976 г. создал первое в СССР многопрофильное эндоскопическое отделение, в котором получили свое становление и развитие эндоскопические методы диагностики и лечения патологии органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, грудной и брюшной полостей, малого таза. Благодаря активному участию Бориса Константиновича в отделении с 1980 г. совершенствуются и широко применяются лазерные эндоскопические вмешательства.

С 1976 г. Б. К. Поддубный активно занимается организацией и созданием эндоскопической службы в СССР, активно пропагандирует внедрение эндоскопических методов в клиническую практику и в 1980 г. становится первым главным эндоскопистом Министерства здравоохранения СССР. Отделение, которым руководит



Б. К. Поддубный, оснащенное самой современной техникой, стало базой для подготовки врачей-эндоскопистов из России, республик СССР, а затем и стран СНГ. Здесь прошли усовершенствование более 900 специалистов.

В 1969 г. Б. К. Поддубный защитил кандидатскую диссертацию «Хирургическое лечение солитарных метастатических опухолей легких», а в 1979 г. — докторскую диссертацию «Эндоскопическая семиотика и диагностика опухолевых заболеваний желудка».

Профессор Б. К. Поддубный — автор более 350 научных трудов, 4 монографий и глав в 5 монографиях. Руководя в течение многих лет уникальным эндоскопическим отделением, он создал школу эндоскопистов-онкологов. Под его руководством выполнены 52 кандидатских и 9 докторских диссертаций.

Высокий профессионализм, активная научная и практическая деятельность профессора Б. К. Поддубного сделали его имя широко известным не только в нашей стране, но и за рубежом. Профессор Б. К. Поддубный является членом ученого совета и специализированного ученого совета по защите докторских диссертаций ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, членом редколлегии журналов «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН», «Российский онкологический журнал», «Клиническая эндоскопия», а также журнала японского гастроэнтерологического общества эндоскопистов «Digestive Endoscopy», президентом Российского общества эндоскопистов.

Борис Константинович — внимательный врач, глубоко порядочный, отзывчивый и добрый человек.

В день юбилея сотрудники ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН искренне поздравляют Бориса Константиновича, желают ему крепкого здоровья, творческих сил и энергии, человеческого тепла и счастья.

*Коллектив ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН  
Коллеги, ученики и друзья*

## ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК РОНЦ ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН»

Журнал «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН» состоит из следующих разделов: «Экспериментальные исследования», «Клинические исследования», «Клинические лекции», «Случай из практики», «Обзорные статьи», «Хроники», «Дискуссия».

Статьи для разделов «Экспериментальные исследования» и «Клинические исследования» должны состоять из реферата, введения, описания материалов и методов, результатов, обсуждения, заключения и списка литературы; статьи для раздела «Случай из практики» — из реферата, краткой исторической справки (по желанию авторов), описания клинического наблюдения, обсуждения (по желанию авторов), заключения и списка литературы; статьи для разделов «Обзорные статьи» и «Клинические лекции» — из реферата, отдельных разделов (по желанию авторов), заключения и списка литературы.

Статья должна быть представлена в виде файла формата RTF на дискете или CD и распечатана в 2 экземплярах. В основном файле должны содержаться текст статьи, таблицы, подписи и надписи к рисункам, список литературы. Кроме того, на дискете или CD должны быть записаны рисунки (каждый в виде отдельного файла). Штриховые и тоновые рисунки (фотографии, рентгенограммы и т. д.), т. е. растровая графика, должны быть сохранены в виде файлов формата TIF или JPEG, графики и диаграммы (векторная графика) — в виде файлов формата EPS. Если автор не работает с современными программными пакетами для создания векторной графики, можно присылать графики в виде файла Microsoft Excel с обязательным приложением в виде таблицы с данными, которые использованы для построения графика.

Обзорные статьи не должны превышать 24 страницы, оригинальные статьи и клинические лекции — 12 страниц, описания клинических наблюдений, рационализаторских предложений, хроникальных заметок, рецензий — 4 страницы текста.

Весь текст должен быть набран шрифтом Times New Roman 14, через полуторный интервал. Ширина полей: левое — 30 мм, верхнее — 20 мм, правое — 15 мм, нижнее — 20 мм. Текст должен быть выровнен по левому краю, не содержать переносов. Все страницы должны быть пронумерованы.

В начале статьи следует указать инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, в котором работают авторы (если авторы работают в разных

учреждениях и подразделениях, уточнить это дополнительно), УДК. Затем должен следовать реферат, в котором кратко, без рубрикации должны быть указаны цель исследования, материалы и методы (количество больных, используемая методика), полученные автором результаты и основные выводы. Рекомендуемый объем реферата — 500—1000 печатных знаков. В конце реферата автор приводит ключевые слова работы (не более 5).

Статья должна быть написана ясно, четко, лаконично, тщательно выверена авторами, не содержать повторов и исправлений. Наименования единиц (физических величин, результатов анализов) необходимо приводить по системе СИ. Сокращения допустимы только в отношении часто встречающихся в статье терминов. Они вводятся при первом вхождении в круглых скобках и в дальнейшем используются по всему тексту. Если сокращений больше 10, следует создать список сокращений. В тексте необходимо использовать международные названия лекарственных средств, которые пишутся с маленькой буквы. Торговые названия препаратов следует писать с большой буквы.

По тексту нужно дать ссылки на все таблицы и рисунки (например, табл. 1, рис. 1). Они должны быть размещены в соответствующих по смыслу абзацах и последовательно пронумерованы. Рисунки и таблицы нумеруются отдельно.

Таблицы должны быть компактными, иметь название, не повторять графики. Размерность величин следует указывать через запятую. Таблица не должна содержать пустых ячеек (отсутствие данных должно отмечаться тире, «нет данных» или специальным примечанием). Все уточнения и локальные сокращения выносятся в подтабличные примечания. Каждое примечание нужно располагать с новой строки, пометать надстрочной буквой (а, б, в и т. д.).

Размер каждого рисунка должен быть не менее 10 × 10 см при разрешении не менее 300 dpi. Если под одной подписью планируется несколько рисунков (фотографий, рентгенограмм), каждый должен быть прислан отдельно и соответствовать указанным выше требованиям. Подпись к рисунку должна быть лаконичной, точно соответствовать его содержанию. Если несколько рисунков идут под общей подписью, то сначала приводят ее, а затем названия отдельных рисунков. В подписях к микрофотографиям следует указать методику микрофотографии, увеличение, метод окраски материала.

Все формулы должны быть тщательно выверены автором, набраны или встроены в формат текстового редактора. В формулах необходимо размечать строчные и прописные, латинские и греческие, подстрочные и надстрочные буквы и символы. Используемые автором сокращения должны быть разъяснены под формулой.

Список литературы должен быть кратким и содержать не более 20 ссылок для статей из разделов «Экспериментальные исследования», «Клинические исследования», «Клинические лекции», «Случай из практики» и не более 100 ссылок для обзорных статей. В списке литературы в алфавитном порядке сначала перечисляются отечественные, а затем зарубежные авторы. Все библиографические ссылки в тексте должны быть пронумерованы в соответствии с их положением в списке литературы в квадратных скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. В список литературы не включаются ссылки на неопубликованные работы и учебники. Ссылки должны быть тщательно выверены авторами, которые несут ответственность за правильность приведенных данных.

Если авторов в источнике не более трех, они упоминаются все, если четверо и более, указываются первые три фамилии, затем пишется «и др.» или «et al.». Сначала пишется фамилия, а затем инициалы автора, все выделяется курсивом. При ссылке на книгу следует указывать авторов, затем название книги, номер издания (может отсутствовать), место издания, издательство (может отсутствовать), год и страницы (если автор ссылается на всю книгу, то пишется 150 с., если — на ее часть, то указывается С. 145—150.), например:

*Baager B. Ю.* Биогаз: теория и практика. — 3-е изд. — М.: Колос, 1986. — 148 с.

*Schrier R.* Manual of nephrology. — 4th ed. — New York: Little, Brown and company, 1995. — P. 170—187.

При ссылке на главу из книги, написанной коллективом авторов, указывают авторов главы и ее название, затем авторов или редакторов книги, название книги, номер издания (может отсутствовать), место издания, издательство (может отсутствовать), год и страницы, например:

*Кэйн Д.* Этические и правовые основы медицинской помощи / Под ред. Берека Д., Адаши И., Хиллард П. Гинекология по Эмилю Новаку: Пер. с англ. — М.: Практика, 2002. — С. 14—18.

*Cain J.* Principles of patient care / Berek J., Adashi E., Hillard P. (eds.). Novak's Gynecology. — 12th ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. — P. 14—18.

При ссылке на журнал указывают авторов, затем название статьи, журнала (в традиционном сокращении), год, том, номер (может быть только том или номер) и страницы, например:

*Заварзин Г. А.* Трофические связи в метаногенном сообществе // Известия РАН. — 1996. — Т. 3, №6. — С. 34—36.

*Fallowfield L. J.* Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial // BMJ. — 1990. — Vol. 3, N 5. — P. 575—580.

При ссылке на сборник статей указывают авторов, затем название статьи, сборника, место издания, год, страницы, например:

*Кононенко Г. А.* Решение уравнений движения однофазного вязкого закрученного потока в длинной трубе / Отопление и вентиляция. — Иркутск, 1994. — С. 34—36.

При ссылке на тезисы докладов указывают авторов, затем название тезисов, конференции, сроки ее проведения, страницы, например:

*Кононенко Г. А.* Решение уравнений движения однофазного вязкого закрученного потока в длинной трубе // Тез. докл. Всерос. науч.-тех. совещ., г. Иркутск, 19—21 апр. 1994 г. — С. 34—36.

*Bailees M. D.* The professional-client relationship // 17th International Cancer Congress, Rio de Janeiro, 23—28 Aug, 1998. — P. 596.

При ссылке на диссертации или авторефераты указывают автора, затем название диссертации, место и дату написания, страницы, например:

*Бредукис Ю. И.* Анатомическое и экспериментальное обоснование функции сердца: Дис... канд. мед. наук. — М., 1957. — 157 с.

При этом используются следующие сокращения: «Дис... канд. мед. наук», «Дис... д-ра мед. наук», «Автореф. дис... канд. мед. наук», «Автореф. дис... д-ра мед. наук».

Один из печатных вариантов работы должен быть обязательно подписан всеми авторами и руководителем подразделения, в нем должны содержаться контактные телефоны и e-mail.

Все статьи, поступившие в редакцию, подлежат рецензированию. Рецензенты назначаются редакционной коллегией журнала, которая имеет право отклонить работу из-за несоответствия профилю и требованиям журнала.

Редакция журнала осуществляет научное и литературное редактирование статей, обязуется информировать авторов обо всех смысловых изменениях, возникающих при редактировании их работ (это не касается литературной правки).

Статьи, ранее опубликованные в других журналах или сборниках, не принимаются к публикации.

Адрес редакции: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24,  
редакция журнала «Вестник РОНЦ имени Н. Н. Блохина РАМН».  
Телефон редакции: (495)-324-9434, (495)-324-5537.



*Президент РАМН, академик РАН и РАМН,  
директор ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,  
сопредседатель Наблюдательного совета  
Всероссийской онкологической социальной программы  
«Равное право на жизнь» М. И. Давыдов*

### **Друзья!**

Россия входит в число немногих стран мира, имеющих одну из лучших по своей идеологии, структуре и преемственности обучения систем онкологической помощи.

Несмотря на это, в нашей стране сегодня как никогда остро стоят проблемы онкологии. Я уверен, что только при правильном распределении сил и средств, при объединении усилий государства, ученых, врачей, общественных и политических деятелей мы можем серьезно повлиять на показатель смертности в стране от онкологических заболеваний.

Чем быстрее мы научимся распознавать злокачественные опухоли, особенно в доклинической стадии, тем эффективнее будет лечение. Онкологи умеют и могут лечить рак. Сегодня некоторые виды опухолевой патологии можно распознать по молекулярно-биологическим критериям. По анализу крови, строго говоря. Можно распознать и своевременно начать лечить. И получить блистательный эффект. Излечивать пациента. Вопрос — в своевременности распознавания этого заболевания.

Программа «Равное право на жизнь» — полезная, важная. Стратегия программы — улучшить качество медицинской помощи населению страны. Основная задача — уменьшить заболеваемость и смертность. Программа позволяет донести до врачей и населения те современные возможности, которые есть сегодня в здравоохранении, в частности в онкологии. Уверен, что в комплексе мероприятий, которые мы должны проводить в любом случае, она окажет существенную поддержку и будет полезна обществу.



*Исполнительный директор  
некоммерческого партнерства  
«Равное право на жизнь» Д. А. Борисов*

### **Уважаемые коллеги!**

В последние годы российская медицина достигла значительных успехов в онкологии. Благодаря положительным изменениям в отечественной экономике внедрение современных стандартов и инновационных технологий в лечение онкологических заболеваний для всех граждан России независимо от их социального статуса и места жительства становится одним из основных направлений развития онкологической службы нашей страны. Обеспечение прав российских врачей и пациентов на применение новейших методов диагностики и лечения злокачественных новообразований, использование высокотехнологичного оборудования и современных стандартов терапии и стало основной идеей программы «Равное право на жизнь», стартовавшей около двух лет назад.

Один год — много это или мало? Всего лишь за год работы организованы стажировки для двухсот специалистов — онкологов, проведены образовательные лекции, семинары и мастер-классы.

За счет внебюджетного финансирования проведена реконструкция помещений и поставка самого современного оборудования во многие региональные онкологические учреждения. Работает федеральная «горячая» линия, в рамках которой специалисты из семидесяти регионов консультируют граждан по вопросам диагностики и лечения онкологических заболеваний. Наша цель — не останавливаться на достигнутом. На ближайшие годы запланировано многое — программа обучения и стажировки врачей, поставка оборудования в целый ряд онкологических учреждений, расширение территорий работы горячей линии. Мы твердо верим в осуществление задуманного и призываем всех поддержать программу и способствовать ее реализации.

**Всероссийская онкологическая социальная программа «Равное право на жизнь» была создана в начале 2006 г. с целью решения проблем, связанных с профилактикой, диагностикой и лечением онкологических заболеваний. Сделать доступной современную высокотехнологичную помощь для всех граждан Российской Федерации — главная задача программы «Равное право на жизнь»**

*Инициаторами программы выступили видные общественные и политические деятели, организаторы здравоохранения, ведущие онкологи, представители интеллигенции и многих общественных организаций*

Проблема внедрения современных методов диагностики и эффективного лечения является сегодня одной из наиболее актуальных в онкологии. В настоящее время в нашей стране на учете в онкодиспансерах состоит 2 300 000 пациентов с установленным диагнозом злокачественного новообразования. Ежегодно выявляются злокачественные опухоли у 140 000 человек. Около 150 000 человек каждый год признаются инвалидами по онкологическим заболеваниям, следствием чего является значительный экономический ущерб — более 90 млрд. рублей в год.

Одна из основных идей Программы — обеспечение прав российских врачей на получение информации о новейших достижениях в области диагностики и лечения рака и реализация прав российских пациентов на получение высококвалифицированной медицинской помощи.

В 2006 г. образован Наблюдательный совет из числа наиболее авторитетных общественно-политических деятелей и ученых.

Согласно заключению Круглого стола Государственной Думы Федерального Собрания РФ от 16 марта 2006 г., органам государственной власти субъектов Российской Федерации рекомендовано активизировать работу в рамках Всероссийской онкологической социальной программы «Равное право на жизнь» путем содействия внедрению в медицинскую практику современных методов противоопухолевой терапии, обеспечения современными противоопухолевыми лекарственными препаратами максимального числа пациентов, которым эти препараты жизненно необходимы, организации пропаганды среди населения здорового образа жизни, информирования граждан о состоянии современной онкологии и необходимости диспансеризации, а также организации образовательных мероприятий для врачей по передовым методам противоопухолевой терапии.

Разработанный по результатам Круглого стола комплекс мероприятий по реализации Всероссийской онкологической социальной программы «Равное право на жизнь» включает несколько направлений:

- 1) внедрение новых методов современной и эффективной диагностики и лечения онкологических заболеваний,
- 2) привлечение внебюджетных средств для модернизации материально-технической базы онкологических лечебных учреждений,
- 3) информирование населения о достижениях современной онкологии, пропаганда здорового образа жизни и регулярной диспансеризации.

Для внедрения опыта практического применения инновационных технологий в онкологии на базе Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН, Российской медицинской академии последипломного образования, а также ряда других ведущих центров организованы стажировки, сертификационные циклы, циклы тематического усовершенствования.

В 2007 г. более 300 специалистов региональных онкологических диспансеров освоят современные технологии раннего выявления онкологических заболеваний, познакомятся с наиболее точными методами диагностики на молекулярно-генетическом уровне. В рамках образовательного направления программы в 2007 г. на базе региональных онкологических диспансеров также предусмотрено проведение более 300 мастер-классов с привлечением экспертов ведущих онкологических научных центров и профессионалов из регионов.

Привлечение внебюджетного финансирования для модернизации материально-технической базы региональных онкологических диспансеров — одна из приоритетных задач программы, направленная на практическую реализацию главной идеи: сделать доступными самые передовые технологии диагностики и лечения для всех граждан страны. Программой предусмотрены проведение работ по текущему ремонту учреждений здравоохранения, поставка современного медицинского оборудования, осуществляемая на безвозмездной (благотворительной) основе, за счет внебюджетных средств. В лаборатории региональных онкологических диспансеров продолжают поставку оборудования для проведения наиболее точной диагностики злокачественных новообразований и определения индивидуальных характеристик опухоли, закупка и последующая безвозмездная передача реактивов и расходных материалов, организация соответствующего обучения врачей и среднего медперсонала. Внедрение этих методик во всех субъектах РФ позволит значительно повысить эффективность противоопухолевой терапии.

Программа «Равное право на жизнь» заключила договоры о сотрудничестве с высшими органами государственной власти восьми российских регионов: Татарстаном, Ставропольским краем, Астраханской, Ивановской, Иркутской, Орловской, Рязанской, Ярославской областями. География деятельности Программы постоянно расширяется и сегодня охватывает уже более 50 регионов нашей страны.

## **РАВНОЕ ПРАВО НА ЖИЗНЬ**