

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

УДК 616

Ежеквартальный научно-практический журнал

**Основан в 1990 году**

**Том 18, №4, 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

За публикацию журнала отвечает отдел международных связей  
ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

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 7,4 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 4, 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

Publishing in-charge: Office of International Affairs N. N. Blokhin  
Russian Cancer Research Center RAMS

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 7.4 printed sheets.  
Circulation 3000 copies

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- З. О. Мачаладзе, М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий, А. И. Карселадзе, Н. А. Савелов, Б. Б. Ахмедов*  
НЕЙРОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ 3
- В. М. Нечушкина, К. Ю. Морхов, В. В. Кузнецов*  
ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ 13
- В. А. Уйманов, М. И. Нечушкин, И. А. Гладилина, А. А. Пароконная*  
ВНУТРИКАНЕВАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОСТАВЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАННИХ СТАДИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 19

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Г. В. Варлан, З. Н. Никифорова, В. Е. Шевченко, Н. В. Дмитриева*  
ИЗМЕНЕНИЕ КИСЛОРОДЗАВИСИМОЙ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ТЕРАПИИ ФИЛГРАСТИМОМ И ЦЕФТРИАКСОНОМ ПО ПОВОДУ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ 29
- О. Г. Григорук, В. Н. Богатырев, А. Ф. Лазарев, Л. М. Базулина*  
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПО КЛЕТОЧНОМУ СОСТАВУ ПЛЕВРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ 37
- М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий, З. О. Мачаладзе, С. А. Тюляндин, Б. Б. Ахмедов, А. А. Трякин, А. И. Карселадзе, Н. А. Савелов*  
ВНЕГОНАДНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ 43
- О. С. Иванова, В. Ю. Сельчук, Л. Ф. Иванова, К. П. Лактионов, Т. В. Наседкина, О. А. Анурова, С. С. Чистяков, О. П. Гребенникова, Р. Ф. Гарькавцева*  
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ *BRCA1*-АССОЦИИРОВАННОГО, СЕМЕЙНОГО (БЕЗ ГЕРМИНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ *BRCA1/2*) И СПОРАДИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 50
- Т. Т. Тагиева*  
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ УЗЛОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА 54
- Я. Н. Шойхет, В. П. Нечунаев, А. Г. Агеев, А. У. Панасьян, А. И. Ломакин, А. Ф. Лазарев*  
ДВУХЗОНАЛЬНАЯ ЛИМФОДИССЕКЦИЯ КАК СТАНДАРТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РАКА 59

## ДИСКУССИЯ

- А. В. Киселев, Г. А. Гордина, С. А. Зорина, О. И. Тарасова, Н. А. Щербенева*  
ПРОБЛЕМЫ МАТЕРИАЛЬНОГО СТИМУЛИРОВАНИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ 65

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*З. О. Мачаладзе, М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий, А. И. Карселадзе,  
Н. А. Савелов, Б. Б. Ахмедов*

### НЕЙРОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ

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

Обзор литературы посвящен нейрогенным опухолям средостения. Дан краткий анализ их морфологической классификации. Подробно изложены эпидемиология, клиническая картина, диагностика и принципы лечения нейрогенных опухолей средостения. Особое внимание обращается на тактику хирургического лечения больных с новообразованиями, растущими в форме песочных часов. Изложены меры профилактики и лечения интра- и послеоперационных осложнений. Наряду с хирургическими обсуждаются вопросы комбинированных методов лечения в зависимости от гистологической структуры и характера роста опухоли.

**Ключевые слова:** средостение, нейробластома, ганглионеврома, шваннома, нейрофиброма, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов, параганглиома.

Нейрогенные опухоли средостения представляют собой различные по структуре новообразования, возникающие из элементов нервной ткани. Они занимают 1-е место по распространенности среди новообразований средостения. По данным Л. М. Гудовского, из 1258 больных с новообразованиями средостения нейрогенные опухоли выявлены у 211 (16,8%) [8]. Источниками возникновения нейрогенных опухолей являются элементы пограничного симпатического ствола, межреберных нервов, оболочек корешков спинного мозга, значительно реже блуждающего, диафрагмального, возвратного и сердечных нервов и еще реже — других нервных элементов средостения.

Первое описание нейрогенных опухолей принадлежит W. Loretz (1870), в отечественной литературе — Ф. Л. Листовичу (1908), а первое сообщение об успешной операции — Г. А. Бельцу (1932).

Этиология и гистогенез нейрогенных опухолей до настоящего времени остаются спорными. Больше оснований полагать, что эти опухоли развиваются не из сформировавшихся и закончивших свой рост нервных клеток, а из сохранившихся стволовых клеток. Зачатком нервной системы зародыша является медуллярная трубка, образованная из наружного зародышевого листка и состоящая из однородных цилиндрических клеток. При развитии нервной системы клетки, передвигаясь и дифференци-

руясь, проходят сложный процесс трансформации из клеток первичного нервного (медуллярного) эпителия и ганглиозной пластики в зрелые клетки периферической нервной системы, как соматической, так и симпатической [7]. При размножении нервных клеток возможно обособление отдельных примитивных малодифференцированных клеток с образованием «клеток покоя» [2]. Эти клетки способны к пролиферации в любом периоде жизни организма с возникновением как доброкачественных, так и злокачественных опухолей.

Классификации нейрогенных опухолей средостения построены в основном по принципу их гистологического строения. Одна из первых классификаций была представлена Н. R. Wahl в 1914 г. и послужила основой для последующей систематизации нейрогенных опухолей [93]. В настоящее время общепринятой является классификация Всемирной организации здравоохранения. В основу последней ее редакции (2002) заложен гистогенетический принцип.

В средостении наблюдается возникновение двух гистогенетических групп опухолей. Первая — опухоли, происходящие из элементов собственно нервной ткани — нервных клеток и оболочек нервных волокон (нейробластомы, ганглионейробластомы, ганглионевромы, параганглиомы (феохромцитомы). Вторая — опухоли, происходящие из элементов оболочек периферических нервов: шванномы (старое название — невринома), нейрофибромы, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (старое название — нейросаркома и нейрофибросаркома).

Как правило, нейрогенные опухоли локализируются в заднем средостении (в костно-verteбральном углу) и по мере роста распространяются на боковую поверхность позвоночника и начальные отделы ребер. Новообразования могут располагаться в разных отделах средостения, на разных уровнях — от VII шейного до XII грудного позвонка, в основном с одной стороны. Но могут находиться и спереди от позвоночника, вдаваясь в обе плевральные полости [15]. В переднем средостении и в других отделах нейрогенные опухоли локализируются редко [5; 15; 20].

Эти новообразования встречаются и у новорожденных, и у стариков, наиболее часто — в возрасте от 10 до 30 лет.

**Нейробластома (симпатогониома, симпатобластома)** — незрелая опухоль из симпатических нервов, развивается из нейробластов, мигрировавших на ранних этапах эмбриогенеза из нервного гребешка. По структуре напоминает эмбриональную стадию развития симпатических ганглиев, состоит из лимфоцитоподобных малодифференцированных клеток, похожих по строению на клетки круглоклеточной саркомы. В части опухолей нейробласты располагаются близко друг к другу и образуют розетки с нейропилями в центре. Для нейробластов характерна экспрессия таких маркеров нервной ткани, как синаптофизин, хромогранин А, CD56 (N-CAM), CD57. Часто в нейробластомах появляются признаки морфологического созревания, клетки с обширной цитоплазмой, окрашивающейся по Ниссли, и крупным вакуолизированным ядром с отчетливым ядрышком. Этот процесс заканчивается появлением зрелых ганглиозных клеток с выраженной экспрессией нейрофиламентов. Опухоль с ганглиозными клетками принято называть ганглионейробластомой. Последняя у части пациентов может полностью вырваться в ганглионеврому [84; 90]. Считается, что ганглионевромы заднего средостения представляют собой созревшие после лечения метастазы нейробластомы. В то же время описаны случаи трансформации ганглионевромы в злокачественную опухоль оболочек периферических нервов [51; 85].

Медиастинальная нейробластома встречается редко, излюбленная локализация — задневерхний отдел средостения. Это одна из наиболее часто встречающихся опухолей у детей (7,5% всех «детских» злокачественных опухолей), крайне редко наблюдается в другом возрасте. У взрослых протекает более злокачественно: характерны быстрый инфильтрирующий рост, раннее лимфогенное и гематогенное метастазирование. Основным методом лечения считают удаление опухоли с послеоперационной химиолучевой терапией [82].

В литературе описан случай длительного (8 лет) безрецидивного периода жизни больного после комбинированного лечения (операция + адъювантное химиолучевое лечение) [71]. Одной из наиболее важных особенностей нейробластомы является продукция ка-

техоламинов и их метаболитов, которые определяют развитие паранеопластического синдрома. Для нее характерны кальцификация первичной опухоли, легко выявляемая при компьютерной томографии (КТ), метастазирование в лимфатические узлы и костный мозг.

**Ганглионеврома** — доброкачественная опухоль из симпатических нервов, которая может рассматриваться как полностью зрелый аналог ганглионейробластомы. Возникает чаще всего в детском и юношеском возрасте, встречается несколько чаще у женщин. В литературе описаны наблюдения у больных старше 70 лет [11]. Наиболее частой локализацией являются: заднее средостение, забрюшинное пространство, малый таз, надпочечники. В заднем средостении опухоли преимущественно располагаются в верхнем этаже, имеют одностороннюю локализацию. При дорсальной локализации опухоль может проникать в спинномозговой канал, вызывая компрессионный паралич. Макроскопически опухоль имеет вид инкапсулированного узла диаметром от 3 до 10 см, бело-желтого цвета на разрезе. Как правило, наблюдаются единичные опухоли, однако описаны случаи множественных, изолированных один от другого узлов ганглионевромы в сочетании с болезнью Реклингхаузена. Ганглионеврома чрезвычайно редко подвергается озлокачествлению и, за редким исключением, не рецидивирует после радикальных операций [41; 49; 81].

**Шваннома (невринома)** — самая распространенная группа опухолей оболочек периферических нервов. Y. Kazuhiko и соавт. описали 22 наблюдения внутригрудной шванномы [61]. Т. Hisaichi и соавт. (1995) в течение 10 лет прооперировали 138 больных с новообразованиями средостения, из них у 24 (17%) оказались нейрогенные опухоли, в том числе одна шваннома [55].

Термин «невринома» был предложен в 1910 г. J. Verocay. В 1935 г. А. Р. Stout ввел термин «неврилеммома», получивший широкое распространение. При гистологическом исследовании шванномы представляют собой веретенноклеточные опухоли, в типичных случаях состоящие из двух компонентов: плотно упакованных веретеновидных шванновских клеток (тип Антони А) и рыхлых зон, богатых гистиоцитами (тип Антони В). Часто опухолевые клетки формируют специфические структуры — тельца Верокаи. При иммуногистохимическом исследовании клетки шванномы характеризуются выраженной ядерно-цитоплазматической экспрессией белка S-100. В периферических отделах, среди опухолевых клеток могут наблюдаться фибробласты CD34+ и периневральные клетки ЭМА+ (эпителиальный мембранный антиген) [58; 60].

Наблюдаются в основном в возрасте от 20 до 50 лет, одинаково часто у мужчин и женщин. Обычно локализируются в заднем средостении [47]. О. Akiо и соавт. (1995) удалили доброкачественную шванному средостения, исходящую из правой ветви блуждающего нерва, что представляет собой большую редкость [35]. В литерату-

ре представлено наблюдение доброкачественной шванномы средостения с прорастанием в карину, ошибочно диагностированную как опухоль левого главного бронха, произведена левосторонняя пневмонэктомия [46]. Описано удаление шванномы заднего средостения, осложненной субарахноидальным кровоизлиянием в спинной мозг [53].

В большинстве случаев шваннома характеризуется медленным ростом и может достигать гигантских размеров [80]. S. Mondillo и соавт. (1999) приводят пример гигантской шванномы средостения, вызывающей компрессию левого предсердия. Во время операции выявлена опухоль, занимающая пространство от карины до диафрагмы, хорошо отграниченная за счет выраженной капсулы. Опухоль удалена стеральным доступом [74].

В типичных случаях шваннома выглядит как эластичный инкапсулированный узел бледно-желтого цвета на разрезе. В новообразованиях крупного размера обнаруживаются участки кровоизлияний и кистозные изменения. Шванномы средостения могут иметь вид поликистозных новообразований, и их диаметр может превышать 10 см [6]. Большинство авторов указывают, что сама шваннома не малигнизируется, вначале она трансформируется в нейрофибром, а затем подвергается злокачественному превращению. Для злокачественного компонента характерна эпителиоидная морфология. Прогноз неблагоприятный. Отмечается быстрое прогрессирование опухоли с метастазированием в печень и легкие [72; 98].

**Нейрофибромы** — доброкачественные опухоли оболочек периферических нервов. Термин «нейрофиброма» был предложен в 1882 г. F. D. Recklinghausen. Характерными морфологическими признаками являются множество веретеновидных клеток с вытянутыми ядрами и наличие коллагеновых волокон. Веретеновидные клетки представлены пролиферирующими шванновскими клетками среди стромы, образованной фибробластами CD34+. Среди опухолевой ткани часто наблюдаются фрагменты нейронов, выявляемые при иммуногистохимическом исследовании по экспрессии нейрофиламентов [73; 95]. Эти опухоли являются доброкачественным аналогом злокачественной опухоли оболочек периферических нервов. Возникают в любых периферических нервах. Макроскопически новообразование выглядит как инкапсулированный плотный узел неправильной формы, анатомически не выходящий за пределы нерва (эпинеурия). Диаметр узла может достигать от нескольких миллиметров до 15 см, узел серо-белого цвета на разрезе, чаще мукоидного или желатинозного вида.

Встречаются у лиц среднего и молодого возраста, характеризуются медленным ростом. Локализуются в различных этажах заднего и иногда переднего средостения. G. Vincent Josef и соавт. (1990) описали случай экстренной операции в связи с профузным кровотечением из разрушенных грудных позвонков [92]. Эти опухоли мо-

гут иметь вид песочных часов и, проникая в спинномозговую канал, вызывают тяжелые параличи.

Нередко нейрофибромы средостения являются компонентом болезни Реклингхаузена [85]. В этих случаях процесс непрерывно прогрессирует до летального исхода.

**Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (старое название — нейрогенные саркомы).** Это понятие может быть применимо к злокачественной опухоли, возникшей на фоне как солитарной, так и сочетающейся с болезнью Реклингхаузена (10—15%) нейрофибромы или образовавшейся *de novo* из нерва в результате мутации гена *NF1*.

S. Hiroto и соавт. (1996) наблюдали большую с болезнью Реклингхаузена, у которой при КТ обнаружена кистозная опухоль в верхнем средостении. Удаленная опухоль на разрезе состояла из тонкостенных кист. Гистологический диагноз: нейрофиброматозные клетки с митозами и положительной реакцией на белок S-100 — злокачественная шваннома [54]. В японской литературе это первое описание злокачественной шванномы с формированием кистозных полостей. Опухоли располагаются вдоль периферических нервных стволов, но могут локализоваться нетипично, быть генерализованными, с метастазами в легких [59].

Некоторые опухоли могут быть отнесены к этой группе на основании гистологического сходства, например эпителиоидная злокачественная опухоль оболочек периферических нервов. Из этой группы исключены саркомы, возникшие на фоне шванномы [42; 45; 63; 78; 96].

Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов чаще встречаются у людей в среднем возрасте. Макроскопически опухоль выглядит как овальный узел размером до 10 см и более, возникающий в нерве или в предсуществующей нейрофибrome. Течение и прогноз зависят от степени злокачественности опухоли. Эти опухоли склонны к метастазированию и рецидивам после удаления.

Среди злокачественных опухолей оболочек периферических нервов выделяют следующие варианты.

1. **Злокачественная опухоль Тритона.** Разновидность злокачественной опухоли оболочек периферических нервов с дивергентной рабдомиосаркоматозной дифференцировкой. Название опухоли происходит от названия саламандры, у которой при трансплантации *pervus sciatic* из него возникают как нервные, так и мышечные элементы. Опухоль отличается высокозлокачественным течением. Пятилетняя выживаемость колеблется от 10 до 20% [40; 97].

2. **Железистый вариант** злокачественной опухоли оболочек периферических нервов. Крайне редкий вариант с эпителиальной дивергентной дифференцировкой. Раньше эта опухоль носила название «железистая шваннома» [43; 98].

**Параганглиома (хемодектома)** — опухоль, исходящая из клеток параганглиев. При возникновении в мозговом

веществе надпочечников носит название «феохромцитомы». Параганглии — это скопления специализированных нервных клеток, выполняющих рецепторную и секреторную функции. Эти скопления локализуются в основном около крупных сосудов. При этом феохромоцитомы, а также забрюшинные параганглиомы и параганглиомы заднего средостения (так называемые аортосимпатические параганглиомы) являются гормонально активными опухолями. В то же время параганглиомы головы и шеи гормонально неактивны [56; 88; 94].

Параганглиомы могут иметь различную локализацию. Наиболее часто их обнаруживают в области среднего уха, каротидного тельца, в яремной ямке, глазнице, спинномозговом канале, забрюшинном пространстве. Особенностью этих опухолей считается способность к мультифокальному росту [36; 37; 57; 99].

К 1990 г. был описан 61 случай хемодектомы средостения [99]. Опухоль редко достигает больших размеров, преимущественно локализуется в переднем средостении, где источниками ее развития являются аортальные тельца. J. D. Boyd (1937) изучил структуру и локализацию аортальных телец у человеческих эмбрионов и установил, что они могут располагаться: а) над дугой аорты у боковой поверхности плечеголовой артерии; б) на переднебоковой поверхности левой части дуги аорты; в) в углу между артериальным протоком и нисходящей дугой аорты; г) между легочной артерией и восходящей дугой аорты у места отхождения левой коронарной артерии. Однако опубликованы сообщения о локализации параганглиомы в заднем средостении, на уровне правого предсердия и в других отделах средостения, происходящей, по видимому, из рассеянных параганглиев, не имеющих постоянной анатомической локализации [68; 69; 86].

Среди описанных случаев медиастинальная параганглиома и ее метастазы нередко были случайными находками при КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ), проводимых по поводу других заболеваний [83]. По мнению ряда исследователей, данные МРТ позволяют четко определить локализацию опухоли, ее взаимоотношение с сосудистыми структурами средостения, но не позволяют отличить параганглиому от других мягкотканых новообразований средостения [83]. При наличии в средостении нехромоаффинной несекретирующей параганглиомы клинические признаки опухоли обычно минимально выражены и заболевание выявляют случайно [42; 57]. Из субъективных симптомов, по поводу которых пациенты обращаются за медицинской помощью, отмечают боль в грудной клетке, за грудиной, в области сердца. M. BONESCHI и соавт. (1993) представили большую с параганглиомой заднего средостения, у которой в течение 6 мес наблюдались резистентные к терапии гипертонические кризы [38].

J. Ras-Ferrer и соавт. [77] описали выявление параганглиомы переднего средостения при коронарной ангиографии по поводу атипичной боли в области сердца и

одышки, поскольку кровоснабжение опухоли осуществлялось ветвями коронарных артерий.

Микроскопическое строение параганглиомы, независимо от локализации, однотипно. Клетки ее округлой или полигональной формы напоминают секреторирующие клетки параганглиев и формируют альвеолярные, трабекулярные или солидные структуры.

Злокачественный вариант опухоли отмечается редко, характеризуется выраженным инфильтративным ростом. Метастазы злокачественной параганглиомы появляются относительно поздно, вначале в регионарных лимфатических узлах, затем происходит быстрое гематогенное метастазирование [62; 66; 68; 89]. По мнению V. Baysal и соавт. [36], критерий злокачественности параганглиомы основывается в большей степени на клиническом прогрессировании заболевания, чем на гистологической картине. Американские авторы исследовали ангиогенез при феохромоцитоме и параганглиоме и пришли к заключению, что выраженная сосудистая сеть опухоли коррелирует с ее способностью к инвазивному росту и может быть использована для оценки вероятности озлокачествления параганглиомы [66].

Таким образом, опираясь на классификацию опухолей нервной ткани, можно констатировать, что из всего многообразия опухолей в средостении могут наблюдаться следующие нозологические единицы [39]:

#### **I. Опухоли симпатической нервной системы**

1. Нейробластома
  - а) ганглионейробластома
2. Ганглионеврома

#### **II. Опухоли периферических нервов**

1. Шваннома (невринома)
2. Нейрофиброма
3. Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов
  - а) опухоль Тритона
  - б) железистый вариант

#### **III. Нейрогенные опухоли**

1. Параганглиома
  - а) злокачественная параганглиома

#### **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

Клиническая картина медиастинальных нейрогенных опухолей чаще всего не специфична, так как медиастинально-позвоночная локализация не является уникальной только для опухолей нейрогенного происхождения. Такое расположение имеют опухоли и другой гистологической структуры: фибромы, липомы, эндотелиомы [21; 51]. Нередко, лишь достигая значительных размеров, опухоли вызывают боли в грудной клетке, появляются признаки компрессии ее органов и некоторые неврологические признаки (симптомокомплекс Горнера, признаки сдавления спинного мозга при опухолях типа песочных часов), заставляющие больного обратиться к врачу и позволяющие предполагать внутригрудную

опухоль. Бессимптомное течение является характерным признаком опухолей этой группы, и ряд исследователей не отмечают прямой связи между величиной опухоли и клиническим ее проявлением [20; 23; 31]. Частота выявления больных с бессимптомным течением опухоли в последние годы непрерывно возрастает в связи с массовыми профилактическими обследованиями. Основными факторами, обуславливающими клинические проявления нейрогенных опухолей средостения, являются локализация и характер роста (экспансивный или инфильтративный). По данным ряда исследователей, у больных с нейрогенными образованиями преобладают неврологические симптомы. Вместе с тем эти симптомы не должны служить основой для дифференциальной диагностики, так как они могут наблюдаться и при других процессах в грудной полости [5; 23; 25; 26; 28].

В литературе описаны многочисленные попытки систематизировать симптомы нейрогенных опухолей средостения и выделить характерные симптомокомплексы. А. А. Вишневецкий и соавт. (1977) делят клинические симптомы неврогенных опухолей на 3 основные группы: а) неврологические симптомы; б) сдавление сосудов и органов средостения; в) симптомы общего характера (слабость, похудание, утомляемость, повышение температуры тела, головные боли, плохой сон и анемия) [4].

Из неврологических симптомов — синдром Горнера (сужение зрачка, сужение глазной щели и западание глазного яблока) связан с поражением на одноименной стороне глазозрачковой симпатической иннервации и проявляется при локализации опухоли в самых верхних отделах средостения и сдавлении первого грудного симпатического ганглия. В. П. Демидов (1970) относит синдром Горнера к наиболее частым признакам нейрогенных опухолей [10]. Другими симптомами нарушений функций пограничного симпатического ствола бывают секреторные, вазомоторные, трофические расстройства кожи верхней половины туловища, шеи и лица на стороне локализации новообразования. В этих областях кожа бывает сухой, снижены температура и потоотделение. Нарушение потоотделения является характерным признаком патологического процесса в симпатическом пограничном стволе и имеет большое значение для топической диагностики, так как центром потоотделения является III грудной сегмент левого симпатического ствола.

Примерно 8—10% нейрогенных опухолей средостения составляют опухоли типа песочных часов со сдавлением спинного мозга опухолью [43]. Компрессия спинного мозга проявляется стойкими болями в ногах, экстремедулярными парапарезами и параплегиями по восходящему типу [10; 11; 16; 17]. Следует указать, что парезы и параличи нижних конечностей не всегда вызываются опухолью типа песочных часов. Возможна их рефлекторная природа при наличии паравертебральной невриномы, или они могут возникать из-за нарушения

кровообращения и отека в позвонке и мягких тканях на уровне и в пределах расположения опухоли.

Опухоли, исходящие из диафрагмального или блуждающего нерва, могут проявляться своеобразной клинической картиной. Так, при опухолях диафрагмального нерва может быть паралич диафрагмы и икота. Опухоли блуждающего нерва вызывают нарушение функции желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастрии, изжога, отрыжка и т. д.) или сопровождаются расстройствами деятельности легких и сердца [10; 17; 24]. Боли в области сердца типа стенокардии, приступы сердцебиения, систолический шум на верхушке и другие нарушения функции сердца, по мнению А. Н. Бакулева и Р. С. Колесниковой (1967), объясняются непосредственным давлением опухоли на сердце. При сдавлении магистральных сосудов опухолью отмечается повышение венозного, реже артериального давления [1].

Сердечно-сосудистые нарушения возникают при парагангиомах из-за гормональной активности опухоли. Ведущим симптомом является пароксизмальная артериальная гипертония с резким подъемом артериального давления, иногда сопровождающаяся гликемией, обильным потоотделением, слабостью. При злокачественной параганглиоме, локализующейся в переднем средостении, преобладают симптомы компрессионного синдрома, включая синдром сдавления верхней полой вены. Параганглиома средостения может быть локально инвазивной, прорастать аорту и ее ветви, легочную артерию, перикард, сердце.

Таким образом, клиническое течение нейрогенных опухолей средостения весьма разнообразно и обусловлено их локализацией, размерами, характером роста, взаимоотношениями с окружающими тканями и органами.

## ДИАГНОСТИКА

Основным методом диагностики нейрогенных опухолей является рентгенологическое исследование, позволяющее выявить патологическую тень в средостении. Размеры, конфигурация и локализация тени во многом обусловлены типом роста опухоли — инкапсулированным (доброкачественным) или инфильтративным (злокачественным).

У большинства больных рентгенологически определяется однородное затемнение округлой или овальной формы, широко примыкающее к позвоночнику и имеющее четкую дугообразную наружную границу. Лишь в поздних стадиях отмечаются появление нечетких границ, полицикличность контуров, инфильтрация опухолью окружающих органов и тканей [19]. Некоторым видам опухоли свойственна специфическая рентгенологическая картина. Например, для доброкачественной параганглиомы характерна односторонне расположенная парамедиастинальная тень, округлой или несколько продолговатой формы, средней интенсивности, с ровными четкими контурами, преимущественно в передневерхнем

отделе средостения. В боковой проекции параганглиома определяется вблизи дуги аорты, занимая передний или переднесредний отдел средостения. Злокачественная параганглиома обычно расположена за грудиной, по средней линии, обуславливая рентгенологически определяемое расширение срединной тени в верхнем отделе. Контуры тени четкие, местами неровные [12].

С появлением КТ и МРТ традиционные методы рентгенологической диагностики постепенно утрачивают свое диагностическое значение. КТ или МРТ средостения позволяет определить истинное расположение опухоли, вовлечение соседних структур и анатомических образований в патологический процесс [27; 30; 32; 34; 44; 64; 70].

При параганглиоме специфическим исследованием является сцинтиграфия с 123- или 131-метайодбензилгуанидином (MIBG) [75; 76]. MIBG накапливается в злокачественной параганглиоме в значительно большей степени, чем в доброкачественной [70].

Окончательный диагноз нейрогенной опухоли верифицируется по результатам цитологического или гистологического исследования материала, полученного при трансторакальной пункции, медиастиноскопии или видеоторакоскопии [29; 33; 50; 52; 76]. По мнению R. Rana и соавт. (1997), цитологические особенности достаточно убедительны при диагностике нейрогенных опухолей [79]. Однако цитологическое исследование не всегда позволяет верифицировать нозологическую принадлежность опухоли. В этой ситуации приходится прибегать к биопсии с последующим морфологическим, а в ряде случаев электронно-микроскопическим или иммуногистохимическим исследованием [50].

## ЛЕЧЕНИЕ

Радикальным методом лечения нейрогенных опухолей средостения является хирургический — полное удаление новообразования. Все нейрогенные опухоли подлежат хирургическому удалению, так как их морфологические особенности до операции не известны, а доброкачественное гистологическое строение может не соответствовать злокачественному течению. Своевременная радикальная операция позволяет предупреждать злокачественную трансформацию опухоли, избавляет больного от неизбежного сдавления органов и структур средостения, а также поражения нервных стволов и спинного мозга [23; 65].

Злокачественные нейрогенные опухоли также подвергаются хирургическому лечению, зачастую в сочетании с химио- и лучевой терапией. Результаты комбинированного лечения во многом зависят от гистологической структуры опухоли, характера ее роста и возраста больных. Возможность рецидива доброкачественных нейрогенных опухолей после их радикального удаления диктует необходимость наблюдения за этой группой больных в течение 5 лет после операции [4; 6; 67].

В случае неоперабельности опухоли показана химио- и лучевая терапия. Однако, являясь высокодифференци-

рованными, нейрогенные опухоли часто бывают резистентными к этим видам лечения [10; 11].

Частные вопросы методики классического трансторакального удаления нейрогенных опухолей средостения хорошо разработаны и в дополнительном обсуждении не нуждаются. Важно подчеркнуть необходимость соблюдения осторожности при остановке кровотечения электрокоагуляцией ввиду близости спинного мозга и возможности его термического поражения [8]. По данным М. И. Перельмана с соавт. (1997), в течение 30 лет по поводу нейрогенных опухолей средостения оперировано 166 больных (19% всех больных с новообразованиями средостения). Доброкачественные опухоли выявлены у 157, злокачественные — у 9 пациентов. У 55 больных применяли боковую и у 11 — заднюю или заднебоковую торакотомию. Прогноз после удаления доброкачественных нейрогенных опухолей благоприятный, а при злокачественных новообразованиях заболевание прогрессирует в основном в первые 4 года после операции [23; 51; 68].

Частота послеоперационных осложнений варьирует от 3 до 10% [18]. Наиболее частыми являются нарушения чувствительности верхних конечностей и появление синдрома Горнера. После удаления опухолей в форме песочных часов известны случаи параплегии, нарушения функции тазовых органов, развития менингита [14]. Грозными осложнениями являются послеоперационное кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда. Они же служат основными причинами летальности, которая варьирует от 0,9 до 3,6% [3; 18]. По данным М. И. Перельмана и соавт., послеоперационная летальность составляет 1,8% [23]. Следует отметить, что вероятность тяжелых осложнений при операциях по поводу параганглиом велика. По данным литературы, интраоперационная летальность колеблется от 40 до 85%. Предоперационная подготовка больных с использованием блокаторов адренергических рецепторов позволяет значительно снизить концентрацию катехоламинов [91].

Следует отметить, что значительные технические трудности и интраоперационные осложнения (прежде всего кровотечение) могут возникнуть при удалении «гигантских» и рецидивных опухолей и при инвазивном росте. Это связано с анатомо-топографическими особенностями, вовлечением в процесс органов средостения, корня и паренхимы легкого, диафрагмы, грудной стенки. Е. Fiumara и соавт. (1996) удалили шванному заднего средостения диаметром 4,5 см, имевшую форму гантели. Перед операцией при ангиографии выявлена расширенная межреберная артерия. Проведена эмболизация сосудов опухоли, после которой опухоль удалена с участием нейро- и торакальных хирургов [48]. Ряд хирургов рекомендуют даже при небольших размерах опухоли, когда требуется ее удаление в блоке с окружающими тканями, подключать торакальных хирургов, что позволяет избежать тяжелых неврологических осложнений [67].

Повторные операции, выполненные при рецидивах нейрогенных опухолей средостения, относятся к наиболее важному разделу торакальной хирургии. I. Takeshi и соавт. (1999) описали наблюдение больного, у которого удалена параганглиома заднего средостения. Через 6 лет после операции выявлены рецидив и множественные метастазы в легких. Проведена химиотерапия карбоплатином, этопозидом, митомидином и винбластином без эффекта. Больному удалена рецидивная опухоль, сдавливающая спинной мозг на уровне Th<sub>v1</sub>. Через 2 года появились метастазы в головном мозге, печени, почках и лимфатических узлах. С паллиативной целью удалены метастазы из головного мозга, проведена лучевая терапия. Больной умер через год. При исследовании первичной опухоли и метастазов отклонений в экспрессии гена p53 и мутации гена *ras* не обнаружили [87].

В последнее десятилетие получает распространение видеоторакоскопический метод диагностики и удаления новообразований средостения [29; 33; 44]. Однако этот метод не может конкурировать с открытой торакотомией при нейрогенных опухолях, интимно сращенных с окружающими органами и тканями, а также при подозрении на злокачественный характер опухоли и при опухолях в форме песочных часов. Отдельно следует заметить, что в условиях видеоторакоскопии для извлечения большого опухолевого узла из плевральной полости возникает необходимость выполнения торакотомии разрезом, равным по длине диаметру удаляемой опухоли.

Актуальным остается вопрос о лечении нейрогенных опухолей, растущих в форме песочных часов. Единственно эффективный метод их лечения — радикальное удаление внутригрудной и внутрипозвоночной порций опухоли с перешейком между ними. По мнению Deslauriers Jeen (1992), большое значение имеет определение уровня отхождения артерии Адамкевича, которая кровоснабжает спинной мозг вместе с передней спинномозговой артерией. Для этого больным необходимо выполнить перед операцией аортографию. Если сосуд отходит на значительном расстоянии от опухоли средостения, можно не опасаться нарушения питания спинного мозга. При подозрении на спинальное расположение части опухоли рекомендуют консультацию нейрохирурга и использование комбинированного доступа [44].

В НЦХ РАМН при разработке методики удаления нейрогенных опухолей типа песочных часов основное внимание уделяли вопросам безопасности операций. Б. В. Петровский неоднократно подчеркивал возможность возникновения тяжелых неврологических осложнений при удалении позвоночной порции опухоли. И. М. Иргером и М. И. Перельманом (1975) с сотрудниками разработана методика операции, выполняемой двумя бригадами хирургов (торакальных и нейрохирургов) в один этап из последовательных доступов — ламинэтомии и боковой торакотомии. Эта операция является более безопасной и менее травматичной. При ней не

пересекают мощные мышцы спины, нет необходимости резекции ребра, обеспечивается возможность удаления перешейка опухоли под визуальным контролем со стороны грудной полости и позвоночного канала, т. е. обеспечивается должная радикальность вмешательства [13]. По данным этих авторов, у 3 из 15 больных с опухолью в виде песочных часов удаление ее порций производили поэтапно. Первым этапом удаляли внутригрудную часть опухоли. Спустя 1—2 мес производили ламинэктомию и удаляли внутрипозвоночную порцию. У остальных 12 из 15 пациентов для удаления опухолевых узлов из грудной полости и позвоночного канала применяли комбинированный доступ — торакотомию и ламинэктомию, которые осуществляли последовательно двумя бригадами хирургов — торакальных и нейрохирургов.

В отдельных случаях нейрогенные опухоли могут исходить из нервных корешков в области шеи (за ключицей) и через верхнюю торакальную апертуру вдаваться в средостение. В таких случаях используется комбинированный доступ — передняя торакотомия + воротничкообразный разрез на шее по Кохеру [4].

Несмотря на распространенность и довольно хорошо изученную клинко-рентгенологическую симптоматику нейрогенных опухолей, их диагностика порой представляет немалые трудности. А возможности разработки более точной предоперационной диагностики этих образований еще далеко не исчерпаны.

Нейрогенные опухоли характеризуются невысокой радиочувствительностью, особенно на поздних стадиях, поэтому с помощью лучевой терапии удастся добиться излечения лишь 7% больных. На протяжении нескольких десятилетий стремление к повышению эффективности лучевой терапии вообще и при нейрогенных опухолях в частности заключается в поиске методов и средств (разработка аппаратов и применение новых режимов фракционирования дозы, радиосенсибилизаторов), обеспечивающих селективное повреждение опухолевой ткани и снижение лучевой нагрузки на нормальные ткани, т. е. в расширении так называемого терапевтического интервала.

В настоящее время техническое усовершенствование радиотерапевтической аппаратуры, развитие клинической дозиметрии, разработка предлучевой топометрии с использованием компьютерной техники служат основой повышения эффективности лучевой терапии при лечении опухолей грудной полости. Разрабатываются методики сочетанной лучевой терапии нейрогенных опухолей. Значительно расширены показания к применению лучевого метода, в том числе у больных, ранее относившихся к категории некурабельных.

Традиционно при лучевой терапии медиастинальных нейрогенных опухолей применяют режим так называемого классического фракционирования, заключающийся в подведении разовых доз 1,8—2,5 Гр ежедневно 5—6 раз в неделю до суммарной дозы 60 Гр. Суммарная очаговая доза, необходимая для разрушения первичной

опухоли, по данным различных авторов, колеблется от 50 до 70 Гр. Ее подводят за 5—8 нед. При этом в связи с разной радиочувствительностью следует учитывать гистологическое строение опухоли, распространенность опухолевого процесса. Для лечения применяют статическую и ротационную гамма-терапию либо тормозное излучение ускорителей. Применение излучений высоких энергий позволяет расширить показания к лучевому лечению благодаря наилучшему распределению дозы в очаге и окружающих тканях, снижению общей реакции. Лучевая терапия может носить радикальный или паллиативный характер. Объем тканей, подвергающихся радикальному лучевому воздействию, должен охватывать видимую первичную опухоль, вероятные регионарные метастазы лимфогенного распространения. М. Saunders и соавт. (1990), применяя современные методики фракционирования, сообщили о 64% годичной и 32% 2-летней выживаемости больных при местнораспространенном процессе. Среди больных, получавших после пробной торакотомии только симптоматическую терапию или паллиативную лучевую терапию, 1 год пережили соответственно 9,4 и 28,6%, а 2 года — 3,2 и 1,6% [9].

До 80-х гг. XX в. нейрогенные опухоли считались нечувствительными к химиотерапии и использование ее не имело практического значения.

В настоящее время лекарственная терапия нейрогенных опухолей — динамично развивающийся раздел клинической химиотерапии. С введением в практику производных платины и разработкой платиносодержащих режимов комбинированной химиотерапии появились реальные основания для включения химиотерапии в систему лечения больных с нейрогенными опухолями. В лекарственной терапии, особенно нейробластом, наиболее эффективны винкристин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, препараты платины [22].

Введение в практику ряда новых противоопухолевых препаратов (винорельбин, таксаны, гемцитабин), а также результаты исследований, выполненных в 90-х гг. XX в. по химиотерапии и комбинации химиотерапии с лучевой терапией, принципиально изменили представления о роли химиотерапии в лечении больных с нейрогенными опухолями. Реальным стало использование этого метода не только на поздних стадиях заболевания при диссеминации процесса, но и на более ранних этапах в качестве одного из компонентов комплексного лечения нейрогенных опухолей [22].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бакулев А. Н., Колесникова Р. С. Хирургическое лечение опухоли и кист средостения. — М., 1967.
2. Брайцев В. Р. Врожденные дизонтогенетические образования средостения и легких. — М., 1960.
3. Вахидов В. В., Исмаилов Д. А., Шишкин М. А. Диагностика и лечение опухолей и кист средостения // Грудная и сердечно-сосудистая хир. — 1992. — № 5/6. — С. 40—43.
4. Вишневецкий А. А., Адамьян А. А. Хирургия средостения. — М.: Медицина, 1977. — 91 с.

5. Воропаев М. М., Копейко И. И., Головтеев В. В. Неврогенные опухоли средостения // Грудная хир. — 1969. — № 3. — С. 88—93.
6. Гагуа Р. О., Мачарашвили Л. И., Кучава В. О. и др. Диагностика и результаты хирургического лечения внутригрудных нейрогенных опухолей // Хирургия. — 2002. — № 10. — С. 15—17.
7. Гольберт З. В., Лавникова Г. А. Опухоли и кисты средостения. — М.: Медицина, 1965. — С. 21—69.
8. Гудовский А. М., Добровольский С. Р. Хирургия новообразований средостения // Анналы науч. центр. хир. РАМН. — 1998. — № 7. — С. 65—69.
9. Дарьялова С. Л., Бойко А. В., Черниченко А. В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // Рос. онкол. журн. — 2000. — № 1. — С. 48—55.
10. Демидов В. П. Тактика распознавания и лечения опухолей и опухолевидных образований средостения: Дис ... д-ра мед. наук. — 1973.
11. Домрачев А. С. Клиника, диагностика и лечение новообразований средостения: Автореф. дис ... д-ра мед. наук. — М., 1970.
12. Захарычев В. Д., Ганул А. В., Галахин К. А. и др. // Онкология. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 79—85.
13. Иргер И. М., Перельман М. И., Королева Н. С. Комбинированный способ удаления нейрогенной медиастинально-интравертебральной опухоли в форме песочных часов // Вопр. нейрохир. — 1975. — № 6. — С. 3—10.
14. Коваленко П. П., Хоронько Ю. В. Хирургическое лечение больных с доброкачественными опухолями и кистами средостения // Хирургия. — 1992. — № 3. — С. 18—20.
15. Колесов А. П., Давыденко В. А., Желудев С. И. Патологические образования реберно-позвоночной борозды и их дифференциальная диагностика // Грудная хир. — 1968. — № 5. — С. 92—100.
16. Кочегаров А. А., Алмнзаров Ш. А., Розенберг А. И. Диагностика и лечение опухолевых и кистозных образований средостения // Грудная и сердечно-сосудистая хир. — 1990. — № 4. — С. 54—56.
17. Маневич В. Л. Диагностика и хирургическое лечение первичных опухолей и кист средостения: Дис ... д-ра мед. наук. — М., 1963.
18. Монин М. И., Пуговиков С. С., Топалов К. П. Хирургическое лечение опухолей и кист средостения // Вестн. хир. — 1987. — № 6. — С. 12—15.
19. Неймарк И. И. Диагностика и исходы лечения нейрогенных опухолей средостения // Грудная хир. — 1978. — № 2. — С. 102—107.
20. Осипов Б. К., Маневич В. Л. О первичных опухолях и кистах средостения // Грудная хир. — 1965. — № 1. — С. 75—81.
21. Пенькова К. Н. Хирургическое лечение новообразований с медиастино-позвоночной локализацией // Грудная хир. — 1965. — № 5. — С. 89—92.
22. Переводчикова Н. И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. — М.: Практическая медицина, 2005.
23. Перельман М. И., Гудовский М. Л., Добровольский С. Р. Клиника, диагностика и результаты хирургического лечения нейрогенных опухолей средостения // Анналы хир. — 1997. — № 3. — С. 39—45.
24. Петров Н. Н. Руководство по общей онкологии. — М., 1958.
25. Петровский Б. В. Хирургия средостения. — М.: Медгиз, 1960.
26. Петровский Б. В., Ванцян Э. Н. Специальные методы диагностики заболевания средостения / Многоотомное руководство по хирургии. — Т. 2. 1969. — С. 88—93.
27. Рабкин И. Х., Ермаков Н. П., Хамарне Э. И. Диагностические возможности компьютерной томографии при патологии средостения // Вестн. рентгенол. и радиол. — 1986. — № 1. — С. 8—15.
28. Рагушкевич В. П. О кистах и незлокачественных опухолях заднего средостения // Грудная хир. — 1965. — № 2. — С. 92—97.
29. Сигал Е. И., Хамидуллин Р. Г., Бурмистров М. В. и др. Анализ десятилетнего опыта видеоторакоскопии в торакальной онкологии / IV съезд онкол. и радиол. СНГ, избр. лекции и докл. — Баку, 2006. — С. 167—171.
30. Стариков А. Н., Белый И. Н. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в диагностике опухолей средостения // Онкология. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 113—116.
31. Суворова Т. А., Буриштейн Э. М., Кузнецов И. Д. Опухоли и кисты средостения // Грудная хир. — 1968. — № 3. — С. 133—140.
32. Тришин В. М., Оржешковский О. В., Решетов А. В. и др. Диагностика и хирургическое лечение при новообразованиях средостения // Вестн. хир. — 2001. — Т. 160, № 1. — С. 11—14.

33. Хамидуллин Р. Г., Сигал Е. И., Бурмистров М. В. Хирургическое лечение опухолей и кист средостения / IV съезд онкол. и радиол. СНГ, изобр. лекции и докл. — Баку, 2006. — С. 164—167.
34. Черемисин В. М., Давыденко В. А. Современные возможности дифференциальной лучевой диагностики новообразований средостения / Всемир. науч. конф., посвящ. 70-летию основания каф. рентгенол. и радиол. Воен.-мед. акад. «Соврем. возможности луч. диагност. заболеваний и повреждений у военнослужащих». — СПб, 1999. — С. 170—172.
35. Akio O., Ichito Y., Susumu I. et al. Nihon kyobu gekai gakkai zasshi // J. Jap. Assoc. Thorac. Surg. — 1995. — Vol. 43, N 9. — P. 127—131.
36. Baysal B. E., Farr J. E., Rubinstein W. S. et al. Fine mapping of an imprinted gene for familial nonchromaffin paragangliomas, on chromosome 11q22 // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 60, N 1. — P. 121—132.
37. Bikhazi P. H., Roeder E., Attai A. et al. Familial paragangliomas: the emerging impact of molecular genetics on evaluation and management // Am. J. Otol. — 1999. — Vol. 20, N 5. — P. 639—643.
38. Boneschi M., Erba M., Giuffrida G.-F. et al. Paraganglioma funzionante mediastinico. 11 Case report // Minerva chir. — 1993. — Vol. 48, N 23—24. — P. 1455—1458.
39. Brennan M. F. Sarcomas of the soft tissues and bone / DeVita V. T., Hellman S., Rodenberg S. A. (eds.). Cancer: Principles and Practice of Oncology. — 7th ed. — Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005. — P. 1581—1637.
40. Brooks J. S. J., Freeman M., Enterline H. T. Malignant «Triton» tumors. Natural history and immunohistochemistry of nine new cases with literature review // Cancer. — 1985. — Vol. 55. — P. 2543—2549.
41. Carpenter W. B., Kernohan J. W. Retroperitoneal ganglioneuromas and neurofibromas. A clinicopathological study // Cancer. — 1963. — Vol. 16. — P. 788—797.
42. Chatti K., Nouira K., Said W. et al. Aorticopulmonary paraganglioma. A case report // Rev. Pneumol. Clin. — 2003. — N 59. — P. 317—230.
43. Christensen W. N., Strong E. W., Bains M. S., Woodruff J. M. Neuroendocrine differentiation in glandular peripheral nerve sheath tumor. Pathologic distinction from the biphasic synovial sarcoma with glands // Am. J. Surg. Pathol. — 1988. — Vol. 12. — P. 417—426.
44. Deslauriers Jean. Diagnostics and management of thoracic fumeurs // Can. J. Surg. — 1992. — Vol. 35, N 5. — P. 470 p.
45. Ducatman B. S., Scheithauer B. W., Piepgras D. W. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: A clinicopathologic study of 120 cases // Cancer. — 1986. — Vol. 57. — P. 2006—2021.
46. Eishin H., Katsuhiko A., Katsumi M. et al. A mediastinal schwannoma causing cariny compression // Haigan, Lung Cancer. — 1998. — Vol. 38, N 2. — P. 171—175.
47. Fierro N., Morelli A.-Del. Grammastro A. et al. I tumori del mediastino posteriore: Un caso di schwannoma // G. chir. — 2004. — Vol. 25, N 1. — P. 35—38.
48. Fiumara E., D'Angelo V., Florio F. P. et al. Preoperative embolization in surgical treatment of spinal thoracic dumbbell schwannoma. A case report // J. Neurosurg. Sci. — 1996. — Vol. 40, N 2. — P. 153—156.
49. Fletcher C. D., Fernando I. N., Braimbridge M. V. et al. Malignant nerve sheath tumors arising in a ganglioneuroma // Histopathology. — 1988. — Vol. 12. — P. 445—448.
50. Geisinger Kim R. Differential diagnostic considerations and potential pitfalls in fine-needle aspiration biopsies of the mediastinum // Diagn. Cytopathol. — 1995. — Vol. 13, N 5. — P. 436—442.
51. Ghilard G., Giordanengo F., Bortolani E. M. Tumori neurogeni del mediastino. Considerazioni a proposito di 6 casi operati // Minerva chir. — 1996. — Vol. 43, N 23—24. — P. 2125—2129.
52. Greschuchna D. Indikation zur Mediastinoskopie in der CT-Ara // Z. Herz-, Thorax- und Gefassechir. — 1989. — Vol. 3, N 1. — P. 50—52.
53. Hiroshi H., Hirokuni A., Katsuo K. et al. Mediastinal neuroilemoma complicated with spinal subarachnoid hemorrhage // Jap. J. Thorac. and Cardio. Surg. — 2001. — Vol. 49, N 6. — P. 384—387.
54. Hiroto S., Yutaka Y., Hideki K. et al. Surgery for malignant mediastinal shwannoma in patient with Rheklingshausen disease // J. Jap. Assoc. Thorac. Surg. — 1996. — Vol. 44, N 9. — P. 864—868.
55. Hisaichi T., Keiji J., Takashi M. et al. Swannoma mediastinal // J. Jap. Assoc. Thorac. Surg. — 1995. — Vol. 43, N 3. — P. 94—97.
56. Hodg K. M., Byers R. M., Peters L. J. Paragangliomas of the head and neck // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1988. — Vol. 114. — P. 872—877.
57. Hoffmann J., Krober S. M., Hahn U. et al. Polytopic manifestations of paragangliomas. Diagnosis, differential diagnosis and indications for therapy // Cancer. — 1997. — Vol. 79, N 2. — P. 398—402.
58. Kaiserling E., Xiao J. C., Ruck P., Horny H. P. Aberrant expression of macrophage-associated antigens (CD68 and Ki-M1P) by Schwann cells in reactive and neoplastic neural tissue // Mod. Pathol. — 1994. — Vol. 6. — P. 463—468.
59. Karantanas A. H., Nikolaou N., Kodoyiannis D. et al. CT demonstration of a mediastinal neurofibrosarcoma // J. Exp. and Clin. Cancer Res. — 1988. — Vol. 7, N 3. — P. 183—185.
60. Kawahara E., Oda Y., Ooi A. et al. Expression of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in peripheral nerve sheath tumors. A comparative study of immunoreactivity of GFAP, vimentin, S100-protein and neurofilament in 38 schwannomas and 18 neurofibromas // Am. J. Surg. Pathol. — 1988. — Vol. 12. — P. 115—120.
61. Kazuhiko Y., Ken N., Toshiki M. et al. Mediastinal swannoma // J. Jap. Assoc. Thorac. Surg. — 1988. — Vol. 36, N 8. — P. 194—198.
62. Kimura S., Iwai M., Fukuda T. et al. Combination chemotherapy for malignant paraganglioma // Intern. Med. — 1997. — Vol. 36, N 1. — P. 35—39.
63. Kourea H. P., Bilsky M. H., Leung D. H. Y. et al. Subdiaphragmatic and intrathoracic paraspinal malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 25 patients and 26 tumors // Cancer. — 1998. — Vol. 82. — P. 2191—2203.
64. Laurent F., Parrens M., Jougon J. et al. Mediastinal masses // Eur. Radiol. — 2000. — Vol. 10, N 2. — P. 5115—5124.
65. Liang H., Zhiyong Z. Diagnosis and treatment of mediastinal neurogenic tumors. Report of 110 cases // Chin. Med. Sci. J. — 2003. — Vol. 18, N 4. — P. 243—247.
66. Liu Q., Djuricin G., Staren E. D. et al. Tumor angiogenesis in pheochromocytomas and paragangliomas // Surgery. — 1996. — Vol. 120, N 6. — P. 938—42.
67. Lupo E., Lisuzzo A., Marrazzo A. et al. I tumori neurogeni del mediastino // Acta chir. mediterr. — 1997. — Vol. 13, N 6. — P. 273—276.
68. Mancini L., Roncaroli F. Malignant paraganglioma of the posterior mediastinum with 27 years follow-up // Pathologica. — 1997. — Vol. 89, N 2. — P. 184—188.
69. Mantov S., Lignova V., Scyubarof C. et al. Diagnos des tumeurs mediastinales // Arch. Union. Med Balkan. — 1988. — Vol. 26, N 5—6. — P. 401—406.
70. Maurea S., Cuocolo A., Reynolds J. C. et al. Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison // J. Nucl. Med. — 1996. — Vol. 25, N 1. — P. 141—144.
71. Mayumi S., Toshihide S., Takashi A. et al. Long-term survival in adult mediastinal neuroblastoma // Jap. J. Thorac. and Cardio. Surg. — 2003. — Vol. 51, N 7. — P. 326—329.
72. McMenamin M. E., Fletcher C. D. Expanding the spectrum of malignant change in schwannomas: Epithelioid malignant change, epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor, and epithelioid angiosarcoma: A study of 17 cases // Am. J. Surg. Pathol. — 2001. — Vol. 25. — P. 13—25.
73. Megahed M. Histopathological variants of neurofibroma. A study of 114 lesions // Am. J. Dermatopathol. — 1994. — Vol. 16. — P. 486—495.
74. Mondillo S., Agricola E., Ammataro T., Guerrini F. A mediastinal schwannoma causing left atrial compression // J. Cardiovasc. Surg. — 1999. — Vol. 40, N 2. — P. 319—320.
75. Mukherjee S., Chosh A. K., Mullick R. N. Left sided cervical and thoracic malignant extra-adrenal pheochromocytoma // J. Assoc. Physicians. India. — 2002. — Vol. 50. — P. 1079—1081.
76. Nwose P., Galbis J. M., Okafor O., Torre W. Mediastinal paraganglioma: a case report // Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1998. — Vol. 46, N 6. — P. 376—379.
77. Pac-Ferrer J., Uribe-Etxebarria N., Rumbero J. C. et al. Mediastinal paraganglioma irrigated by coronary vessels in a patient with atypical chest pain // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2003. — Vol. 24, N 4. — P. 662—664.
78. Ramanathan R. C., Thomas J. M. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis // Eur. J. Surg. Oncol. — 1999. — Vol. 25. — P. 190—193.
79. Rana R. S., Dey P., Das A. Fine needle aspiration cytology of extra-adrenal paragangliomas // Cytopathology. — 1997. — Vol. 8, N 2. — P. 108—113.

80. *Regueiro F., Arnau A., Canto A.* Cardiovasculai repercussion of unresectable giant mediastinal schwannoma // *J. Cardiovasc. Surg.* — 2001. — Vol. 42, N 2. — P. 285—286.
81. *Ricc A. Jr., Callihan T., Parham D. M. et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumors arising from ganglioneuromas // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1984. — Vol. 8. — P. 19—29.
82. *Ryoji Y., Hirohito T., Akihiro K. et al.* Neuroblastoma resection in an adult with a 10-year history or chestmass shadow // *Jap. J. Thorac and Cardio. Surg.* — 2000. — Vol. 48, N 12. — P. 809—811.
83. *Sanin-Akyar G., Erden I., Yagci C. et al.* Magnetic resonance imaging findings of a nonfunctional mediastinal paraganglioma with an unusual presentation // *Eur. Radiol.* — 1997. — Vol. 7, N 7. — P. 1114—1116.
84. *Shimada H., Ambros I. M., Dehner L. P. et al.* Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: Recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee // *Cancer.* — 1999. — Vol. 86. — P. 349 p.
85. *Sorensen S. A., Mulvihill J., Nielsen A.* Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 314. — P. 1010—1015.
86. *Stanulla H.* Intrathoracal nonchromaffin paragangliomas (chemodectomas) (author's transl.) // *Zentralbl. Allg. Pathol.* — 1982. — Vol. 126, N 1—2. — P. 151—156.
87. *Takeshi I., Tetsuya O., Masahiro Y. et al.* Malignant paraganglioma arising from the posterior mediastinum. A case report and review of the literature // *Hiroshima J. Med. Sci.* — 1999. — Vol. 48, N 4. — P. 123—127.
88. *Tannir N. M., Cortas N., Allam C.* A functioning catecholamine secreting vagal body tumor. A case report and review of literature // *Cancer.* — 1983. — Vol. 52. — P. 932—935.
89. *Tomita H., Yamashita H., Tamaki N.* Malignant paraganglioma with intracranial metastasis: a case report // *No Shinkei Geka.* — 1996. — Vol. 24, N 11. — P. 1045—1048.
90. *Tsokos M., Scarpa S., Ross R. A. et al.* Differentiation of human neuroblastoma recapitulates neural crest development. Study of mor-

phology, neurotransmitter enzymes, and extracellular matrix proteins // *Am. J. Pathol.* — 1987. — Vol. 128. — P. 484—496.

91. *Villamandos Q., Martinez L., Moratinos A. et al.* Diagnostico intraoperatorio de un paraganglioma mediastinico: Manejo anestesico // *Rev. esp. anesthesiol. y reanim.* — 1999. — Vol. 46, N 4. — P. 165—168.

92. *Vincent Josef G., Naudin ten Cate Lambert, Kaan Gilles L. et al.* Unusual haemostasis for an unusual tumour. Catastrophic bleeding from a tactile neurofibroma affecting the thoracic vertebrae // *J. Cardiovasc. Surg.* — 1990. — Vol. 31, N 4. — P. 474—478.

93. *Wahl H. R.* Neuroblastoma with a study of a case illustrating these three types that arise from the sympathetic system // *J. Med. Res.* — 1914. — Vol. 30. — P. 205—260.

94. *Warren W. H., Lee I., Gould V. E. et al.* Paragangliomas of the head and neck. Ultrastructural and immunohistochemical analysis // *Ultrastruct. Pathol.* — 1985. — Vol. 8. — P. 333—343.

95. *Weiss S. W., Nickoloff B. J.* CD34 is expressed by a dis-I tinctive cell population in peripheral nerve, nerve sheath tumors and related lesions // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1993. — Vol. 17. — P. 1039—1045.

96. *Wick M. R., Swanson P. E., Scheithauer B. W., Manivel J. C.* Malignant peripheral nerve sheath tumors: An immunohistochemical study of 62 cases // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1987. — Vol. 87. — P. 425—433.

97. *Woodruff J. M.* Peripheral nerve sheath tumors showing glandular differentiation (glandular schwannomas) // *Cancer.* — 1976. — Vol. 37. — P. 2399—2413.

98. *Woodruff J. M., Chernik N. L., Smith M. C. et al.* Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant «Triton» tumors) // *Cancer.* — 1973. — Vol. 32. — P. 426—439.

99. *Zalcman G., Gamondes J. P., Loire R. et al.* Aortic-pulmonary chemodectoma (non-chromaffin paraganglioma). A propos of a case which followed an adrenal pheochromocytoma // *Rev. Mai. Respir.* — 1990. — Vol. 7, N 3. — P. 283—286.

Поступила 10.05.2007

*Z. O. Machaladze, M. I. Davydov, B. E. Polotsky, A. I. Karseladze,  
N. A. Savelov, B. B. Akhmedov*

## NEUROGENIC TUMORS OF THE MEDIASTINUM

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

This is an overview of the literature on neurogenic tumors of the mediastinum. The paper analyzes in brief morphological classification of these tumors. Epidemiology, clinical pattern, diagnosis and treatment of neurogenic tumors of the mediastinum are described in detail. The focus is made on surgical treatment for tumors with sandglass-like growth. Measures for prevention and treatment of intra- and postoperative morbidity are considered. Problems of multi-modality treatment are discussed alongside with surgery with respect to tumor histology and type of growth.

Key words: mediastinum, neuroblastoma, ganglioneuroma, schwannoma, neurofibroma, malignant tumors of peripheral nerve sheaths, paraganglioma.

*В. М. Нечушкина, К. Ю. Морхов, В. В. Кузнецов*  
**ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ  
 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ**  
*НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Представлен обзор литературы по актуальной проблеме заместительной гормонотерапии у больных, получавших лечение по поводу рака тела и шейки матки, маточной трубы, яичников, вульвы. Наиболее дискуссионным является назначение заместительной гормонотерапии большим раком тела матки, поскольку эта опухоль является гормонально-зависимой. Четких рекомендаций по проведению заместительной гормонотерапии при раке тела матки пока нет. Можно сказать, что она не противопоказана и может применяться у больных при наличии симптомов гипоэстрогении и неэффективности других методов лечения. Эстрогены противопоказаны больным эндометриальной стромальной саркомой матки низкой степени злокачественности. При остальных злокачественных опухолях женских половых органов заместительная гормонотерапия может проводиться по тем же показаниям, теми же препаратами и в тех же дозах, что и женщинам без онкологической патологии.

**Ключевые слова:** заместительная гормонотерапия, эстрогены, рак тела матки, рак шейки матки, рак яичников, рак маточной трубы, рак вульвы, саркомы матки.

Ежегодно в России десятки тысяч женщин получают лечение по поводу злокачественных опухолей половых органов. Большинство больных находятся в постменопаузе, однако достаточно большой группе женщин противоопухолевое лечение проводят в репродуктивном возрасте.

В 2004 г. в России выявлено 16 707 больных раком тела матки, 12 727 больных раком шейки матки и 12 082 больных злокачественными опухолями яичников. Прирост заболеваемости с 1999 по 2004 г. составил для рака тела матки 15,1%, для рака шейки матки — 4,3%, для злокачественных опухолей яичников — 5,6%, причем за счет увеличения риска заболеть — 12,8; 2,9 и 3,7% соответственно [1].

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), в 2002 г. в России в возрасте до 45 лет было около 5,5% больных раком тела матки, 30% больных раком шейки матки и 17,7% больных злокачественными опухолями яичников. При сохранении нынешней динамики заболеваемости, рождаемости и смертности к 2020 г. число больных раком тела матки в возрасте до 45 лет увеличится на 37%, число больных раком шейки матки снизится на 10%, а число больных раком яичников практически не изменится [13].

Искусственная менопауза может возникать после хирургического вмешательства, химио- или лучевой терапии. Она проявляется тяжелыми симптомами дефицита эстрогенов, как правило, более выраженными, чем при естественном затухании функции яичников, и значительно ухудшающими качество жизни больных.

Особенно тяжелы последствия преждевременной менопаузы, наступившей до 40 лет. У женщин, излеченных от злокачественных опухолей женских половых органов, в долгосрочной перспективе развиваются такие опасные проявления длительной гипоэстрогении, как остеопороз, переломы костей и сердечно-сосудистые заболевания.

Большинству женщин заместительную гормонотерапию эстрогенами (ЗГТ) назначают для устранения симптомов дефицита эстрогенов: приливов, урогенитальных расстройств, нарушений сна и т. д. Многие женщины продолжают принимать гормональные препараты, поскольку в ранних исследованиях было показано, что ЗГТ в постменопаузе снижает риск остеопороза, переломов костей, сердечно-сосудистых и некоторых других заболеваний. Однако результаты крупных рандомизированных исследований, проведенных в последние годы, изменили отношение к ЗГТ в постменопаузе в целом. Они подтвердили, что ЗГТ повышает плотность костной ткани, предупреждает остеопороз и переломы костей и в некоторой степени снижает риск колоректального рака, но она не только не снижает, но может даже повышать риск ишемической болезни сердца, особенно у пожилых женщин. Кроме того, ЗГТ повышает риск рака молочной железы (длительный прием), тромбоза глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии, инсульта и холецистита [39]. В 2002 г. опубликованы результаты одного из исследований ЗГТ, проведенного в рамках программы «Здоровье женщин» Национального института здоровья США [33]. В нем приняли участие 16 608 женщин в постменопаузе, которым не выполняли экстирпацию матки в анамнезе. Авторы пришли к выводу, что не следует начинать или продолжать ЗГТ с целью профилактики перечислен-

ной выше хронической экстрагенитальной патологии, в частности остеопороза.

Как влияют отдельные гормональные препараты, их дозы и длительность назначения на результаты ЗГТ, пока не известно. Понятно, что нельзя экстраполировать данные исследований, в которых применялись преимущественно конъюгированные эстрогены и медроксипрогестерон, на все препараты для ЗГТ, присутствующие сейчас на рынке. Они могут характеризоваться как более, так и менее выраженным влиянием на риск тех или иных заболеваний.

Все сказанное выше привело к тому, что многие медицинские научные общества изменили свои рекомендации по ЗГТ. Так, Американская специальная комиссия по профилактике в 2002 г. высказалась против широкого применения ЗГТ для профилактики хронической экстрагенитальной патологии, поскольку есть доказательства того, что она неэффективна или ее неблагоприятные последствия превышают благоприятные [39]. Американская коллегия акушеров и гинекологов и Американская кардиологическая ассоциация считают нецелесообразным проведение ЗГТ в постменопаузе с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [2; 39]. Североамериканское общество по проблемам менопаузы указывает, что применение ЗГТ с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний следует проводить по показаниям [37]. Американская коллегия акушеров и гинекологов и Североамериканское общество по проблемам менопаузы рекомендуют с осторожностью проводить ЗГТ для профилактики остеопороза и активнее использовать другие методы коррекции плотности костной ткани. К таковым относится, например, лечение бифосфонатами. Обе организации считают возможным проведение ЗГТ для устранения проявлений гипоэстрогении, однако рекомендуют с осторожностью подходить к длительному назначению препаратов, содержащих эстрогены или эстрогены и прогестагены.

Решать вопрос о назначении ЗГТ следует индивидуально с учетом соотношения пользы и риска. Это решение должно приниматься совместно врачом и женщиной после обсуждения всех преимуществ и недостатков этого лечения. Назначать препараты следует кратковременно в индивидуально подобранной наименьшей эффективной дозе. При этом следует иметь в виду, что научных доказательств эффективности препаратов, представляющих собой альтернативу ЗГТ, нет [32].

В этой связи следует сказать несколько слов о возможности сохранения яичников во время экстирпации матки по поводу доброкачественной патологии. В нашей стране двустороннюю овариэктомию выполняют практически всем больным старше 45 лет даже в отсутствие патологии яичников. Между тем, по данным W. H. Parker и соавт. (2005), если риск рака яичников не повышен, то сохранять яичники целесообразно по крайней мере до 65 лет [28]. Двусторонняя овариэктомиа, выполненная в

возрасте до 55 лет, дает прирост смертности в возрасте до 80 лет на 8,6%, выполненная в возрасте до 59 лет — на 3,9%. Постоянное, хотя и снижающееся преимущество сохранения яичников прослеживается до возраста 75 лет, в котором прирост смертности при двусторонней овариэктомии не превышает 1%. Прирост смертности, по данным авторов, происходит в первую очередь за счет ишемической болезни сердца. Сохранение яичников у женщин в пре- и постменопаузе, которых оперируют по поводу доброкачественной патологии, является предметом обсуждения, а соответствующие клинические рекомендации требуют проведения рандомизированных исследований. Однако аргументы многих авторов о том, что смертность пожилых женщин от сердечно-сосудистых заболеваний и переломов костей несоизмеримо выше смертности от рака яичников, заставляют задуматься.

При лечении гинекологической патологии в молодом возрасте следует всегда стремиться к сохранению яичников, поскольку, несмотря на то что ЗГТ устраняет вазомоторные проявления дефицита эстрогенов, ее предполагаемая эффективность, по-видимому, преувеличена. Экзогенные эстрогены не позволяют полностью нормализовать состояние женщины и сделать его сравнимым с пременопаузальным [25].

ЗГТ после лечения злокачественных опухолей женских половых органов остается предметом острых дискуссий. Многие специалисты высказываются против ее проведения независимо от стадии заболевания, гормональной зависимости и гистологического типа опухоли.

Следует сразу оговориться, что авторы данной работы не преследовали цель дать точные рекомендации по проведению ЗГТ у онкогинекологических больных. Основной вопрос, на который мы попытались ответить: можно или нельзя назначать ЗГТ после лечения злокачественных опухолей женских половых органов. Если этот вопрос решается положительно, то ЗГТ проводят по тем же показаниям, теми же препаратами и в тех же дозах, что и здоровым женщинам.

## РАК ТЕЛА МАТКИ

Наиболее дискуссионным является назначение ЗГТ больным раком тела матки, поскольку эта опухоль является гормонально-зависимой. Основной проблемой считается то, что назначение эстрогенов может стимулировать рост микрометастазов. Между тем, по данным нескольких ретроспективных исследований [8; 11; 21], ЗГТ после лечения рака тела матки не повышает риск прогрессирования. В работе W. T. Creasman и соавт. эстрогены получали 47 из 220 больных [11]. Риск прогрессирования у получавших и не получавших ЗГТ был одинаков. Более того, в группе получавших ЗГТ отмечена тенденция к увеличению безрецидивного периода.

В исследовании R. Lee и соавт. включены 144 больные раком тела матки I стадии [21]. Сорока четырем больным, у которых была определена морфологическая

(хирургическая) стадия заболевания, назначали ЗГТ. Медиана продолжительности лечения составила 64 мес. Получавшие ЗГТ имели низкий риск прогрессирования: высоко- и умереннодифференцированные опухоли с инвазией менее половины толщины миометрия, без метастазов в лимфатических узлах и других органах. У этих больных не было отмечено ни одного случая прогрессирования рака тела матки.

В более позднем исследовании, проведенном J. Chapman и соавт., ЗГТ получали 62 из 123 больных раком тела матки [8]. В группе получавших ЗГТ статистически достоверно чаще встречались опухоли ранних стадий с меньшей глубиной инвазии миометрия. Группы не различались по частоте рецидивов, летальных исходов и безрецидивной выживаемости.

Недостатками всех этих исследований были их ретроспективный характер и включение больных с благоприятным прогнозом, без метастазов в лимфатических узлах.

В 2001 г. были опубликованы результаты исследования, проведенного К. А. Suriano и соавт. [36]. В него были включены 249 больных раком тела матки I—III стадий, получавших лечение с 1984 по 1998 г. ЗГТ получали 130 больных, 49% принимали эстрогены в комбинации с прогестагенами. Среди больных были выявлены 75 пар со сходными характеристиками для исследования «случай—контроль». У 57% больных ЗГТ начали в течение 6 мес после операции. Частота прогрессирования в группе получавших ЗГТ составила 1%, в группе не получавших — 14%. Безрецидивный период в группе получавших ЗГТ был статистически достоверно дольше.

Известно, что женщинам, у которых удалена матка, можно назначать эстрогены без прогестагенов. Защитное влияние прогестагенов на молочные железы сомнительно. Более того, в последнее время появились данные о том, что комбинированные препараты для ЗГТ повышают риск рака молочной железы и его прогрессирования в большей степени, чем эстрогены [9; 40].

Необходимость назначения комбинации эстрогенов и прогестагенов больным раком тела матки не изучена. В перечисленных исследованиях комбинированные препараты получала примерно половина больных, однако низкая частота прогрессирования не позволила проанализировать эффективность прогестагенов. С одной стороны, они нивелируют стимулирующий эффект эстрогенов на нормальный и гиперпластический эндометрий, с другой — адьювантная гормонотерапия при раке тела матки неэффективна.

Следует иметь в виду и то, что на результаты перечисленных исследований могла повлиять систематическая ошибка, связанная с отбором, поскольку ЗГТ с большей вероятностью назначали женщинам с низким риском прогрессирования.

В 2006 г. опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования, проведенного Онкогинекологической исследо-

вательской группой [4]. В него включены 1236 больных раком тела матки. ЗГТ или плацебо назначали сразу после операции на 3 года. Исследование было начато в 1997 г. и приостановлено в начале 2003 г. из-за трудностей с набором больных, а также после получения негативных результатов изучения ЗГТ в рамках программы «Здоровье женщин» Национального института здоровья США. В это исследование также включали преимущественно больных с благоприятным прогнозом. И хотя заключение о безопасности применения эстрогенов у больных раком тела матки на основании данных этого предварительного прекращенного исследования сделать невозможно, показательно, что частота рецидивов в группах получавших и не получавших ЗГТ не различалась (2,3 и 1,9% соответственно).

Не решен вопрос и о том, когда начинать ЗГТ при раке тела матки. Поскольку прогрессирование рака тела матки в большинстве случаев наблюдается в течение 2 лет после лечения, некоторые авторы предлагают назначать эстрогены не ранее чем через 2 года [22]. Однако во всех перечисленных ранее исследованиях больные начинали получать ЗГТ гораздо раньше. В недавнем исследовании «случай—контроль» ее назначали через 4—8 нед после операции и продолжали в среднем в течение 49 мес [3]. Несмотря на это, ни одно из исследований не выявило повышения частоты прогрессирования рака тела матки или смерти от него. Кроме того, в свете изменившихся рекомендаций по проведению ЗГТ назначение эстрогенов целесообразно в первую очередь для устранения ранних проявлений гипоестрогении, через 2 года это во многом теряет смысл.

При сомнениях по поводу назначения эстрогенов больным раком тела матки можно назначить медроксипрогестерон. В дозах 10 мг/сут внутрь или 150 мг в/м каждые 3 мес он эффективно устраняет приливы у многих больных [23; 32].

Таким образом, четких рекомендаций по проведению ЗГТ при раке тела матки пока нет. Можно сказать, что она не противопоказана и может применяться у больных при наличии симптомов гипоестрогении и неэффективности других методов лечения (седативных средств, медроксипрогестерона).

## РАК ЯИЧНИКОВ

Рак яичников — основная причина смерти больных злокачественными опухолями женских половых органов. У большинства больных диагностируют III—IV стадии заболевания, характеризующиеся неблагоприятным прогнозом. Долгосрочная профилактика остеопороза при раке яичников менее значима. На первый план при этой патологии выходит повышение качества жизни больных за счет устранения острых проявлений дефицита эстрогенов: приливов и атрофического вагинита.

Исследования ЗГТ у больных раком яичников немногочисленны. В работе R. A. Eeles и соавт. (1991) 78 боль-

ных раком яичников получали эстрогены и 78 не получали их [14]. ЗГТ начинали через 4 мес после операции. После исключения влияния стадии, степени дифференцировки, гистологического типа и срока рецидива безрецидивная выживаемость и риск смерти от рака яичников в обеих группах оказались одинаковы. Не было выявлено различий безрецидивной и общей выживаемости и в работе, проведенной M. Ursic-Vrscaj и соавт. в 2001 г. [38]. Аналогичные результаты получены F. Guidozzi и A. Daronte (1999) [16]. В их исследовании ЗГТ в течение 4 лет получали 59 больных раком яичников. Основным фактором риска прогрессирования оказалась стадия болезни.

Интересные данные получены S. Mabuchi и соавт. в 2004 г. на клеточных линиях рака яичников человека [24]. По их данным, экзогенные эстрогены подавляют апоптоз, вызванный паклитакселом, за счет фосфорилирования киназы Akt-ASK1. Авторы пришли к заключению, что применение эстрогенов может снижать эффективность паклитаксела при раке яичников.

Таким образом, в настоящее время нет ни экспериментальных, ни клинических данных, указывающих на то, что ЗГТ стимулирует прогрессирование рака яичников и что рецепторы эстрогенов играют роль в патогенезе этого заболевания. На данный момент нет убедительных аргументов против применения эстрогенов при раке яичников независимо от стадии. Единственное наблюдение снижения эффективности паклитаксела на фоне применения эстрогенов получено на клеточных линиях и нуждается в клинической проверке.

### РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки — самая частая опухоль женских половых органов в репродуктивном возрасте. В целом считается, что ЗГТ не противопоказана больным плоскоклеточным раком шейки матки. До настоящего времени не доказано связи между ЗГТ и возникновением этой опухоли [34]. Кроме того, несмотря на наличие эстрогеновых рецепторов в опухолевой ткани, рак шейки матки считается независимым от гормональной стимуляции [7; 29]. В 1987 г. E. Ploch проанализировал результаты лечения 80 больным раком шейки матки I—II стадии, получавших ЗГТ, и 40 больных, не получавших ее [31]. Не было выявлено отличий в 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. Более того, у женщин, получавших эстрогены, реже наблюдались осложнения лучевой терапии.

В репродуктивном возрасте облучение малого таза по поводу рака шейки матки по радикальной программе в суммарной очаговой дозе до 80 Гр далеко не всегда приводит к атрофии эндометрия. В связи с этим при проведении ЗГТ больным раком шейки матки после лучевой терапии эстрогены следует назначать в комбинации с прогестагенами [12].

В последнее время в ряде развитых стран отмечается уменьшение частоты плоскоклеточного рака шейки мат-

ки, обусловленное эффективным скринингом. Оно сопровождается ростом частоты аденокарциномы шейки матки. По некоторым данным, аденокарцинома шейки матки, как и аденокарцинома тела матки, гормонально-зависима, и ЗГТ эстрогенами без прогестагенов повышает риск аденокарциномы шейки матки. В связи с этим некоторые авторы считают, что назначение эстрогенов при аденокарциноме шейки матки противопоказано [22]. Между тем достаточно крупные исследования продемонстрировали возможность проведения ЗГТ при раке тела матки. С учетом этого тактика ЗГТ после лечения аденокарциномы шейки матки должна быть такой же, как при раке тела матки [6].

### РАК ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА

Данные по применению ЗГТ при раке вульвы и влагалища немногочисленны. Несмотря на наличие рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона и андрогенов) в тканях вульвы и влагалища, опухоли обоих органов считаются гормонально независимыми. ЗГТ не повышает риск рака *in situ* и инвазивного рака влагалища и вульвы [7; 29]. Таким образом, на сегодняшний день считается, что женщинам, получавшим лечение по поводу этих злокачественных опухолей, ЗГТ должна назначаться по тем же показаниям, что и остальным.

### РАК МАТОЧНОЙ ТРУБЫ

Редкость рака маточной трубы объясняет отсутствие исследований по возможности ЗГТ после лечения рака маточной трубы. Общность клинической картины и особенностей течения рака маточной трубы и яичников позволяет предположить, что возможности применения эстрогенов при этой патологии аналогичны таковым при раке яичников [22].

### САРКОМЫ МАТКИ

Редкость неэпителиальных опухолей матки и обусловленная этим невозможность проведения крупномасштабных исследований не позволяют дать каких-либо рекомендаций по ЗГТ после их лечения. Отдельные клинические наблюдения указывают на необходимость воздерживаться от назначения эстрогенов у больных эндометриальной стромальной саркомой низкой степени злокачественности [10; 30].

### АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЗГТ

Эстрогены официально применяются для устранения проявлений дефицита эстрогенов уже почти 70 лет [35]. В большинстве исследований по эффективности и безопасности ЗГТ изучали конъюгированные эстрогены, однако в последнее время на рынке появились гормональные препараты других групп, которые могут применяться для ЗГТ.

Тиболон — синтетический стероидный препарат, стимулирующий эстрогеновые, андрогеновые и про-

гестероновые рецепторы, — назначается в Европе для профилактики и лечения проявлений дефицита эстрогенов уже почти 20 лет. Сам по себе тиболон биологически не активен. Его действие обусловлено действием его метаболитов, которые по-разному связываются с рецепторами стероидных гормонов. Тиболон статистически достоверно уменьшает приливы и потливость по ночам и повышает плотность костной ткани в постменопаузе. Этот препарат, возможно, более эффективно, чем эстрогены, устраняет сексуальные нарушения [27]. На клеточной линии рака тела матки, экспрессирующей эстрогеновые и прогестероновые рецепторы, показано, что тиболон ведет себя как медроксипрогестерон [17].

Первоначально предполагалось, что тиболон не влияет на риск рака тела матки либо снижает его. Однако в крупном британском исследовании «Миллион женщин», в котором тиболон получали более 28 000 женщин, показано, что этот препарат повышает риск рака тела матки в большей степени, чем эстрогены. Это действие тиболона более выражено у женщин с нормальным индексом массы тела [5].

В исследовании К. В. Lee и соавт. (2006) тиболон получали 68 больных раком тела матки [19]. Прогрессирование развилось у 4 больных, получавших тиболон, 2 из них умерли, и у 3 больных контрольной группы (в контрольной группе умерли все больные с прогрессированием). Прием тиболона не влиял на общую и безрецидивную выживаемость. На безрецидивную выживаемость не влияла также длительность приема тиболона.

Нет данных и о том, что тиболон ухудшает выживаемость больных раком яичников [20].

Ралоксифен — модулятор эстрогеновых рецепторов, как и бифосфонаты, снижает риск переломов позвонков, менее эффективно, чем бифосфонаты, влияет на плотность костной ткани. Ралоксифен не влияет на вазомоторные симптомы климактерического периода.

В крупном кооперированном исследовании «Изучение результатов применения ралоксифена», в которое включены 7705 женщин, показано, что этот препарат повышает риск тромбозомболических осложнений, но не влияет на риск гиперплазии и рака тела матки [15]. Возможности применения этого препарата у больных, перенесших лечение по поводу злокачественных опухолей женских половых органов, не известны.

В последние годы все больше исследователей подчеркивают, что в постменопаузе женщины испытывают дефицит не только эстрогенов, но и андрогенов, в частности дегидроэпиандростерона. Они указывают, что назначение дегидроэпиандростерона и модуляторов эстрогеновых рецепторов будет более физиологичным и тканеспецифичным вариантом ЗГТ, устраняющим приливы и предупреждающим остеопороз, рак тела матки, молочной железы, яичников и, возможно, болезнь Альцгеймера [18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Искусственная менопауза после лечения онкогинекологической патологии значительно ухудшает качество жизни больных. Особенно тяжело она протекает у молодых женщин. Вопрос о назначении эстрогенов после лечения злокачественных опухолей женских половых органов до сих пор не решен.

Имеющиеся на сегодня данные позволяют сказать, что ЗГТ не влияет на течение плоскоклеточного рака шейки матки, влагалища и вульвы. Нет данных и о том, что она снижает выживаемость больных раком яичников.

Несколько клинических исследований не продемонстрировали ухудшения прогноза больных раком тела матки. Несмотря на то что окончательное заключение о возможности применения эстрогенов при этой гормонально-зависимой опухоли еще не сделано, эстрогены, по-видимому, могут быть предложены больным с клиническими проявлениями дефицита эстрогенов, не устраняемыми другими средствами.

## 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. — Т. 17, №3 (прил. 1). — С. 11—132.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Women's Health Care. — 2nd ed. — Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002. — P. 130—133; 171—176; 314—318.
3. Ayhan A., Taskiran C., Simsek S. et al. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2006. — Vol. 16. — P. 805—808.
4. Barakat R. R., Bundy B. N., Spirtos N. M. et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 587—592.
5. Beral V., Bull D., Reeves G. et al. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1543—1551.
6. Biglia N., Mariani L., Marengo D. et al. Hormonal replacement therapy after gynecological cancer // Gynecol. Geburtsh. Rundsch. — 2006. — Vol. 46. — P. 191—196.
7. Burger C. W., van Leeuwen F. E., Scheele F. et al. Hormone replacement therapy in women treated for gynaecological malignancy // Maturitas. — 1999. — Vol. 32. — P. 69—76.
8. Chapman J., Di Saia P., Osann K. et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 175. — P. 1195—2000.
9. Chlebowski R. T., Anderson G. L. Progestins and recurrence in breast cancer survivors (editorial) // J. Natl. Cancer Inst. — 2005. — Vol. 97. — P. 471—472.
10. Chu M. C., Mor G., Lim C. et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects // Gynecol. Oncol. — 2003. — Vol. 90, N 1. — P. 170—176.
11. Creasman W. T., Henderson D., Hinshaw W. et al. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer // Obstet. Gynecol. — 1986. — Vol. 67. — P. 326—330.
12. De Hullu J. A., Pras E., Hollema H. et al. Presentations of endometrial activity after curative radiotherapy for cervical cancer // Maturitas. — 2005. — Vol. 51, N 2. — P. 172—176.
13. Descriptive Epidemiology Group International Agency for Research on Cancer. Globocan 2002, version 1.0. — Lyon, 2005.
14. Eeles R. A., Tan S., Wiltshaw E. et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer // BMJ. — 1991. — Vol. 302. — P. 259—262.

15. Grady D., Ettinger B., Moscarelli E. et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation // *Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 104, N 4. — P. 837—844.
16. Guidozi F., Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomized controlled trial // *Cancer.* — 1999. — Vol. 86. — P. 1013—1018.
17. Hanifi-Moghaddam P., Sijmons B., Ott M. C. et al. The hormone replacement therapy drug tibolone acts very similar to medroxyprogesterone acetate in an estrogen- and progesterone-responsive endometrial cancer cell line // *J. Mol. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 37, N 3. — P. 405—413.
18. Labrie F. Extragonadal synthesis of sex steroids: intracrinology // *Ann. Endocr. (Paris).* — 2003. — Vol. 64, N 2. — P. 95—107.
19. Lee K. B., Lee J. M., Lee J. K. et al. Endometrial cancer patients and tibolone: a matched case-control study // *Maturitas.* — 2006. — Vol. 55, N 3. — P. 264—269.
20. Lee K. B., Lee J. M., Yoon J. H. et al. The safety of tibolone in epithelial ovarian cancer patients // *Maturitas.* — 2006. — Vol. 55, N 2. — P. 156—161.
21. Lee R., Burke T., Park R. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma // *Gynecol. Oncol.* — 1990. — Vol. 36. — P. 189—191.
22. Levgur M. Estrogen and combined hormone therapy for women after genital malignancies // *J. Reprod. Med.* — 2004. — Vol. 49. — P. 837—848.
23. Lurain J. R. *Uterine Cancer / Novak's Gynecology.* — 12th ed. — Hong Kong: Williams & Wilkins, 1996. — P. 1057—1092.
24. Mabuchi S., Ohmichi M., Kimura A. et al. Estrogen inhibits paclitaxel-induced apoptosis via the phosphorylation of apoptosis signal-regulating kinase 1 in human ovarian cancer cell lines // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145, N 1. — P. 49—58.
25. Madalinska J. B., van Beurden M., Bleiker E. M. et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N 22. — P. 3576—3582.
26. Marsh M. S. Endometrial carcinoma and hormone replacement therapy / Luesley D. M., Lawton F. G., Berchuck A. (eds.) *Uterine cancer.* — New York: Taylor & Francis Group, 2006. — P. 243—254.
27. Modelska K., Cummings S. Tibolone for Postmenopausal Women: Systematic Review of Randomized Trials // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 1. — P. 16—23.
28. Parker W. H., Broder M. S., Liu Z. et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 106, N 2. — P. 219—226.
29. Persson I., Weiderpass E., Bergkvist L. et al. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy — Long-term follow-up of a Swedish cohort // *Int. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 67. — P. 327—332.
30. Pink D., Linder T., Mrozek A. et al. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 101, N 3. — P. 464—469.
31. Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment // *Gynecol. Oncol.* — 1987. — Vol. 26. — P. 169—177.
32. Rees M. Gynaecological oncology perspective on management of the menopause // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2006. — Vol. 32, N 8. — P. 892—897.
33. Rossouw J. E., Anderson G. L., Prentice R. L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288, N 3. — P. 321—333.
34. Schindler A. E. Hormone replacement therapy in women after genital cancer // *Maturitas.* — 2002. — Vol. 41 (suppl. 1). — P. 105—111.
35. Stefanick M. L. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration // *Am. J. Med.* — 2005. — Vol. 118 (suppl. 12B). — P. 64—73.
36. Suriano K. A., Mchale M., McLaren C. E. et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 97. — P. 555—560.
37. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society // *Menopause.* — 2007. — Vol. 14, N 2. — P. 168—182.
38. Ursic-Vrscaj M., Bebar S., Zakelj M. P. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival // *Menopause.* — 2001. — Vol. 8. — P. 70—75.
39. U. S. Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale // *Ann. Inter. Med.* — 2002. — Vol. 137, N 10. — P. 834—839.
40. Von Schoultz E., Rutqvist L. E. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2005. — Vol. 97. — P. 533—535.

Поступила 01.05.2007

V. M. Nechushkina, K. Y. Morkhov, V. V. Kuznetsov  
**HORMONE REPLACEMENT THERAPY AFTER THE TREATMENT OF  
GYNECOLOGICAL MALIGNANCIES**  
*Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow*

The review of the literature is devoted to the hormone replacement therapy after the treatment of endometrial, cervical, fallopian tube, ovarian and vulvar cancer. There are no definitive recommendations on the hormone replacement therapy in endometrial cancer patients. Endometrial cancer is hormone dependent. Therefore hormone replacement therapy after the treatment of this malignancy is the most controversial. It seems to be not contraindicated and can be used in the presence of signs of hypoestrogenemia which is refractory to the other regimens. Estrogens are contraindicated in low-grade stromal sarcoma. In patients with other gynecological malignancies hormone replacement therapy can be used for the same indications, with the same drugs and in the same dosages as for women without malignancies.

**Ключевые слова:** hormone replacement therapy, estrogens, endometrial cancer, cervical cancer, ovarian cancer, fallopian tube cancer, vulvar cancer, uterine sarcoma.

*В. А. Уйманов, М. И. Нечушкин, И. А. Гладилина, А. А. Пароконная*  
**ВНУТРИТКАНЕВАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
 В СОСТАВЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАННИХ СТАДИЙ РАКА  
 МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

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

Цель данной работы — анализ литературы по методике внутритканевой лучевой терапии рака молочной железы с использованием жестких имплантационных интрастатов. Рассматриваются краткая история развития и выработанные на основе результатов исследований многих авторов показания и противопоказания к использованию этой методики, место ее в комплексном лечении рака молочной железы, особенности технического исполнения в зависимости от клинической ситуации с учетом необходимых мер по достижению оптимального косметического эффекта; приводятся данные сравнительного анализа результатов внутритканевого и дистанционного облучения, используемого в качестве буста основной дистанционной лучевой терапии.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, брахитерапия, внутритканевое облучение, лучевая терапия, жесткие интрастаты.

Проблема рака молочной железы (РМЖ), несмотря на несомненный прогресс в онкологии за последние 20—30 лет, по-прежнему сохраняет свою высокую социальную значимость. Ежегодно в мире выявляют около 1 млн новых случаев РМЖ, прогнозируя рост заболеваемости к 2010 г. до 1,45 млн. В России эта форма рака занимает 3-е место среди всех причин смерти женского населения (после болезней системы кровообращения и несчастных случаев) во всех возрастных группах, составляя в среднем 2,2%, а в возрасте 35—54 лет — 7,7% [11].

Современная история лечения больных РМЖ начинается с гипотезы W. Halsted (1895) об этапном процессе метастазирования и разработанной им на этой основе радикальной мастэктомии [35; 36].

В результате достаточно длительного развития хирургического метода лечения, а также принятия онкологами биологической системной модели РМЖ В. Fisher (1965) в настоящее время считается неоспоримым использование в комплексном лечении ранних стадий этого заболевания органосохраняющих операций [2; 5; 6; 9; 22; 25; 26; 27; 73; 77; 84; 85].

Данные многочисленных исследований подтверждают необходимость лучевой терапии как обязательного компонента лечения при органосохраняющих операциях для предотвращения местного рецидива [19; 70; 86].

В настоящее время при обязательном использовании лучевого лечения частота местного рецидивирования в сохраненной железе колеблется от 2 до 10% в течение 5 лет и от 5 до 15% в течение 10 лет [14; 23; 24; 28; 31; 41; 43;

44; 77; 85]. Обращает на себя внимание увеличение частоты развития рецидивов с увеличением времени наблюдения за больными.

На основе накопленного клинического опыта и результатов проведенных исследований адекватная суммарная очаговая доза (СОД) дистанционного облучения молочной железы после органосохраняющей операции составляет 50 Гр [60], а при высокой вероятности развития рецидива на ложе удаленной опухоли подводится дополнительная доза (так называемая буст-доза, или буст) от 10 до 20 Гр.

Буст увеличивает поглощенную дозу на ложе опухоли, что, по мнению большинства радиологов, должно способствовать уменьшению частоты развития местных рецидивов. Результаты трех недавно проведенных рандомизированных исследований [16; 68; 74] подтвердили эту гипотезу, основывающуюся на данных ретроспективных исследований [19; 56; 83]. Однако, по-видимому, абсолютное влияние этого фактора в большей степени проявляется у женщин моложе 40 лет (10,2% местных рецидивов после применения буста по сравнению с 19,5% без применения буста), чем у женщин в постменопаузе (2,8 и 4,6% соответственно) [16].

В то же время даже при низкой вероятности рецидивирования, как было продемонстрировано в рандомизированном исследовании, проведенном в Лионе Р. Romestaing и соавт. (1997), добавление 10 Гр на ложе опухоли за 4 фракции после облучения всей молочной железы сопровождается уменьшением частоты развития локальных рецидивов в течение 5 лет с 4,5 до 3,6% [68].

Развитие лучевой терапии в составе органосохраняющего лечения РМЖ происходит по пути создания оптимальной дозы излучения в очаге поражения при од-

новременном снижении лучевой нагрузки на окружающие нормальные ткани. Одной из методик, отвечающих этим требованиям, наряду с дистанционным облучением является внутритканевое облучение.

При лечении РМЖ внутритканевая лучевая терапия активно стала применяться с 20-х гг. XX века, когда Г. Кеупес использовал радиевые ( $^{226}\text{Ra}$ ) иглы для воздействия как на первичную опухоль, так и на зоны регионарного метастазирования [42]. Большой вклад в разработку и во внедрение этого метода в нашей стране внесли А. В. Козлова, А. С. Павлов, Н. Е. Яхонтов, Ф. К. Янишевский и др. [4; 8; 12; 13].

Новый этап в развитии внутритканевой гамма-терапии, наступивший в 60-е гг. XX века, был связан со следующими моментами:

- появлением ряда искусственных радионуклидов с широким диапазоном энергии гамма-излучения и новыми возможностями радиационной защиты;
- совершенствованием методик, основанных на введении источников излучения в предварительно внедренные в ткани полые гибкие или жесткие интрастаты (afterloading) и развитием аппаратных средств проведения контактного облучения по принципу автоматизированного последовательного введения (remote afterloading), которые позволяют осуществлять дистанционный контроль за внедрением и извлечением источников излучения, тем самым полностью исключается дополнительная лучевая нагрузка на персонал в процессе облучения [33; 54; 81].

Широкое применение нашли аппараты для контактной лучевой терапии, в частности «MicroSelectron-LDR» низкой мощности дозы (в нем в качестве источников излучения используются гибкие сборки на основе  $^{137}\text{Cs}$ ; номинальная активность одной гранулы около 3 мКи), а также «GammaMed plus» (MDS-Nordion), «MicroSelectron-HDR» («Nucletron», Нидерланды) высокой мощности дозы с шагающим источником  $^{192}\text{Ir}$  (номинальная активность 10 Ки) и «MicroSelectron-PDR» («Nucletron», Нидерланды) пульсирующей мощности дозы с шагающим источником  $^{192}\text{Ir}$  (номинальная активность 1 Ки), имитирующий с радиобиологической точки зрения низкую мощность дозы. Аппараты представляют собой многоканальные системы, позволяющие одновременно или последовательно использовать до 12—18 каналов с гибкими или жесткими интрастатами [33; 54]. Дозиметрическое планирование осуществляется при помощи специально поставляемых компьютерных планирующих систем и программ, дающих возможность оптимизировать распределение дозы при ее однократном фракционировании и обеспечить точное воспроизведение распределения при фракционированном облучении. Длительность облучения автоматически корректируется с учетом ослабления источника [1; 15].

В попытке обеспечить максимально полный охват целевого объема и создать в нем более однородное распре-

деление дозы излучения были разработаны шаблонные интрастаты. Они состоят из набора игл различной длины, которые вводятся в ткань молочной железы параллельно через отверстия направляющей пластины и входят в противоположную пластину через «зеркальное» отверстие. После проведения необходимого числа интрастатов пластины сближают, при этом ткань молочной железы как бы сдавливается в зоне ложа опухоли. Для исключения избыточного давления на ткани у пластин имеется изгиб по нижнему краю. Чтобы пластины не расходились, с наружных сторон их фиксируют специальными шайбами. На острые концы иглы надевают специальные защитные ограничители. Иглы используют для последовательной загрузки источников  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  с помощью аппаратов. Шаблон позволяет создавать однородное дозное поле в достаточно большом объеме, подобно наружным методикам облучения, и относится к имплантатам с жесткими интрастатами и фиксирующими пластинами, которые хорошо воспроизводят планируемую схему размещения источников. Относительная разница мощности дозы в точке дозирования для идеального и реального вариантов составляет около 3%. Оценку дозного поля и выбор референсной мощности дозы проводят по принципам Парижской системы [10; 61].

В настоящее время существуют следующие показания и противопоказания к внутритканевому облучению при РМЖ.

#### Показания:

- 1) в качестве лучевого буста на место первичной опухоли после органосохраняющей операции. Внутритканевому бусту может быть отдано предпочтение по сравнению с дистанционным бустом электронами или фотонами в случае глубоко расположенных опухолей. Если планируемый облучаемый объем находится глубже 28 мм от эпидермиса, по сравнению с бустом электронами имплантаты обеспечивают лучшее распределение дозы в объеме облучаемой ткани молочной железы и дозы на сосуды кожи [78; 82];
- 2) в качестве буста на место расположения первичной опухоли после неоадьювантной системной и/или дистанционной лучевой терапии на всю молочную железу при частичной или полной регрессии первичной опухоли, не подлежащей первичному органосохраняющему лечению. Эта категория включает больных с опухолями от 3 до 7 см без отдаленных метастазов, с вовлечением в опухолевый процесс не более 3 подмышечных лимфатических узлов; ранее таким больным обычно планировалась только мастэктомия. В ретроспективных [62] и рандомизированных [27] исследованиях частота развития рецидивов при использовании буста после проведения дистанционной лучевой терапии молочной железы в СОД 50 Гр уменьшалась в большей степени, чем после сочетания дистанционного облучения молочной железы и буста с помощью электронов или излучения  $^{60}\text{Co}$ . В случае

частичной регрессии опухоли возникают условия для органосохраняющей операции с последующим подведением внутритканевого буста на ложе первичной опухоли [18];

- 3) в качестве единственной методики лучевого лечения после органосохраняющего хирургического лечения больных с низким риском развития рецидива при размерах опухоли до 3 см и N0—1 [45; 63; 87]. Так как отдаленных результатов наблюдения за этой группой больных пока нет, это лечение авторы рекомендуют проводить пока только в рамках рандомизированных исследований;
- 4) в качестве единственной методики лучевого лечения при поверхностных и ограниченных рецидивах РМЖ после мастэктомии в мягких тканях грудной клетки или в случаях местных рецидивов после органосохраняющего лечения (в качестве единственной методики или в комбинации с резекцией молочной железы) [32].

#### **Противопоказания [81]:**

- 1) мультицентрический РМЖ;
- 2) болезнь Педжета;
- 3) неудовлетворительный косметический эффект после предшествующей органосохраняющей операции, так как отпадает необходимость использования комплексных методик для достижения оптимального косметического эффекта;
- 4) отечно-инфильтративные формы или местнораспространенный РМЖ с распространением на кожу или грудную стенку;
- 5) наличие отдаленных метастазов;
- 6) при ограниченных рецидивах грудной клетки после мастэктомии, если площадь поражения составляет более 4 см<sup>2</sup> и толщина — более 5 мм.

Можно выделить следующие клинические аспекты дозиметрического и радиобиологического планирования и реализации внутритканевого облучения [10; 51; 65; 81]:

- клиническое исследование и I этап топометрической подготовки, получение информации о расположении опухоли в пораженном органе;
- предварительное дозиметрическое планирование и формирование облучаемого объема, определение очаговой дозы и способа дозирования (режима фракционированного или непрерывного подведения дозы с учетом эффекта мощности дозы и реакции конкретной ткани на облучение);
- размещение в выбранном объеме заданного количества интрастатов;
- II этап топометрической подготовки — получение информации о реальном расположении интрастатов;
- подбор соответствующего комплекта источников излучения;
- проведение планирования с учетом предварительного плана и степени его реализации, применение оптимизации;

- обсуждение результатов планирования и реализация программы;
- оценка эффективности лечения.

Планируемый объем буст-облучения при органосохраняющем лечении включает 20—30 мм ткани молочной железы, окружающей первичную опухоль, так как эта площадь содержит 80% микроскопического распространения опухоли вне видимых границ первичной опухоли. Если края резецированного участка молочной железы не содержат опухолевых клеток, то адекватным можно считать включение в облучаемый объем до 15 мм ткани молочной железы за пределами границ удаленной опухоли. В случае «позитивных» краев резекции предлагается добавлять 30 мм ткани молочной железы [40].

Кожа молочной железы или ткани под фасцией, такие, как мышцы грудной стенки или ребра, никогда не входят в объем внутритканевого буст-облучения при T1 или T2 РМЖ. Предполагается, что при глубоком расположении опухоли степень микроскопического распространения за пределы фасции незначительная, а при поверхностном расположении опухоли покрывающую кожу обычно хирургически удаляют вместе с опухолью.

К тому же облучения кожи следует избегать и для предупреждения поздних телеангиэктазий. При подведении дозы 50 Гр к сосудам кожи поздние телеангиэктазии могут появляться в 30% случаев [76]. Планируемая доза на эти сосуды от дистанционного облучения может составлять от 20 до 40 Гр, в зависимости от энергии фотонов и угла облучения. Следовательно, вклад буста в дозу, которая попадает на кожу, должен быть минимален.

Успех применения внутритканевой гамма-терапии РМЖ в значительной степени определяется правильным дозированием гамма-излучения в зоне роста опухоли и окружающих тканях. Основное правило внутритканевой лучевой терапии можно сформулировать следующим образом: положение источников излучения в тканях должно полностью соответствовать заданному [3].

Для точной локализации планируемого объема облучения и предупреждения тяжелых кожных реакций разумно использовать одну из следующих методик.

Интрастаты можно ввести во время операции. Это позволяет точно визуализировать клинический объем облучения и соответственно перекрывать его имплантатом [7]. В то же время расположение источников по отношению к вышележащей коже достаточно трудно предугадать, так как кожа ушивается после фиксации интрастатов в ткани молочной железы.

Послеоперационное формирование имплантата с помощью 4—6 клипс, введенных во время операции и маркирующих краниокаудальную, медиально-латеральную, переднезаднюю границы удаленной опухоли, может значительно облегчить локализацию облучаемого объема и его отношение к вышележащей коже. Проводя рентгенотопометрическое исследование на традиционном симуляторе или с использованием компьютерной томо-

графии, с помощью клипс можно определить размеры, локализацию облучаемого объема, его отношение к вышедшей коже, угол введения игл-интрататов, а точки входа и выхода игл маркировать на коже [39; 47; 58; 71; 72]. Точная характеристика облучаемого объема позволит сделать выбор между дистанционным и внутриканальным бустами [82].

E. Van Limbergen и соавт. (2002) описывали методику локализации объема послеоперационного облучения в отсутствие клипс с помощью клинической трехмерной реконструкции, с использованием фронтальных и латеральных рентгенограмм, полученных до лечения, и предоперационных снимков в позиции пациентки лежа на спине. Хотя вследствие хирургического вмешательства расположение облучаемого объема по отношению к предоперационной ситуации может измениться, особенно в случаях больших объемов резекций или ремоделирования молочной железы, клинический опыт и результаты наблюдения за этой группой пациенток убедили авторов, что такой метод достаточно надежен [81].

Следующим этапом после выяснения пространственных характеристик облучаемого объема является планирование структуры вводимого в ткань молочной железы шаблонного имплантата, осуществляемое по правилам Парижской системы [61]:

- 1) иглы вводят параллельно и на равном расстоянии друг от друга. В большинстве случаев их вводят в медиально-латеральном направлении. Однако в случаях, когда опухоль расположена на границе молочной железы медиально или латерально, рекомендуется вводить иглы в краниокаудальном направлении для того, чтобы адекватно перекрыть планируемый объем облучения, избегая расположения активных источников в коже молочной железы. В редких случаях расположения опухоли в латеральных отделах верхненаружного квадранта иглы следует ориентировать под углом 45°;
- 2) в большинстве случаев, чтобы обеспечить облучение планируемого объема, необходимы две плоскости игл. Одна плоскость может быть использована в случае небольшой и уплощенной молочной железы (планируемая толщина объема облучения меньше 12 мм). Три плоскости требуются при планируемой толщине объема облучения больше 30 мм, причем расположенного в молочных железах большого размера;
- 3) при имплантации двух плоскостей или более иглы располагают треугольником или квадратом. В случае расположения планируемого объема облучения близко к коже треугольная конфигурация представляется более предпочтительной, так как следует контуру кожи адекватнее, чем квадратная;
- 4) число игл и расстояние между ними выбирают таким образом, чтобы адекватно обеспечить охват запланированного облучаемого объема дозным полем. Обычно требуется от 5 до 9 игл, вводимых через 15—20 мм;

5) длину источников необходимо сопоставить с длиной планируемого облучаемого объема, причем следует принимать во внимание расположение кожных сосудов в слое толщиной 5 мм под эпидермисом. В дальнейшем точки пересечения этого слоя с источниками мы будем называть критическими. Длина источников, представляющих собой гибкие сборки радиоактивных гранул ( $^{137}\text{Cs}$ ), должна быть в 1,43 раза больше длины объема облучения. В случае шагающего источника  $^{192}\text{Ir}$  и использования геометрической оптимизации соотношение длина источника / объем можно уменьшить до 1,18, при этом активная длина уменьшается на 15%. Это позволяет обеспечить охват облучаемого объема без загрузки источников в кожу или близко к ней.

При введении игл, независимо от момента операции, следует соблюдать несколько следующих правил.

Вначале имплантируют нижнюю плоскость интрататов (при двух плоскостях и более) соответственно ранее намеченному плану. После фиксации игл в направляющих пластинах имплантируют остальные плоскости интрататов таким образом, чтобы обеспечить соответствующее минимальное безопасное расстояние между иглами в верхней плоскости и кожей [79]. Для предотвращения попадания сосудов кожи в зоны высокой дозы рядом с иглами это расстояние рассчитывают по следующим формулам.

Если иглы расположены в одной плоскости, то расстояние равно  $0,4$ , умноженному на дистанцию (в миллиметрах) между иглами, увеличенную на 1 мм, т. е.  $0,4 \times (\text{дистанция} + 1 \text{ мм})$ ,

если иглы расположены квадратами в двух плоскостях, то расстояние равно  $0,4 \times (\text{дистанция})$ ,

если иглы расположены треугольниками в двух плоскостях, то расстояние равно  $0,4 \times (\text{дистанция} - 1 \text{ мм})$  [69]. Для измерения этого расстояния сконструировано специальное измерительное устройство [78].

Если поверхностные иглы расположены к коже ближе, чем необходимо, то можно сдвинуть направляющие пластины по направлению одна к другой и тем самым приподнять кожу над плоскостью игл. Если и этого недостаточно, то использование пластин с меньшей дистанцией между иглами приведет к компрессии ткани молочной железы и кожа приподнимется над иглами на большее расстояние. В случае если не удастся исправить положение с помощью перечисленных приемов, то либо прибегают к повторному введению интрататов в других точках, либо выбирают в данной клинической ситуации облучение кожи в больших дозах, чем это было запланировано [78; 80].

В дальнейшем для пространственной реконструкции имплантата, определения длины каждого интратата в тканях, расчета дозного поля и дозы в референсных точках выполняют рентгенопометрическое исследование, в процессе которого в интрататы загружают имитаторы

источников излучения. Под рентгенологическим контролем изоцентр симулятора помещают в центр имплантата в прямой и боковой проекциях, а затем выбирают углы наилучших проекций имплантата и выполняют 2 рентгенограммы для ортогональной реконструкции. Этот тип реконструкции дает наилучшие результаты по точности положения интрастата — в пределах 2 мм [10].

Как предварительный, так и заключительный этапы дозиметрического планирования проводят на планирующем программном комплексе. Цель последнего этапа заключается в подведении клинически требуемой суммарной очаговой дозы с учетом разовой дозы, мощности дозы, размеров облучаемого объема, фракционирования, а также в определении лучевой нагрузки на прилежащие к облучаемому объему органы. В планирующую систему вводят следующие данные:

- 1) координаты центральной точки дозирования, обозначающей центр облучаемого объема, измеренные от концов интрастата или точек входа и выхода игл из кожи;
- 2) границы облучаемого объема (отступая от центральной точки дозирования в обе стороны вдоль интрастатов);
- 3) координаты критических кожных точек (эти точки расположены на 5 мм глубже эпидермиса в местах входа и выхода игл);
- 4) координаты точек покрывающей кожи над центром облучаемого объема или в местах, наиболее приближенных к интрастатам. Для визуализации этих точек используют металлические маркеры, которые помещают на вышеназванные участки кожи во время рентгенопометрии [48]. Напомним, что кожные референсные точки расположены на 5 мм глубже.

Расчет поглощенных доз в опухоли производят по минимальной мощности дозы, которая по правилам Парижской системы приходится на границу 85% изодозной (референсной) кривой. Доза в критических точках кожи не должна превышать референсную. В противном случае перед клиницистами встает выбор: либо принять создавшееся положение и облучать с повышенным риском развития телеангиэктазий, либо попытаться исправить положение. При этом можно предпринять следующее:

- 1) в случае использования облучения в классическом режиме низкой мощности неактивный «хвостовой» конец источника является фиксированным, и невозможно изменить положение начала источника в интрастате со стороны аппарата. Поэтому следует поменять источник на источник меньшей длины, чтобы уменьшить дозу на критические точки, либо немного вывести источник, чтобы кожа оказалась в пространстве между гранулами радиоактивного вещества [10; 50];
- 2) в случае использования шагающего источника имеется возможность выбрать начало, конец, длину актив-

ной линии, а также продолжительность нахождения источника в активных позициях. Поэтому следует либо использовать геометрическую оптимизацию, чтобы уменьшить активную длину, либо не загружать источник в 2—3 позиции внутри кожи. В последнем случае сохраняют достаточные величины подводимых доз к границе облучаемого объема, одновременно уменьшают дозы в критических точках кожи [10; 46; 81].

При РМЖ для внутритканевой лучевой терапии применяют аппараты, облучающие радиоактивными источниками в режимах LDR (низкая мощность дозы), PDR (пульсирующая мощность дозы) и HDR (высокая мощность дозы). По мнению большинства радиологов, используя режимы низкой или пульсирующей мощности дозы в качестве буста, целесообразно подводить дозу 15 Гр после органосохраняющей операции в сочетании с дозой 45—50 Гр, получаемой от дистанционной лучевой терапии, которая может проводиться как до внутритканевого облучения, так и после него. При «позитивных» краях резекции целесообразно увеличить локальную очаговую дозу до 20—25 Гр. В определенных случаях, исключая хирургическое лечение, эта доза может быть увеличена до 30 Гр. Рекомендованная мощность дозы в этих режимах облучения составляет 60—80 сГр/ч для LDR [21; 52] и 0,6—0,8 Гр, которые подводят «пульсирующим» источником каждый час для PDR [30]. В режиме высокой мощности буст-дозы составляет 10 Гр, их подводят за 1 фракцию, или же, как и в вышеописанных случаях, дозу повышают до 20 Гр в 4 или 6 фракций [37]. Если же после органосохраняющей операции используется только внутритканевое облучение, то рекомендуемые дозы в режимах LDR/PDR составляют 45—50 Гр за 96 ч или 32 Гр в режиме HDR, их подводят в 8 фракций в течение 4 дней [45; 87].

При оценке эффективности внутритканевой лучевой терапии представляется логичным учитывать не только частоту рецидивов, но и косметический эффект лечения. Он, как правило, зависит от появления лучевых телеангиэктазий, которые определяются дозой, подводимой к коже, и от развития деформации молочной железы вследствие фиброза, который определяется как поглощенной дозой, так и объемом облучения.

В табл. 1 приведена частота развития местных рецидивов после дистанционного и внутритканевого локального облучения ложа опухоли. В большинстве исследований, таких, как ретроспективный анализ, выполненный С. М. Mansfield и соавт. (1995) [49] и J. Hammer и соавт. (1998) [38], рандомизированное исследование, проведенное А. Fourquet и соавт. (1995) [27], выявлено уменьшение числа рецидивов при использовании внутритканевого облучения в качестве буста. Е. Touboul и соавт. (1995) [75] обнаружили статистически незначимое различие по частоте рецидивирования в течение 10 лет, которая составила 8,1% при внутритканевом облучении и 13,5% —

Таблица 1

**Сравнительная частота развития местных рецидивов после дистанционного и внутритканевого буст-облучения (E. Van Limbergen и соавт., 2002 [81])<sup>a</sup>**

Авторы	Стадия	Число больных	Частота рецидивов, %		p
			дистанционный буст	внутритканевый буст	
Органосохраняющая операция + дистанционная лучевая терапия					
C. M. Mansfield и соавт., 1995 [49]	T1—2	1070	18 (10)	12 (10)	< 0,05
E. Touboul и соавт., 1995 [75]	T1	329	8,1 (5)	5,5 (5)	0,32
	T2		15,5 (10)	8,1 (10)	
J. Hammer и соавт., 1998 [38]	T1—2	420	8,2 (10)	4,3 (10)	< 0,04
C. Polgar и соавт., 2001 [64]	T1—2	207	5,8 (4,5)	7,7 (4,5)	0,69
Дистанционная лучевая терапия (хирургическое лечение не проводилось)					
A. Fourquet и соавт., 1995 [27]	T2	255	30 (5)	16 (5)	< 0,03
	> 3 см		39 (8)	24 (8)	

<sup>a</sup> В скобках указана длительность наблюдения в годах.

при использовании дистанционного буста электронами ( $p = 0,32$ ). Однако обе группы были не строго сопоставимы, пациентки с внутритканевым облучением были моложе (91% моложе 50 лет против 70% моложе 50 лет в группе дистанционного буста электронами) и реже подвергались квадрантэктомии.

Не менее важной является мощность дозы буста по данным J. J. Mazeron и соавт. (1991) [52], которые доложили о значительном влиянии мощности дозы на частоту рецидивирования. В проведенном ими исследовании с использованием в качестве буста внутритканевого облучения дозы низкой мощности 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 84% при мощности дозы более 50 сГр/ч и 74% — при более низких дозах. Авторы рекомендовали использовать мощность дозы 60 сГр/ч для максимального снижения частоты рецидивирования. S. M. Deore и соавт. (1993) [21] доложили о 289 случаях РМЖ и обнаружили значительное увеличение частоты развития рецидивов при низкой мощности дозы (менее 30 сГр/ч) — 24% против 5—9% при более высокой мощности дозы, вплоть до 160 сГр/ч ( $p < 0,05$ ). Они также наблюдали значительно более высокую частоту развития осложнений и худший косметический эффект при мощности дозы более 100 сГр/ч ( $p < 0,05$ ). Мощность дозы 60—80 сГр/ч авторы предлагают как вероятно оптимальную для внутритканевого буста низкой и пульсирующей мощности дозы.

Теоретически для глубоко локализованных опухолей внутритканевое облучение может иметь потенциальное преимущество по степени конформности облучения, приводить к уменьшению облучаемого объема без поте-

ри качества облучения и уменьшению доз, подводимых к коже, по сравнению с дистанционным бустом.

Результаты анализа облученных объемов в исследовании EORTC (неопубликованные данные 1995 г.) и в других исследованиях свидетельствуют о действительном уменьшении объема облучения в 3 раза у пациенток, получивших внутритканевый буст, по сравнению с теми, у кого применялся дистанционный буст [37; 38]. Несмотря на уменьшение облучаемого объема, частота развития местных рецидивов не возросла [20; 37; 38].

Данные, полученные в ранних исследованиях по оценке косметического результата после внутритканевого буста, такие, как использование иридиевых имплантов в США, были обескураживающими (табл. 2).

В 1983 г. G. R. Ray и V. J. Fish [66] доложили о первом опыте применения внутритканевого облучения у 23 пациенток и сравнили с косметическим результатом у 107 пациенток, которым была проведена дистанционная лучевая терапия. Менее удовлетворительный результат при использовании внутритканевого буста может быть объяснен тем, что уровень технического осуществления лечения был не оптимальным и коррекция расстояния от источника до кожи не соблюдалась тем способом, который был предложен позже для улучшения косметического эффекта [80]. В 1986 г. B. Fowble доложил [29] о менее удовлетворительном косметическом результате при внутритканевом облучении, но при этом отмечалось выраженное различие между группами по длительности наблюдения (только 29 мес при облучении электронами по сравнению с 54 мес при облучении Ir в виде внутритканевого буста). Было сделано предположение, что для

Таблица 2

**Частота достижения отличного и хорошего косметического эффекта при внутритканевом и дистанционном бусте (E. Van Limbergen и соавт., 2002 [81])**

Авторы	Число больных	Длительность наблюдения	ДЛТ электронами, Гр	Косметический эффект				p
				дистанционный буст		внутритканевый буст		
				доза, Гр	%	доза, Гр	%	
Операция + ДЛТ								
G. R. Ray, V. J. Fish, 1983 [66]	130	2 (0,5—5) года	45—50	15—25	97	15—5 (LDR)	74	—
B. Fowble и соавт., 1986 [29]		29 мес ДЛТ 4 мес <sup>192</sup> Ir	—	—	6	—	8	—
I. A. Olivotto и соавт. 1989 [57]	497	3 года	—	—	5	—	8	< 0,03
R. Sarin и соавт., 1993 [69]	289	3,5 (0,3—1) года	45	15—20 (8—11 МэВ)	40	15—20 (LDR)	81	< 0,004
E. Touboul и соавт., 1995 [75]	329	2,5—11 лет	45—50	15 (9—12 МэВ)	83	—	62	< 0,001
C. Perez и соавт., 1996 [59]	701	5,6 (4—24) года	48—50	10—20 (9—12 МэВ)	81	10—20 (LDR)	75	—
D. Wazer и соавт., 1997 [88]	517	5 (1—11) лет	50	20	68	20 (LDR)	90	0,001
D. E. Hammer и соавт., 1998 [38]	420	5 лет	50	10,8	70	10 (HDR)	88	< 0,001
ДЛТ (хирургическое лечение не проводилось)								
A. Fourquet и соавт., 1995 [27]	255	3—7,3 года	57,6	20 ( <sup>60</sup> Co)	75	20 (LDR)	71	0,6

ДЛТ — дистанционная лучевая терапия.

того, чтобы оценить поздние эффекты облучения в отношении деформации молочной железы [79] и повреждения кожи [76], продолжительность наблюдения должна составлять по меньшей мере 36 мес.

I. A. Olivotto и соавт. (1989) [57], докладывая о раннем Гарвардском опыте, отметил значительно худший результат при использовании внутритканевого буста (отличный эффект в 58% случаев), чем при дистанционном бусте электронами или в отсутствие буста (отличный эффект в 85% случаев,  $p < 0,03$ ). Это может быть связано с тем, что облучаемый объем и подведенная доза были значительно больше в группе больных, у которых использовался внутритканевый буст.

A. Fourquet (1995) [27] и С. А. Perez (1996) [59] не обнаружили значительных различий, в то время как E. Touboul и соавт. (1995) [75] получили менее благоприятный результат при использовании внутритканевого буста. Однако в их исследовании пациенткам, получившим внутритканевый буст, проводили дистанционную лучевую терапию на молочную железу, используя <sup>60</sup>Co, в то время как пациенткам с бустом электронами проводили дистанционную лучевую терапию на молочную железу, используя линейные ускорители 4—6 МВ, которые обеспечивают более высокую однородность дозы и меньшие дозы на кожу.

R. Sarin и соавт. (1993) [69], D. E. Wazer и соавт. (1997) [88] и J. Hammer и соавт. (1998) [38] выявили лучший результат при использовании внутритканевого буста, при этом отмечалась меньшая частота развития фиброза и телеангиэктазий на коже.

Многие авторы обнаружили зависимость косметического эффекта от величины облучаемого буст-объема [17; 53; 57]. Амстердамская группа ученых пришла к выводу, что каждое удвоение объема (начиная с 50 см<sup>3</sup>) уменьшает толерантную дозу, приводящую к развитию выраженного фиброза, на 11% [17]. В исследованиях Graz-Linz (1994, 1998) [37; 38] значительное уменьшение частоты развития фиброза (с 29% при бусте электронами до 17% при внутритканевом) было связано с трехкратным снижением объема облучения (с 70—130 мл при облучении электронами до 21—64 мл при внутритканевом). Более того, также значительно снизилась частота развития лучевых телеангиэктазий (с 28% при облучении электронами до 9% для внутритканевого), что привело к хорошим и отличным результатам у 88% больных при внутритканевом бусте и у 70% при бусте электронами ( $p < 0,001$ ).

Косметический эффект зависит не только от величины облучаемого объема, но и от глубины его расположения в тканях молочной железы. Глубина расположения

определяет при подведении дистанционного буста выбор энергии электронов в сторону ее повышения, что приводит к увеличению кожных доз. Для облучаемого объема, располагающегося глубже 28 мм от эпидермиса, необходимо использовать электроны с энергией более 9 МэВ. О неудовлетворительном косметическом эффекте, обусловленном бустом высокоэнергетическими электронами (12 МэВ и более), уже сообщали в 1983 г. G. R. Ray и V. J. Fish [66]. В Guys Hospital случаи поздних кожных телеангиэктазий наблюдались только у пациенток, которые получили кожную дозу, превышающую 50 Гр [34]. Другие авторы выявили нарастание втяжения соска на 1 мм в среднем на каждый грей, подведенный сверх 50 Гр [79].

Использование внутритканевого буста при облучении глубоко расположенных объемов значительно уменьшает кожные дозы по сравнению с дистанционным бустом [82], что привело в исследовании к уменьшению числа случаев телеангиэктазий с 51 до 4,6% при очаговой дозе 15 Гр [78].

Заключая обзор, можно сделать вывод об эффективности внутритканевого облучения при РМЖ, которое больше всего проявляется в контроле за уровнем местного рецидивирования и в хорошем косметическом эффекте.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андросов Н. С., Нечушкин М. И. Внутритканевая лучевая терапия в комплексном лечении злокачественных опухолей / Тез. докл. IV Всерос. съезда онкологов. — Ростов-на-Дону, 1995. — С. 85—86.
2. Баженова А. П., Островцев Д. Л., Хаханашвили Г. Н. История хирургии рака молочной железы // Хирургия. — 1985. — №3. — С. 124—131.
3. Замятин О. А. Лучевая терапия больных раком слизистой полости рта и губы: Дис ... д-ра мед. наук. — М., 1989. — 255 с.
4. Козлова А. В. Лучевая терапия больных с запущенными формами злокачественных новообразований: Дис ... д-ра мед. наук. — М., 1951. — 218 с.
5. Летагин В. П. Современные подходы к лечению рака молочной железы // Вопр. онкол. — 1985. — № 8. — С. 108—110.
6. Моисеенко В. М. «Естественная история» роста рака молочной железы // Практ. онкол. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 6—14.
7. Нечушкин М. И. Лечение больных раком молочной железы центральной и медиальной локализации с использованием радиохиргических методик: Дис ... д-ра мед. наук. — М., 2001. — 286 с.
8. Павлов А. С., Даценко В. С. Роль лучевой терапии при хирургическом лечении рака молочной железы // Вопр. онкол. — 1987. — № 3. — С. 40—45.
9. Семглазов В. Ф., Мерабишвили В. М. Современные тенденции в лечении больных раком молочной железы // Вопр. онкол. — 1982. — № 6. — С. 3—8.
10. Суцихина М. А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование контактной лучевой терапии злокачественных новообразований: Дис... канд. биол. наук. — М., 1995. — 235 с.
11. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. — М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2001. — 296 с.
12. Янишевский Ф. Д. Отдаленные результаты внутритканевой радиевой терапии рака молочной железы // Вопр. онкол. — 1959. — № 2. — С. 548—552.
13. Яхонтов Н. Е. Внутритканевая гамма-терапия некоторых форм злокачественных опухолей: Автореф. дис ... д-ра мед. наук. — Горький, 1969. — 24 с.
14. Arriagada R., Le M. G., Guinebretiere J. M. et al. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total

- mastectomy in early breast cancer patients // Ann. Oncol. — 2003. — Vol. 11. — P. 1617—1622.
15. Ash D. Modern interstitial brachytherapy // Programme and Abstracts. Rontgen Centenary Congress 1995. — Birmingham, 12—16 June 1995. — P. 191.
16. Bartelink H., Horiot J. C., Poortmans P. M. et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345, N 19. — P. 1378—1387.
17. Borger J. H., Kemperman H., Smitt H. S. et al. Dose and volume effects on fibrosis after breast conservation therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1994. — Vol. 30, N 5. — P. 1073—1081.
18. Calitchi E., Otmegzguine Y., Feuilhade F. et al. External irradiation prior to conservative surgery for breast cancer treatment // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1991. — Vol. 21. — P. 325—329.
19. Clark R. M., Wilkinson R. H., Miceli P. N. et al. Breast cancer: experiences with conservative therapy // Am. J. Clin. Oncol. — 1987. — Vol. 10. — P. 461—468.
20. Collette L., Fourquet A., Horiot J. C. et al. Impact of a boost of 16 Gy on local control in patients with early breast cancer: the EORTC «Boost versus no boost» trial // Radioth. Oncol. — 2000. — Vol. 56, Suppl. 1. — Abstract 168.
21. Deore S. M., Sarin R., Dingshaw K., Shrivastava S. K. Influence of dose rate and dose per fraction on clinical outcome of breast cancer treated by external beam irradiation plus iridium-192 implants. Analysis of 289 cases // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1993. — Vol. 26. — P. 601—606.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of randomized trials // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 1444—1455.
23. Elkhuizen P. H., van de Vijver M. J., Hermans J. et al. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1998. — Vol. 40, N 4. — P. 859—867.
24. Fisher B., Jeong J. H., Anderson S. et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347, N 8. — P. 567—575.
25. Fisher B., Bauer M., Margolese R. et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer // N. Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 312. — P. 665—673.
26. Fisher B., Fisher E. Biologic aspects of cancer-cell spread // Proceedings of the Fifth National Cancer Conference. — Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, 1965. — P. 105—122.
27. Fourquet A., Campana F., Mosseri V. et al. Iridium 192 versus cobalt 60 boost in 3—7 cm breast cancer treated by irradiation alone: final results of a randomized trial // Rad. Onc. — 1995. — Vol. 34. — P. 114—120.
28. Fourquet A., Campana F., Zafrani B. et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1989. — Vol. 17, N 4. — P. 719—725.
29. Fowble B., Solin L. J., Martz K. L. et al. The influence of the type of boost (electrons vs. implant) on local control and cosmesis in patients with stages I and II breast cancer undergoing conservative surgery and radiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1986. — Vol. 12. — Abstract 150.
30. Fowler J. F., Van Limbergen E. Biological effect of pulsed dose rate brachytherapy with stepping sources, if short half-times of repair are present in tissues // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1997. — Vol. 37. — P. 877—883.
31. Fredriksson I., Liljegren G., Arnesson L. et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery—a study of prognosis and prognostic factors in 391 women // Eur. J. Cancer. — 2002. — Vol. 38, N 14. — P. 1860.
32. Fritz P., Berns C., Anton H. W. et al. PDR brachytherapy with flexible implants for interstitial boost after breast-conserving surgery and external beam radiation therapy // Radiother. Oncol. — 1997. — Vol. 45, N 1. — P. 23—32.
33. Gerbaulet A., Ash D., Meertens H. General Aspects / The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. — Leuven: ACCO, 2002. — P. 3—21.

34. *Habibollahi F., Mayles H. M., Mayles W. P. et al.* Assessment of skin dose and its relation to cosmesis in the conservative treatment of early breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1988. — Vol. 14. — P. 291—296.
35. *Halsted W. S.* A clinical and histological study of certain adenocarcinoma of the breast // *Ann. Surg.* — 1898. — Vol. 28. — P. 557.
36. *Halsted W. S.* The result of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894 // *Johns Hopkins Hosp. Bull.* — 1895. — Vol. 4. — 297 p.
37. *Hammer J., Seewald D. H., Track C. et al.* Breast cancer: primary treatment with external-beam radiation therapy and high-dose-rate iridium implantation // *Radiol.* — 1994. — Vol. 193, N 2. — P. 573—577.
38. *Hammer J., Track C., Seewald D. H. et al.* Breast Cancer: External beam radiotherapy and interstitial iridium implantation — 10-year clinical results // *EJC.* — 1998. — Vol. 34, Suppl. 1. — Abstract 32.
39. *Harrington K. J., Harrison M., Bayle P. et al.* Surgical clips in planning the electron boost in breast cancer: a qualitative and quantitative evaluation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — Vol. 34. — P. 579—584.
40. *Holland R., Veling S. H., Mravunac M., Hendriks J.* Histologic multifocality of Tis, T1, T2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast conserving therapy // *Cancer.* — 1985. — Vol. 56. — P. 979—990.
41. *Kemperman H., Borger J., Hart A. et al.* Prognostic factors for survival after breast conserving therapy for stage I and II breast cancer. The role of local recurrence // *Eur. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 31A, N 5. — P. 690—698.
42. *Keynes G.* The Radium treatment of cancer of the breast // *Brit. J. Surg.* — 1931. — Vol. 19. — P. 415—480.
43. *Krauss D. J., Kestin L. L., Mitchell C. et al.* Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004. — Vol. 60, N 3. — P. 731—740.
44. *Kurtz J. M., Amalric R., Brandone H. et al.* Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis // *Cancer.* — 1989. — Vol. 63, N 10. — P. 1912—1917.
45. *Kuske R. R., Bolton J. S., Me Kinnon M. P. et al.* 6,5-year results of a prospective phase II trial of wide volume brachytherapy as the sole method of breast irradiation in Tis, T1, T2, N0—1 breast cancer // *Radiother. Oncol.* — 2000. — Vol. 55, Suppl. 1. — Abstract 2.
46. *Levendag P., Jansen P., Visser A., Kolkman-Deurloo I. K.* Modern interstitial brachytherapy: high dose rate // *Programme and Abstracts. Röntgen Centenary Congress 1995.* — Birmingham, 12—16 June 1995. — P. 191—192.
47. *Machtay M., Lanciano R., Hoffman J., Hanks G.* Inaccuracies in using the lumpectomy scar for planning electron boosts in primary breast carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1994. — Vol. 30. — P. 43—48.
48. *Mangold C. A., Rijnders A., Georg D. et al.* Quality control in interstitial brachytherapy of the breast using pulsed dose rate: treatment planning and dose delivery with an Ir-192 afterloading system // *Radiother. Oncol.* — 2001. — Vol. 58. — P. 43—51.
49. *Mansfield C. M., Komarnicky L. T., Schwartz G. F. et al.* Ten year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy // *Cancer.* — 1995. — Vol. 75. — P. 2328—2336.
50. *Mazon J. J.* Modern interstitial brachytherapy: low dose rate // *Programme and Abstracts. Röntgen Centenary Congress 1995.* — Birmingham, 12—16 June 1995. — P. 191.
51. *Mazon J. J., Scalliet P., van Limbergen E., Lartigau E.* Radiobiology of Brachytherapy and the Dose-Rate Effect / *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy.* — Leuven: ACCO, 2002. — P. 93—121.
52. *Mazon J. J., Simon J. M., Crook J. et al.* Influence of dose rates on local control of breast carcinoma treated by external beam irradiation plus iridium implant // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1991. — Vol. 21. — P. 1173—1177.
53. *Me Rae D., Rodgers J., Dritschilo A.* Dose-volume and complication in interstitial implants for breast carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1987. — Vol. 13. — P. 525—529.
54. *Meertens H., Briot E.* Radiophysics / *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy.* — Leuven: ACCO, 2002. — P. 22—83.
55. *Morris A. D., Morris R. D., Wilson J. F. et al.* Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival // *Cancer J. Sci. Am.* — 1997. — Vol. 3. — P. 6—12.
56. *Nobler M. P., Venet L.* Prognostic factors in patients undergoing curative irradiation for breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1985. — Vol. 11. — P. 1323—1331.
57. *Olivetto I. A., Rose M. A., Osteen R. T. et al.* Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy: analysis of causes of cosmetic failure // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1989. — Vol. 17. — P. 747—753.
58. *Perera F., Chisela F., Engel J. et al.* Method of localisation and implantation of the lumpectomy cavity for high dose rate brachytherapy after conservative surgery for T1 and T2 breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 31. — P. 4959—4966.
59. *Perez C. A., Taylor M. E., Halverson K. et al.* Brachytherapy or electron beam boost in conservation therapy of carcinoma of the breast; A non-randomized comparison // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — Vol. 34. — P. 995—1007.
60. *Pezner R. D., Wagman L. D., Ben-Ezra J., Odoin-Maryon T.* Breast conservation therapy: Local tumor control in patients with pathologically clear margins who receive 5000 cGy breast irradiation without local boost // *Breast Cancer Res. Treat.* — 1994. — Vol. 32. — P. 261.
61. *Pierquin B., Dutreix A., Paine C. et al.* The Paris System in interstitial radiation therapy // *Acta Radiol. Oncol.* — 1978. — Vol. 17. — P. 33—47.
62. *Pierquin B., Huart J., Raynal M. et al.* Conservative treatment for breast cancer: long term results (15 years) // *Radiother. Oncol.* — 1991. — Vol. 20. — P. 16—23.
63. *Polgar C., Major T., Somogyi A. et al.* Sole brachytherapy after breast conserving surgery: 4-years results of a pilot study and initial findings of a randomized. Phase III trial // *Radiother. Oncol.* — 2000. — Vol. 55, Suppl. 1. — Abstract 31.
64. *Polgar C., Orosz Z., Fodor J. et al.* The effect of high-dose rate brachytherapy and electron boost on local control and side effects after breast conserving surgery: first results of the randomized Budapest breast boost trial (Abstract) // *Radiother. Oncol.* — 2001. — Vol. 60, Suppl. 1. — P. 10—27.
65. *Potter R., van Limbergen E., Wambersie A.* Reporting in Brachytherapy: Dose and Volume Specification / *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy.* — Leuven: ACCO, 2002. — P. 152—215.
66. *Ray G. R., Fish V. J.* Biopsy and definitive radiation therapy in stage I and II adenocarcinoma of the female breast: analysis of cosmesis and the role of electron beam supplementation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1983. — Vol. 9. — P. 813—818.
67. *Recht A., Silver B., Schnitt S. et al.* Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer I. Classification, frequency and salvage // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1985. — Vol. 11. — P. 1271—1276.
68. *Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C. et al.* Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomised clinical trial in Lyons, France // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 963.
69. *Sarin R., Dinshaw K. A., Shrivastava S. K. et al.* Therapeutic factors influencing the cosmetic outcome and late complications in the conservative management of early breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — Vol. 27. — P. 285—292.
70. *Schnitt S. J., Connolly J. L., Harris V. R. et al.* Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy // *Cancer.* — 1984. — Vol. 53. — P. 1049—1057.
71. *Sedlmayer F., Rahim H., Kogelnik H. et al.* Quality assurance in breast cancer brachytherapy: Geographic miss in the interstitial boost treatment of the tumor bed // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — Vol. 34. — P. 1133—1139.
72. *Soini L. J.* A practical technique for the localisation of the tumor volume in definitive irradiation of the breast // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1985. — Vol. 11. — P. 1215—1220.
73. *Straus K., Lichter A., Lippman M. et al.* Results of the National Cancer Institute early breast cancer trial // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* — 1992. — Vol. 11. — P. 27—32.
74. *Tessier E., Hüry M., Lagrange J. L. et al.* Boost in conservative treatment: 6 years results of a randomized trial // *Breast Cancer Res. Treat.* — 1998. — Vol. 50, N 3. — P. 245.
75. *Touboul E., Belkacemi Y., Lefranc J. P. et al.* Early breast cancer: influence of type of boost (electrons vs iridium-192 implant) on local control and cosmesis after conservative surgery and radiation therapy // *Radiother. Oncol.* — 1995. — Vol. 34, N 2. — P. 105—113.

76. Turesson I., Notter G. The influence of fraction size in radiotherapy on the late normal tissue reaction (I + II) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1984. — Vol. 10. — P. 593—606.

77. Van Dongen J. A., Voogd A. C., Fentiman I. S. et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial // *J. Nat. Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92, N 14. — P. 1143—1150.

78. Van Limbergen E., Pescova-Georg P. The source-skin distance measuring bridge (SSMB) reduces indeed skin teleangiectasia after interstitial boost in breast conserving therapy (BCT) for breast cancer: 15 years of clinical experience // *Radiother. Oncol.* — 2000. — Vol. 55, Suppl. 1. — P. 32.

79. Van Limbergen E., Rijnders A., Van der Schueren E. et al. Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. A quantitative analysis of the influence of radiation dose, fractionation schedules and surgical treatment techniques on cosmetic results // *Radiother. Oncol.* — 1989. — Vol. 16. — P. 253—267.

80. Van Limbergen E., Briot E., Drijkoningen M. The skin-source measuring bridge. A method to avoid radiation teleangiectasia in the skin after interstitial implants for breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1990. — Vol. 18. — P. 1239—1244.

81. Van Limbergen E., Mazon J. J. *Breast Cancer / The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy.* — Leuven: ACCO, 2002. — P. 435—454.

82. Van Limbergen E., Reynnders A., Van den Bogaert W. The useful boost range concept judges the ballistic selectivity of electron beams versus brachytherapy in the boost techniques of breast conserving therapy // *Eur. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 34, Suppl. 5. — P. 57.

83. Van Limbergen E., Van den Bogaert W., van der Schueren E. et al. Tumor excision and radiotherapy as primary treatment of breast cancer. Analysis of patient and treatment parameters and local control // *Radiother. Oncol.* — 1987. — Vol. 8. — P. 1—9.

84. Veronesi U., Banfi A., Del Vecio M. et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: long-term results // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* — 1986. — Vol. 22. — P. 1985—1089.

85. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1227—1232.

86. Veronesi U., Voltterani F., Luini A. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer // *Eur. J. Cancer.* — 1990. — Vol. 26, N 6. — P. 671—673.

87. Vicini F., Kini V. R., Chen P. Brachytherapy of the tumor bed alone after lumpectomy in selected patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy // *J. Surg. Oncol.* — 1999. — Vol. 70. — P. 30—40.

88. Wazer D. E., Kramer B., Schmid C. et al. Factors determining outcome in patients treated with interstitial implantation as a radiation boost for breast conservation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — Vol. 39, N 2. — P. 381—393.

Поступила 20.02.2007

V. A. Uymanov, M. I. Nechushkin, I. A. Gladilina, A. A. Parokonnaya  
**BRACHYTHERAPY AS A COMPONENT OF BREAST-PRESERVING  
TREATMENT FOR EARLY BREAST CANCER**

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

The purpose of this study was to analyze the literature on brachytherapy using rigid implants in breast cancer patients. The paper describes brachytherapy background, indications and contraindications, role in multimodality treatment for breast cancer, technical particulars with the aim to achieve optimal cosmetic effect depending on clinical setting. Results of brachytherapy and external beam irradiation as boost for principal external beam radiotherapy are described.

**Key words:** breast cancer, brachytherapy, interstitial irradiation, radiotherapy, rigid implants.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Г. В. Варлан<sup>1</sup>, З. Н. Никифорова<sup>2</sup>, В. Е. Шевченко<sup>3</sup>, Н. В. Дмитриева<sup>2</sup> ИЗМЕНЕНИЕ КИСЛОРОДЗАВИСИМОЙ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ТЕРАПИИ ФИЛГРАСТИМОМ И ЦЕФТРИАКСОНОМ ПО ПОВОДУ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

<sup>1</sup> ГKB № 33, Москва

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

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

У 10 больных раком молочной железы IV стадии, получивших 5—12 курсов полихимиотерапии с лучевой терапией (суммарная очаговая доза 40 Гр) или без нее в период возникновения фебрильной нейтропении, изучали образование активных форм кислорода нейтрофилами на фоне использования филграстима (рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека, 5 мкг/кг подкожно 1 раз в сутки) и антибиотика цефтриаксона (2 г внутривенно 1 раз в сутки) в сравнении с показателями активных форм кислорода у 100 здоровых доноров. Образование активных форм кислорода определяли методом хемилюминесценции до полихимиотерапии (0 ч) и через 24, 72 и 144 ч после начала терапии филграстимом и цефтриаксоном. Показатели хемилюминесценции неактивированных нейтрофилов пациентов до введения филграстима были достоверно снижены по сравнению с нормой, что свидетельствует о существенном уменьшении их функциональной активности. В процессе терапии филграстимом и цефтриаксоном генерация активных форм кислорода увеличивалась. После отмены препаратов миелопероксидазозависимое образование активных форм кислорода продолжало возрастать, а показатели спонтанной хемилюминесценции превышали значения для доноров. В то же время НАДФН-зависимое образование активных форм кислорода не превышало норму, хотя было выше начального уровня. По окончании курса лечения наблюдалось сохранение эффекта проводимой терапии в течение нескольких дней, в основном для миелопероксидазозависимого образования активных форм кислорода. Нарушение кислородзависимых механизмов антимикробной активности нейтрофилов является фактором, предрасполагающим к развитию инфекционных осложнений на фоне нейтропении.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека, фебрильная нейтропения, активные формы кислорода, хемилюминесценция.

#### Сокращения

АФК	активные формы кислорода
АЧН	абсолютное число нейтрофилов
КЗАА	кислородзависимая антимикробная активность
ЛХЛ	люминол-усиленная хемилюминесценция
ЛЦХЛ	люцегинин-усиленная хемилюминесценция
МПО	миелопероксидаза
ОЗ	опсонизированный зимозан

ПК-С	протеинкиназа С
ПХТ	полихимиотерапия
РМЖ	рак молочной железы
ФМЛП	N-формилметиониллейцилфенилаланин
$A_{инд}$	максимальная амплитуда индуцированной хемилюминесценции
$A_{сп}$	средняя амплитуда спонтанной хемилюминесценции
РМА	форбол-12-миристан-13-ацетат
ХЛ	хемилюминесценция
$S_{инд}$	светосумма реактивной хемилюминесценции
$S_{сп}$	светосумма спонтанной хемилюминесценции

Частыми осложнениями ПХТ являются фебрильная нейтропения и развивающиеся на ее фоне бактериальные инфекции [3; 5; 7; 18]. Нейтрофилы участвуют в антимикробной защите организма, выделяя цитотоксические и бактерицидные факторы, к которым, в частности, относятся АФК — супероксидный анион-радикал ( $\cdot\text{O}_2^-$ ), гидроксильный радикал ( $\cdot\text{OH}$ ), перекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), синглетный кислород ( $^1\text{O}_2$ ) и т. д. Все они образуются при стимуляции кислородзависимого метаболизма в нейтрофилах [2; 6; 10] и являются ключевыми элементами КЗАА нейтрофилов.

Способность рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека (филграстим) увеличивать пролиферацию и активность нейтрофилов вызывает интерес к его потенциальному применению одновременно с антимикробной терапией при фебрильной нейтропении [9; 11; 20; 24; 25]. В частности, филграстим может усиливать действие некоторых антибиотиков [21; 23] за счет повышения их внутриклеточной концентрации, что приводит к более эффективному лечению инфекций [23].

Известно, что в ответ на инфекцию или нейтропению уровень эндогенного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, циркулирующего в крови, возрастает [4; 13]. Наивысшие концентрации его обнаруживаются у больных с нейтропенией и напрямую связаны с повышением температуры тела. Тем не менее данные, касающиеся клинического влияния филграстима на течение инфекционных осложнений, противоречивы [14; 19; 27; 30]. Так, в исследовании R. V. Geller при введении филграстима больным с нейтропенией отмечено уменьшение потребности во введении парентеральных антибиотиков у 37% пациентов по сравнению с 58% в группе плацебо. Одновременно с этим значительно уменьшалось число заболеваний, связанных с госпитальной инфекцией [7]. Установлено, что при применении филграстима усиливалась фагоцитарная активность нейтрофилов у больных СПИДом [15; 26] и у онкологических пациентов [17; 22]. В то же время в другом исследовании авторы не выявили никакого влияния на функциональную активность (хемотаксис, дегрануляцию, микробицидность) нейтрофилов доноров [16].

В настоящее время нет единого мнения о действии как филграстима, так и его комбинаций с антибиотиками на антимикробную активность нейтрофилов у онкологических больных с фебрильной нейтропенией.

В данной работе изучалось образование АФК нейтрофилами больных РМЖ с фебрильной нейтропенией в процессе терапии с использованием филграстима и цефтриаксона.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Характеристика доноров и пациентов

Для решения поставленных задач проводилось сравнительное изучение образования АФК нейтрофилами

периферической крови доноров и онкологических больных. Группа доноров состояла из 100 человек (средний возраст 38,5 года, 57 мужчин, 43 женщины). Группа пациентов включала больных РМЖ IV стадии ( $n = 10$ , женщины, средний возраст 52 года), ранее получивших от 5 до 12 курсов ПХТ с лучевой терапией (суммарная очаговая доза 40 Гр) или без нее. После очередного курса химиотерапии или лучевой терапии у больных наблюдалась фебрильная нейтропения III—IV степени по шкале ВОЗ. При обследовании пациентов очага инфекции выявлено не было, результаты бактериологического исследования крови были отрицательными.

Больные получали филграстим в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела подкожно 1 раз в сутки и цефтриаксон 2 г внутривенно 1 раз в сутки. Продолжительность терапии составляла от 3 до 6 дней.

Образование АФК нейтрофилами определяли до ПХТ (0 ч) и через 24, 72 и 144 ч после начала терапии.

### Оценка образования АФК нейтрофилами методом хемилюминесценции

Функциональную активность нейтрофилов изучали по их способности образовывать АФК при инкубации с ОЗ, РМА и ФМАП.

Продукцию АФК нейтрофилами регистрировали с помощью хемилюминометра «ЛКВ 1251» (Финляндия). С помощью ЛХЛ регистрировали весь пул АФК и измеряли суммарную активность МПО и НАДФН-оксидазы, а с помощью ЛЦХЛ — образование супероксидного анион-радикала ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) и оценивали активность НАДФН-оксидазы.

ХЛ оценивали по следующим параметрам:  $A_{\text{сп}}$  — среднее значение амплитуды спонтанной ХЛ (измеренное за 15 мин);  $A_{\text{инд}}$  — максимальное значение амплитуды индуцированной ХЛ (измеренное за 140 мин);  $S_{\text{сп}}$  — светосумма спонтанной ХЛ (измеренная за 15 мин);  $S_{\text{инд}}$  — светосумма реактивной ХЛ (измеренная за 140 мин).

Обработку данных ХЛ проводили 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.

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

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; непараметрических  $T$ - и  $W$ -критерия Вилкоксона. Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе терапии филграстимом и цефтриаксоном у пациентов наблюдалось постепенное увеличение АЧН в периферической крови относительно начальных значений, которое достигало максимальной величины на 3-й день лечения и превышало норму. Через 144 ч после начала терапии АЧН постепенно уменьшалось до нормы. Изменение образования АФК нейтрофилами больных в процессе терапии филграстимом и цефтриаксоном имело сложный характер. На рис. 1—4 приведены данные ХЛ нейтрофилов (в процентах) относительно значений у доноров (норма) до терапии, в процессе и после ее окончания. Следует отметить, что образование АФК неактивированными и активированными нейтрофилами пациентов подчинялось определенным закономерностям.

**Действие терапии с использованием филграстима и цефтриаксона на образование АФК неактивированными нейтрофилами пациентов**

На первом этапе исследования изучалась способность неактивированных нейтрофилов больных генерировать АФК. До начала терапии средняя амплитуда и светосумма для спонтанной ЛХЛ и ЛЦХЛ нейтрофилов были снижены относительно нормы на 71, 80 и 87, 93% соответственно ( $p < 0,05$ ).

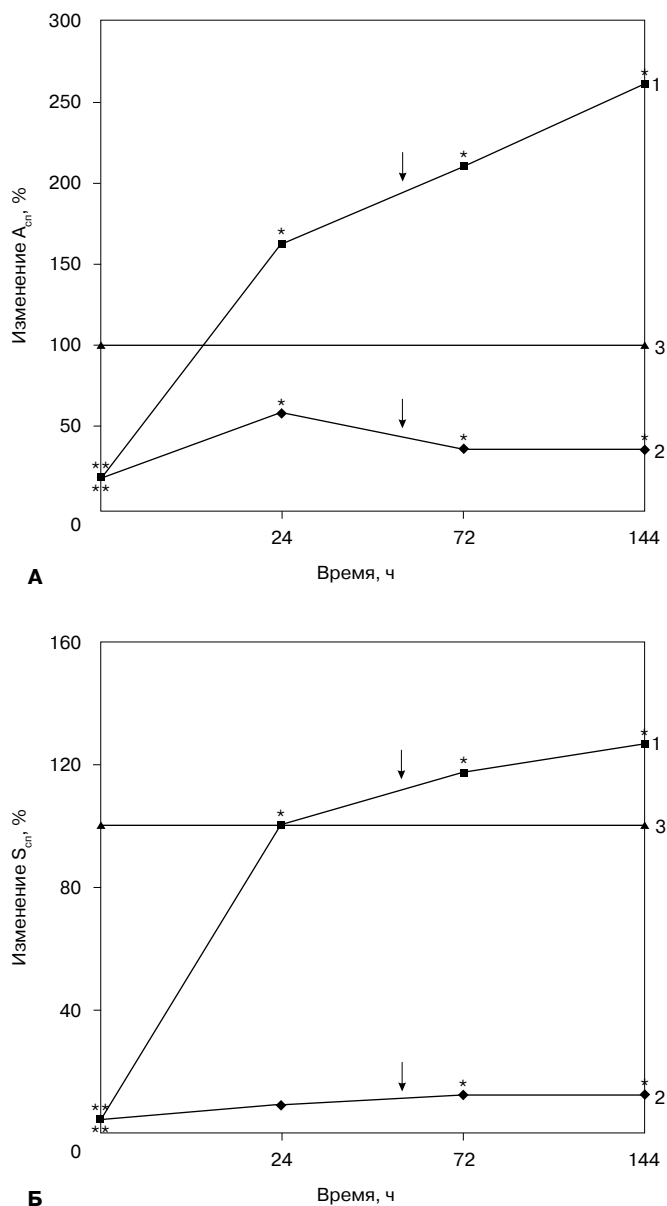
Через 24 ч после начала терапии (см. рис. 1 А, Б) образование АФК неактивированными нейтрофилами достоверно возросло по сравнению с исходными уровнями:  $A_{\text{сп}}$  и  $S_{\text{сп}}$  для ЛХЛ — в 5,5 и 5 раз соответственно;  $A_{\text{сп}}$  для ЛЦХЛ — в 5,5 раза. В то же время суммарная генерация  $\cdot\text{O}_2^-$  характеризовалась только тенденцией к увеличению (см. рис. 1 Б).

Через 72 ч после начала терапии показатели ЛХЛ продолжали увеличиваться:  $A_{\text{сп}}$  и  $S_{\text{сп}}$  возросли относительно исходных в 7,4 и 6 раз соответственно ( $p < 0,05$ ). Рост ЛХЛ наблюдался и через 144 ч: светосумма и амплитуда спонтанной ЛХЛ достоверно превышали исходные в 6,5 и 9 раз ( $p < 0,05$ ) и были выше нормы на 29 и 165% соответственно (см. рис. 1 А, Б).

Как видно из рис. 1 Б, суммарное образование  $\cdot\text{O}_2^-$  неактивированными нейтрофилами через 72 и 144 ч после начала курса терапии оставалось выше исходного в 2 раза ( $p < 0,05$ ), тогда как одномоментная генерация  $\cdot\text{O}_2^-$  снижалась по сравнению с таковой в процессе лечения, но была достоверно выше исходных значений в 2,8 раза (см. рис. 1 А).

Таким образом, показатели ХЛ неактивированных нейтрофилов пациентов до начала терапии филграстимом и цефтриаксоном были достоверно снижены относительно нормы (см. рис. 1 А, Б), что свидетельствует о существенном уменьшении функциональной активности неактивированных нейтрофилов пациентов в результате ПХТ и лучевой терапии.

В процессе терапии филграстимом и цефтриаксоном генерация АФК увеличивалась. После отмены препара-



**Рисунок 1. Спонтанная ЛХЛ и ЛЦХЛ в нейтрофилах больных РМЖ при терапии филграстимом и цефтриаксоном 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. Стрелкой отмечено окончание терапии.**

**А.** Изменение  $A_{\text{сп}}$ . **Б.** Изменение  $S_{\text{сп}}$ .

тов МПО-зависимое образование АФК продолжало возрастать, а показатели спонтанной ЛХЛ превышали значения у доноров, тогда как НАДФН-зависимое образование АФК не превышало норму, но было выше исходного (см. рис. 1 А, Б). После окончания курса лечения наблюдалось сохранение эффекта проводимой терапии в течение нескольких дней, в основном для МПО-зависимого образования АФК неактивированными нейтрофилами.

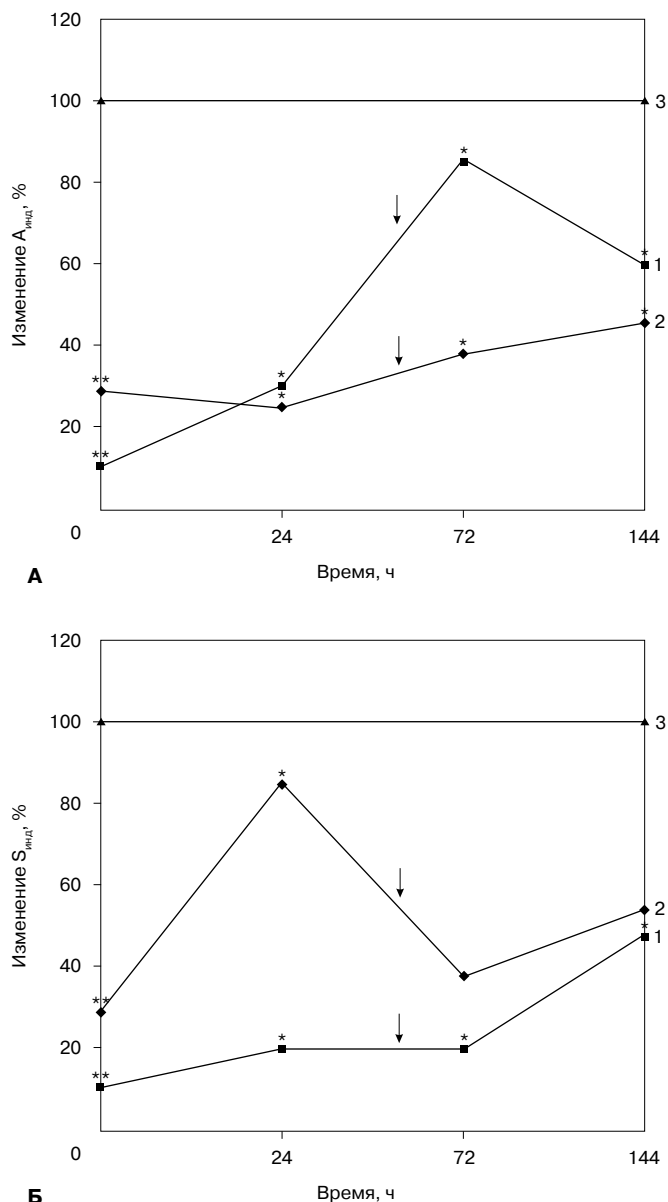
### Действие терапии филграстимом и цефтриаксоном на генерацию АФК нейтрофилами, стимулированными ФМЛП

Известно, что существуют различные пути активации кислородного взрыва в нейтрофилах и эти пути зависят от вида стимулирующего агента. На поверхности нейтрофилов имеются рецепторы к N-формилметионилпептидам — хемоаттрактантам бактериального происхождения, способным вызывать в нейтрофилах ряд метаболических сдвигов, ответственных за образование АФК, дегрануляцию, хемотаксис [1]. Для изучения КЗАА нейтрофилов в ответ на эти факторы нейтрофилы стимулировали ФМЛП-синтетическим аналогом продуктов метаболизма бактерий. Эффект этого активатора связан с зависимой от рецепторов активацией сигнального пути, мобилизирующего  $Ca^{2+}$ . Как видно из рис. 2 А, Б, до начала терапии филграстимом и цефтриаксоном максимальная амплитуда и светосумма для индуцированной ЛХЛ были ниже нормы соответственно на 96 и 92% ( $p < 0,05$ ), а для индуцированной ЛЦХЛ — на 70 и 69% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, генерация АФК нейтрофилами больных, связанная с МПО и НАДФН-оксидазой, была значительно ниже нормы и в большей степени обуславливалась снижением МПО-зависимой антимикробной активности.

Через 24 ч после начала курса терапии наблюдалось достоверное увеличение максимальной амплитуды и светосуммы ЛХЛ в 8,3 и 2,5 раза соответственно по сравнению с исходными, а светосуммы ЛЦХЛ — в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ). В то же время амплитуда ЛЦХЛ не изменилась относительно исходных значений (см. рис. 2 А). Полученные экспериментальные данные согласуются с результатами исследования J. Volk и соавт. (2000), согласно которым после введения донорам филграстима сигнал ЛЦХЛ нейтрофилов, активированных ФМЛП, увеличивался по сравнению с исходным [28].

После завершения курса терапии филграстимом и цефтриаксоном светосумма ЛХЛ не изменялась по сравнению со значениями, полученными во время терапии, и достоверно превышала исходные в 2,5 раза (см. рис. 2 Б), тогда как амплитуда ЛХЛ возросла по сравнению с исходной в 25 раз и достигала значений ХЛ у доноров (см. рис. 2 А). Через 144 ч после начала терапии МПО-зависимая генерация АФК нейтрофилами больных превышала исходные значения:  $S_{инд}$  и  $A_{инд}$  в 6 и 16 раз ( $p < 0,05$ ) соответственно, но они оставались ниже нормы (см. рис. 2). Полученные данные согласуются с результатами работы Y. Katsura и соавт., в которой отмечено увеличение сигнала ЛХЛ в нейтрофилах, предварительно обработанных филграстимом, при их стимуляции ФМЛП и ОЗ. В этой работе авторы установили, что филграстим усиливает внеклеточный выброс АФК нейтрофилами, стимулированными ФМЛП [12].

Как видно из рис. 2 А, Б, одномоментное образование  $\cdot O_2^-$  нейтрофилами больных после завершения кур-



**Рисунок 2. Индуцированная ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции ФМЛП нейтрофилов больных РМЖ в процессе терапии филграстимом и цефтриаксоном 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. Стрелкой отмечено окончание терапии.**

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

са терапии продолжало увеличиваться и превышало исходное в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), а через 144 ч после начала лечения — в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). В то же время суммарное образование  $\cdot O_2^-$  через 72 ч после начала терапии не отличалось от исходного, но через 144 ч отмечалась тенденция к его увеличению (см. рис. 2 Б). A. Ohsaka и соавт. и A. Lindemann и соавт. также наблюдали увеличение образования  $\cdot O_2^-$  после терапии филграстимом у

больных с солидными опухолями при стимуляции нейтрофилов ФМЛП [17; 22].

При росте новообразований нарушается продукция цитокинов в организме больного, что может приводить к нарушению цитокиновой регуляции иммунной системы. Полученные экспериментальные данные хемилюминесцентного анализа свидетельствуют о том, что при терапии с использованием филграстима и цефтриаксона увеличивается МПО- и НАДФН-зависимая антимикробная активность нейтрофилов больных в ответ на ФМЛП. Это происходит предположительно за счет изменения количества и/или активности рецепторов к ФМЛП. После окончания терапии МПО- и НАДФН-зависимая генерация АФК нейтрофилами превышала исходные уровни (см. рис. 2 А, Б), что свидетельствует о сохранении влияния терапии на реактивность нейтрофилов в течение нескольких дней после ее окончания.

#### Действие терапии с применением филграстима и цефтриаксона на генерацию АФК нейтрофилами, стимулированными РМА

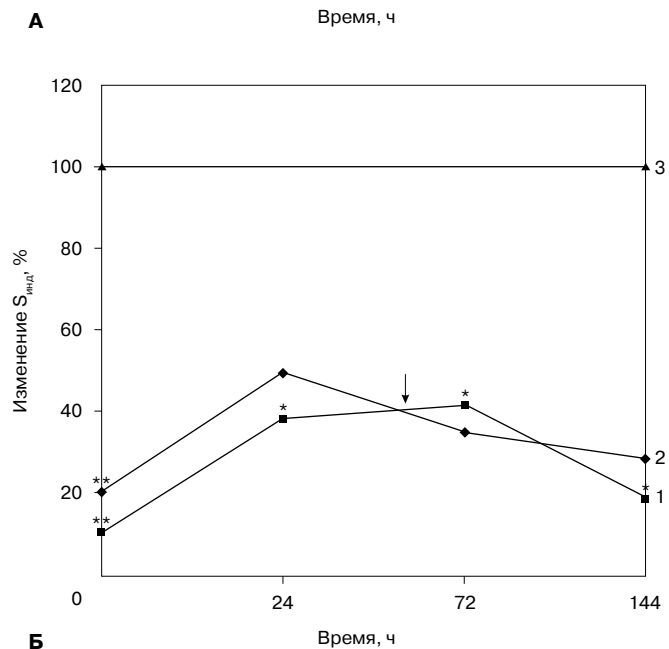
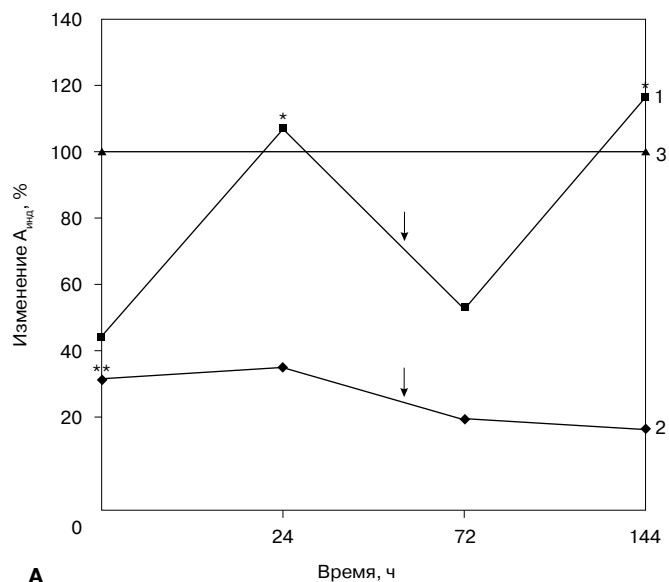
Для оценки состояния сигнальных путей нейтрофилов, связанных с участием ПК-С в регуляции активности НАДФН-оксидазы, нейтрофилы стимулировали РМА — активатором ПК-С.

При стимуляции РМА нейтрофилов, взятых у больных до начала терапии филграстимом и цефтриаксоном, выявлялось снижение светосуммы и амплитуды индуцированной ЛХЛ по сравнению с нормой на 95% ( $p < 0,05$ ) и 53% ( $p > 0,05$ ), а ЛЦХЛ — на 79 и 68% ( $p < 0,05$ ) соответственно, что указывало на уменьшение МПО- и НАДФН-зависимого образования АФК.

Из рис. 3 А, Б видно, что через 24 ч после начала терапии  $A_{\text{инд}}$  ЛЦХЛ не изменялась относительно исходного уровня, а  $S_{\text{инд}}$  ЛЦХЛ имела тенденцию к увеличению по сравнению с исходными значениями, тогда как  $A_{\text{инд}}$  и  $S_{\text{инд}}$  ЛХЛ увеличивались в 2,3 и 8 раз соответственно ( $p < 0,05$ ).

После завершения терапии МПО-зависимое образование АФК нейтрофилами пациентов превышало исходные значения по светосумме для ЛХЛ в 8,4 раза ( $p < 0,05$ ), тогда как максимальная амплитуда не изменялась. Через 144 ч после начала терапии  $A_{\text{инд}}$  и  $S_{\text{инд}}$  для ЛХЛ оставались выше исходных значений в 2,4 и 4 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно, тогда как генерация  $\cdot\text{O}_2^-$  через 24 и 72 ч снижалась до исходной (см. рис. 3 А, Б).

Таким образом, в процессе терапии с использованием филграстима и цефтриаксона НАДФН-зависимое образование АФК значительно не изменялось, тогда как МПО-зависимое образование АФК увеличивалось в процессе терапии и после ее завершения оставалось выше исходного уровня. Наши данные согласуются с результатами исследования, проведенного А. Ohsaka и соавт. Они продемонстрировали, что в течение курса терапии филграстимом в нейтрофилах больных с солидными



**Рисунок 3. Индуцированная ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции РМА нейтрофилов больных РМЖ в процессе терапии филграстимом и цефтриаксоном 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. Стрелкой отмечено окончание терапии. А. Изменение  $A_{\text{инд}}$ . Б. Изменение  $S_{\text{инд}}$ .**

опухолями не изменялось образование  $\cdot\text{O}_2^-$  в ответ на РМА [22]. Другие исследователи также отметили, что после введения донорам филграстима в стимулированных РМА нейтрофилах генерация  $\cdot\text{O}_2^-$  не увеличивается [29]. Результаты анализа полученных данных свидетельствуют о том, что активность ПК-С практически не изменяется под действием терапии филграстимом и остается ниже нормы.

### Действие терапии с использованием филграстима и цефтриаксона на генерацию АФК нейтрофилами, стимулированными ОЗ

Для изучения кислородзависимой антимикробной активности нейтрофилов, связанной с фагоцитозом, клетки активировали ОЗ, полученным из стенок дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Как видно из рис. 4 А, Б, до начала курса терапии ЛХЛ и ЛЦХЛ нейтрофилов, стимулированных ОЗ, были снижены в равной степени:  $S_{инд}$  и  $A_{инд}$  для ЛХЛ на 86 и 95% ( $p < 0,05$ ), а для ЛЦХЛ — на 86 и 95% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Снижение МПО- и НАДФН-зависимого синтеза АФК нейтрофилами больных можно объяснить истощением резервных возможностей клеток на фоне развивающейся патологии и проводимого противоопухолевого лечения.

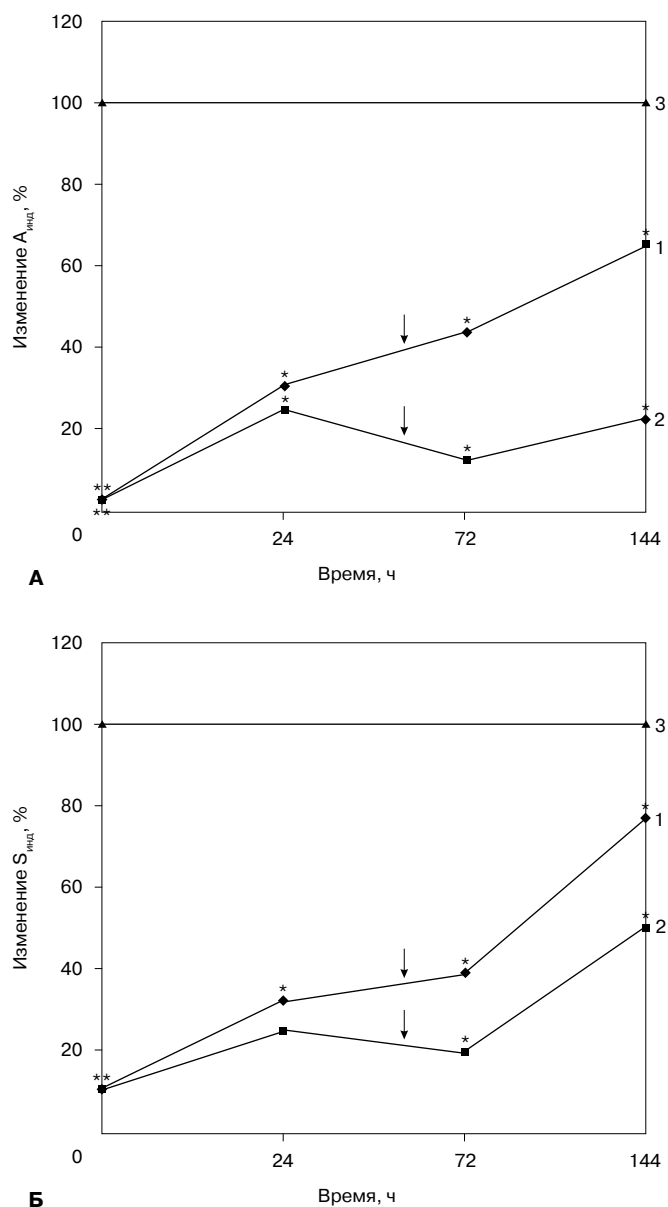
Через 24 ч после начала курса лечения (см. рис. 4 А, Б) наблюдалось увеличение  $S_{инд}$  и  $A_{инд}$  относительно исходного уровня: для ЛХЛ в 2,4 и 6,4 раза ( $p < 0,05$ ), а для ЛЦХЛ — в 2 ( $p > 0,05$ ) и 5,2 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. Полученные результаты не согласуются с данными исследования, выполненного Р. Leavey и др. (1998), в котором не наблюдалось никаких изменений в образовании  $\cdot O_2^-$  нейтрофилами, стимулированными ОЗ, в процессе введения филграстима здоровым донорам [16]. В то же время Y. Katsura и соавт. показали, что в предварительно обработанных филграстимом нейтрофилах доноров увеличивается сигнал ЛХЛ (ОЗ) [12]. Выявленные расхождения, по-видимому, можно объяснить различными условиями проведения экспериментов.

Через 72 ч после начала курса терапии МПО-зависимое образование АФК нейтрофилами продолжало увеличиваться —  $A_{инд}$  и  $S_{инд}$  для ЛХЛ были достоверно выше исходных значений в 9 и 2,9 раза соответственно. Следует отметить, что после отмены препаратов (144 ч после начала терапии) максимальная амплитуда и светосумма для ЛХЛ приближались к значениям у доноров и превышали исходные в 13 и 5,3 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно (см. рис. 4 А, Б).

В то же время НАДФН-зависимое образование АФК через 72 ч после начала лечения снизилось относительно значений, полученных в процессе терапии, но оставалось выше исходных:  $A_{инд}$  и  $S_{инд}$  для ЛЦХЛ — в 3 и 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. После отмены препаратов (144 ч после начала терапии) одномоментная и суммарная генерация  $\cdot O_2^-$  достоверно превышала исходные в 5 и 3,5 раза соответственно.

Полученные данные ХЛ свидетельствуют о том, что после окончания курса ПХТ отмечалось снижение общей способности нейтрофилов больных продуцировать АФК в процессе фагоцитоза ОЗ по сравнению с контролем.

После окончания курса лечения с использованием филграстима и цефтриаксона у больных РМЖ с фебрильной нейтропенией наблюдалось увеличение МПО- и НАДФН-зависимой антимикробной активности нейтрофилов. Это свидетельствовало о том, что филграстим



**Рисунок 4.** Индуцированная ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции ОЗ нейтрофилов больных РМЖ в процессе терапии филграстимом и цефтриаксоном 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. Стрелкой отмечено окончание терапии.

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

не только вызывает количественное увеличение, но качественно влияет на состояние нейтрофилов, позволяя им активно препятствовать развитию инфекции. Следует особо подчеркнуть, что терапия в большей степени усиливала МПО-зависимую генерацию АФК нейтрофилами

пациентов и воздействовала на сигнальные пути, которые слабо зависят от внутриклеточного обмена  $\text{Ca}^{2+}$  и активации ПК-С.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушин И. И., Бухарин О. В. Нейтрофилы и гомеостаз. — Екатеринбург: УрО РАН, 2001. — 278 с.
2. Babior B. M. NADPH oxidase: an update // *Blood*. — 1999. — Vol. 93, N 5. — P. 1464—1476.
3. 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.
4. Cebon J., Layton J. E., Maher D., Morstyn G. Endogenous hemopoietic growth factors in neutropenia and infection // *Br. J. Haematology*. — 1994. — Vol. 86. — P. 265—274.
5. Clark O. A., Lyman G., Castro A. A. et al. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. A meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 4198—4214.
6. Clark R. A. Activation of the neutrophil respiratory burst oxidase // *J. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 179, N 2. — P. 309—317.
7. Crawford J., Dale D. C., Lyman G. H. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management // *Cancer*. — 2004. — Vol. 100. — P. 228—237.
8. Geller R. B. The Use of cytokines in the treatment of patients with acute myelocytic leukemia // *Top. Supp. Care. Oncol.* — 1997. — Vol. 2, N 23. — P. 4—7.
9. Green M. D., Koelbl H., Baselga J. et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily Filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy // *Ann. Oncol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 29—35.
10. Hampton M. B., Kettle A. J., Winterbourn C. C. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase and bacterial killing // *Blood*. — 1998. — Vol. 92, N 9. — P. 3007—3017.
11. Holmes F. A., O'Shaughnessy J. A., Vukelja S. et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjuvant to chemotherapy in patients with high-risk Stage II or Stage III/IV breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 727—731.
12. Katsura Y., Tsuru S., Noritake M. et al. Granulocyte colony-stimulating factor enhances the extracellular emission of reactive oxygen from neutrophils stimulated with formylmethionylleucylphenylalanine // *Cell. Immunol.* — 1993. — Vol. 148, N 1. — P. 10—17.
13. Kawakami M., Tsutsumi H., Kumakawa T. et al. Levels of serum granulocyte colony-stimulating factor in patients with infection // *Blood*. — 1990. — Vol. 76. — P. 1962—1964.
14. Kuderer N. M., Crawford J., Dale D. C., Lyman G. H. Meta-analysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in cancer patients receiving chemotherapy (Abstr N 8117) // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 16. — 758 p.
15. Kuritzkes D. R. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and bacterial infection in patients with human immunodeficiency virus disease: the role of granulocyte colony-stimulating factor // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 30, N 2. — P. 256—260.
16. Leavey P. J., Sellins K. S., Thurman G. et al. In vivo treatment with granulocyte colony-stimulating factor results in divergent effects on neutrophil functions measured in vitro // *Blood*. — 1998. — Vol. 92, N 11. — P. 4366—4374.
17. Lindemann A., Herrmann F., Oster W. et al. Hematologic effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with malignancy // *Blood*. — 1989. — Vol. 74, N 8. — P. 2644—2651.
18. Lyman G. H., Kuderer N. M. The economics of the colony-stimulating factors for the prevention and treatment of febrile neutropenia // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2004. — Vol. 50. — P. 129—146.
19. 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.
20. Morstyn G., Foote M., Lieschke G. J. et al. Cancer Drug Discovery and Development. Hematopoietic Growth Factors in Oncology / Basic Science and Clinical Therapeutics. — Totowa, NJ: Humana Press Inc, 2004. — 463 p.
21. Natarajan U., Brummer E., Stevens D. A. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on the candidacidal activity of polymorphonuclear neutrophils and their collaboration with fluconazole // *Antimicrob. Ag. Chem.* — 1997. — Vol. 41, N 7. — P. 1575—1578.
22. Ohsaka A., Kitagawa S., Sakamoto S. et al. In vivo activation of human neutrophil functions by administration of recombinant human granulocyte colony — stimulating factor in patients with malignant lymphoma // *Blood*. — 1989. — Vol. 74, N 8. — P. 2743—2748.
23. Root R., Dale D. C. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: comparisons and potential for use in the treatment of infections in nonneutropenic patients // *J. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 179, N 2. — P. 342—352.
24. Sung L., Nathan P. C., Lange B. et al. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 3350—3356.
25. 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. — 14 p.
26. Vecchiarelli A., Monari C., Baldelli F. et al. Beneficial effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on fungicidal activity of polymorphonuclear leukocytes from patients with AIDS // *J. Infect. Dis.* — 1995. — Vol. 171. — P. 1448—1454.
27. Vogel C. L., Wojtukiewics M. Z., Carroll R. R. et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 1178—1184.
28. Volk J., Kleine H.-D., Buthmann U., Freund M. 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.
29. Yuo A., Kitagawa S., Ohsaka A. et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as an activator of human granulocytes: potentiation of responses triggered by receptor-mediated agonists and stimulation of C3bi receptor expression and adherence // *Blood*. — 1989. — Vol. 74, N 6. — P. 2144—2149.
30. 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. — 11 p.

Поступила 15.02.2007

*G. V. Varlan<sup>1</sup>, Z. N. Nikiforova<sup>2</sup>, V. E. Shevchenko<sup>3</sup>, N. V. Dmitrieva<sup>2</sup>*  
**CHANGES IN OXYGEN-DEPENDENT ANTIMICROBIC ACTIVITY OF  
NEUTROPHILS IN BREAST CANCER PATIENTS RECEIVING FILGRASTIM  
AND CEFTRIAXONE FOR FEBRILE NEUTROPENIA**

*<sup>1</sup> Clinical Hospital No.33, Moscow*

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

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

We compared generation of oxygen active forms by neutrophils in 10 patients with stage IV breast cancer who developed febrile neutropenia and were treated with filgrastim (recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, 5 mcg/kg, subcutaneously, once daily) and antibiotic ceftriaxone (2 g, intravenously, once daily) after 5—12 polychemotherapy cycles with or without radiotherapy (total tumor dose 40 Gy), and generation of oxygen active forms in 100 healthy individuals. Generation of oxygen active forms was measured by chemiluminescence before (0 h) and at 24, 72 and 144 h after the start of filgrastim and ceftriaxone therapy. Nonactivated neutrophil chemiluminescence parameters in breast cancer patients were significantly lower than normal before filgrastim therapy which was evidence of a considerable decrease in their functional activity. Generation of oxygen active forms was increasing on filgrastim and ceftriaxone therapy. Myeloperoxidase-dependent generation of oxygen active forms was still increasing after therapy discontinuation while spontaneous chemiluminescence values were greater than those in healthy individuals. NADPH-dependent generation of oxygen active forms did not exceed the normal level though was higher than at baseline. The response was sustained for several days after therapy completion mainly for myeloperoxidase-dependent generation of oxygen active forms. Impairment of oxygen-dependent mechanisms of neutrophil antimicrobial activity is a predisposing factor to development of infectious complications in patients with neutropenia.

**Key words:** breast cancer, recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, febrile neutropenia, oxygen active forms, chemiluminescence.

---

О. Г. Григорук<sup>1</sup>, В. Н. Богатырев<sup>2</sup>, А. Ф. Лазарев<sup>1</sup>, Л. М. Базулина<sup>3</sup>  
**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ  
НОВООБРАЗОВАНИЙ ПО КЛЕТОЧНОМУ СОСТАВУ ПЛЕВРАЛЬНОЙ  
ЖИДКОСТИ**

<sup>1</sup> Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

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

<sup>3</sup> ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул

Изучен цитологический материал, полученный у 2102 больных с накоплением жидкости в плевральной полости. Используются возможности цитоцентрифуги «Cytospin-4» и набор маркеров, состоящий из 11 антител. На светоптическом уровне цитологической диагностики отмечены признаки, характерные для ряда злокачественных опухолей. Для дифференциальной диагностики аденогенного рака и мезотелиомы необходимо применение иммуноцитохимических методик.

**Ключевые слова:** опухолевый плеврит, цитоцентрифуга, иммуноцитохимическое исследование.

Микроскопическое изучение экссудатов из серозных полостей проводится во всех клиничко-диагностических лабораториях. Однако, несмотря на большие достижения в диагностике, до настоящего времени этот раздел остается одним из наиболее сложных в клинической цитопатологии. Исследование экссудатов вызывает большие трудности в идентификации первичных опухолей плевры, отличии метастатических опухолей от пролиферативных процессов мезотелия реактивной природы [1; 9; 11].

Известно более 50 этиологических факторов, ведущих к появлению жидкости в плевральных полостях. Доля плевритов в структуре общей заболеваемости достигает 3,8% [7; 8]. У хирургических больных этот показатель составляет 10% [5; 6]. Частой причиной накопления выпота у больных в плевральной полости являются злокачественные опухоли. Средняя частота обнаружения опухолевых клеток в плевральных экссудатах у больных с гистологически подтвержденным диагнозом злокачественного образования составляет 42—67% [2; 12]. При высокой квалификации исследователя цитологический метод позволяет обнаружить опухолевые клетки в опухолевых экссудатах в 80—90% случаев, однако точность определения первичной локализации новообразования составляет 50—75%, зависит от уровня дифференцировки первичной опухоли и полноты клинической информации [3; 4].

У значительного числа больных отрицательные результаты цитологического исследования выпота не позволяют исключить опухоль плевры. В связи с этим чрезвычайно важны разработка и внедрение в клиническую практику новых методов обработки жидкостного мате-

риала, а также применение иммуноцитохимических методов для дифференциальной диагностики.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности цитологического метода диагностики плевритов обычным способом, с использованием центрифуги «Cytospin-4» и методов иммуноцитохимии.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучен цитологический материал, полученный у 2102 больных с плевритом, которые находились на лечении в ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в течение 5 лет (с 2002 по 2006 г.). У 1636 (77,8%) больных были плевриты при химическом, лучевом воздействии, а также бактериальном, вирусном и асептическом воспалении. Злокачественные опухоли серозных оболочек с накоплением плевральных выпотов отмечены у 466 (22,2%) больных: карциноматозный плеврит — у 357, плеврит при злокачественной неэпителиальной опухоли — у 19, плеврит при первичной опухоли плевры (мезотелиоме) — у 90.

Цитологические препараты, приготовленные из осадка после центрифугирования жидкости с использованием центрифуги «ОПН-8», окрашивали по Паппенгейму, изучали при световой микроскопии. При необходимости использовали цитоцентрифугу «Cytospin-4». Монослойные препараты готовили только в тех случаях, если при исследовании мазка из осадка, приготовленного на обычной центрифуге, возникали диагностические трудности.

Иммуноцитохимическое исследование проводили по стандартной методике. Для визуализации реакции антиген—антитело использовали стрептавидин-биотиную систему «LSAB2» и систему визуализации на полимерной основе «EnVision+». В качестве хромогена использовали 3,3-диаминобензидин. Для верификации новообразования из серозных полостей был ис-

пользован набор маркеров, состоящий из 11 антител: пан-цитокератины (С MNF 116, С AE1/AE3), виментин, моно- и поликлональный раково-эмбриональные антигены (CEA), эпителиальный антиген (Ber-EP4), мезотелин (Mesothelial Cell HBME-1), эпителиальный мембранный антиген (EMA), калретинин, тромбомодулин и лейкоцитарный антиген CD15 [2; 10]. Полученные данные были сопоставлены с последующим клиническим течением заболевания с учетом данных канцер-регистра и гистологическим изучением материала первичной опухоли, полученного во время операции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клетки пролиферирующего и реактивно измененного мезотелия обнаружены у 1636 больных. Карциноматоз серозных оболочек отмечен у 357 больных, что составило 76,6% всех случаев опухолевых плевритов. Злокачественная мезотелиома плевры была диагностирована у 90 (19,3%) больных, плеврит при злокачественной неэпителиальной опухоли — у 19 (4,1%). Необходимость использования цитоцентрифуги «Cytospin-4» возникла при исследовании материала, полученного у 284 (13,5%) больных. Чаще всего выявляли аденогенный рак — у 317 больных (88,8% всех карциноматозов).

Накопление жидкости в плевральной полости при раке легкого отмечено чаще всего у 197 больных, что составило 55,2% карциноматозов и 42,3% всех наблюдений злокачественных плевритов. Диагностированы следующие карциноматозные плевриты: при аденокарциноме — у 317 больных (легкого — у 166, молочной железы — у 83, яичников — у 41, желудка — у 17, кишечника — у 3, поджелудочной железы — у 1, предстательной железы — у 3, тела матки — у 3), при плоскоклеточном раке легкого — у 13 больных, при мелкоклеточном раке — у 18, при почечно-клеточном раке — у 7, при плоскоклеточном раке пищевода — у 2.

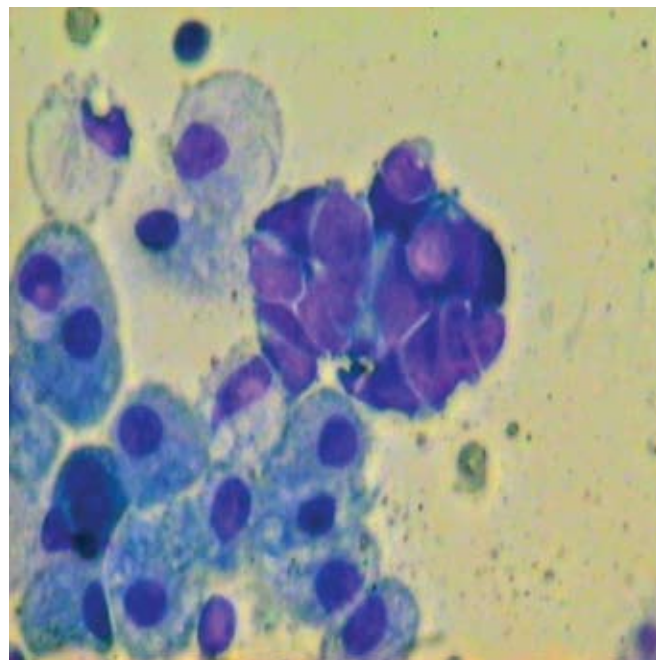
Специфических признаков, характерных для аденогенного рака легкого, до настоящего времени не обнаружено. Аденогенный рак легкого характеризуется многомерными комплексами клеток опухоли железисто-го строения. По степени дифференцировки чаще отмечали умереннодифференцированный аденогенный рак (72,9%). Дифференцированные аденокарциномы легкого отмечали реже (11,4%), в цитологических препаратах наблюдали комплексы из однотипных опухолевых клеток в виде папиллярных структур.

Клеточные элементы плоскоклеточного рака легкого в экссудате наблюдали редко в силу редкого метастазирования по серозному покрову — всего у 13 пациентов. Опухолевые клетки, находясь в жидкости, подвергаются деструкции, в связи с чем в экссудате обнаруживались зернистые массы детрита, безъядерные чешуйки. Кроме того, определялись воспалительные элементы, среди которых с трудом удавалось обнаружить редкие, отдельно лежащие ракеткообразные клетки опухоли.

Мелкоклеточный рак обнаружен с помощью цитоцентрифуги у 14 из 18 (77,8%) больных. Клетки мелкоклеточного рака, находящиеся в жидкости, имеют сходство с лимфоидными элементами. Обнаружение комплексов клеток с характерным признаком сдавливания друг друга («притертости») позволяет установить их опухолевую природу (рис. 1).

Опухолевые клетки в экссудатах при РМЖ образуют комплексы шаровидной формы с радиальным упорядоченным расположением однотипных опухолевых клеток средней величины округлой формы (рис. 2). Такие патогномоничные структуры обнаружены у 71 больной, что составило 85,5% всех наблюдений метастазов РМЖ в плевру.

Аденокарциному яичников в плевральной жидкости изучали у 41 женщины. В 4 случаях отмечена цистаденокарцинома, в 37 — серозная аденокарцинома. Высокая дифференцировка опухоли наблюдалась у 9 женщин, умеренная — у 24, низкая — у 2. Для цистаденокарциномы характерны крупные вакуоли в цитоплазме, чаще оптически пустые. При серозных аденокарциномах отмечаются компактные сосочковые структуры и железистые комплексы, единичные клетки с признаками секреции в виде ресничек с одного полюса клетки (рис. 3). Этот признак патогномоничен для рака яичников. Секретирующие клетки встречаются чаще при более дифференцированных формах. Вспомогательным диагностическим признаком являются псаммомные тельца — слоистые известковые образования.



**Рисунок 1. Комплекс клеток мелкоклеточного рака легкого среди мезотелия.** Плевральная жидкость, окраска по Паппенгейму (× 400).



**Рисунок 2.** «Шарообразная» структура при РМЖ. Плевральная жидкость, окраска по Паппенгейму (× 1000).

Опухолевые клетки рака желудка у 13 больных были представлены аденокарциномой, у 4 — перстневидно-клеточным раком, при котором клетки принимают фор-



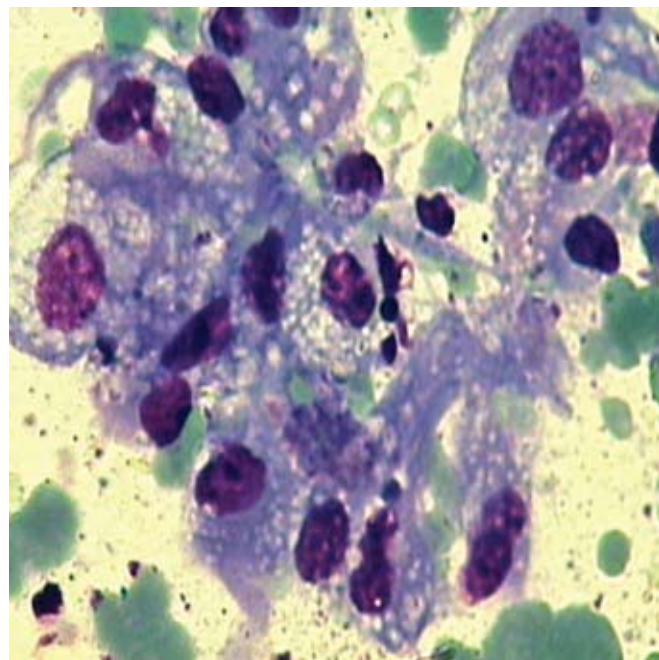
**Рисунок 3.** Признаки секреции в виде ресничек, расположенных у одного из полюсов клеток, при серозной аденокарциноме яичников. Плевральная жидкость, окраска по Паппенгейму (× 1000).

му перстня с деформированным ядром и вакуолью со слизью, занимающей почти все клеточное тело.

Выпоты при опухолях почек отмечены у 7 больных (2% всех карциноматозов). Особенностью почечноклеточного рака является обильная, интенсивно вакуолизированная «кружевная» цитоплазма (рис. 4). При «классическом» светлоклеточном почечноклеточном раке опухолевые клетки лежали разобщенно, реже в скоплениях (5 наблюдений). Дифференцировали клетки почечноклеточного рака от макрофагов и длительно находящихся в жидкости мезотелиоцитов. При зернистоклеточном раке опухолевые клетки напоминают онкоциты (одно наблюдение). В папиллярном варианте почечноклеточного рака (один случай) ретроспективно обнаружили мелкие вакуоли в цитоплазме.

Клетки аденокарциномы в плевральной жидкости цитологически выявлены у 3 больных колоректальным раком. По данным канцер-регистра первичные опухоли локализовались в сигмовидной, слепой и прямой кишке. В цитологическом материале отмечали небольшие комплексы клеток аденокарциномы, специфических характеристик не отмечено. У 3 больных в плевральном выпоте обнаружены клетки злокачественной опухоли, установить гистогенез которых не представлялось возможным. По данным канцер-регистра констатирован рак предстательной железы.

При метастазе рака тела матки в плевральную полость (3 наблюдения) отмечали многомерные комплексы железистого строения, переходящие один в другой.



**Рисунок 4.** Интенсивно вакуолизированная цитоплазма клеток почечноклеточного рака. Плевральная жидкость, окраска по Паппенгейму (× 400).

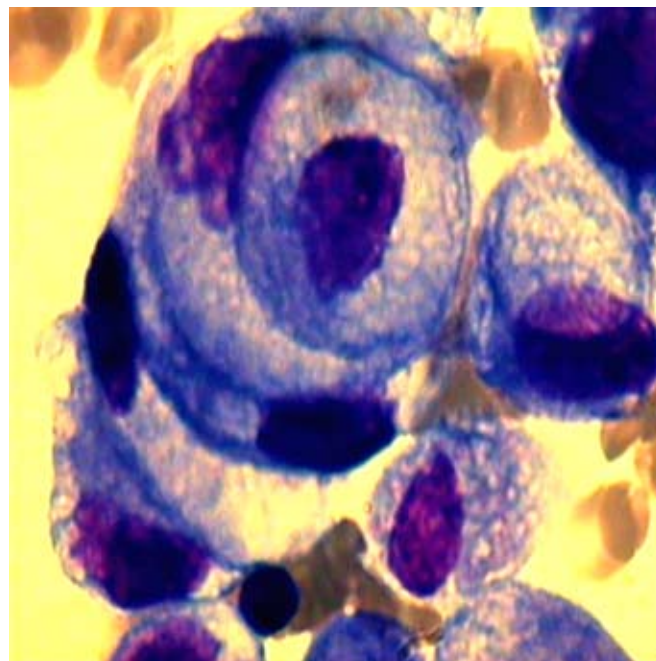
В числе метастатических поражений плевры 2 наблюдения рака пищевода (0,6%) и одно (0,3%) поджелудочной железы.

Злокачественные опухоли неэпителиальной природы в 11 случаях представлены неходжкинской лимфомой. В материале из осадка жидкости при лимфоме обнаружены опухолевые клетки лимфоцитарного ряда различной степени зрелости. У 4 больных обнаружены опухолевые клетки саркомы — при первичной плеоморфной рабдомиосаркоме плеча, мягких тканей грудной клетки, мягких тканей правого бедра и остеогенной саркоме верхней челюсти. В плевральной жидкости отмечали единичные крупные опухолевые клетки неэпителиальной природы. В 4 наблюдениях отмечена эпителиоидноклеточная меланома. При меланоме в экссудате обнаружены полиморфные опухолевые клетки с обильной цитоплазмой, содержащей гранулы меланина.

Злокачественная мезотелиома диагностирована у 90 больных. В 82 (91,1%) случаях определена эпителиальная мезотелиома, в 35 — высокодифференцированная, в 39 — умеренной и в 8 — низкой степени дифференцировки. Двухфазная (смешанная) мезотелиома диагностирована в 6 (6,7%) случаях, в 2 (2,2%) — саркомоподобная. Лишь у 24 (26,7%) больных с учетом клинических данных диагноз мезотелиомы был установлен относительно легко, во всех наблюдениях определена умереннодифференцированная эпителиальная мезотелиома. У 17 (18,9%) больных только многократные исследования жидкости позволили обнаружить опухолевые клетки мезотелиомы, в 25 (27,8%) наблюдениях при цитологическом исследовании констатировали злокачественную опухоль, предполагали мезотелиому.

Клеточный состав мезотелиомы чрезвычайно разнообразен. Клетки опухоли имеют большое сходство с железистым раком [13; 14]. При умеренно-дифференцированной мезотелиоме цитоплазма опухолевых клеток разного объема и плотности, во многих клетках мелко вакуолизирована, с четким просветленным ободком у края. Однотипные мелкие вакуоли в цитоплазме, содержащие жир и гликоген, были обнаружены в исследованиях G. H. Yu, Z. W. Baloch, P. K. Gupta (1999) [15]. Отличительным признаком, характерным для мезотелиомы, являются комплексы, которые состоят из тесно прижавшихся друг к другу опухолевых клеток, при этом центральная округлая клетка обхватывается несколькими полулунными (рис. 5).

При высокодифференцированной эпителиальной мезотелиоме отмечали плотные округлые однотипные образования в виде шаров, состоящие из клеток мелкого и среднего размера. Полиморфизм ядер и ядрышек не наблюдался. При низкодифференцированной эпителиальной мезотелиоме был выражен клеточный полиморфизм. Железистоподобные структуры состояли из разного количества клеток — от 4 до 60. В большинстве клеток низкодифференцированной мезотелиомы отме-



**Рисунок 5. Центральную округлую клетку охватывают несколько полулунных клеток (умереннодифференцированная эпителиальная мезотелиома). Плевральная жидкость, окраска по Паппенгейму (× 1000).**

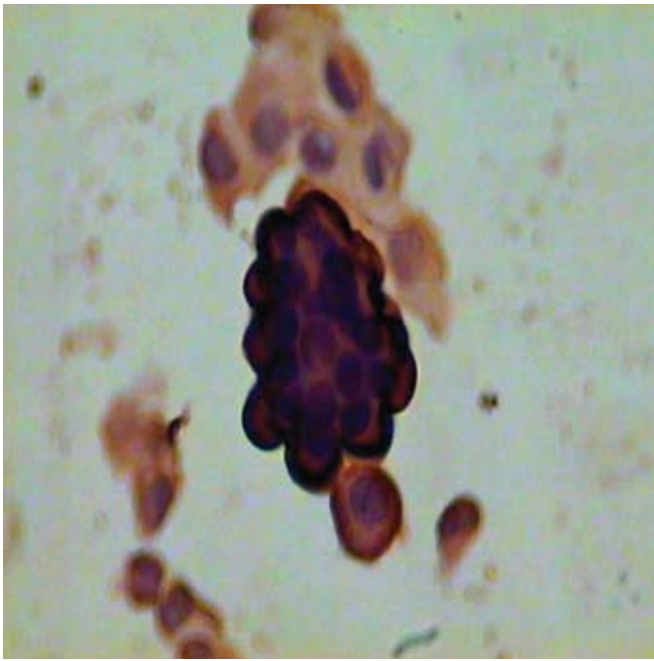
чали от 1 до 25 мелких уродливых ядрышек в одном ядре. Нередко наблюдали митозы (до 3—4) в поле зрения.

Для двухфазной мезотелиомы (6,7%) были характерны сочетание скоплений опухолевых клеток, которые напоминали описанные нами в эпителиальных мезотелиомах, а также наличие клеток, лежащих отдельно или образующих небольшие группы, подобных фибросаркоме. В саркомоподобной мезотелиоме (2,2%) отмечены скопления гиперхромных фибробластоподобных клеток, образующих плотные с небольшими ответвлениями образования.

В 30 наблюдениях дифференцировали мезотелиому от аденогенного рака, из них в 18 с использованием дополнительных методик окраски диагностирована мезотелиома. В 8 из этих наблюдений установлен диагноз аденогенного рака легкого, в 2 — рак яичников, в 2 — РМЖ.

С применением иммуноцитохимического исследования диагностированы 65 (72,2%) случаев мезотелиомы. При проведении реакции на моно- и поликлональный СЕА опухолевые клетки были иммунонегативны. В 2 (3,1%) случаях отмечена реакция опухолевых клеток на поликлональный СЕА. Отрицательная реакция клеток мезотелиомы отмечена также на Ber-EP4 в 100% наблюдений.

Клетки мезотелиомы во всех 65 (100%) наблюдениях экспрессировали кератины (С MNF 116, С AE1/AE3), мезотелин и виментин (рис. 6). Калретинин и тромбомодулин были изучены лишь в 12 наблюдениях мезотелиомы, и во всех была выраженная положительная реакция.



**Рисунок 6.** Положительное окрашивание на виментин комплекса клеток высокодифференцированной эпителиальной мезотелиомы. Плевральная жидкость, стрептавидин-биотиновый метод ( $\times 400$ ).

Калретинин отсутствовал в клетках раковых опухолей (в 4 наблюдениях), за исключением серозной папиллярной аденокарциномы яичников (1 наблюдение). Реакция на тромбомодулин также отсутствовала при метастазах железистого рака в 4 наблюдениях. Иммунореактивность в мезотелиомах отмечена на клеточных мембранах при ЕМА и отсутствовала на клеточных мембранах аденокарциномы, где характерно цитоплазматическое окрашивание.

Аденокарцинома диагностирована с использованием иммуноцитохимического метода у 19 больных с накоплением жидкости в плевральной полости. Чаще всего аденокарциномы экспрессируют СЕА, Вег-ЕР4, ЕМА, цитокератины, в то время как реакция на калретинин, мезотелин и тромбомодулин почти всегда отрицательная. Иногда (15,8% наблюдений) отмечалась положительная реакция на CD15 и виментин. При исключении мезотелиомы в 10 наблюдениях отмечен рак легкого. Органоспецифических антител для рака легкого не существует [2]. При метастазе рака яичников (у 5 женщин), так же как и при раке легкого, калретинин, тромбомодулин, мезотелин в клетках опухоли не определялся при положительном окрашивании на поликлональный СЕА, цитокератины, Вег-ЕР4. В одном наблюдении реакция с калретинином и тромбомодулином оказалась положительной, что свидетельствует о некоторой мезотелионоподобной реактивности.

В 3 исследованиях карциноматозного плеврита при РМЖ иммуноцитохимические реакции были также аналогичны таковым аденогенного рака.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 22,2% больных выявлены плевриты на фоне злокачественных опухолей, в том числе карциноматозные плевриты (76,6%), первичные опухоли плевры (19,3%), плевриты при злокачественной неэпителиальной опухоли (4,1%). Карциноматоз отмечен чаще при раке легкого (55,2%), РМЖ (23,2%) и раке яичников (11,5%). Патогномоничные признаки опухоли в плевральной жидкости (прямые или косвенные) отмечены при РМЖ, раке яичников, раке почки, а также при мелкоклеточном и плоскоклеточном раке легкого. Особых признаков, характерных для аденогенного рака легкого, до настоящего времени не обнаружено. Определить патогномоничные признаки при раке кишечника, предстательной железы и эндометрия ввиду редких метастазов в плевру затруднительно. Необходимость использования цитоцентрифуги возникла в 13,5% исследований всех образцов плевральной жидкости. Эпителиальная мезотелиома обнаружена в 91,1% случаев. Мезотелиому удалось диагностировать при использовании дополнительных методов обработки и окрашивания жидкости с использованием иммуноцитохимических методик (72,2% наблюдений). Для злокачественной мезотелиомы наиболее значимы реакции на калретинин, мезотелин, тромбомодулин при положительной реакции на виментин и кератины. Для метастазов аденогенного рака в серозные полости в большинстве наблюдений была характерна положительная иммуноцитохимическая реакция на СЕА, Вег-ЕР4, ЕМА, цитокератины, в то время как реакция на калретинин, мезотелин и тромбомодулин почти всегда была отрицательной. Иногда отмечалась положительная реакция на CD15 и виментин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков М. Б., Шамилов А. К., Иванова Ф. Г. и др. Мезотелиома плевры и брюшины // Рос. онкол. журн. — 1997. — № 4. — С. 48—51.
2. Глузман Д. Ф., Склярченко Л. М., Нагорная В. А. и др. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. — Киев: Морин, 2003. — С. 78—88.
3. Добровольский С. Р., Белостоцкий А. В. Диагностика и лечение экссудативного плеврита // Хирургия. — 2002. — № 3. — С. 52—57.
4. Липова В. А., Котов В. А. Дифференциальная диагностика опухолей по клеточному составу серозных жидкостей / Уч. пособ. для врачей. — СПб., 2003. — С. 2—38.
5. Лотов А. Н., Успенский Л. В., Павлов Ю. В. и др. Ультразвуковое исследование в дифференциальной диагностике плевритов // Хирургия. — 2000. — № 2. — С. 41—44.
6. Сыроватко А. С. Пункционная биопсия плевры при плевритах неясной этиологии // Пробл. туб. — 1998. — № 5. — С. 60—61.
7. Целаев Г. Н. Эндоскопическая диагностика и тактика лечения экссудативного плеврита: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Пермь, 1999. — С. 8—12.
8. Чучалин А. Г. Плевра: патофизиологические и клинические аспекты // Пульмонология. — 1999. — № 1. — С. 6—10.
9. Boutin C., Schlessler M., Frenay C., Astoul P. Malignant pleural mesothelioma // Rev. mal. Respir. — 1999. — Vol. 16, N 6 (suppl. 2). — P. 1257—1262.
10. Dejmek A., Brockstedt U., Hjerpe A. Optimization of a battery using nine immunocytochemical variables for distinguishing betwin epithelial mesothelioma and adenocarcinoma // APMIS. — 1997. — Vol. 105. — P. 889—894.

11. Light R. W. Diagnostic principles in pleural disease // Eur. Respir. J. — 1997. — Vol. 10, N 2. — P. 476—481.

12. Melloni G., Puglisi A., Ferraroli G. M. et al. Il trattamento del mesotelioma pleurico maligno // Minerva. Chir. — 2001. — Vol. 56, N 3. — P. 243—250.

13. Montero Martinez C., Yebra Pimentel M. T. Malignant diffuse mesothelioma: contribution of 23 cases // Rev. Clin. Esp. — 1998. — Vol. 19, N 10. — P. 665—668.

14. Moskal T. L., Urschel J. D., Anderson T. M. et al. Malignant pleural mesothelioma: a problematic review // Surg. Oncol. — 1998. — Vol. 7, N 1—2. — P. 5—12.

15. Yu G. H., Baloch Z. W., Gupta P. K. Cytomorphology of metastatic mesothelioma in fine-needle aspiration specimens // Diagn. Cytopathol. — 1999. — Vol. 20, N 6. — P. 328—332.

Поступила 17.04.2007

*O. G. Grigoruk<sup>1</sup>, V. N. Bogatyrev<sup>2</sup>, A. F. Lazarev<sup>1</sup>, L. M. Bazulina<sup>3</sup>*  
**DIFFERENTIATION DIAGNOSIS OF MALIGNANT TUMORS BY CELL  
COMPOSITION OF PLEURAL FLUID**

<sup>1</sup> *Altai Affiliation of N. N. Blokhin RCRC RAMS, Barnaul*

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

<sup>3</sup> *Altai Regional Cancer Center, Barnaul*

Cytological specimens from 2102 patients with fluid accumulation in pleural cavity were studied using a Cytospin-4 centrifuge and a marker set consisting of 11 antibodies. Cytology by light microscopy discovered specific features for some malignant tumors. Immunocytochemical approaches are needed to differentiate adenogenic cancer from mesothelioma.

**Key words:** neoplastic pleurisy, cytocentrifuge, immunocytochemical study.

---

М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий, З. О. Мачаладзе, С. А. Тюляндин, Б. Б. Ахмедов,  
А. А. Трякин, А. И. Карселадзе, Н. А. Савелов

## ВНЕГОНАДНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ

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

На репрезентативном материале выделены клинические особенности внегонадных герминогенных опухолей средостения. Произведены оценка и сравнение непосредственных результатов лечения. Выявлены факторы, влияющие на эффективность лечения в различных когортах больных. Определены частота и сроки прогрессирования заболевания после достижения полной ремиссии. Оценена выживаемость больных внегонадными герминогенными опухолями средостения. Разработан диагностический алгоритм и определена оптимальная тактика лечения больных внегонадными герминогенными опухолями средостения. Доказана необходимость проведения индукционной химиотерапии, включающей цисплатин, всем пациентам с внутригрудными злокачественными герминогенными опухолями. Разработаны показания к хирургическому лечению остаточной злокачественной несеминомной опухоли после окончания индукции. Доказано отсутствие необходимости удаления резидуальных семинол. Показано, что методом выбора при лечении зрелой тератомы средостения является хирургический.

**Ключевые слова:** внегонадная герминогенная опухоль, семинома, несеминомная опухоль, зрелая тератома, незрелая тератома.

Внегонадные герминогенные опухоли (ВГО) встречаются редко и составляют 3—10% всех герминогенных новообразований гонадной локализации [1; 10; 17; 25]. Наиболее часто они развиваются в медиастинальной и забрюшинной областях, поэтому диагноз ставится лишь после исключения метастазов в этих зонах.

Считается, что ВГО возникают в результате злокачественной трансформации герминогенных клеток, потерянных во время эмбриогенеза, являются пороком эмбрионального развития и содержат тканевые элементы и органоподобные структуры, которые в норме ни в средостении, ни в забрюшинном пространстве не встречаются.

У больных первичными ВГО средостение поражается в 50% случаев, но от общего числа истинных герминогенных опухолей яичка и яичников первичная их локализация в средостении редка — всего 1—5% [8; 9; 29]. Внегонадные герминогенные новообразования средостения возникают в любом возрасте, однако пик заболеваемости приходится на возраст 20—35 лет [2; 37; 39].

Гистологическая классификация ВОЗ (1998) единая для гонадных и внегонадных герминогенных (развивающихся из семенного эпителия) опухолей:

1. Предраковые изменения — интратубулярные злокачественные герминогенные клетки (carcinoma in situ).

2. Опухоли одного гистологического строения (чистые формы):

- 1) семинома
- 2) сперматоцитарная семинома
- 3) эмбриональный рак
- 4) опухоль желточного мешка
- 5) полиэмбриома
- 6) хориокарцинома
- 7) тератома
  - а) зрелая
  - б) дермоидная киста
  - в) незрелая
  - г) со злокачественной трансформацией.

3. Опухоли более одного гистологического типа.

Около 50% герминогенных опухолей содержат более одного подтипа опухолей, являясь смешанными. Сперматоцитарная семинома является редкой опухолью, которая не метастазирует и никогда не сочетается с другими видами новообразований. Полиэмбриома, напротив, выявляется только в смешанных герминогенных опухолях [3]. Чистая семинома встречается в 15—39% наблюдений,  $\frac{2}{3}$  опухолей содержат несеминомные элементы [8; 14; 18; 26; 35; 39].

При наличии объемного образования средостения, особенно у молодых пациентов, в круг рассматриваемых диагнозов обязательно должна входить герминогенная опухоль.

**Внутригрудные зрелые (доброкачественные) тератомы** в 50—60% случаев клинически не проявляются и часто выявляются случайно, при обычной рентгенографии грудной клетки [25; 45]. При появлении клинических при-

знаков заболевания больные могут предъявлять жалобы на одышку, боль за грудиной. Редким патогномичным признаком разрыва кисты с выходом ее содержимого в просвет трахеобронхиального дерева является продуктивный кашель с выделением волос или жира [5; 13; 34]. Поздним проявлением заболевания служит развитие медиастинального компрессионного синдрома.

**Злокачественные ВГО средостения**, в отличие от доброкачественных, к моменту выявления, как правило, достигают больших размеров, сдавливают органы средостения, в результате чего развивается медиастиальный компрессионный синдром в различных вариантах с соответствующей симптоматикой. По данным S. Takeda (2003), медиастиальная семинома вызывает клинические проявления в 61,5% случаев, несееминома — в 90,5% [44; 45].

Помимо физикального обследования необходимо выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства; кроме того, в план исследований необходимо включать ультразвуковую компьютерную томографию яичек (яичников), а также определение уровня сывороточных маркеров —  $\alpha$ -фетопротейна (АФП),  $\beta$ -хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Сканирование костей и компьютерную томографию головного мозга следует выполнять по показаниям, при наличии соответствующей симптоматики. Обязательным является морфологическое подтверждение диагноза.

В настоящее время практическое значение при диагностике герминогенных опухолей имеют 3 основных маркера: АФП,  $\beta$ -ХГ и ЛДГ [16; 43]. Прогностическое значение концентрации опухолевых маркеров в сыворотке крови у больных герминогенными опухолями продемонстрировано в многочисленных работах. Исследование Международной группы по изучению герминогенных опухолей (IGCCCG), в которое вошли более 5000 больных, позволило разработать групповые прогностические критерии [30].

### ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

В ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1970 по 2004 г. наблюдались 107 больных с первичными внегонадными опухолями средостения. Из них у 74 (69,2%) диагностирована несееминомная опухоль, у 20 (18,7%) — семинома и у 13 (12,1%) — тератома.

### Внутригрудная тератома

Доброкачественные (зрелые) тератомы имеют строение кисты, стенка которой представлена зрелой тканью экто-, мезо- и эндодермального происхождения. В состав тератомы может входить ткань, соответствующая по строению любому органу, однако чаще всего обнаруживаются эктодермальные компоненты, такие, как кожа, сальные железы, нервная ткань и пр. [4]. Эти опухоли резистентны к химио- и лучевой терапии. Единственным

методом лечения является хирургический. Оптимальным доступом, по мнению J. D. Hainsworth (1982), служит стернотомия, хотя возможно применение торакотомии. Нередко удаление доброкачественной тератомы представляет значительные технические трудности, обусловленные большими размерами новообразования и его интимной связью с тканями и органами средостения. С целью радикального удаления опухоли у 10—15% пациентов требуется резекция соседних органов (лобэктомия, резекция перикарда, диафрагмального нерва и пр.). Зачастую опухоли приходится удалять фрагментарно или, вскрыв капсулу, интракапсулярно, с последующим «добиранием» капсулы, особенно при больших новообразованиях. Периоперационная смертность низкая. Прогноз после радикального удаления благоприятный — все больные выздоравливают. Рецидивы опухоли редки даже после паллиативных циторедуктивных операций [5; 23; 34; 45].

Мы наблюдали 13 больных (7 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 16 до 58 лет, у которых новообразование располагалось в переднем средостении. Все больные были радикально оперированы через торакотомный доступ и излечены. При медиане наблюдения за больными 130 мес (от 61 до 286 мес) рецидивы заболевания не зарегистрированы.

### Внегонадная семинома средостения

В настоящее время еще не выработан единый алгоритм лечения внегонадной семиномы средостения. Существуют данные об эффективности химиотерапии и облучения, однако сравнение этих методов на репрезентативных группах больных не проводилось. Хирургическое удаление опухоли при медиастиальной семиноме возможно, но показания к таким операциям окончательно не определены.

В ряде случаев полное удаление локализованной семиномы средостения приводит к излечению [7]. Однако даже в отсутствие диссеминации местная распространенность процесса не позволяет полностью удалить опухоль в 50% случаев. Кроме того, описаны случаи развития местных рецидивов медиастиальных семином после радикальных операций [22]. Таким образом, хирургическое лечение нельзя рассматривать как метод выбора при чистой семиноме средостения.

Медиастиальные семиномы так же, как и семиномные опухоли яичка, уникально чувствительны к облучению. В большинстве наблюдений лучевая терапия позволяет достигнуть полной регрессии. Описаны случаи излечения пациентов с диссеминированной семиномой средостения после облучения всех определяемых опухолевых очагов [11; 19; 25].

По данным S. E. Bush (1981), использование суммарной очаговой дозы (СОД) 20 Гр приводит к излечению так же, как и СОД 47 Гр, однако применение больших доз сопровождается достоверным уменьшением частоты

местного рецидивирования. На основании полученных результатов авторы рекомендуют проведение облучения медиастинальных полей с включением надключичных зон до СОД 45—50 Гр в течение 6 нед. Другие авторы полагают возможным использование несколько меньших доз — 35—40 Гр. Длительная безрецидивная выживаемость больных после лучевой терапии достигает 65%, а прогрессирование заболевания связано в основном с появлением отдаленных метастазов, а не с развитием местного рецидива [11; 17; 22; 25].

Некоторые исследователи рекомендуют выполнять циторедуктивное хирургическое вмешательство перед лучевой терапией [6]. Большинство же считают выполнение циторедуктивных операций больным с неудаляемыми опухолями не показанным, так как это не улучшает результаты лечения, не приводит к уменьшению частоты местного рецидивирования и пролонгирует период до начала эффективной терапии [25]. По данным S. Takeda (2003), полные ответы на лечение и высокая 5-летняя общая выживаемость (83,3%) получены после радикальной операции с послеоперационной лучевой или химиолучевой терапией [45].

Режимы химиотерапии, основанные на цисплатине, позволяют добиться полной ремиссии у 75—100% больных, в том числе при неэффективности предшествующего облучения [12; 15; 23; 28; 31; 47]. Отмечена более высокая 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов после химиотерапии с включением цисплатина или карбоплатина по сравнению с таковой в группе больных, получавших только лучевую терапию (87 и 62% соответственно) [9; 22]. В 20% случаев после химиотерапии выявляются резидуальные опухоли.

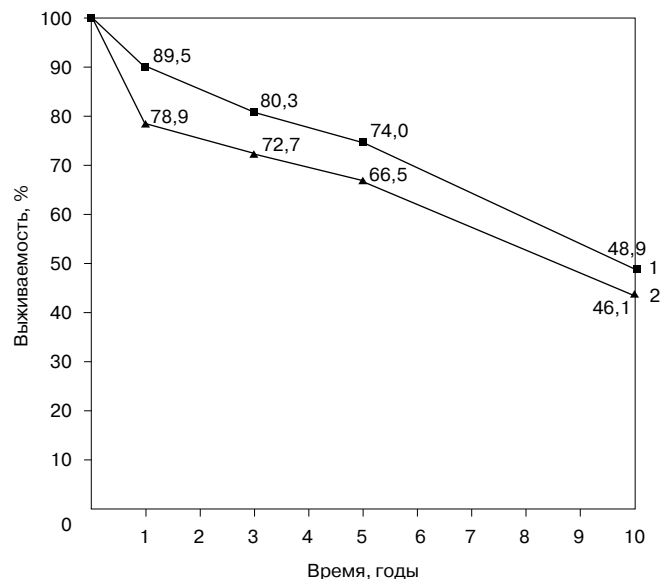
В настоящее время тактика лечения этих пациентов окончательно не определена. В 85—90% случаев остаточные образования представлены соединительной тканью, их радикальное удаление технически сильно затруднено в связи с выраженным склерозом тканей средостения, сопряжено со значительной частотой развития периоперационных осложнений и с высокой летальностью. Поэтому эти пациенты должны наблюдаться динамически [25; 38; 46].

Общая 5-летняя выживаемость больных внутригрудной семиномой в наблюдениях С. Vokemeyer (2002) составила 88%, при этом независимыми факторами неблагоприятного прогноза были наличие внелегочных висцеральных метастазов и повышение уровня  $\beta$ -ХГ в сыворотке крови [9]. В исследовании J. T. Hartmann (2002) с неблагоприятным прогнозом были ассоциированы поражение печени, метастазы двух локализаций и более [26].

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН располагает опытом лечения 20 больных внегонадной семиномой средостения, средний возраст которых составил 26,6 года (от 15 до 43 лет). У всех опухоль локализовалась в переднем средостении, достигая больших размеров (в среднем

8,7 × 12,1 см), однако экстраторакальные метастазы выявлены только у 3 (15,0%) больных. Во всех случаях уровень опухолевых маркеров в сыворотке крови был повышен. У 5 (25,0%) больных выполнено только радикальное удаление опухоли. Химиотерапию применяли в 10 (50%) случаях, химиолучевую терапию — в 5 (25%). Использовали следующие схемы: VAB-6 (винбластин, дактиномицин, блеомицин, циклофосфамид, цисплатин), ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин), ЕР (этопозид, цисплатин). Среднее число курсов химиотерапии составило 4 (от 1 до 7). Дистанционную лучевую терапию (разовая очаговая доза — РОД 2 Гр) проводили на область внутригрудной опухоли до средней СОД 41,2 Гр (от 16 до 60 Гр). Полный эффект консервативного лечения достигнут у 9 (60,0%), неполный — у 4 (26,7%), прогрессирование — у 2 (13,3%) из 15 пациентов. У 2 из 4 больных с неполным эффектом лечения остаточная опухоль была радикально удалена и выявлены жизнеспособные клетки семиномы; этим пациентам проведены 2 курса послеоперационной химиотерапии по схеме ВЕР. В целом полная ремиссия после окончания лечения отмечена у 16 (80%) пациентов (5 оперированных, 9 — с полным эффектом консервативного лечения, 2 — после удаления остаточной опухоли), неполная — у 2 (10%), прогрессирование — у 2 (10%) из 20.

Рецидив опухоли в переднем средостении зарегистрирован у одного больного с неполным эффектом химиотерапии (VAB-6) и последующим хирургическим удалением остаточного новообразования через 12 мес после лечения. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость 20 пациентов составила 74,0 и 66,5% соответственно, 10-летняя — 48,9 и 46,1% (рис. 1). Вследствие малого числа наблюдений не выявлены факторы, досто-



**Рисунок 1. Выживаемость больных внегонадной семиномой средостения.** 1 — общая выживаемость; 2 — безрецидивная выживаемость.

верно влияющие на выживаемость. Хирургическое удаление опухоли не влияло на продолжительность жизни. Пятилетняя выживаемость пациентов, получавших химиотерапию, составила 56,2%, что недостоверно больше, чем в группе больных, которым проводили химиолучевое лечение (49,6%) ( $p > 0,05$ ).

В настоящее время в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН при лечении больных внегонадной семиномой средостения применяют следующую тактику: на первом этапе проводят индукционную химиотерапию (4 курса по программе EP или 3 курса химиотерапии BEP). При наличии резидуальной опухоли после химиотерапии дальнейшее лечение не проводят. Больной остается под динамическим наблюдением.

#### **Внегонадные злокачественные несеминозные опухоли средостения**

Методы местного воздействия на опухоли с несеминозными элементами, в отличие от медиастинальных семиноз, неэффективны, что связано с ранней диссеминацией процесса, устойчивостью к лучевому лечению [14; 18]. По меткому выражению G. R. Nichols (1997), «heroic efforts at surgical debulking should not be considered as a portion of primary treatment» («не следует предпринимать героических попыток хирургического удаления опухоли в качестве первого этапа лечения»). При внегонадных злокачественных несеминозах средостения на первом этапе проводят химиотерапию: не менее 4 курсов по программе BEP, или PEI: цисплатин, этопозид, ифосфамид. По сводным данным литературы, полный эффект при этом достигается у 20—79%, а безрецидивная выживаемость — у 13—61% больных. После достижения полной ремиссии в 20% наблюдений на этапе индукции развиваются рецидивы заболевания. Прогрессирование отмечается, как правило, в течение первых 2 лет после окончания лечения [14; 20; 21; 24; 25; 29; 40; 45]. В настоящее время считается, что всем больным с резидуальной опухолью в средостении и нормализацией уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови после индукционной химиотерапии показано хирургическое лечение [32; 33]. При гистологическом исследовании резидуальных новообразований в 75% случаев выявляются некротические изменения или зрелая тератома. Последняя более вероятна в тех случаях, если до лечения у больных в опухоли имелись элементы тератокарциномы [25].

Зрелая тератома склонна к местноинвазивному росту. Кроме того, в этой доброкачественной опухоли возможно появление злокачественных элементов, таких, как рабдомиосаркома. Поэтому удаление зрелой тератомы играет лечебную роль, как и хирургическое вмешательство при остаточной жизнеспособной опухоли в средостении. Операция не дает лечебного эффекта при фиброзно-некротических изменениях в медиастинальной опухоли. Однако уверенно прогнозировать морфологию резидуальной опухоли невозможно, поэтому при

размерах более 1 см удаление новообразования показано всем пациентам. При выявлении жизнеспособных элементов злокачественной опухоли в резекционном материале обычно проводят 2 курса химиотерапии, хотя и не было показано, что это улучшает общую выживаемость.

У некоторых больных по окончании индукционной химиотерапии уровни маркеров остаются несколько повышенными. В таком случае показано наблюдение за больным в течение 2—3 мес. В случае стабилизации или снижения уровня маркеров показано хирургическое лечение. Увеличение уровня маркеров является признаком прогрессирования, что диктует необходимость начала второй линии химиотерапии. Нет данных, свидетельствующих о преимуществе одной комбинации химиопрепаратов перед другой. Обычно применяют комбинации на основе ифосфамида и цисплатина: VeIP (ифосфамид, винбластин, цисплатин), TIP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин). Частота достижения полного эффекта химиотерапии в этой ситуации низка и составляет 5—9% [27; 41; 42], а выживаемость колеблется от 20 до 56%, излечиваются не более 10% больных [37].

Описаны несколько случаев достижения хороших отдаленных результатов после высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией костного мозга [36].

Несмотря на определенные успехи комбинированного лечения больных с несеминозными ВГО средостения, 50% пациентов умирают от прогрессирования заболевания [37]. В наблюдениях С. Vokemeier (2002) 5-летняя выживаемость пациентов данной группы составила 45% [9]. В исследовании А. Andac (2003) безрецидивная и общая 5-летняя выживаемость составили 63,4 и 71,3% соответственно [14].

При внегонадных злокачественных несеминозных опухолях средостения факторами неблагоприятного прогноза являются наличие висцеральных метастазов, первичная локализация опухоли в средостении, повышение уровня  $\beta$ -ХГ до начала лечения. J. T. Hartmann (2002) выделил прогностические группы благоприятного (несеминозы в отсутствие факторов риска), умеренного и неблагоприятного (все остальные несеминозы) прогноза. Пятилетняя выживаемость больных с благоприятным прогнозом составила 69%, с умеренным — 55%, с неблагоприятным — 17% [26].

В наших наблюдениях внегонадная злокачественная несеминома средостения диагностирована у 74 пациентов (66; 89,2% мужчин, 8; 9,8% женщин), средний возраст которых составил 25,1 года (от 15 до 45 лет). У всех отмечено поражение переднего средостения с вовлечением в процесс легочной паренхимы (33 больных; 44,6%), лимфатических узлов корня легкого (9; 12,2%), плевры (5; 6,8%); плевральный выпот (23; 31,1%), экстраторакальные метастазы (30; 40,5%). Средние размеры опухоли составили  $9,9 \times 11,5$  см. Повышение уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови выявлено у 68,9% больных: АФП — у 36 (48,6%),  $\beta$ -ХГ — у 32 (43,2%), ЛДГ — у 12 (16,2%).

В 70—80-х гг. XX века на первом этапе лечения 22 (29,7%) пациента были оперированы, однако радикальное удаление внутригрудного новообразования оказалось возможным только у 5 (22,7%), у остальных 17 (77,3%) операция была паллиативной. Дополнительное послеоперационное лечение проводили 18 (81,8%) из 22 больных.

Два курса послеоперационной химиотерапии (схема ВЕР) проведено одному (20,0%) из 5 радикально оперированных пациентов, 10 (58,8%) из 17 больных, подвергнутых нерадикальному вмешательству, получали послеоперационную химиотерапию, 2 — облучение, 5 — химиолучевое лечение.

Предоперационное лечение проводили 52 больным из 74: химиотерапию — 35 (47,3%), лучевую терапию — 3 (4,1%), химиолучевую терапию — 14 (18,9%). Использовали схемы VAB-6, ВЕР, ЕР, РЕI, VeIP от 1 до 9 курсов (в среднем 6 курсов). Большинство больных получали химиотерапию более чем в одном режиме. Дистанционную лучевую терапию проводили на область опухоли, ложе удаленной или резидуальной опухоли до средней СОД 70 Гр (от 20 до 90 Гр) и РОД от 2 до 3 Гр.

Прогрессирование на фоне индукционного лечения отмечено у 12 (23,1%) пациентов. В 40 (76,9%) из 52 наблюдений достигнут неполный эффект. Повышенный уровень опухолевых маркеров сохранился у 13 (17,6%) пациентов.

Четырнадцать больных с неполным эффектом после консервативного лечения были оперированы, из них — 12 (85,7%) радикально и только у 2 (14,3%) операция была паллиативной. В удаленной опухоли некроз выявлен у 5 (35,7%) больных, зрелая тератома — у 3 (21,4%), жизнеспособные клетки несеминомы — у 6 (42,9%).

Пяти (83,3%) из 6 пациентов (в том числе 2 нерадикально оперированным), у которых морфологически были выявлены жизнеспособные клетки герминогенной опухоли в остаточной опухоли, проводили от 1 до 4 курсов химиотерапии, включающей препараты платины.

После окончания лечения 74 пациентов полная ремиссия зарегистрирована у 17 (23%), неполная — у 35 (47,3%), прогрессирование — у 22 (29,7%).

По сравнению с больными, у которых имелось поражение легочной паренхимы с обеих сторон, отмечено достоверное увеличение частоты полных регрессий у пациентов с медиастинальными опухолями менее 10 см в наибольшем измерении и у больных, у которых не было метастазов в легких.

Не выявлено влияния уровня АФП,  $\beta$ -ХГ и ЛДГ на эффективность лечения.

К достоверному увеличению частоты полных регрессий приводили радикальное удаление опухоли, комбинированное лечение. Выполнение радикальной операции чаще возможно после предоперационного противоопухолевого лечения.

Общая годовичная, 3- и 5-летняя выживаемость 74 пациентов составила 56,5, 23,8 и 17,5% соответственно,

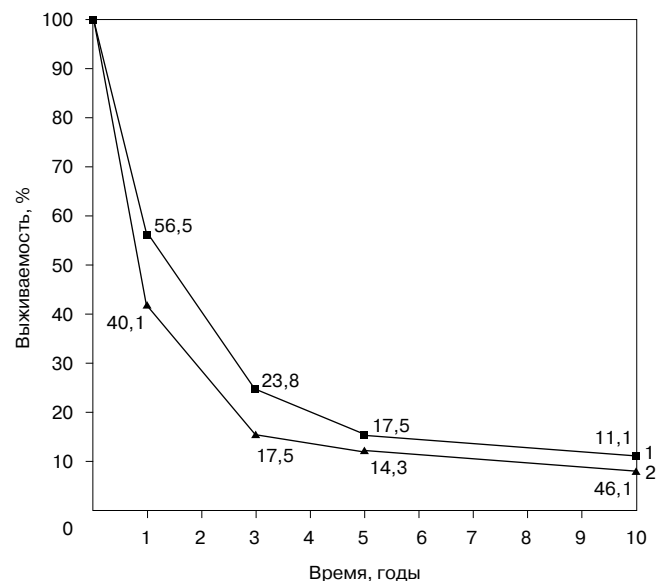
медиана продолжительности жизни — 14,3 мес, 10 лет пережили 11,1% пациентов. Безрецидивная годовичная, 3- и 5-летняя выживаемость составила 40,1, 17,5 и 14,3% соответственно, медиана продолжительности жизни — 8,7 мес, 10 лет без признаков болезни прожили 8,6% больных (рис. 2).

Отмечено недостоверное уменьшение продолжительности жизни по мере увеличения первоначальных размеров опухоли, при наличии опухолевых очагов в паренхиме легких, двустороннем поражении легких, метастазировании в лимфатические узлы корня легкого, поражении плевры, наличии плеврального выпота, экстраторакальных метастазов.

Исходный уровень опухолевых маркеров сыворотки крови на выживаемость влияния не оказывал.

Зафиксирована тенденция к снижению 5-летней выживаемости в группе больных, не получавших индукционного лечения, по сравнению с пациентами, которым проводили индукционную терапию (9,5 и 18,7% соответственно,  $p = 0,07$ ). Пятилетняя выживаемость больных, получавших на этапе индукции только облучение, оказалась ниже, чем у пациентов, которым проводили химиотерапию или химиолучевое лечение (4,2, 18,0 и 5,4% соответственно,  $p > 0,05$  для сравнения между всеми группами).

Выявлено достоверное уменьшение продолжительности жизни по мере снижения эффективности индукционного лечения. Пятилетняя выживаемость больных, достигших полного эффекта индукции, составила 100%, при неполной регрессии — 13,2%, при прогрессировании — 6,0% ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 2. Выживаемость больных внегонадной несеминомой средостения.** 1 — общая выживаемость; 2 — безрецидивная выживаемость.

Сохранение повышенного уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови приводило к недостоверному снижению 5-летней выживаемости с 32,4 до 12,5% ( $p > 0,05$ ). При этом в группе пациентов, у которых концентрация опухолевых маркеров снижалась, не достигнув нормы, 5-летняя выживаемость составила 13,0%, а в группе больных, у которых она повышалась, — 0% ( $p > 0,05$ ). Хирургическое удаление опухоли ассоциировано с достоверным увеличением 5-летней выживаемости с 6,8 до 28,4% ( $p < 0,05$ ). При выполнении операции на первом этапе лечения 5-летняя выживаемость была меньше, чем при удалении опухоли после индукционного лечения (9,5 и 41,0% соответственно,  $p = 0,07$ , т. е. отмечалась тенденция к достоверному различию результатов). Отмечено увеличение 5-летней выживаемости радикально оперированных пациентов по сравнению с таковой больных, оперированных паллиативно (33,4 и 5,0% соответственно,  $p < 0,05$ ).

Применение в последние 15 лет на первом этапе химиотерапии на основе цисплатина и этопозида позволило повысить 3-летнюю выживаемость больных с несеминными ВГО средостения до 45%.

### ВЫВОДЫ

Полный ответ на лечение у больных с внегонадными семиномами, со злокачественными несеминными и зрелыми тератомами средостения регистрируется в 80, 23 и 100% случаев соответственно.

Частота рецидивов заболевания в группе злокачественных внегонадных несеминных опухолей достоверно выше, чем при семиноме. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с внегонадными семиномами, со злокачественными несеминными и зрелыми тератомами средостения составляет 74, 17,5 и 100% соответственно.

Методом выбора при лечении больных внегонадной семиномой средостения является химиотерапия с включением цисплатина; хирургическое вмешательство на первом этапе лечения не показано.

Оптимальный вид лечения внегонадной злокачественной несеминной опухоли средостения — химиотерапия с последующим удалением резидуальной опухоли.

Адекватное хирургическое лечение больных зрелой тератомой средостения обеспечивает отсутствие рецидива и 100% выздоровление.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При повышении уровня опухолевых маркеров (АФП,  $\beta$ -ХГ и ЛДГ) без признаков поражения яичек необходимо выполнение компьютерной томографии органов грудной полости, брюшной полости и забрюшинного пространства. Пациентам со злокачественными внутригрудными герминогенными опухолями показано проведение 4 курсов индукционной химиотерапии по схеме ВЕР. При остаточной злокачественной несеминной

опухолью после окончания индукционной терапии рекомендуется хирургическое лечение. В случае сохранения повышенного уровня опухолевых маркеров (АФП,  $\beta$ -ХГ и ЛДГ) после завершения химиотерапии больные должны наблюдаться не менее 2—3 мес. При снижении или стабилизации уровня маркеров показано хирургическое лечение. Рост содержания маркеров является показанием к химиотерапии второй линии. В случае выявления жизнеспособных герминогенных клеток в резидуальной опухоли необходима послеоперационная химиотерапия. При сохранении остаточной опухоли семинозного строения после индукционной химиотерапии показано динамическое наблюдение. Хирургическое и лучевое лечение не показано. Больным с внегонадной зрелой тератомой средостения рекомендуется хирургическое лечение.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыгов М. И., Полоцкий Б. Е., Мачаладзе З. О. и др. Лечение внегонадных герминогенных опухолей средостения // Высокие технологии в онкологии. Матер. 5 Всерос. съезда онкологов. — Казань, 2000. — Т. 2. — 19 с.
2. Матвеева Б. П. Клиническая онкоурология. — М., 2003. — С. 617—684.
3. Тюляндин С. А. Лечение диссеминированных герминогенных опухолей у мужчин: Дис... д-ра. мед. наук. — М., 1993.
4. Adebajo S. A., Nicola M. L. Teratoid tumors of the mediastinum // *Am. Surg.* — 1976. — Vol. 42. — 361 p.
5. Allen M. S. Presentation and management of benign mediastinal teratomas // *Chest. Surg. Clin. N. Am.* — 2002. — Vol. 12, N 4. — P. 659—664.
6. Aygun C., Slawson R. G., Bajaj K. et al. Primary mediastinum seminoma // *Urology.* — 1984. — Vol. 23. — P. 207—213.
7. Besznjak L., Sebesteny M., Kuchar F. Primary mediastinal seminoma: A case report and the review of literature // *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* — 1973. — Vol. 65. — P. 930—934.
8. Bokemeyer C., Hartmann J. T., Fossa S. D. et al. Extragonadal germ cell tumors: relation to testicular neoplasia and management options // *APMIS.* — 2003. — Vol. 111, N 1. — P. 49—59.
9. Bokemeyer C., Nichols C. R., Droz J. P. et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20, N 7. — P. 1864—1873.
10. Boyd D. P., Midell A. I. Mediastinal cysts and tumors: An analysis of 96 cases // *Surg. Clin. North. Am.* — 1968. — Vol. 48. — P. 493—497.
11. Bush S. E., Martinez A., Bagshaw M. A. Primary mediastinal seminoma // *Cancer.* — 1981. — Vol. 15. — P. 1877—1882.
12. Clamon G. H., River G., Loening S. et al. Successful treatment of mediastinal seminoma with vinblastine, bleomomycin, and cisplatin // *Urol.* — 1983. — Vol. 36. — P. 1—4.
13. Collins D. H., Pugh R. C. Classification and frequency of testicular tumors // *Br. J. Urol.* — 1984. — Vol. 36. — P. 1—4.
14. Cox J. D. Primary malignant germinal tumors of the mediastinum // *Br. J. Urol.* — 1975. — Vol. 36. — P. 1162—1164.
15. Daugaard G., Roth M., Hansen H. H. Therapy of extragonadal germ-cell tumors // *Eur. J. Urol.* — 1983. — Vol. 19. — P. 895—897.
16. Donohue J. P., Foster R. S. Management of retroperitoneal recurrences: Seminoma and Nonseminoma // *Urol. Clin. N. Am.* — 1996. — Vol. 21. — P. 761—772.
17. Droz J. P., Horwich A. Extragonadal germ cell tumors / *Genitourinary Oncology.* — 2nd ed. N. J. Vogelzang, P. T. Scarding, W. U. Shipley, D. S. Coffey (eds.) — USA: Lippincott Williams and Wilkins. — 1999. — P. 1032—1035.
18. Economou J. S., Trump D. L., Hoimes E. C. et al. Management of primary germ cell tumors of the mediastinum // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1982. — Vol. 83. — P. 643—645.
19. Eftler D. B., McCormack L. J. Thymic neoplasms // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1956. — Vol. 31. — P. 60—64.

20. Feun L., Samson M. et al. Vinblastine (VLB), bleomycin (BLEO), cisdiaminedichloro-platinum (DDP) in disseminated extragonadal germ cell tumors. A Southwest Oncology Group study // *Cancer*. — 1980. — Vol. 45. — P. 2543—2549.
21. Fizazi K., Culine S. et al. Primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors (GCT): natural history in the cisplatin era // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 15. — P. 196 p.
22. Fizazi K., Culine S., Droz J. P. et al. Initial management of primary mediastinal seminoma: radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy? // *Eur. J. Cancer*. — 1998. — Vol. 34, N 3. — P. 347—352.
23. Hainsworth J., Einhorn L. et al. Advanced extragonadal germ cell tumors // *Ann. Intern. Med.* — 1982. — Vol. 97. — P. 7—11.
24. Hainsworth J. D. Diagnosis, staging, and clinical characteristics of the patient with mediastinal germ cell carcinoma // *Chest. Surg. Clin. N. Am.* — 2002. — Vol. 12, N 4. — P. 665—672.
25. Hainsworth J. D., Greco F. A. Germ cell neoplasms and other malignancies of the mediastinum // *Cancer. Treat. Res.* — 2001. — Vol. 105. — P. 303—325.
26. Hartmann J. T., Nichols C. R., Droz J. P. et al. Prognostic variables for response and outcome in patients with extragonadal germ cell tumors // *Ann. Oncol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 1017—1028.
27. Hidalgo M., Pazares L. et al. Mediastinal non-seminomatous germ cell tumors (MNSGCT) treated with cisplatin-based combination chemotherapy // *Ann. Oncol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 555—559.
28. Horwich A., Huddart R. A. Adjuvant chemotherapy for high-risk low-stage germ-cell tumours // *Curr. Opin. Urol.* — 2002. — Vol. 12. — P. 431—434.
29. Hsu Y. J., Pai L., Chen Y. C. et al. Extragonadal germ cell tumors in Taiwan: an analysis of treatment results of 59 patients // *Cancer*. — 2002. — Vol. 15, N 4. — P. 766—774.
30. IGCCCG: Internationale germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 594—603.
31. Israel A., Bosl G. et al. The results of chemotherapy for extragonadal germ cell tumors in the cisplatin era: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience // *J. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 3. — P. 1073—1078.
32. Jacek G., Kazimierz C., Wojciech R. et al. Early and late results of surgical treatment in patients with primary mediastinal germ cell tumors // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 1998. — Vol. 66, N 5—6. — P. 304—311.
33. Kanz L., Einhorn L., Bokemeyer C. Prognostic variables for response and outcome in patients with extragonadal germ-cell tumors // *Ann. Oncol.* — 2002. — Vol. 13, N 7. — P. 1017—1028.
34. Lewis B., Hurt R. et al. Benign teratoma of mediastinum // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1983. — Vol. 86. — P. 727—731.
35. Luna M., Valenzuela-Tamariz J. Germ cell tumors of the mediastinum post mortem findings // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1976. — Vol. 65. — P. 450—454.
36. Murakawa Y., Satake N., Kato S. et al. Alpha-FP normalization as a prognostic factor for mediastinal origin embryonal carcinoma: report of five cases // *Intern. Med.* — 2002. — Vol. 41, N 10. — P. 883—888.
37. Nichols C. Mediastinal germ cell tumors // In *Germ Cell Tumors IV. The Proceeding of the IV Germ Cell Tumor Conference*. — 1997. — P. 197—201.
38. Okur E., Halezeroglu S., Somay A. et al. Unusual intrathoracic location of a primary germ cell tumour // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2002. — Vol. 22, N 4. — P. 651—653.
39. Parkin D. M., Whelan S. L., Ferlay J. et al. Cancer incidence in Five Continents. — Vol. VII (IARC Scientific Publication no. 143). — IARC Press, Lyon, 1997.
40. Pectasides D., Aravantinos G., Visvikis A. et al. Platinum-based chemotherapy of primary extragonadal germ cell tumours: the Hellenic Cooperative Oncology Group experience // *Oncology*. — 1999. — Vol. 57, N 1. — P. 1—9.
41. Saxman S., Nichols C. R., Einhorn L. R. Salvage chemotherapy in patients with extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: the Indiana university experience // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 12, N 7. — P. 1390—1393.
42. Saxman S., Nichols C. R., Mandanas R. et al. Results of salvage therapy in patients with extragonadal germ cell tumors // *Proc. Ann. Meet. Am. Assoc. Cancer Res.* — 1994. — P. 35.
43. Scardino P. T., Cox H. D., Waldmann T. A. et al. The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis // *J. Urol.* — 1977. — Vol. 118. — P. 994—999.
44. Takeda S., Miyoshi S., Akashi A. et al. Clinical spectrum of primary mediastinal tumors: a comparison of adult and pediatric populations at a single Japanese institution // *J. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 83, N 1. — P. 24—30.
45. Takeda S., Miyoshi S., Ohta M. et al. Primary germ cell tumors in the mediastinum: a 50-year experience at a single Japanese institution // *Cancer*. — 2003. — Vol. 97, N 2. — P. 367—376.
46. Vuky J., Bains M., Bacik J. et al. Role of postchemotherapy adjuvantive surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, N 3. — P. 682—688.
47. Vuky J., Tickoo S. K., Sheinfeld J. et al. Salvage chemotherapy for patients with advanced pure seminoma // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20, N 1. — P. 297—301.

Поступила 17.06.2007

M. I. Davydov, B. E. Polotsky, Z. O. Machaladze, S. A. Tjuljandin, B. B. Ahmedov,  
A. A. Tryakin, A. I. Karseladze, N. A. Savelov  
**EXTRAGONADAL GERM-CELL TUMORS OF THE MEDIASTINUM**  
*Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow*

Clinical features of extragonadal germ-cell tumors of the mediastinum were identified in representative population. Immediate treatment outcomes were assessed and compared. Factors relevant for response to treatment were identified in various patient cohorts. Rates of and time to disease progression after complete response were determined. Survival of patients with extragonadal germ-cell tumors of the mediastinum was estimated. A diagnostic algorithm was developed and optimal treatment policy was identified for patients with extragonadal germ-cell tumors of the mediastinum. Cisplatin-based induction chemotherapy was found beneficial for all patients with intrathoracic germ-cell cancer. Indications of surgery for residual nonseminomatous tumor after induction chemotherapy completion were developed. Removal of residual seminoma was found unreasonable. Surgery was found the treatment of choice in patients with mature mediastinal teratoma.

**Key words:** extragonadal germ-cell tumor, seminoma, nonseminomatous tumor, mature teratoma, immature teratoma.

О. С. Иванова<sup>1</sup>, В. Ю. Сельчук<sup>1,2</sup>, Л. Ф. Иванова<sup>1</sup>, К. П. Лактионов<sup>2</sup>,  
Т. В. Наседкина<sup>3</sup>, О. А. Анурова<sup>2</sup>, С. С. Чистяков<sup>1</sup>, О. П. Гребенникова<sup>1</sup>,  
Р. Ф. Гарькавцева<sup>2</sup>

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ BRCA1-АССОЦИИРОВАННОГО, СЕМЕЙНОГО (БЕЗ ГЕРМИНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ BRCA1/2) И СПОРАДИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup> ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический  
университет», Москва

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

<sup>3</sup> Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАМН, Москва

В настоящее время известно, что 5—18% случаев рака молочной железы и рака яичников являются наследственными и их развитие связано с высокопенетрантными герминальными мутациями в генах, предрасполагающих к развитию рака. По данным Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC, 2003), оба гена увеличивают риск развития рака молочной железы у женщин к 80 годам на 80—85%. Было показано, что *BRCA1*-ассоциированный рак молочной железы, в отличие от спорадического, характеризуется более высокой степенью злокачественности, высокой частотой развития эстроген- и прогестерон-отрицательных опухолей, частотой развития медулярного рака, выраженной лимфоидной инфильтрацией, выраженным лечебным патоморфозом вплоть до полной регрессии. У пациенток с *BRCA2*-ассоциированным раком молочной железы отмечаются в основном тубуло-дольковый морфологический тип опухоли, преобладание II—III степени злокачественности, выраженный лимфоцитарный инфильтрат вокруг опухоли, выраженный лечебный патоморфоз. Установлено, что выживаемость больных наследственным раком органов женской репродуктивной системы значительно выше, чем в общей группе больных, независимо от стадии и проводимого лечения: 5-летняя выживаемость больных наследственным раком молочной железы составляет 75% (общепопуляционная — 43%).

**Ключевые слова:** рак молочной железы, *BRCA*.

Интенсивные исследования в экспериментальной онкологии и молекулярной биологии в последние десятилетия значительно расширили познания о генетических факторах, предрасполагающих к развитию злокачественных новообразований. С развитием генетической эпидемиологии, совершенствованием генетико-математического аппарата, цитогенетической техники и молекулярной биологии существенно расширились представления о генетических механизмах канцерогенеза и закономерностях наследования неоплазий у человека [1].

Рак молочной железы (РМЖ) — гетерогенное по этиологии заболевание. Наряду со спорадическими случаями, которые преобладают в общей структуре, от 5 до 18% случаев РМЖ представляются генетически детерминированными. По данным молекулярно-биологических

исследований, высокопенетрантные герминальные мутации таких генов, как *p53*, *BRCA1* и *BRCA2*, *СНЕК2*, *АТМ*, *PTEN*, *MSH* и др., связаны с высоким риском развития РМЖ [1; 2].

К генетически детерминированным формам относятся случаи, при которых в семье выявляются 2 и более родственницы I—II степени родства, пораженные РМЖ; ранний возраст заболевания (моложе 40—45 лет); первично-множественные заболевания у пациентки или ее родственников; двусторонний РМЖ; специфические опухолевые ассоциации (генетически детерминированные формы, сочетающие РМЖ со злокачественными новообразованиями других органов) [4].

Ген *BRCA1* был идентифицирован с помощью позиционного клонирования на длинном плече 17-й хромосомы (17q12—21). Он кодирует белок, состоящий из 1863 аминокислот [9]. Ген *BRCA2* картирован на 13-й хромосоме (13q12—13) в 1995 г., кодирует белок, который почти в 2 раза длиннее, чем белок, кодируемый геном *BRCA1* [10; 11]. *BRCA1/2* — гены — супрессоры клеточной пролиферации, инактивация обоих аллелей которых приводит к

© Иванова О. С., Сельчук В. Ю., Иванова Л. Ф.,  
Лактионов К. П., Наседкина Т. В., Анурова О. А.,  
Чистяков С. С., Гребенникова О. П., Гарькавцева Р. Ф.,  
2007

УДК 618.19-006.6-02:612.014.24

неконтролируемому делению и в итоге к возникновению злокачественной опухоли [1].

По данным Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC, 2003), оба гена увеличивают риск развития РМЖ у женщин к 80 годам на 80—85% [5]. Ген *BRCA1*, как и *BRCA2*, не является строго специфичными для РМЖ. Патологический генотип *BRCA1/2* повышает риск возникновения рака желудка, толстой кишки, эндометрия, поджелудочной железы, мочевого пузыря, опухолей головы и шеи, желчевыводящих путей, а также меланомы [6].

Было показано, что *BRCA1*-ассоциированный РМЖ, в отличие от спорадического, характеризуется более высокой степенью злокачественности, высокой частотой развития эстроген- и прогестерон-отрицательных опухолей, большей частотой развития медулярного рака. У пациенток с *BRCA2*-ассоциированным РМЖ отмечаются в основном тубуло-дольковый морфологический тип опухоли, преобладание II—III степени злокачественности, выраженный лимфоцитарный инфильтрат вокруг опухоли, выраженный лечебный патоморфоз [3; 7; 8].

Цель настоящего исследования состояла в выявлении клинико-морфологических особенностей *BRCA*-ассоциированного, семейного и спорадического РМЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы клинические проявления РМЖ у 137 больных, которым проводилось молекулярно-генетическое исследование ДНК, выделенной из крови с целью выявления мутаций генов *BRCA* и *CHEK*. В 4 случаях использовали полимеразную цепную реакцию, в остальных была применена технология гелевых микрочипов. Гистологическое исследование опухолей проводили с помощью стандартной окраски гематоксилином и эозином. Патоморфологическую оценку злокачественности осуществляли согласно классификации ВОЗ. Для определения рецепторов стероидных гормонов использовали иммуногистохимический метод.

Были сформированы 3 группы пациенток: в 1-ю группу вошли 23 пациентки с наследственным РМЖ, у которых была выявлена мутация гена *BRCA1*, во 2-ю — 31 пациентка с семейным РМЖ без мутаций исследованных генов, 3-я (контрольная) группа состояла из 83 пациенток без случаев семейного накопления и мутаций (спорадический рак). Средний возраст всех обследованных пациенток составил  $53 \pm 12$  лет, минимальный возраст — 26 лет, максимальный — 81 год. Средний возраст пациенток 1-й группы составил  $47 \pm 11$  лет, 2-й группы —  $51 \pm 13$  лет, 3-й группы —  $55 \pm 11$  лет.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое строение опухолей в группах представлено в табл. 1. Среди гистологических типов опухоли в наследственной группе больных инфильтративно-протоковый рак (ИПР) наблюдался чаще, чем редкие

формы — соответственно 18 (78,3%) и 4 (17,4%,  $p < 0,0001$ ). Среди редких форм в 1-й группе выявлены 2 случая медулярного рака, один случай рака с хондронидной метаплазией и один случай светлоклеточного рака; во 2-й группе у одной пациентки был рак с хондронидной метаплазией; в 3-й группе в одном случае был апокринный рак и в 2 — криброзный рак. Инфильтративно-долькового рака (ИДР) и смешанного рака при *BRCA1*-ассоциированном РМЖ не было. Во 2-й группе больных с ИПР было больше, чем с ИДР, с редкими и со смешанными формами — соответственно 24 (77,42%), 5 (16,1%,  $p < 0,0001$ ), 1 (3,23%,  $p < 0,0001$ ) и 1 (3,23%,  $p < 0,0001$ ). В одном случае в группе *BRCA1*-ассоциированного РМЖ гистологический тип опухоли, степень злокачественности и рецепторный статус не были определены вследствие того, что РМЖ был диагностирован цитологически, затем проводилась неоадьювантная химиотерапия с лечебным патоморфозом IV степени.

Результаты сравнительного анализа степени злокачественности опухоли у больных *BRCA1*-ассоциированным, семейным и спорадическим РМЖ приведены в табл. 2. В группе наследственного РМЖ пациентки с III степенью злокачественности наблюдались чаще, чем со II и с I, — соответственно 14 (61%), 7 (30,4%,  $p < 0,02$ ) и 1 (4,3%,  $p < 0,0001$ ). Однако при семейном РМЖ пациентки со II степенью злокачественности опухоли встречались чаще, чем с I и с III, — соответственно 20 (64,5%), 3 (9,7%,  $p < 0,0001$ ) и 8 (25,8%,  $p < 0,02$ ). В том числе у пациенток в группе спорадического РМЖ II степень злокачественности выявлялась чаще, чем I и III, — соответственно у 60 (72,3%), у 5 (6%,  $p < 0,0001$ ) и у 18 (21,7%,  $p < 0,0001$ ) (см. табл. 2).

В связи с полученными данными был проанализирован рецепторный статус опухолей у больных 3 групп (табл. 3). У пациенток с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ преобладал отрицательный рецепторный статус опухоли: женщин с РЭ–/РП– было больше, чем с РЭ+/РП+, РЭ–/РП+ и РЭ+/РП–, — соответственно 16 (69,6%), 3 (13%,  $p < 0,0001$ ), 1 (4,35%,  $p < 0,0001$ ) и 2 (8,7%,  $p < 0,0001$ ). Однако при семейном РМЖ рецепторный статус РЭ+/РП+ наблюдался чаще, чем РЭ–/РП+ и РЭ–/РП–, — соответственно у 14 (45,2%), у 3 (9,7%,  $p > 0,0001$ ) и у 6 (19,3%,  $p > 0,01$ ). В том числе в группе пациенток со спорадическим РМЖ опухоли, содержащие рецепторы эстрогенов (РЭ+/РП+, РЭ+/РП–), встречались чаще, чем опухоли без рецепторов эстрогенов (РЭ–/РП+, РЭ–/РП–), — соответственно 37 (44,6%), 11 (13,3%), 7 (8,4%) и 28 (33,7%) ( $p < 0,05$  для всех сравнений).

## ВЫВОДЫ

Таким образом, при *BRCA1*-ассоциированном, семейном и спорадическом РМЖ инфильтративно-протоковый рак встречается чаще других форм. При *BRCA1*-ассоциированном РМЖ наиболее часто встречается III степень злокачественности, а при семейном и спорадиче-

Таблица 1

**Гистологический тип опухоли у больных BRCA1-ассоциированным, семейным и спорадическим РМЖ**

Гистологическое строение опухоли	1-я группа		2-я группа		3-я группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Инфильтративно-протоковый (ИПР)	18	78,3	24	77,42	68	82	110	80,3
Инфильтративно-дольковый	0		5	16,1	12	14,4	17	12,4
Редкие формы	4	17,4	1	3,24	3	3,6	8	5,84
Смешанный (ИПР + слизистый)	0		1	3,24	0		1	0,73
Не определен	1	4,3	0		0		1	0,73
Итого	23	100	31	100	83	100	137	100

ском — II степень. При BRCA1-ассоциированном РМЖ в большинстве случаев наблюдался отрицательный рецепторный статус опухоли (РЭ – /РП –). В группах пациентов с семейным и со спорадическим РМЖ опухоли чаще содержали рецепторы эстрогенов.

Обобщая полученные данные, можно констатировать, что семейный РМЖ без герминальных мутаций генов BRCA1/2 по своим морфологическим характеристикам сходен со спорадическим РМЖ. При этом сочетание III степени злокачественности опухоли и отрицательного рецепторного статуса позволяет считать BRCA1-ассоциированный РМЖ прогностически неблагоприятным.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гарькавцева Р. Ф., Гарькавцев И. В. Молекулярно-генетические аспекты злокачественных новообразований // Вестн. РАМН. — 1999. — № 2. — С. 38—44.
2. Гарькавцева Р. Ф., Казубская Т. П. и др. Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование // Вестн. РАМН. — 2001. — № 9. — С. 32.
3. Любченко Л. Н. Генодиагностика наследственной предрасположенности к раку молочной железы и разработка системы индиви-

дуального прогнозирования развития, течения и профилактики заболевания: Автореф. дис... канд. мед. наук. — 2002. — № 41. — 42 с.

4. Любченко Л. Н., Гарькавцева Р. Ф., Поспехова Н. И. и др. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственной предрасположенности к раку молочной железы / Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний. — М., 2003. — С. 44—47.

5. BCLC // Familial Cancer. — 2003. — Vol. 2, N 3—4. — P. 18—32.

6. Breast Cancer Linkage Consortium // J. Natl. Cancer Inst. — 1999. — Vol. 91. — P. 1310—1316.

7. Chang J., Elledge R. M. Clinical management of women with genomic BRCA1 and BRCA2 mutations // Breast Cancer Res. Treat. — 2001. — Vol. 69, N 2. — P. 101—113.

8. Lakhani S. et al. A detailed analysis of the morphological features associated with breast cancer in patients harbouring mutations in BRCA1 and BRCA2 predisposition genes // J. Natl. Cancer Inst. — 1999. — Vol. 90. — P. 1138—1145.

9. Miki Y. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 // Science. — 1994. — Vol. 266. — P. 66.

10. Tavtigian S. V., Simard J., Rommens J. et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds // Nat. Genet. — 1996. — Vol. 12. — P. 333.

11. Wooster R. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 // Nature. — 1995. — Vol. 378. — P. 789—792.

Поступила 05.06.2007

Таблица 2

**Степень злокачественности опухоли у больных BRCA1-ассоциированным, семейным и спорадическим РМЖ**

Степень злокачественности	1-я группа		2-я группа		3-я группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	1	4,3	3	9,7	5	6	9	6,6
II	7	30,4	20	64,5	60	72,3	87	63,5
III	14	61	8	25,8	18	21,7	40	29,2
Не определена	1	4,3	0		0		1	0,7
Итого	23	100	31	100	83	100	137	100

Таблица 3

**Рецепторный статус опухоли при BRCA1-ассоциированном, семейном и спорадическом РМЖ**

Рецепторный статус опухоли	1-я группа		2-я группа		3-я группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
РЭ+/РП+	3	13	14	45,2	37	44,6	54	39,42
РЭ+/РП-	2	8,7	8	25,8	11	13,3	21	15,32
РЭ-/РП+	1	4,35	3	9,7	7	8,4	11	8,03
РЭ-/РП-	16	69,6	6	19,3	28	33,7	50	36,5
Не определен	1	4,35	0		0		1	0,73
Итого	23	100	31	100	83	100	137	100

*O. S. Ivanova<sup>1</sup>, V. Yu. Selchuk<sup>1,2</sup>, L. F. Ivanova<sup>1</sup>, K. P. Laktionov<sup>2</sup>, T. V. Nasedkina<sup>3</sup>,  
O. A. Anurova<sup>2</sup>, S. S. Chistyakov<sup>1</sup>, O. P. Grebennikova<sup>1</sup>, R. F. Garkavtseva<sup>2</sup>*

**COMPARISON OF MORPHOLOGICAL FEATURES OF BRCA1-ASSOCIATED  
FAMILIAL (FREE FROM GERMINAL MUTATIONS IN BRCA1/2 GENE) AND  
SPORADIC BREAST CANCER**

<sup>1</sup> *Moscow State Medicine and Dentistry University, Moscow*

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

<sup>3</sup> *V. A. Engelgardt Molecular Biology Institute RAMS, Moscow*

It is currently known that 5—18% of breast cancers and ovarian cancers are hereditary and their development is related to highly penetrant germinal mutations in genes predisposing to cancer development. According to the Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC, 2003) both genes increase by 80—85% the risk of breast cancer in females reaching 80 years of age. *BRCA1*-associated breast cancer, unlike the sporadic form, is characterized by higher grade, high incidence of estrogen- and progesterone-negative tumors and medullar cancer, marked lymphoid infiltrations, marked therapeutic pathomorphism up to complete response. Patients with *BRCA2*-associated breast cancer mainly have tubulolobular tumor morphology with predominance of II—III grade, marked lymphocytic infiltration around the tumor, marked therapeutic pathomorphism. Survival of patients with hereditary cancer of female reproductive system was found to be much higher than that in general patient population irrespective of disease stage or treatment: the 5-year survival of patients with hereditary cancer is 75% vs. 43% in general population.

**Key words:** breast cancer, *BRCA*.

Т. Т. Тагиева

## ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ УЗЛОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Комплексное клинико-инструментальное обследование 785 женщин репродуктивного возраста с доброкачественными узловыми образованиями молочных желез позволило выявить, что частота непролиферативной формы узловой мастопатии составляет 67%, пролиферативной формы узловой мастопатии — 5,7%, выраженной диффузной мастопатии — 4,7%, склерозирующего аденоза — 8%, кист — 4,5%, фиброаденомы — 3,6%, очагов хронического воспаления — 3,2%, внутрипротоковых папиллом — 2%, липом — 1,3%. В различные сроки 5-летнего диспансерного наблюдения у 12% больных с непролиферативной формой узловой мастопатии возникают пролиферативные изменения в молочных железах. При сочетании узловой мастопатии с внутренним эндометриозом и/или миомой матки частота пролиферации достоверно выше, чем в отсутствие гинекологической патологии, и составляет соответственно 14,7 и 4%.

**Ключевые слова:** доброкачественные узловые образования молочных желез, пролиферативная узловая мастопатия, узловая фиброзно-кистозная болезнь.

По данным ряда исследований, среди доброкачественных заболеваний молочных желез (МЖ), проявляющихся узловыми образованиями, наиболее часто встречаются узловая форма мастопатии, фиброаденома, киста, липома, реже — листовидная фиброаденома, атерома, липогранулема, гамартома, сосудистые опухоли, галактоцеле, хондрома. Отмечено, что доброкачественные новообразования увеличивают риск развития рака МЖ в 3—5 раз, а узловая форма мастопатии с пролиферацией эпителия — в 30—40 раз [3—6; 8; 9].

Судя по данным литературы, узловую мастопатию диагностируют у 8—17% больных [1—3; 7; 10—13]. Однако отсутствие четких клинических, рентгенологических, ультразвуковых и морфологических критериев заболевания, а также многообразие названий вызывают определенные трудности в интерпретации термина «узловая мастопатия». Публикации, посвященные этой проблеме, малочисленны. Обсуждая проблему фиброзно-кистозной болезни, авторы в большинстве случаев лишь упоминают о существовании узловой формы заболевания. Участком локального уплотнения могут быть формирующаяся фиброаденома, уплотненная строма, уплотненный конгломерат всех элементов структуры МЖ (локальная мастопатия), эктазированный проток, тонкостенная киста, начинающий расти неплотный узел раковой опухоли [1; 3]. В. П. Харченко и Н. И. Рожкова [3] отмечают, что «сложность дифференциальной диагностики узловой мастопатии связана со сходством ее клинических, рентгенологических, сонографических, а порой и цитологи-

ческих признаков с доброкачественными и со злокачественными заболеваниями МЖ».

Мы провели комплексное клинико-инструментальное обследование женщин репродуктивного возраста с доброкачественными узловыми образованиями МЖ, выделили группу больных с непролиферативной формой узловой мастопатии и в течение 5 лет проводили диспансерное наблюдение за этими пациентками, чтобы выявить частоту развития пролиферативных изменений в узловых образованиях МЖ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 785 женщин с доброкачественными узловыми образованиями МЖ. Возраст пациенток колебался от 30 до 45 лет.

Всем женщинам проводили комплексное клинико-инструментальное обследование, включавшее анализ жалоб и анамнестических данных, клинический осмотр МЖ и зон регионарного лимфооттока (поверхностную и глубокую пальпацию МЖ проводили в положениях стоя «руки на пояс» и «руки за голову», т. е. скрещены на затылке, и в положении лежа на спине; при наличии выделений из соска проводили точечную пальпацию одним пальцем — метод щупа, оценивали симптом Кенига); гинекологический осмотр; ультразвуковое исследование МЖ и зон регионарного лимфооттока; ультразвуковое исследование органов малого таза; рентгеномаммографию (только женщинам старше 35 лет; использовали 2 стандартные проекции); дуктографию (по показаниям); пункционную биопсию узловых образований МЖ с цитологическим исследованием пунктатов и мазков-отпечатков.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным комплексного клинико-инструментального обследования 785 женщин с доброкачественными узловыми образованиями в МЖ, у 526 (67%) пациенток диагностирована непролиферативная форма узловой мастопатии, у 45 (5,7%) — пролиферативная форма узловой мастопатии, у 37 (4,7%) — выраженная диффузная мастопатия, у 63 (8%) — склерозирующий аденоз, у 35 (4,5%) — киста, у 28 (3,6%) — фиброаденома, у 25 (3,2%) — очаги хронического воспаления, у 16 (2%) — внутрипротоковая папиллома, у 10 (1,3%) — липома (см. рисунок).

Все больные с пролиферативной формой узловой мастопатии, со склерозирующим аденозом, с фиброаденомой, внутрипротоковой папилломой и липомой направлены на хирургическое лечение.

Пациентки с очагами хронического воспаления в МЖ и выраженной диффузной мастопатией получили консервативное лечение и в дальнейшем находились под наблюдением маммолога по месту жительства.

Тактика ведения 526 больных с непролиферативной формой узловой мастопатии была различной: 79 (15%) женщин с узловыми образованиями в МЖ более 2 см и 115 больных узловой мастопатией, сочетанной с миомой матки размерами, соответствующими таковым при сроке беременности более 8 нед, получили хирургическое лечение, остальные 332 пациентки в течение 5 лет ежегодно проходили комплексное клинико-инструментальное обследование МЖ и органов малого таза. В зависимости от

наличия гинекологической патологии эти женщины были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 109 больных с непролиферативной формой узловой мастопатии без гинекологической патологии; 2-ю группу составили 223 больные с непролиферативной формой узловой мастопатии, сочетанной с внутренним эндометриозом и/или миомой матки размерами, соответствующими таковым при сроке беременности менее 8 нед.

Из 332 женщин 132 (39,6%) находились под наблюдением менее 5 лет в связи с наступлением беременности, началом использования внутриматочной или гормональной контрацепции, хирургическими вмешательствами по поводу прогрессирования узловых образований МЖ. Кроме того, у больных 1-й группы диспансерное наблюдение было прервано после диагностики генитального эндометриоза или миомы матки, у больных 2-й группы — при увеличении размеров миомы матки, соответствующих таковым при сроке беременности более 8—9 нед. Основные причины досрочного прекращения диспансерного наблюдения отражены в табл. 1.

Таким образом, мы проанализировали 5-летнее течение и исходы узловой формы мастопатии у 200 больных: 50 пациенток без гинекологической патологии (1-я группа) и 150 больных с внутренним эндометриозом и/или миомой матки (2-я группа). В анализируемые группы включили только больных, у которых размеры узловых образований в МЖ не превышали 2 см на протяжении всего периода наблюдения.

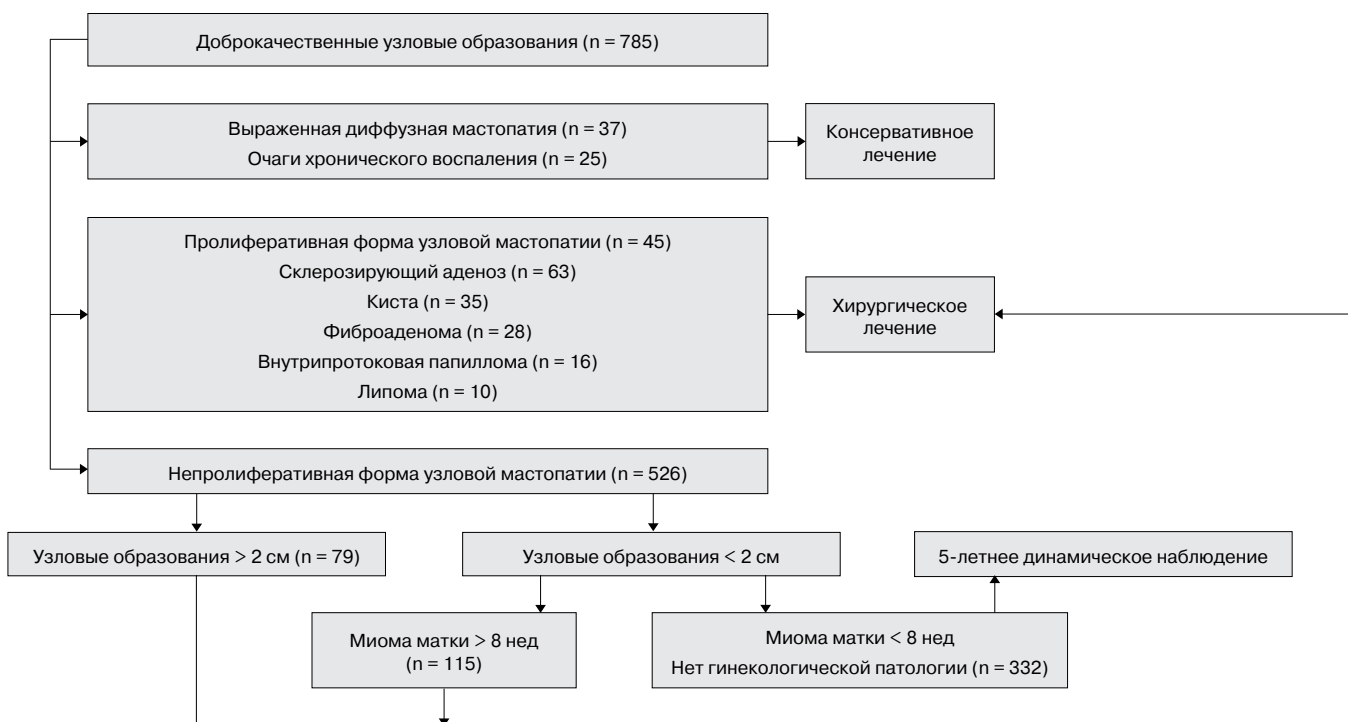


Рисунок. Распределение больных, включенных в исследование, в зависимости от выявленной патологии молочной железы и тактики лечения.

Таблица 1

**Причины досрочного прекращения диспансерного наблюдения больных узловой мастопатией**

Причины	1-я группа (n = 109)		2-я группа (n = 223)		Всего (n = 332)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хирургические вмешательства в связи с прогрессированием узловых образований МЖ	6	5,5	19	8,5	25	7,5
Беременность	19	17,4	13	5,8	32	9,6
Использование ВМС	6	5,5	12	5,4	18	5,4
Гормональная контрацепция	12	11,1	18	8,1	30	9,0
Диагностика миомы матки	5	4,6	—	—	5	1,5
Диагностика эндометриоза	4	3,7	—	—	4	1,2
Увеличение миомы матки до размеров, соответствующих таковым при сроке беременности более 8—9 нед	—	—	6	2,7	6	1,8
Диагностика других гинекологических заболеваний	6	5,5	3	1,3	9	2,7
Другие причины	1	0,9	2	0,9	3	0,9
Всего	59	54,2	73	32,7	132	39,6

Из 150 женщин 2-й группы у 27 (18%) был генитальный эндометриоз, у 55 (36,7%) — миома матки, у 68 (45,3%) — сочетанная гинекологическая патология (внутренний эндометриоз и миома матки).

Во время 5-летнего динамического наблюдения всем больным ежегодно проводили полное клинико-инструментальное обследование, включавшее пункционную биопсию узловых диспластических образований МЖ с последующим цитологическим исследованием пункционного материала.

По результатам биопсии в различные сроки наблюдения у 24 (12%) из 200 женщин выявлен переход непролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную. Все эти больные получили хирургическое лечение.

У женщин без гинекологической патологии (1-я группа) частота пролиферации составила 4%, у больных с внутренним эндометриозом и/или миомой матки (2-я группа) — 14,7% ( $p < 0,05$ ). Частота пролиферации в зависимости от вида гинекологической патологии представлена в табл. 2.

За 5 лет динамического наблюдения зафиксирован переход непролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную у 8 (14,6%) из 55 больных миомой, у 3 (11,1%) из 27 женщин с внутренним эндометриозом и у 11 (16,2%) из 68 пациенток с сочетанной гинекологической патологией.

У женщин без гинекологической патологии (1-я группа) процессы пролиферации в МЖ были выявлены только на 5-м году динамического наблюдения, у больных с эндометриозом и/или миомой матки (2-я группа) их

диагностировали на протяжении 5 лет: в первый год наблюдения — у 1 (0,7%) из 150 больных (табл. 3), на второй год — у 2 (1,3%), на третий — у 5 (3,3%), на четвертый — у 6 (4%) пациенток, на пятый — у 8 (5,3%).

Согласно представленным в табл. 3 данным, из 22 женщин с гинекологической патологией и пролиферативной активностью в МЖ у 8 (36,4%) была миома матки, у 3 (13,6%) — внутренний эндометриоз, у 11 (50%) — сочетанная гинекологическая патология (миома и эндометриоз).

Пролиферативная активность в протоковых структурах МЖ выявлена у 16 (66,7%) из 24 больных обеих групп, в дольковых структурах — у 8 (33,3%). Статистически значимых различий в зависимости от наличия гинекологической патологии между группами не было. Атипия клеток была выявлена только у больных миомой матки.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проведенное исследование позволило выявить следующее:

1) частота непролиферативной формы узловой мастопатии у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными узловыми образованиями в МЖ составляет 67%, пролиферативной формы узловой мастопатии — 5,7%, выраженной диффузной мастопатии — 4,7%, склерозирующего аденоза — 8%, кист — 4,5%, фиброаденомы — 3,6%, очагов хронического воспаления — 3,2%, внутрипротоковых папиллом — 2%, липом — 1,3%;

2) в различные сроки 5-летнего диспансерного наблюдения у 12% больных с непролиферативной формой узловой мастопатии возникают пролиферативные

Таблица 2

**Частота пролиферативной активности в узловых образованиях МЖ у больных узловой мастопатией в зависимости от вида гинекологической патологии**

Вид гинекологической патологии	1-я группа (n = 50)		2-я группа (n = 150)		Всего (n = 200)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нет патологии	2	4	—	—	2	1
Миома матки	—	—	8	5,3	8	4
Внутренний эндометриоз	—	—	3	2,0	3	1,5
Миома матки + эндометриоз	—	—	11	7,3	11	5,5

изменения в МЖ. При сочетании узловой мастопатии с внутренним эндометриозом и/или миомой матки частота пролиферации достоверно выше, чем в отсутствие гинекологической патологии, и составляет соответственно 14,7 и 4%.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Запирова С. Б. Лучевая, патоморфологическая и цитометрическая диагностика узловых дисплазий молочной железы: Дис... канд. мед. наук. — М., 2006.
2. Кириллов В. С., Даниленко Э. Н., Литвинов В. В. Клинико-морфологическая характеристика узловой формы мастопатии // Маммология. — 1995. — № 2. — С. 20—25.
3. Харченко В. П., Рожкова Н. И. Клиническая маммология. — М.: Фирма Стром, 2005. — С. 97—138.
4. Колганова И. П., Золотаревский В. Б., Колгина А. М. Выявление косвенных признаков пролиферации эпителия при мастопатии с помощью рентгеноморфологических сопоставлений / Возможности современной лучевой диагностики в медицине. — М., 1995. — С. 169—170.
5. Левшин В. Ф., Пухот П. М. Эпидемиология рака молочной железы. — М.: Cartier, 1997. — 223 с.

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

7. Ли Л. А., Мартынюк В. В. Излечивает ли секторальная резекция молочной железы узловую мастопатию? // Вестн. хир. — 1998. — Т. 157, № 6. — С. 77—79.

8. Огнерубов Н. А., Кушлинский Н. Е., Ткачева И. А. Клинические и эндокринологические исследования при мастопатии и раке молочной железы. — М.: ВГУ, 1998. — 224 с.

9. Кушлинский Н. Е., Портной С. М., Локтионов К. П. Рак молочной железы. — М.: Изд-во РАМН, 2005. — 480 с.

10. Рожкова Н. И., Харченко В. П., Якобс Л. В. Современный взгляд на диагностику узловой мастопатии // Вестн. рентгенол. — 1995. — № 6. — С. 15—18.

11. Харченко В. П., Рожкова Н. И., Якобс Л. В. Комплексный подход к диагностике узловой мастопатии. Обзор // Маммология. — 1995. — № 1. — С. 22—28.

12. Черкасов Е. Ю. Оптимизация диагностики дисгормональных дисплазий молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями: Дис... канд. мед. наук. — М., 2006.

13. Якобс Л. В. Комплексная лучевая диагностика узловой мастопатии: Дис... канд. мед. наук. — М., 1996.

Поступила 03.05.2007

Таблица 3

**Сроки и частота пролиферативной активности в узловых образованиях МЖ у больных внутренним эндометриозом и/или миомой матки**

Длительность наблюдения, годы	Гинекологическая патология							
	миома матки (n = 55)		генитальный эндометриоз (n = 27)		миома матки + эндометриоз (n = 68)		всего (n = 150)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	—	—	—	—	1	1,5	1	0,7
2	—	—	1	3,7	1	1,5	2	1,3
3	2	3,6	1	3,7	2	2,9	5	3,3
4	3	5,5	—	—	3	4,4	6	4
5	3	5,5	1	3,7	4	5,9	8	5,3
Всего	8	15,6	3	11,1	11	16,2	22	14,6

*T. T. Tagiyeva*

**Benign nodular lesions in women of childbearing age**

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

Complex clinical and imaging examination of 785 women of childbearing age with benign nodular lesions of the breast discovered nonproliferative nodular mastopathy in 67%, proliferative nodular mastopathy in 5.7%, marked diffuse mastopathy in 4.7%, sclerosing adenosis in 8%, cysts in 4.5%, fibrous adenoma in 3.6%, chronic inflammation in 3.2%, intraductal papilloma in 2%, lipoma in 1.3% of cases. 12% of patients with nonproliferative nodular mastopathy developed proliferative breast lesions at different time within 5 years of follow-up. Proliferation incidence was significantly higher in cases with nodular mastopathy combined with internal endometriosis and/or myoma of the womb (14.7%) as compared to those free from gynecological disease (4%).

**Key words:** benign nodular lesions of the breast, proliferative nodular mastopathy, nodular fibrocystic disease.

---

Я. Н. Шойхет, В. П. Нечунаев, А. Г. Агеев, А. У. Панасьян,  
А. И. Ломакин, А. Ф. Лазарев

## ДВУХЗОНАЛЬНАЯ ЛИМФОДИССЕКЦИЯ КАК СТАНДАРТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РАКА

Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Барнаул  
ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул

Проведен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных кардиоэзофагеальным раком, поступивших в ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» с 1990 по 2004 г. В основной группе выполнены 164 радикальные операции с абдоминомедиастинальной лимфодиссекцией и с использованием комбинированных доступов по Льюису, Осаве—Гэрлоку, Савиных. Выполнены 75 гастрэктомий (с экстирпацией культи желудка), 46 операций Льюиса, 43 субтотальных проксимальных резекции желудка. В группу сравнения вошли 213 больных, прооперированных в ранний период с лимфодиссекцией D0—D1. Дифференцированный подход к выбору доступа и объема резекции или экстирпации желудка и пищевода позволил снизить летальность и частоту рецидивов за последние 5 лет. Комбинированные доступы Льюиса, Осавы—Гэрлока обеспечивают более высокую радикальность вмешательств, надежность анастомозирования и выполнение абдоминомедиастинальной лимфодиссекции. В целом при всех стадиях 5-летняя выживаемость в основной группе превышает таковую более чем на 20% в группе сравнения.

**Ключевые слова:** кардиоэзофагеальный рак, абдоминомедиастинальная лимфодиссекция.

Эффективность хирургического лечения кардиоэзофагеального рака (КЭР) зависит от стадии процесса, морфологической структуры опухоли, расположения опухоли по отношению к зубчатой линии, а также от правильно выбранного доступа и объема хирургического вмешательства [1; 3; 9]. Опухоли кардиоэзофагеальной зоны метастазируют не только в абдоминальные, но часто и в медиастинальные лимфатические узлы, при этом прогноз у больных с такими опухолями значительно более неблагоприятный, чем у больных раком пищевода или желудка [14]. Определяющим в лечении КЭР является объем лимфодиссекции. Термин «лимфодиссекция» более емкий, чем термин «лимфаденэктомия», включает моноблочное удаление не только лимфатических узлов, но и всего лимфатического аппарата (лимфатических сосудов с окружающей жировой клетчаткой) в пределах фасциальных футляров [3; 4].

В настоящее время требование моноблочного удаления желудка с опухолью со всеми без исключения регионарными лимфатическими узлами носит характер доктрины и считается наиболее перспективным способом профилактики рецидивов опухолевого роста [5; 7]. Оправдался известный с 1957 г. афоризм Н. Kuntzen «хирургия рака желудка является в сущности хирургией лимфатических узлов». На IV Международном конгрес-

се по раку желудка (Нью-Йорк, 2001) лимфодиссекция в объеме D2 признана обязательным стандартным элементом хирургического лечения рака желудка.

В то же время вопрос о целесообразности выполнения более полной и агрессивной ретроперитонеальной лимфодиссекции (D3, D4) вызывает полемику. Японские хирурги, остающиеся непревзойденными пионерами метода, указывают на статистически значимое увеличение выживаемости больных при сравнительно низкой частоте развития послеоперационных осложнений и летальности при использовании этого подхода [11]. С японскими специалистами солидарны ведущие отечественные онкологи [2; 3; 6; 8].

Интраоперационное исследование так называемых сторожевых лимфатических узлов, по мнению некоторых авторов, может позволить сократить объем вмешательства и тем самым свести к минимуму его травматичность и связанный с ним риск примерно у 30—40% больных, у которых по данным статистики отсутствуют лимфогенные метастазы. Сторонники концепции считают возможным использовать индивидуальные схемы лимфодиссекции (individual lymph node dissection extent scheme), ориентируясь на частоту лимфогенного метастазирования и исходя из наиболее вероятных лимфатических путей, размера опухоли, ее гистологического варианта и топографии сторожевых лимфатических узлов [10; 12; 13]. Однако разумная на первый взгляд концепция имеет серьезные контраргументы: известно, что уровень современной диагностики не позволяет

во время операции контролировать оккультные и «прыгающие» метастазы. Точная идентификация микроинвазии в значительной мере зависит от числа выполненных срезов и специальных иммуногистохимических методик окрашивания, что в принципе невозможно осуществить на замороженных срезах [4].

В связи с изложенным целью настоящего исследования состояла в оценке результатов хирургического лечения КЭР у пациентов с выполненной стандартной, двухзональной (D2—2S) или расширенной (D3, 2F) лимфодиссекцией по сравнению с группой прооперированных в ранний период с лимфодиссекцией D0—D1.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стандартным объемом лимфодиссекции при КЭР считаем абдоиномедиастинальную лимфодиссекцию (D2—2S). К расширенным лимфодиссекциям относим D3 — в брюшной, 2F — в грудной полостях. Лимфодиссекцию в таких объемах выполняли у больных на основании срочных цитологических и гистологических исследований заинтересованных групп (сторожевых) лимфатических узлов.

Проведен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных 377 КЭР, оперированных в период 1990—2004 гг. В основную группу вошли 164 пациента, у которых проводили радикальные хирургические вмешательства со стандартным (D2—2S) и с расширенным (D3, 2F) объемом лимфодиссекции. В группу сравнения вошли 213 больных, у которых была выполнена лимфодиссекция в объеме D0—D1.

У всех пациентов основной группы выполнена стандартная абдоиномедиастинальная лимфодиссекция в объеме D2—2S единым блоком с пораженным желудком и пищеводом. Расширенную лимфодиссекцию D3, 2F выполняли одновременно с D2—2S у 43 (26,2%) больных с предварительными срочными цитологическими и гистологическими исследованиями сторожевых паратрахеальных и парааортальных лимфатических узлов. При КЭР I типа с учетом высокой частоты поражения лимфатических узлов средостения по показаниям выполняли билатеральную медиастинальную лимфодиссекцию 2F. Для КЭР III типа в большей степени характерно метастазирование в лимфатические узлы брюшной полости, поэтому также по показаниям проводили лимфодиссекцию D3.

Среднее число удаляемых лимфатических узлов в группе сравнения с лимфодиссекцией D0—D1 составило  $8,4 \pm 3,9$ , тогда как в основной группе с лимфодиссекцией D2—2S (D3, 2F) —  $21 \pm 6,1$  ( $p < 0,05$ ).

По возрасту больных обе исследуемые группы были сопоставимы (рис. 1). Среди 164 пациентов основной группы было 117 (71,3%) мужчин и 47 (28,7%) женщин в возрасте от 27 до 81 года. Большинство пациентов основной группы (125; 76,3%) были в возрасте 50—69 лет.

По степени распространенности заболевания обе группы больных были также сопоставимы. В основной

группе I и II стадии отмечены у 34,7% больных, III стадия — у 40,9%, IV стадия — у 24,4%. Согласно классификации по J. R. Siewert опухоль I типа встречалась в 49 (29,9%) случаях, II типа — в 34 (20,7%), III типа — в 81 (49,4%).

Обе исследуемые группы больных были сопоставимы и по гистологической форме опухоли. Преимущественно наблюдались различные варианты аденокарцином, которые составили в основной группе 91,5%, в группе сравнения — 85,5% всех опухолей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных основной группы на 33,8% ( $p < 0,001$ ) реже, чем в группе сравнения, выполнялись резекции пищевода с чрезбрюшинной гастрэктомией или чрезбрюшинной субтотальной проксимальной резекцией желудка. В то же время резекция нижней трети пищевода в сочетании с гастрэктомией или субтотальной проксимальной резекцией желудка с внутривисцеральным эзофагоэно- или эзофагогастроанастомозом (операция Осавы—Гэрлока) в основной группе осуществлялась на 12,1% ( $p < 0,02$ ) чаще, на чем в группе сравнения. В основной группе также чаще проводилась операция Льюиса — на 19,5% ( $p < 0,05$ ).

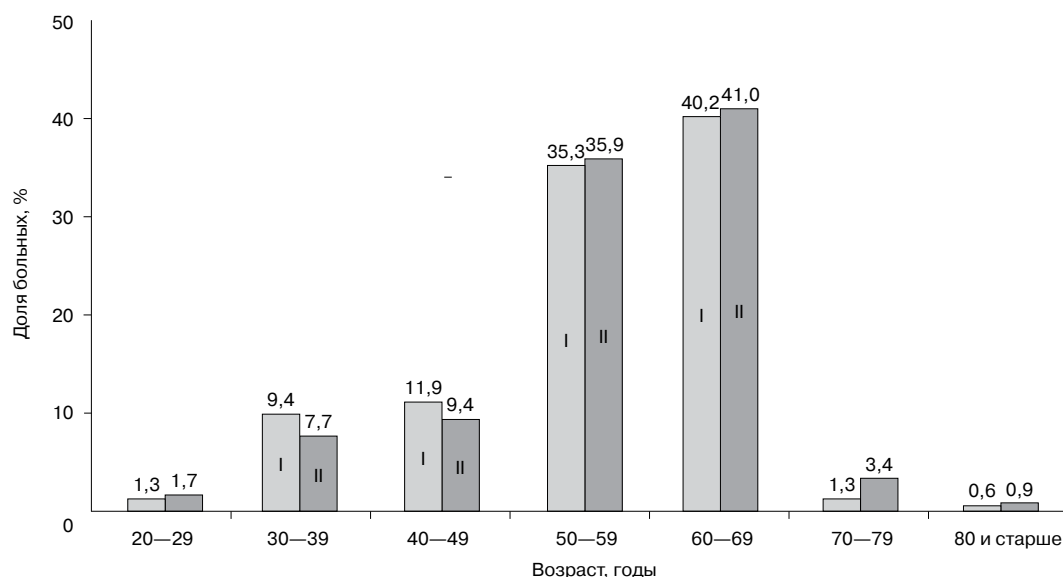
Комбинированные операции выполнены у 68 (41,4%) из 164 больных основной группы и у 69 (32,6%) из 213 пациентов группы сравнения. У 68 больных основной группы операции на желудке и пищеводе сочетались с 91 резекцией или удалением смежных органов и тканей, а у 69 пациентов группы сравнения — с 97 резекциями или удалением смежных органов и тканей. При исследовании препаратов удаленных тканей и органов в 39,2% случаев выявлено истинное прорастание КЭР в соседние органы.

В некоторых случаях, а именно при метастатическом поражении лимфатических коллекторов по ходу селезеночной артерии и в воротах селезенки, при низкодифференцированных формах КЭР с целью повышения абластичности хирургического вмешательства выполняли моноблочную спленэктомию, резекцию тела и хвоста поджелудочной железы с лимфодиссекцией D3.

В основной группе с лимфодиссекцией D2—2S (D3, 2F) метастазы обнаружены в лимфатических коллекторах N3, N4 и в лимфатических узлах № 110, 111, 112, для группы сравнения такие данные отсутствуют (табл. 1, 2).

Расширенную лимфодиссекцию D3, 2F выполняли после визуальной и пальпаторной оценки состояния паратрахеальных и парааортальных лимфатических узлов со срочным гистологическим и цитологическим исследованием. В случае малейшего подозрения на метастатическое поражение лимфатических узлов с учетом возраста пациента, гистологической структуры опухоли и стадии процесса выполняли расширенную лимфодиссекцию.

Расширенная лимфодиссекция D3 выполнена при КЭР III типа в 36 случаях, при этом метастатическое поражение лимфатических узлов отмечено лишь в 3 (8,3%).



**Рисунок 1. Возрастные контингенты в основной группе и группе сравнения. I — основная группа; II — группа сравнения.**

Билатеральная медиастинальная лимфодиссекция 2F выполнена при КЭР I типа в 22 случаях, из них метастатическое поражение лимфатических узлов было только в 2 (9,1%).

Высокий риск лимфогенного метастазирования рака кардиоэзофагеальной зоны побуждает врачей к актив-

ному внедрению приемов расширенной лимфодиссекции (D3, 2F) в ежедневную хирургическую практику. Единственным критерием, исключающим необходимость расширенной лимфодиссекции, в настоящее время можно считать ранний T1 КЭР с низким потенциалом к метастазированию.

Таблица 1

**Частота развития и уровень лимфогенных метастазов в основной группе больных КЭР в зависимости от глубины инвазии и лимфодиссекции D2—2S (D3, 2F)**

Зоны метастазирования	T1		T2		T3		T4		T1—4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
N0	10	58,8	14	43,7	18	23,4	5	13,2	47	28,7
N1	2	11,8	8	25,0	34	44,1	14	36,8	58	35,4
N2	5	29,4	7	21,9	21	27,3	6	15,8	39	23,8
N3	—	—	—	—	—	—	3	7,9	3	1,8
N4	—	—	—	—	—	—				
№ 110	—	—	3	9,4	2	2,6	5	13,2	10	6,1
№ 111	—	—	—	—	2	2,6	3	7,9	5	3,0
№ 112	—	—	—	—	—	—	2	5,2	2	1,2
Всего	17	100,0	32	100,0	77	100,0	38	100,0	164	100,0
%	10,4		19,5		47,0		23,1		100	

Таблица 2

**Частота развития и уровень лимфогенных метастазов в группе сравнения больных КЭР в зависимости от глубины инвазии и лимфодиссекции D0—D1**

Зоны метастазирования	T1		T2		T3		T4		T1—4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
N0	11	44,0	18	40,9	27	25,7	8	20,5	64	30,1
N1	4	16,0	11	25,0	46	43,8	20	51,3	81	38,0
N2	10	40,0	14	31,8	29	27,6	8	20,5	61	28,6
N3	—	—	1	2,3	3	2,9	3	7,7	7	3,3
Всего	25	100,0	44	100,0	105	100,0	39	100,0	213	100,0
%	11,7		20,7		49,3		18,3		100,0	

Частота развития местных рецидивов в течение первого года после операции была выше в группе сравнения, чем в основной группе, на 14,0% ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Оценка результатов лечения пациентов без стратификации по стадиям заболевания позволяет с достаточной достоверностью оценить общее влияние стандартной лимфодиссекции D2—2S (D3, 2F) на эффективность лечения КЭР. Пятилетняя выживаемость в основной группе с поражением метастазами регионарных лимфатических узлов оказалась выше на 14,1%, что обусловлено выполненной лимфодиссекцией D2—2S (D3, 2F) (табл. 4).

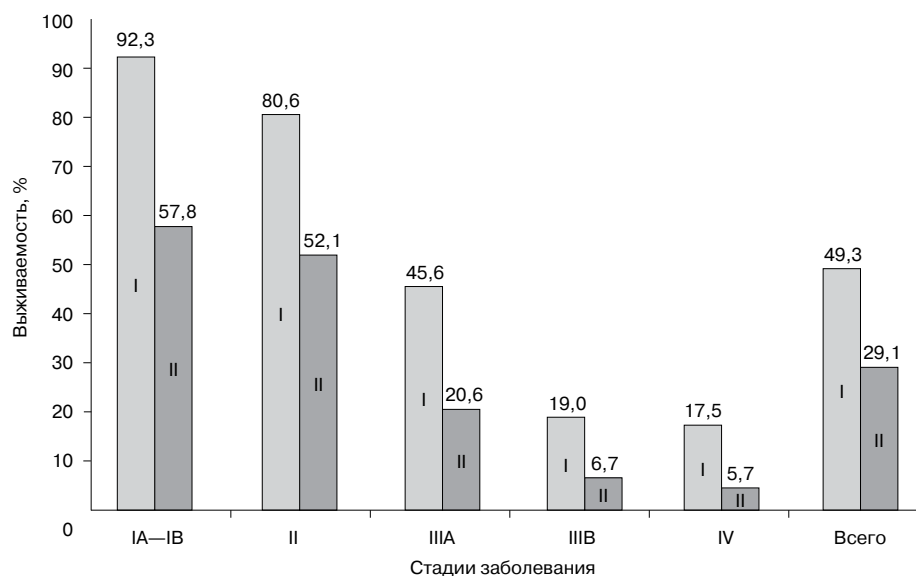
При анализе 5-летней выживаемости, рассчитанной актуарным методом (рис. 2), в основной группе больных

по сравнению с группой сравнения отмечено увеличение 5-летней выживаемости при всех стадиях заболевания. В целом без стратификации по стадиям заболевания 5-летняя выживаемость в основной группе была выше, чем в группе сравнения, на 20,2% ( $p < 0,08$ ).

#### ВЫВОДЫ

1. Стандартная абдоминомедиастинальная (D2—2S) и расширенная (D3, 2F) лимфодиссекция является неотъемлемой частью операции, позволяет определить стадию заболевания и увеличивает 5-летнюю выживаемость.

2. Дифференцированный подход к выбору объема лимфодиссекции с интраоперационным исследованием



**Рисунок 2. Пятилетняя выживаемость в зависимости от стадии заболевания и объема лимфодиссекции (рассчитана актуарным методом). I — основная группа, D2—2S (D3, 2F); II — группа сравнения, D0—D1.**

Таблица 3

**Частота развития местных рецидивов, возникших в течение первого года в зависимости от объема операции и лимфодиссекции**

Операция	Группа сравнения: лимфодиссекция D0—D1			Основная группа: лимфодиссекция D2—2S (D3, 2F) <sup>a</sup>		
	число больных	число рецидивов		число больных	число рецидивов	
		абс.	%		абс.	%
ГЭ	128	24	18,8	75	6	8,0
ПСРЖ	67	15	22,4	43	3	6,9
ПРЖ	18	5	22,8	46	2	4,3
Всего	213	44	20,7	164	11	6,7

<sup>a</sup> Различия показателей по сравнению с таковыми группы сравнения достоверны ( $p < 0,05$ ).

ГЭ — гастрэктомия; ПСРЖ — проксимальная субтотальная резекция желудка; ПРЖ — проксимальная резекция желудка (типа Льюиса).

сторожевых лимфатических узлов позволяет сократить объем вмешательства (расширенной лимфодиссекции D3, 2F) и тем самым свести к минимуму его травматичность.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Мазурин В. С., Пирогов А. И. и др. Современные аспекты хирургического лечения кардиоэзофагеального рака // Хирургия. — 1992. — № 3. — С. 162—163.
2. Давыдов М. И., Германов Б. А., Лагошный А. Т. и др. Основные пути улучшения результатов хирургического лечения рака желудка // Вопр. онкол. — 1998. — № 5. — С. 499—503.
3. Давыдов М. И., Тер-Ованесов М. Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка // Современ. онкол. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 4—10.
4. Давыдов М. И. Принципы хирургического лечения злокачественных опухолей в торакоабдоминальной клинике // Вопр. онкол. — 2002. — Т. 48, № 4—5. — С. 468—479.
5. Давыдов М. И., Туркин И. Н., Стилиди И. С. и др. Кардиоэзофагеальный рак: классификация, хирургическая тактика, основные факторы прогноза // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2003. — № 1. — С. 82—88.
6. Стилиди И. С., Бояхан В. Ю., Тер-Ованесов М. Д. Результаты и перспективы хирургического лечения больных раком грудного отдела пищевода // Практ. онкол. — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 70—75.

7. Хвастунов Р. А., Широков О. В., Шерешков А. Ю., Беретов Т. Б. Расширенные D3-хирургические вмешательства при раке желудка // Современ. онкол. — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 24—30.

8. Черноусов А. Ф., Поликарпов С. А. Расширенная лимфаденэктомия в хирургии рака желудка. — М., 2000. — 160 с.

9. Blot W. J., Devesa S. S., Kneller R. W. et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia // JAMA. — 1991. — Vol. 265. — P. 1287—1289.

10. Gunter K., Hornach T., Merkel S. et al. D3 lymph node dissection in gastric cancer: evaluation of postoperative mortality and complication // Surg. Today. — 2000. — Vol. 30. — P. 700—705.

11. Holscher A. H., Bollschweilwr E., Stewert J. R. Carcinoma of the gastric cardia // Ann. Chir. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 84, N 2. — P. 185—192.

12. Isozaki H., Okajima K., Yamada S. et al. Proximal subtotal gastrectomy for the treatment of carcinoma of the upper third of the stomach: its indications based on lymph node metastasis and perigastric lymphatic flow // Surg. Today. — 1995. — Vol. 25. — P. 21—26.

13. Kosaka T., Ueshige N., Sugaya J. et al. Lymphatic routes of the stomach demonstrated by gastric carcinomas with solitary lymph node metastasis // Surg. Today. — 1999. — Vol. 29. — P. 695—700.

14. Maruyama K., Sasako M., Kinoshita T. et al. Effectiveness of Systematic Lymph Node Dissection in Gastric Cancer Surgery / Nishi M., Ichikawa H., Nakajima K., Tahara E. (eds.). Gastric Cancer. — Berlin: Springer Verlag, 1993. — P. 293.

Поступила 03.05.2006

Таблица 4

**Пятилетняя выживаемость больных КЭР после радикальной операции в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах<sup>a</sup>**

Наличие метастазов	Группа сравнения: лимфодиссекция D0—D1			Основная группа: лимфодиссекция D2—2S (D3, 2F) <sup>b</sup>	
	общее число больных	число выживших больных		число выживших больных	%
		абс.	%		
N0	64	23	35,9 ± 6,0	47	55,3 ± 7,2
N+	149	39	32,9 ± 3,8	117	47,0 ± 4,6
Всего	213	62	29,1 ± 3,3	164	49,3 ± 3,9

<sup>a</sup> Для основной группы 5-летняя выживаемость рассчитана актуарным методом.

<sup>b</sup> Различия показателей по сравнению с таковыми группы сравнения достоверны ( $p < 0,05$ ).

*Ya. N. Shoikhet, V. P. Nechunayev, A. G. Ageyev, A. U. Panasyan,  
A. I. Lomakin, A. F. Lazarev*

**BIZONAL LYMPH NODE DISSECTION AS A STANDARD SURGERY  
FOR CARDIOESOPHAGEAL CANCER**

*Altai Affiliation of N. N. Blokhin RCRC RAMS, Barnaul  
Altai Regional Cancer Center, Barnaul*

We compared immediate and follow-up treatment outcomes in patients with cardioesophageal cancer managed at the Altai Regional Cancer Center during 1990 to 2004. A total of 164 radical operations by combined Lewis, Osava—Garlock, Savinykh approaches with abdominomediastinal lymph node dissection were performed in the test group including 75 gastrectomies (with extirpation of the stump of the stomach), 46 Lewis operations, 43 subtotal proximal resections of the stomach. The comparator group consisted of 213 cases undergoing early surgery with lymph node dissection at the D0—D1 level. The differentiated approach to the type of incision and extent of resection or extirpation of the stomach and esophagus resulted in decreased mortality and recurrence over the recent 5 years. The combined Lewis, Osava—Garlock approaches rendered surgery more radical, increased anastomosis competence and allowed abdominomediastinal lymph node dissection. The 5-year survival at all disease stages was more than 20% higher in the test group than in the comparator group.

**Key words:** cardioesophageal cancer, abdominomediastinal lymph node dissection.

---

## ДИСКУССИЯ

*А. В. Киселев, Г. А. Гордина, С. А. Зорина, О. И. Тарасова, Н. А. Щербенева*  
**ПРОБЛЕМЫ МАТЕРИАЛЬНОГО СТИМУЛИРОВАНИЯ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**  
*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Краткий анализ литературы касается одной из важнейших проблем — материального стимулирования как авторов результатов интеллектуальной деятельности, так и лиц, содействующих созданию изобретения. Указывается на актуальность данной проблемы и противоречия, имеющиеся в российском законодательстве, что негативно отражается на количестве и качестве заявок на результаты интеллектуальной деятельности.

**Ключевые слова:** вознаграждение, стимулирование, результаты интеллектуальной деятельности.

Материальное стимулирование авторов изобретений, промышленных образцов, полезных моделей и других результатов интеллектуальной деятельности (РИД) является существенным прямым экономическим рычагом инновационной деятельности. Оптимальные размеры и сроки выплаты авторских вознаграждений в значительной мере определяют творческую активность и эффективность деятельности авторов — непосредственных создателей научно-технических достижений [3].

Авторы научно-технических достижений могут быть одновременно и патентообладателями. В этом случае они получают право на доход в виде выручки от продажи своих прав на РИД на основе лицензионных договоров или таковых об уступке патентов. Однако следует иметь в виду, что большинство авторов являются создателями служебных РИД и в соответствии с действующим российским законодательством получают право на соразмерное авторское вознаграждение [2]. Именно в таких случаях могут возникнуть серьезные проблемы во взаимоотношениях между авторами и работодателями-патентообладателями.

Эти проблемы во многом определяются несовершенством российского законодательства: отсутствием инструктивно-методических материалов по вопросам материального стимулирования авторов служебных РИД, позволяющих уточнить нормы п. 2 ст. 8 Патентного закона РФ, которая устанавливает только общие принципы материального стимулирования авторов изобре-

тий. Если платить, то сколько? В Патентном законе указывается, что Правительство РФ вправе устанавливать минимальные ставки вознаграждения за служебные изобретения, служебные полезные модели, служебные промышленные образцы. Однако последующие рекомендации, к сожалению, отсутствуют.

В то же время не отменены и продолжают действовать положения ст. 29, пп. 1, 3 и 5; ст. 32, ст. 33 и 34 Закона СССР «Об изобретениях в СССР», п. 3 ст. 21, пп. 1 и 3 ст. 22 и ст. 23 Закона СССР «О промышленных образцах» по вопросам льгот и материального стимулирования изобретений и разработки промышленных образцов, охраняемых патентами, которые действуют на территории Российской Федерации. В этих документах четко указано, что автору изобретения и промышленного образца, патенты на которые выданы предприятию, патентообладателем в месячный срок от даты получения патента выплачивается поощрительное вознаграждение, которое не учитывается при последующих выплатах. Размер поощрительного вознаграждения (независимо от числа авторов) должен быть не ниже среднего месячного заработка работника данного предприятия.

Вопрос выплаты вознаграждения авторам изобретений, промышленных образцов и других РИД до сих пор остается сложным. В некоторых случаях медицинским учреждениям вообще не выделялись средства на новые разработки, в том числе на выплату авторского вознаграждения [6]. В то же время можно рассуждать таким образом: за что, собственно, платить, если уже за все заплачено в виде, например, зарплаты, оборудования, приобретенной документации? Тем более если патент не дает экономического эффекта? Такая постановка во-

проса объяснима, так как никто не хочет нести дополнительные расходы [1; 5]. При таком подходе к проблеме выплаты авторских вознаграждений трудно рассчитывать на стимулирование изобретательской деятельности работников.

Стимулировать изобретательскую деятельность можно как авторским вознаграждением, так и, например, определенными льготами для лабораторий и других подразделений при закупке оборудования, реактивов и пр.

Нельзя не поддержать мысль о том, что патенты на изобретение, промышленные образцы и полезные модели, свидетельства на программы для ЭВМ и на другие РИД должны стать одним из источников доходов медицинских учреждений, научно-исследовательских институтов и клиник. Наличие прав на РИД существенно укрепляет их рыночные и финансовые позиции, повышает имидж, гарантирует безопасность кредитования и надежность оценки реальной стоимости разработок [4].

Важным элементом системы материального стимулирования является также вознаграждение за содействие и использование изобретений и промышленных образцов (пролонгированное нормами ст. 34 Закона «Об изобретениях в СССР» и п. 3 ст. 21 Закона «О промышленных образцах»).

По аналогии с ранее действовавшими союзными нормативными документами в список лиц, поощряемых за содействие созданию и использованию РИД, могут включаться работники патентного подразделения, участвующие в комплексе работ по обеспечению патентно-правовой защиты РИД. К ним относятся проведение патентных исследований и патентного поиска; оформление заявки на изобретение; отстаивание интересов

патентообладателя в патентном ведомстве и судебных органах; решение вопросов, связанных с уступкой прав на РИД, в том числе посредством лицензионных операций ... [3].

Одной из главных задач патентной службы является существенное увеличение количества и качества подаваемых заявок на изобретения и другие РИД. Для достижения данной цели необходимо изыскивать различные возможности стимулирования и поощрения изобретательской активности работников, что в итоге должно принести желаемый эффект.

Таким образом, для стимулирования интеллектуальной деятельности необходимо в срочном порядке решать вопросы, связанные с материальным вознаграждением как авторов РИД, так и лиц, содействующих изобретательству.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лабзин М. В. Вознаграждение за служебные изобретения, полезные модели и промышленные образцы // Патенты и лицензии. — 2006. — № 10. — С. 27—34.
2. Лифсон М. И. Авторское вознаграждение за служебное изобретение: есть вопросы // Патенты и лицензии. — 2007. — № 1. — С. 38—40.
3. Лынный Н. В. Материальное стимулирование авторов изобретений, промышленных образцов и полезных моделей. ЦНИЦ. — М., 2001.
4. Тимонин А. Н. Охрана изобретений в области медицины в Молдове // Патенты и лицензии. — 2001. — № 9. — С. 53—55.
5. Туренко В. В. Осторожно: авторское вознаграждение // Патенты и лицензии. — 2007. — № 1. — С. 34—38.
6. Шевцов В. И., Коваленко П. И., Коваленко Т. Н. Медицинские разработки нуждаются в финансировании // Патенты и лицензии. — 2001. — № 2. — С. 46—48.

Поступила 13.03.2007

*A. V. Kiselev, G. A. Gordina, S. A. Zorina, O. I. Tarasova, N. A. Scherbeneva*  
**PROBLEMS OF STIMULATING REMUNERATION FOR INTELLECTUAL WORK**  
*N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow*

The paper overviews the literature on stimulating remuneration of both authors of intellectual work and persons assisting in inventory activities. This problem is not yet solved, which together with discordance in the Russian legislation have a negative effect on the number and quality of applications for registration of intellectual work.

**Key words:** remuneration, stimulation, intellectual work.

## 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 микроскопии, 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.