

Учреждение Российской академии медицинских наук
Российский онкологический научный центр
имени Н. Н. Блохина РАМН

ВЕСТНИК РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

УДК 616
Ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии
Основан в ноябре 1990 г.

**Том 21, №1 (79)
Январь — март 2010 г.**

Учредитель:
Учреждение Российской академии медицинских наук
Российский онкологический научный центр
имени Н. Н. Блохина РАМН

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:
М. И. Давыдов, академик РАН и РАМН, проф., г. м. н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:
В. Ю. Сельчук, проф., г. м. н. (зам. главного редактора)
В. М. Нечушкина, к. м. н. (отв. секретарь)
М. Д. Алиев, академик РАМН, проф., г. м. н.
А. Ю. Барышников, проф., г. м. н.
В. Н. Богатырев, проф., г. м. н.
Л. В. Демидов, проф., г. м. н.
Б. И. Долгушин, чл.-корр. РАМН, проф., г. м. н.
Д. Г. Заридзе, чл.-корр. РАМН, проф., г. м. н.
И. Б. Зборовская, к. б. н.
А. И. Карселадзе, проф., г. м. н.
Б. П. Копнин, проф., г. б. н.
В. В. Кузнецов, проф., г. м. н.
В. П. Летягин, проф., г. м. н.
В. Б. Матвеев, проф., г. м. н.
М. И. Нечушкин, проф., г. м. н.
Б. К. Поддубный, проф., г. м. н.
В. Г. Поляков, чл.-корр. РАМН, проф., г. м. н.
С. Субраманиан
Н. Н. Тупицын, проф., г. м. н.
С. А. Тюляндин, проф., г. м. н.
Ю. В. Шишкин, проф., г. м. н.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Свидетельство ПИ № ФС77-36649 18.06.2009

Подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» 46782

Цена договорная

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

Редакторы: М. Н. Соловова, А. Я. Подольская, О. Б. Одинцева (англ. яз.)
Технический редактор: М. Г. Петров
Корректор: Н. Н. Юдина

Адрес редакции: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
Тел.: +7-495-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru

Подписано в печать 01.11.2009. Формат 60 × 90/8. Усл. печ. л. 9,8.
Тираж 3000 экз. Заказ № 294

АНО «Усия», 125581, РФ, г. Москва, ул. Фестивальная, д. 22, к. 6

© РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник РОНЦ
им. Н. Н. Блохина РАМН» обязательна

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

JOURNAL of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS

A quarterly journal of oncological science and practice
Founded in November 1990

**Volume 21, N 1 (79)
January – March 2010**

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

EDITOR-IN-CHIEF
M. I. Davydov, MD, PhD, DSc, Academician of RAS and RAMS, Professor

EDITORIAL BOARD:
V. Y. Selchuk, MD, PhD, DSc, Professor (Deputy Editor-in-Chief)
V. M. Nechushkina, MD, PhD (Executive Editor)
M. D. Aliev, MD, PhD, DSc, Academician of RAMS, Professor
A. Y. Baryshnikov, MD, PhD, DSc, Professor
V. N. Bogatyrev, MD, PhD, DSc, Professor
L. V. Demidov, MD, PhD, DSc, Professor
B. I. Dolgushin, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Professor
A. I. Karseladze, MD, PhD, DSc, Professor
B. P. Kopnin, MD, PhD, DSc, Professor
V. V. Kuznetsov, MD, PhD, DSc, Professor
V. P. Letyagin, MD, PhD, DSc, Professor
V. B. Matveev, MD, PhD, DSc, Professor
M. I. Nechushkin, MD, PhD, DSc, Professor
B. K. Poddubniy, MD, PhD, DSc, Professor
V. G. Polyakov, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Professor
Y. V. Shishkin, MD, PhD, DSc, Professor
S. Subramanian, MD
S. A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor
N. N. Tupitsyn, MD, PhD, DSc, Professor
D. G. Zaridze, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Professor
I. B. Zborovskaya, MSc, PhD

The journal is registered with the Russian Federal Service for Supervision
in the Spheres of Telecommunications, Information Technologies and Mass
Communication. License ПИ N ФС77-36649 18.06.2009

Subscription index in catalogue of Rospechat Agency 46782

Price as per contract

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

Editors: M. N. Solovova, A. Y. Podolskaya, O. B. Odintseva (English version)
Technical editor: M. G. Petrov
Proof-reader: N. N. Yudina

Address of the Editorial Office: 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478.
Tel.: +7-495-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru

Permitted for print 01.11.2009. Format 60 × 90/8. Bulk 9.8 printed sheets.
Circulation 3000 copies. Order N 294

АНО «Усия», 22-6, Ulitsa Festivalnaya, Moscow, Russian Federation, 125581

© N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, 2010

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Г. П. Генс, А. А. Ставровская*
БЕЛОК УВ-1 КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 3
- М. И. Давыдов, М. Д. Тер-Ованесов, Ю. В. Буйденко, Б. Е. Полоцкий, В. А. Горбунова, А. Г. Абдуллаев*
ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ РЕАЛЬНАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ИЗМЕНИТЬ ПРОГНОЗ? 11
- А. В. Кузнецов, К. П. Лактионов, С. М. Портной, О. С. Веригина*
ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 21
- Н. В. Понедельникова, Г. П. Корженкова, В. П. Летагин, Б. И. Долгушин*
МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ЦЕЛЬЮ ДООПЕРАЦИОННОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА ПРИ НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ 26

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В. С. Покровский, Н. А. Лесная, Н. В. Андронова, Е. М. Трещалина*
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ АРАНОЗЫ С ЦИСПЛАТИНОМ И ИНГИБИТОРАМИ ТОПОИЗОМЕРАЗ НА ПОДКОЖНЫХ ГЕТЕРОТРАНСПЛАНТАТАХ РАКА ЛЕГКОГО ЧЕЛОВЕКА 35

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Р. Р. Багиров, Б. Е. Полоцкий, М. И. Давыдов*
ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА 40
- Т. Н. Заботина, О. В. Короткова, А. А. Борунова, Н. Ю. Очеева, И. И. Бокин, К. И. Жорданиа, И. В. Паниченко, В. Ю. Сельчук, В. В. Кузнецов, Э. Г. Кагагидзе*
СУБПОПУЛЯЦИОННАЯ СТРУКТУРА ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ 46
- М. Е. Зиновьев, А. В. Балберкин, В. А. Соколовский*
РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ХОРДОМ КРЕСТЦА 53
- О. А. Кравец, Л. А. Марьина, М. И. Нечушкин*
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ 58
- М. Р. Мухамедов, Е. А. Чойнзонов, В. Э. Гюнтер, О. В. Черемисина, В. Д. Лукьянов, А. А. Мядзель, С. А. Шинкарев, А. А. Коренев, Н. В. Васильев, В. А. Цветаев, Д. Е. Кульбакин*
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОАДАПТИРОВАННЫХ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ НИКЕЛИДА ТИТАНА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО КООПЕРИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ) 65
- И. В. Подгубная, Д. А. Карселагзе*
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 71
- И. С. Стилиди, П. П. Архири, М. П. Никулин*
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ 77

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Гелена Петровна Генс¹, Алла Александровна Ставровская²

БЕЛОК УВ-1 КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹К. м. н., доцент, кафедра онкологии и лучевой терапии Московского городского медико-стоматологического университета (127473, РФ, г. Москва, ул. Делегатская, г. 20/1)

²Д. м. н., профессор, лаборатория генетики опухолевых клеток НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, лаборатория генетики опухолевых клеток НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Ставровская Алла Александровна; e-mail: astavrovskaya@yahoo.com

Белок клеток млекопитающих УВ-1 может быть локализован как в ядре, так и в цитоплазме опухолевых клеток. Он является членом семейства ДНК/РНК-связывающих белков с эволюционно консервативным доменом холодового шока. Связываясь с ДНК в клеточном ядре, УВ-1 регулирует экспрессию многих генов, в том числе генов множественной лекарственной устойчивости *MDR1* и *LRP* и генов, продукты которых участвуют в контроле размножения и подвижности клеток. В цитоплазме клеток УВ-1 регулирует ряд процессов, определяющих активность многих белков. Эти особенности белка УВ-1 определяют его выбор в качестве прогностического фактора эволюции опухолей, в частности рака молочной железы. В данном обзоре разбираются данные литературы и результаты собственных работ, свидетельствующие о том, что количество мРНК УВ-1 в тканях РМЖ и характер его локализации в клетках опухолей (ядерная или цитоплазматическая локализация) могут прогнозировать появление отдаленных метастазов и чувствительность рака молочной железы к лекарственной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, маркеры, метастазирование, лекарственная устойчивость, белок УВ-1.

ВВЕДЕНИЕ

Маркеры РМЖ. Общие сведения

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) в последнее время неуклонно растет. Так, с 2001 по 2006 г. прирост абсолютного числа вновь выявленных больных РМЖ в России составил 11,1%. С 2001 по 2006 г. в России отмечен рост смертности женского населения от РМЖ на 4—8% [1]. Несмотря на то что в последние годы достигнут значительный успех в лечении этой патологии, РМЖ продолжает сохранять печальное первенство по заболеваемости и смертности у женщин, страдающих онкологическими заболеваниями, как в России, так и во многих странах мира. Это делает особенно актуальными поиски биологических маркеров, которые могли бы служить факторами прогноза этой болезни.

РМЖ — весьма гетерогенное заболевание. Гетерогенность выражается в клинических проявлениях болезни и в морфологии опухолей. В основе гетерогенности

РМЖ лежат следующие различные биологические механизмы [2]:

- а) различное происхождение малигнизированных клеток. Опухоль может произойти из разных клеток — либо из стволовых, либо из клеток-предшественников, вступивших на путь дифференцировки;
- б) различные генетические изменения, лежащие в основе малигнизации;
- в) различная степень генетической нестабильности популяций опухолевых клеток (некоторые новообразования характеризуются высокой генетической нестабильностью, тогда как существуют формы РМЖ, характеризующиеся нормальным кариотипом);
- г) различия в генах, определяющих предрасположенность к возникновению РМЖ.

С высокой гетерогенностью РМЖ связаны основные трудности на пути получения общих результатов с помощью применения прогностических маркеров и то, что проблема поиска новых маркеров остается актуальной.

В данном обзоре мы разберем вопросы использования белка УВ-1 в качестве биологического маркера, про-

гнозирующего агрессивность течения этой болезни, а также лекарственную устойчивость опухоли. Маркерам РМЖ посвящены многочисленные обзорные статьи [3—5]. Мы лишь кратко остановимся на некоторых проблемах биологических маркеров (БМ).

БМ делят на прогностические маркеры течения заболевания и прогностические маркеры ответа опухоли на лечение [4]. Прогностические маркеры течения заболевания — показатели, которые коррелируют с общей и безрецидивной выживаемостью больных РМЖ, т. е. позволяют судить о прогнозе течения заболевания и выявлять группы риска, требующие дополнительного лечения или более тщательного наблюдения, среди больных РМЖ ранних стадий, не подлежащих адъювантной терапии по клиническим и лабораторным показаниям [3, 4, 6]. Прогностические маркеры ответа опухоли на лечение — показатели, выраженность которых коррелирует с ответом больных на лечение независимо от прогноза. Они используются для оценки чувствительности больных к определенным видам терапии и /или индивидуализации схем лечения [3; 4; 6].

В области поиска новых БМ злокачественных новообразований в последние десятилетия наблюдается значительный прогресс. Это связано с достижениями в исследованиях молекулярных механизмов канцерогенеза и опухолевой прогрессии, с получением новых специфических антител (АТ), позволяющих выявлять маркерные белки, с внедрением в исследовательскую практику новейших технологий, обладающих высокой разрешающей способностью, позволяющих обследовать большие группы пациентов и изучать большие группы генов и белков. К таким технологиям прежде всего относятся методики, использующие микрочипы различных типов [7; 8], а также другие методы (дифференциальный дисплей) [9], различные подходы протеомики (т. е. исследования белков [10]) и др. Однако, несмотря на интенсивные исследования, проводимые с использованием новых технологий, иммуногистохимические методики не только сохраняют свое значение, но и продолжают совершенствоваться и применяться для прогнозирования течения раковых заболеваний [5].

Выявление БМ с помощью иммуногистохимического исследования препаратов РМЖ

Имуногистохимические исследования заключаются в окраске гистологических препаратов АТ, специфически узнающими тот или иной белок клетки, и в микроскопическом изучении препаратов. Хотя количество клеток, которые может проанализировать исследователь, используя микроскоп, ограничено, этот метод обладает своими преимуществами (по сравнению с методиками микрочипов). К таковым относятся прежде всего возможность понять, в каких клетках экспрессирован исследуемый белок, как часто он экспрессируется, в каком компартменте клетки локализован, а также возможность исследования и сравнения одновременно нескольких маркеров (применение нескольких разных антител для окраски препаратов).

Белки, которые в настоящее время широко используются в качестве БМ РМЖ, — рецепторы эстрогенов и прогестерона, рецепторная тирозинкиназа Her-2/Neu,

белок p53, маркеры размножающихся клеток (такие, как Ki-67, циклин D1, PCNA) [3; 5; 11; 12]. Значимость каждого из этих маркеров была обоснована результатами серии исследований культивируемых клеток РМЖ и анализами опухолей, взятых от больных. Прогресс, связанный с методическими достижениями молекулярной биологии, прежде всего с анализом геномов человека и мыши и с клонированием генов, позволил значительно расширить число БМ различных новообразований, в том числе РМЖ, выявляемых с помощью иммуногистохимических методик. Однако, несмотря на многочисленные работы, посвященные исследованиям маркеров РМЖ, почти нет новых маркерных белков, выявляемых иммуногистохимическими методами, которые вошли бы в клиническую практику [13; 14].

Методы, использующие микрочипы, и их роль в поиске молекулярных прогностических маркеров эволюции РМЖ

Одно из активно разрабатываемых направлений с применением технологии микрочипов — исследование транскрипционных профилей (наборов вырабатываемых в клетке мРНК) злокачественных новообразований. На примере этого подхода мы кратко остановимся на успехах, достигнутых в разбираемой области с помощью этих технологий.

Хотя все клетки организма обладают одной и той же геномной ДНК, в разных клетках экспрессируются различные гены, производящие различные наборы мРНК в соответствии с тканевой принадлежностью клеток, со степенью их дифференцировки, с активностью пролиферации популяции и др. Технология микрочипов позволяет одновременно отслеживать экспрессию тысяч генов, создавая «молекулярный портрет» (или «молекулярный автограф») клеточной популяции. Применение экспрессионных микрочипов позволило разделить РМЖ на 5 молекулярных подгрупп [15]. Сюда входят опухоли, представленные 1) клетками базального/миоэпителиального типа (basal-like); 2) клетками долькового и протокового эпителия, типы А и В (luminal A, luminal B); 3) клетками, экспрессирующими рецептор HER-2 (HER-2+); 4) опухолями, чей «молекулярный автограф» сходен с нормой (normal-like), и 5) неклассифицируемыми образцами (unclassified). Такое разделение оказалось очень полезным и было подтверждено в ряде последовавших работ.

Однако немало вопросов пока остается без ответа. Неясно, имеют ли отношение выделяемые подтипы РМЖ к тем клеткам, из которых произошла опухоль; остаются неклассифицированными 10—15% новообразований (по некоторым данным, 6—36%); неясно, насколько гомогенна каждая подгруппа, и пр. [2; 4]. Этот подход пока не вошел в широкую клиническую практику и остается предметом изучения и обсуждения [16].

Исследования «молекулярного портрета» различных типов РМЖ интенсивно проводились в последние годы. «Амстердамская» группа исследователей нашла, что набор, включающий мРНК 70 различных генов, является фактором прогноза раннего появления отдаленных метастазов [17; 18]. Часть из этих генов имеет отношение к регуляции пролиферации, продвижению клеток по клеточному циклу, к экспрессии рецепторов гормонов и

др., однако физиологическая роль многих генов данной группы остается неясной.

Дальнейшие исследования также показали, что факторами прогноза РМЖ являются большие группы генов [19]. Таким образом, важно, очевидно, попытаться уменьшить число генов-предикторов, прежде всего путем поиска маркеров, роль которых заключается в регуляции активности многих белков. В последнее время появились работы такого типа. Так, в недавно опубликованной работе А. Tutt и соавт. начальный список из 197 генов, составленный на основании нескольких работ, с помощью математического анализа был уменьшен сначала до 37, а затем до 14 генов [20]. Из этих 14 генов 9 вовлечены в пролиферацию клеток и 10 связаны с сигнальным путем TP53 [20; 21]. Было показано, что данный «портрет», или «автограф», из 14 генов позволяет с высокой вероятностью прогнозировать появление отдаленных метастазов РМЖ [20].

Наши данные свидетельствуют в пользу того, что круг маркеров РМЖ, предикторов метастазирования опухолей, может состоять и из отдельных белков. К таким белкам принадлежит многофункциональный белок YB-1.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЛКА YB-1

Белок YB-1 клеток млекопитающих является членом семейства белков, обладающих эволюционно консервативным доменом холодного шока и связывающихся с нуклеиновыми кислотами (ДНК/РНК). Белки этого семейства имеются у всех живых организмов, кроме *Sacharomyces cerevisiae*. Связываясь с ДНК в ядре клетки, YB-1 выполняет функции фактора транскрипции и осуществляет позитивную и негативную модуляцию транскрипции широкого ряда генов (см. рисунок), а также модификацию хроматина. В ряде работ продемонстрирована способность YB-1 усиливать или подавлять транскрипцию различных генов не только самостоятельно, но и через взаимодействие с другими транскрипционными факторами, например с YY-1, AP-2, NF-kB/RelA, DbpA, NF-Y, p53, Snail1 [22; 23].

YB-1 находится в цитоплазме клеток в комплексе с различными мРНК и функционирует там как регулятор трансляции, но может участвовать также в сплайсинге мРНК (см. рисунок) [24; 25]. Находясь в цитоплазме, YB-1,



Рисунок. Функциональная активность белка YB-1 в клетке в зависимости от внутриклеточной локализации (схема).

связанный с мРНК, входит в состав рибонуклеопротеиновых частиц. Его участие в регуляции трансляции зависит от его концентрации в клетке: показано, что низкая концентрация YB-1 стимулирует, а высокая подавляет трансляцию [26].

Используя свои различные активности, YB-1 регулирует синтез многих клеточных белков, например белков клеточной защиты, определяющих лекарственную устойчивость опухолей (ABCВ1, он же Р-гликопротеин); MVP/LRP [27; 28] — белков, участвующих в процессах клеточной пролиферации (циклины А и В1); ДНК-полимеразы альфа [29; 30], рецепторов факторов роста (EGFR, HER2) [31; 32], элементов внеклеточного матрикса MMP-13 и коллагена [33; 34] и др., таких, как, ростовой фактор (цитокин) CCL5 (RANTES), продуцируемый Т-лимфоцитами и макрофагами при воспалении почек [35], или транспортер серотонина в клетках головного мозга [36].

Эти данные свидетельствуют о том, что YB-1 участвует в регуляции многих жизненно важных процессов клеток различных типов дифференцировки и является хорошим кандидатом для исследования в качестве прогностического маркера течения различных опухолей.

ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКА YB-1 В ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Было показано, что YB-1 гиперэкспрессирован в опухолевых клетках, тогда как в нормальных тканях молочной железы (МЖ) его экспрессия не выявлялась [37—39]. В этих тщательно выполненных исследованиях степень экспрессии YB-1 оценивалась визуально на срезах опухолей, окрашенных АТ к YB-1. Однако молекулярные методики, обладающие более высокой разрешающей способностью, например полимеразная цепная реакция, совмещенная с обратной транскрипцией (ОТ—ПЦР), и ОТ—ПЦР в реальном времени, позволяющая выявить некоторую степень экспрессии мРНК YB-1 и в нормальных тканях МЖ [40; 41]. Тем не менее количество мРНК YB-1 в опухолях было неизменно выше, чем в нормальных тканях [40; 41]. Экспрессия YB-1 в нормальных тканях МЖ может быть связана с тем, что YB-1 экспрессируют не собственно клетки МЖ, а другие компоненты ткани. Так, мы наблюдали, что в нормальных тканях АТ к YB-1 окрашивали сосуды, клетки крови и выстилающий эпителий протоков МЖ. В опухолях наблюдалась более интенсивная окраска железистого эпителия и окраска клеток опухоли [41]. Необходимо подчеркнуть, что экспрессия YB-1 на уровне как мРНК, так и белка значительно различалась у разных больных. Таким образом, повышенная экспрессия YB-1 (белка и мРНК) характерна для РМЖ, и определение различной степени экспрессии этого белка позволяет разделить больных на группы, которые можно сравнивать между собой.

Как показывает окраска срезов нелеченных РМЖ (опухолей, взятых во время операции) АТ к YB-1, белок обнаруживается как в цитоплазме, так и в ядрах опухолевых клеток. При этом YB-1 выявляется не во всех опухолях. Например, его не удалось выявить в 11 из 55 опухолей [38], в другой работе — в 26% исследованных опухолей (n = 27) [42], еще в одной — в 11 из 99 случаев [43], в наших исследованиях — в 11 из 41 (26,8%) [44].

Окраска цитоплазмы АТ к YB-1 выявляется в 70—75% опухолей [38; 42], тогда как ядерная локализация обнаруживается гораздо реже — в 11—13% опухолей [38; 42]. Количество клеток с YB-1 в ядре значительно различается от опухоли к опухоли. Таким образом, очевидно, что по характеру окраски срезов нелеченных опухолей АТ к YB-1 эти новообразования можно разделить на несколько разных групп и провести сопоставление с дальнейшим течением заболевания и чувствительностью больных к терапии.

При опухолях других локализаций также наблюдается повышенная экспрессия YB-1. Частота выявления клеток с ядерной локализацией YB-1 при РМЖ ниже, чем при других новообразованиях, например при немелкоклеточном раке легкого (45%) [45], остеосаркомах (46%) [46] или синовиальных саркомах (более 30%) [47].

БЕЛОК YB-1: СОПОСТАВЛЕНИЕ С КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ И ТЕЧЕНИЕМ РМЖ

Белок YB-1 и множественная лекарственная устойчивость опухолевых клеток

В первой же работе, посвященной исследованию YB-1 при РМЖ, группой немецких ученых было обнаружено, что в 9 из 27 исследованных случаев РМЖ экспрессия YB-1 выявляется в ядрах клеток и YB-1 располагается в ядрах клеток, в которых сильно экспрессирован белок множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) Р-гликопротеин (ABCB1 или Pgp) [37]. В образцах, характеризовавшихся высоким уровнем экспрессии YB-1 в цитоплазме, ABCB1 выявлен не был. Таким образом, обнаружена значительная позитивная корреляция между ядерной локализацией YB-1 и повышенным уровнем экспрессии ABCB1, который определяет резистентность опухолевых клеток к химиотерапии [37]. В последующих работах корреляции между ядерной локализацией YB-1 и/или повышенной экспрессией этого белка в РМЖ и экспрессией ABCB1 (Pgp) были подтверждены [38; 39; 42]. Однако оказалось, что случаев обнаружения в ядрах клеток YB-1 в некоторых выборках было немного, поэтому не всегда можно было достоверно оценить искомые корреляции. Показано, что экспрессия ABCB1 коррелирует не только с ядерной локализацией YB-1, но и с повышенным содержанием белка YB-1 в опухоли [38]. Больные РМЖ с повышенной экспрессией YB-1 и ABCB1 (Pgp) были резистентны к химиотерапии [38; 42; 43]. В то же время в одном исследовании не выявлена значимость ядерной локализации YB-1 в сочетании с экспрессией Pgp в качестве прогностического маркера ответа РМЖ на лечение [39]. Тем не менее авторы, активно исследующие YB-1 при различных видах злокачественных новообразований [45—47], считают, что ядерная экспрессия YB-1 может служить предиктором чувствительности больных к лечению препаратами разных групп, и предложили рассматривать YB-1 как «глобальный» маркер МЛУ опухолей [48—51]. Таким образом, становится ясно, что необходимы дальнейшие исследования по определению роли YB-1 как прогностического маркера ответа РМЖ и других опухолей на лечение.

Клинические исследования по оценке роли локализации YB-1 в опухолевых клетках в развитии МЛУ основаны на экспериментальном изучении участия YB-1 в

регуляции экспрессии генов, кодирующих белки МЛУ. Белок YB-1 активируется стрессовыми воздействиями, включая ультрафиолетовое облучение, противораковые препараты, гипертермию, вирусную инфекцию [52; 53]. Часто при этих воздействиях наблюдается транслокация белка из цитоплазмы, где он ассоциирован с мРНК, в ядро, где этот белок играет роль фактора транскрипции. Промоторная область гена *MDR1* содержит инвертированный бокс ССААТ, с которым YB-1 может взаимодействовать. Было показано, что конструкция, содержащая промотор *MDR1*, активируется YB-1 [52; 53]. Например, регулируемая гиперэкспрессия YB-1, встроенного в плазмиду, в культивируемых клетках диплоидного эпителия МЖ приводила к появлению белка YB-1 в ядрах, тогда как в контроле YB-1 определялся только в цитоплазме [37]. Гиперэкспрессия *MDR1* в этих клетках сопровождалась повышением экспрессии гена/белка *MDR1/Pgp* и возникновением лекарственной устойчивости к доксорубицину и эпирубицину.

Эти и некоторые другие факты дали основания полагать, что перемещение YB-1 в ядра клеток приводит к активации транскрипции *MDR1/Pgp* и некоторых других транспортеров семейства ABC [48]. К транспортерам семейства ABC, транскрипция которых в опухолях разного гистогенеза может регулироваться с участием YB-1, принадлежат *MRP1* (ABCC1) и *MRP2* (ABCC2) [53; 54]. В числе генов, кодирующих белки клеточной защиты, транскрипция которых может регулироваться YB-1, входят и другие — *LRP* [28], топоизомераза II alpha [47]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу того, что YB-1 может быть маркером МЛУ, обусловленной различными молекулярными механизмами.

Белок YB-1 и агрессивность течения РМЖ: метастазирование

Работы, выполненные в последние годы, показали, что статус YB-1 в опухоли может коррелировать не только с МЛУ, но с и другими параметрами, характеризующими прогрессию опухоли. Результаты двух исследований с участием больных РМЖ свидетельствуют о корреляции высокого содержания белка YB-1, оцененного по интенсивности окраски гистологических препаратов АТ к YB-1, с более агрессивным течением РМЖ [38; 43]. Было показано, что у больных, не получавших адъювантную терапию, рецидивы опухоли чаще наблюдались у пациенток, в тканях опухолей которых было повышено количество YB-1 [38; 43]. В одной из этих работ была найдена корреляция между повышенным содержанием YB-1 и метастазами в регионарные лимфатические узлы [43]. Этого не наблюдала другая группа исследователей [38]. По данным еще одной группы, локализация YB-1 в ядрах клеток не свидетельствовала о более частом рецидивировании РМЖ [39].

Сходные противоречия можно обнаружить и в результатах исследований по оценке прогностического значения YB-1 при других новообразованиях. Так, исследование с участием больных немелкоклеточным раком легкого показало, что ядерная локализация YB-1 может коррелировать с более частым метастазированием опухоли в регионарные лимфатические узлы [45]. Однако в другой работе при исследовании той же формы рака та-

кой корреляции не обнаружено [55]. Несмотря на иногда противоречивые данные, обобщение результатов исследований разных новообразований показывает, что YB-1 может рассматриваться как прогностический маркер течения разных опухолей [50]. Для понимания причин, определяющих противоречия получаемых данных, несомненно, необходимы дальнейший анализ статуса YB-1 в опухолях и усовершенствование методов исследования.

С целью усовершенствования методик, используемых при изучении прогностической значимости YB-1 при РМЖ, мы исследовали как внутриклеточную локализацию YB-1, так и относительное количество мРНК YB-1 в опухолях МЖ [41; 44]. Оказалось, что наличие в ткани РМЖ клеток, в которых YB-1 локализован в ядре, является неблагоприятным прогностическим признаком, коррелирующим с более крупными размерами опухоли (5 см и более). Высокое содержание мРНК YB-1 в опухолях МЖ коррелировало с метастазированием новообразований малых размеров (T1—T2). Таким образом, большие РМЖ с высоким содержанием мРНК YB-1 в опухолевой ткани могут быть отнесены к группе риска раннего метастазирования опухолей. Результаты, полученные нами, свидетельствовали, что сочетанное определение внутриклеточной локализации YB-1 и количества мРНК YB-1 может обеспечить более надежный прогноз течения РМЖ.

Наши результаты позволяют утверждать, что YB-1 может иметь отношение к метастазированию РМЖ в отдаленные органы. В настоящее время получены экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что YB-1 вовлечен в сложный процесс метастазирования опухолевых клеток [56—65]. YB-1 влияет на процессы инвазии и метастазирования путем участия на разных этапах, при этом используются разные активности YB-1 — транскрипционная активность, влияние на сплайсинг мРНК и др. Очевидно, разные варианты клеток с разными типами измененной активности YB-1 могут обладать повышенным метастатическим потенциалом. YB-1 может способствовать опухолевой прогрессии, т. е. накоплению измененных вариантов малигнизированных клеток: обнаружено, что YB-1 индуцирует нестабильность генома, вызывая нарушения митоза и амплификацию центросом [66].

Для влияния YB-1 на процесс метастазирования могут иметь значение взаимоотношения YB-1 и другого фактора транскрипции — Twist. Данные, полученные в последние годы, показывают, что фактор транскрипции Twist вовлечен в процесс метастазирования опухолевых клеток. Twist способствует диссеминации опухолевых клеток, индуцируя их эпителиомезенхимальный переход (EMT) [67]. Недавно появились сообщения группы исследователей, результаты которых свидетельствуют о том, что Twist регулирует YB-1 и, возможно, в каких-то ситуациях именно через YB-1 влияет на размножение клеток [68]. Кроме того, p53, взаимодействуя с Twist, может подавлять активность YB-1 и его влияние на пролиферацию клеток [69].

Совсем недавно появились данные, свидетельствующие в пользу того, что YB-1 регулирует трансляцию не одного, а целого комплекса факторов транскрипции (включая Snail1, Twist, Zeb2, и др.), которые участву-

ют в процессе метастазирования и рецидивирования РМЖ [23]. Выдвинута гипотеза, согласно которой YB-1 координирует совместную работу группы факторов, индукторов EMT [23]. Это первые данные, которые нуждаются в подтверждении и расширении. Тем не менее они свидетельствуют о том, что YB-1 участвует в ключевых процессах передачи сигналов на размножение и метастатическую активность опухолевых клеток.

Белок YB-1 и агрессивность течения РМЖ: пролиферация опухолевых клеток

Имеются данные о том, что YB-1 регулирует ряд генов и белков, участвующих в контроле размножения клеток. Повышенная экспрессия белка YB-1 коррелирует с экспрессией ДНК-топоизомеразы II и ядерного антигена пролиферирующих клеток (proliferating cell nuclear antigen — PCNA) при опухолях легкого, раке толстой кишки [69; 70]. Другие исследователи связывали повышенную экспрессию PCNA и повышенную пролиферативную активность клеток синовиальных сарком с ядерной локализацией YB-1 [47]. Перемещение YB-1 в ядра культивируемых клеток HeLa активировало транскрипцию генов, кодирующих циклины A и B1 [29]. Очевидно, YB-1 регулирует также активность многих белков, имеющих отношение к пролиферации клеток, на уровне трансляции [25]. Некоторые авторы рассматривают YB-1 как один из центральных регуляторов клеточного размножения [67]. Существует точка зрения, согласно которой под влиянием YB-1 при EMT тормозится пролиферация клеток [23].

Нужно подчеркнуть, что активность YB-1 регулируется киназой Akt — важнейшим компонентом сигнального пути, контролируемого фосфоинозитол-3-киназой (PI3K) [18].

Перемещение YB-1 из цитоплазмы в ядра клеток происходит в определенной стадии клеточного цикла [25]. Таким образом, YB-1 вовлечен в контроль размножения клеток, однако эта его функция нуждается в дальнейших исследованиях.

Белок YB-1 и основные маркеры РМЖ

Влияние YB-1 на такие признаки опухолевых клеток, как их размножение и метастазирование, заставляет предполагать, что с активностью YB-1 может быть связана экспрессия некоторых маркеров РМЖ, исследование которых уже вошло в клиническую практику. Действительно, результаты нескольких исследований подтверждают это предположение. Было показано, что обнаружение в опухолях МЖ клеток, в которых YB-1 локализован в ядре, положительно коррелирует с экспрессией HER-2 [32]. Хотя другие исследователи не выявили корреляцию между YB-1 и HER-2 [38], она, очевидно, существует, поскольку подтверждена еще одной группой авторов на большом материале [71]. На клеточных культурах было показано, что мутации в гене *YB-1*, препятствующие связыванию этого белка с ДНК, приводили к подавлению синтеза HER-2 и торможению размножения клеток [72; 73]. Можно полагать, что YB-1 участвует в регуляции транскрипции HER-2, а также в передаче сигнала, возникающего в результате активации HER-2.

При сравнении экспрессии YB-1 с экспрессией рецепторов стероидных гормонов опухолей в одном из исследо-

ваний была найдена обратная корреляция между степенью иммуногистохимической окраски срезов опухолей АТ к YB-1 и экспрессией рецепторов прогестерона [38]. Другая группа ученых обнаружила статистически значимую корреляцию между ядерной локализацией YB-1 и экспрессией рецепторов прогестерона [39]. Авторы выдвинули предположение, что локализация YB-1 в ядрах клеток опухоли способствует усилению экспрессии гена, кодирующего рецептор прогестерона [39]. В самое последнее время в той же лаборатории выполнена работа, показывающая, что локализация YB-1 в ядрах клеток обратно коррелирует с экспрессией рецептора эстрогена альфа (ER alpha). Подавление YB-1 с помощью siRNA угнетало экспрессию ER alpha в ER alpha-положительных клетках [32]. Таким образом, нередко статус YB-1 в тканях опухолей МЖ коррелирует с экспрессией широко исследуемых БМ РМЖ. Противоречия в результатах разных работ могут быть объяснены разными причинами, в первую очередь высокой гетерогенностью РМЖ. Несомненно, необходимо дальнейшее изучение связи экспрессии и внутриклеточной локализации YB-1 и основных маркеров РМЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования, выполненные в последние годы, показали, что прогностическими маркерами течения РМЖ и его ответа на лечение являются достаточно большие группы генов. С целью упрощения тестов, позволяющих прогнозировать характер течения РМЖ, важно попытаться уменьшить число генов-предикторов, прежде всего путем поиска маркеров, роль которых заключается в регуляции активности многих белков. Наши данные и результаты других исследований свидетельствуют в пользу того, что маркерами РМЖ, прогностическими маркерами метастазирования опухолей и лекарственной устойчивости новообразований могут быть и отдельные белки. К таким белкам принадлежит многофункциональный белок YB-1.

Доводами в пользу этого является следующее:

- YB-1 регулирует транскрипцию и трансляцию широкого ряда генов и белков, может участвовать также в сплайсинге мРНК, т. е. может влиять на функции различных белков клетки, контролируемых разными путями сигнальной трансдукции;
- YB-1 принимает участие в регуляции многофакторной МЛУ;
- YB-1 участвует в контроле пролиферации опухолевых клеток;
- YB-1 участвует в контроле метастазирования опухолевых клеток.

В целях использования YB-1 в качестве белка — предиктора характера течения РМЖ нами предложен комплексный тест, который позволяет оценивать разные активности YB-1. В настоящее время проводится апробация этого теста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина. — 2008. — Т. 19, № 2. — С. 52—90.
2. Bertucci F., Birnbaum D. Reasons for breast cancer heterogeneity // J. Biol. — 2008. — Vol. 7, N 2. — P. 6.

3. Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы // Практ. онкол. — 2002. — Т. 3, № 1 — P. 38—44.
4. Lønning P. E. Breast cancer prognostication and prediction: are we making progress? // Ann. Oncol. — 2007. — Vol. 8. — P. 3—7.
5. Predictive markers in breast cancer — the present / Payne S. J., Bowen R. L., Jones J. L., Wells C. A. // Histopathology. — 2008. — Vol. 1. — P. 82—90.
6. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (remark) / McShane L. M., Altman D. G., Sauerbrei W., Taube S. E., Gion M., Clark G. M. // Exp. Oncol. — 2006. — Vol. 28. — P. 99—105.
7. Brown P. O., Botstein D. Exploring the new world of the genome with DNA microarrays // Nat. Genet. — 1999. — Vol. 21. — P. 33—37.
8. Биочипы для медицинской диагностики / Четчин В. Р., Прокопенко Д. В., Макаров А. А., Заседаев А. С. // Рос. нанотехнол. — 2006. — Т. 1, № 1—2. — С. 13—27.
9. Liang P., Pardee A. B. Differential display of eukaryotic messenger RNA by means of the polymerase chain reaction // Science. — 1992. — Vol. 257. — P. 967—971.
10. Geisow M. J. Proteomics: one small step for a digital computer, one giant leap for humankind // Nat. Biotechnol. — 1998. — Vol. 16. — P. 206.
11. Ince T. A., Weinberg R. A. Functional genomics and the breast cancer problem // Cancer Cell. — 2002. — Vol. 1. — P. 15—17.
12. Common markers of proliferation / Whitfield M. L., George L. K., Grant G. D., Perou C. M. // Nat. Rev. Cancer. — 2006. — Vol. 2. — P. 99—106.
13. Natkunam Y., Mason D. Y. Prognostic immunohistologic markers in human tumors: why are so few used in clinical practice? // Lab. Invest. — 2006. — Vol. 86. — P. 742—747.
14. Chin L., Gray J. W. Translating insights from the cancer genome into clinical practice // Nature. — 2008. — Vol. 452, N 7187. — P. 553—563.
15. Molecular portraits of human breast tumours / Perou C. M., Sorlie T., Eisen M. B., van de Rijn M., Jeffrey S. S., Rees C. A., Pollack J. R., Ross D. T., Johnsen H., Akslen L. A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S. X., Lonning P. E., Borresen-Dale A. L., Brown P. O., Botstein D. // Nature. — 2000. — Vol. 406. — P. 747—752.
16. Sotiriou C., Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360, N 8. — P. 790—800.
17. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer / Van't Veer L. J., Dai H., van de Vijver M. J., He Y. D., Hart A. A., Mao M., Peterse H. L., van der Kooy K., Marton M. J., Witteveen A. T., Schreiber G. J., Kerkhoven R. M., Roberts C., Linsley P. S., Bernards R., Friend S. H. // Nature. — 2002. — Vol. 415, N 6871. — P. 530—536.
18. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer / Van de Vijver M. J., He Y. D., van't Veer L. J., Dai H., Hart A. A., Voskuil D. W., Schreiber G. J., Peterse J. L., Roberts C., Marton M. J., Parrish M., Atsma D., Witteveen A., Glas A., Delahaye L., van der Velde T., Bartelink H., Rodenhuis S., Rutgers E. T., Friend S. H., Bernards R. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347, N 25. — P. 1999—2009.
19. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer / Rakha E. A., El-Sayed M. E., Reis-Filho J. S., Ellis I. O. Histopathology. — 2008. — Vol. 52. — P. 67—81.
20. Risk estimation of distant metastasis in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer patients using an RT-PCR based prognostic expression signature / Tutt A., Wang A., Rowland C., Gillett C., Lau K., Chew K., Dai H., Kwok S., Ryder K., Shu H., Springall R., Cane P., McCallie B., Kam-Morgan L., Anderson S., Buerger H., Gray J., Bennington J., Esserman L., Hastie T., Broder S., Sninsky J., Brandt B., Waldman F. // BMC Cancer. — 2008. — Vol. 8. — P. 339.
21. Bertucci F., Birnbaum D. Distant metastasis: not out of reach any more // J. Biol. — 2009. — Vol. 8, N 3. — P. 28.
22. Скабкин М. А., Скабкина О. В., Овчинников Л. П. Мультифункциональные белки с доменом холододового шока в регуляции экспрессии генов // Успехи биол. хим. — 2004. — Т. 44. — С. 3—51.
23. Translational activation of snail1 and other developmentally regulated transcription factors by YB-1 promotes an epithelial-mesenchymal transition / Evdokimova V., Tognon C., Ng T., Ruzanov P., Melnyk N., Fink D., Sorokin A., Ovchinnikov L. P., Davicioni E., Triche T. J., Sorensen P. H. // Cancer Cell. — 2009. — Vol. 15, N 5. — P. 402—415.
24. The leptotropic functions of the Y-box-binding protein, YB-1 / Kohno K., Izumi H., Uchiumi T., Ashizuka M., Kuwano M. // Bio Essays. — 2003. — Vol. 25. — P. 691—698.

25. Evdokimova V., Ovchinnikov L. P., Sorensen P. H. Y-box binding protein 1: providing a new angle on translational regulation // *Cell. Cycle*. — 2006. — Vol. 11. — P. 1143—1147.
26. Evdokimova V. M., Ovchinnikov L. P. Translational regulation by Y-box transcription factor: involvement of the major mRNA-associated protein, p50 // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 1999. — Vol. 31, N 1. — P. 139—149.
27. Direct involvement of the Y-box binding protein YB-1 in genotoxic stress-induced activation of the human multidrug resistance 1 gene / Ohga T., Uchiyumi T., Makino Y., Koike K., Wada M., Kuwano M., Kohno K. // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273, N 11. — P. 5997—6000.
28. YB-1 facilitates basal and 5-fluorouracil-inducible expression of the human major vault protein (MVP) gene / Stein U., Bergmann S., Scheffer G. L., Scheper R. J., Royer H. D., Schlag P. M., Walther W. // *Oncogene*. — 2005. — Vol. 24, N 22. — P. 3606—3618.
29. YB-1 as a cell cycle-regulated transcription factor facilitating cyclin A and cyclin B1 gene expression / Jurchott K., Bergmann S., Stein U., Walther W., Janz M., Manni I., Piaggio G., Fietze E., Dietel M., Royer H. D. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, N 30. — P. 27 988—27 996.
30. Transcription factor YB-1 mediates DNA polymerase alpha gene expression // En-Nia A., Yilmaz E., Klinge U., Lovett D. H., Stefanidis I., Mertens P. R. // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280, N 9. — P. 7702—7711.
31. Pidermal growth factor receptor (EGFR) is transcriptionally induced by the Y-box binding protein-1 (YB-1) and can be inhibited with Iressa in basal-like breast cancer, providing a potential target for therapy / Stratford A. L., Habibi G., Astanehe A., Jiang H., Hu K., Park E., Shaddeo A., Buys T. P., Lam W., Pugh T., Marra M., Nielsen T. O., Klinge U., Mertens P. R., Aparicio S., Dunn E. // *Breast Cancer Res.* — 2007. — Vol. 9, N 5. — P. 61.
32. Expression of HER2 and estrogen receptor alpha depends upon nuclear localization of Y-box binding protein-1 in human breast cancers / Fujii T., Kawahara A., Basaki Y., Hattori S., Nakashima K., Nakano K., Shirouzu K., Kohno K., Yanagawa T., Yamana H., Nishio K., Ono M., Kuwano M., Kage M. // *Cancer Res.* — 2008. — Vol. 68, N 5. — P. 1504—1512.
33. Samuel S., Beifuss K. K., Bernstein L. R. YB-1 binds to the MMP-13 promoter sequence and represses MMP-13 transactivation via the AP-1 site // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2007. — Vol. 1769, N 9—10. — P. 525—531.
34. Y-box-binding protein YB-1 mediates transcriptional repression of human alpha 2(I) collagen gene expression by interferon-gamma / Higashi K., Inagaki Y., Suzuki N., Mitsui S., Mauviel A., Kaneko H., Nakatsuka I. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, N 7. — P. 5156—5162.
35. Differential regulation of chemokine CCL5 expression in monocytes/macrophages and renal cells by Y-box protein-1 / Raffetser U., Rauen T., Djurdjaj S., Kretzler M., En-Nia A., Tacke F., Zimmermann H. W., Nelson P. J., Frye B. C., Floege J., Stefanidis I., Weber C., Mertens P. R. // *Kidney Int.* — 2009. — Vol. 75, N 2. — P. 185—196.
36. Differential regulation of the serotonin transporter gene by lithium is mediated by transcription factors, CCCTC binding protein and Y-box binding protein 1, through the polymorphic intron 2 variable number tandem repeat / Roberts J., Scott A. C., Howard M. R., Breen G., Bubb V. J., Klenova E., Quinn J. P. // *J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 27, N 11. — P. 2793—2801.
37. Nuclear localization and increased levels of transcription factor YB-1 in primary human breast cancers are associated with intrinsic MDRI gene expression / Bargou R. C., Jurchott K., Wagener C., Bergmann S., Metzner S., Bommert K., Mapara M. Y., Winzer K. J., Dietel M., Dorken B., Royer H. D. // *Nat. Med.* — 1997. — Vol. 3, N 4. — P. 447—450.
38. Y-box factor YB-1 predicts drug resistance and patient outcome in breast cancer independent of clinically relevant tumor biologic factors HER2, uPA and PAI-1 / Janz M., Harbeck N., Dettmar P., Berger U., Schmidt A., Jurchott K., Schmitt M., Royer H. D. // *Int. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 97, N 3. — P. 278—282.
39. Nuclear expression of YB-1 protein correlates with P-glycoprotein expression in human breast carcinoma / Saji H., Toi M., Saji S., Koike M., Kohno K., Kuwano M. // *Cancer Lett.* — 2003. — Vol. 190, N 2. — P. 191—197.
40. Overexpression of DNA-binding protein B gene product in breast cancer as detected by in vitro-generated combinatorial human immunoglobulin libraries / Rubinstein D. B., Stortchevoi A., Boosalis M., Ashfaq R., Guillaume T. // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62, N 17. — P. 4985—4991.
41. Исследование роли белка YB-1 в лекарственной устойчивости опухолей молочной железы / Вайман А. В., Генс Г. П., Стромская Т. П., Рыбалкина Е. Ю., Сорокин А. А., Гурьянов С. Г., Овчинников Л. П., Ставровская А. А. // *Молекул. мед.* — 2007. — № 1. — С. 31—37.
42. Increased nuclear localization of transcription factor Y-box binding protein 1 accompanied by up-regulation of P-glycoprotein in breast cancer pretreated with paclitaxel / Fujita T., Ito K., Izumi H., Kimura M., Sano M., Nakagomi H., Maeno K., Hama Y., Shingu K., Tsuchiya S., Kohno K., Fujimori M. // *Clin. Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11. — P. 8837—8844.
43. Y-box binding protein, YB-1, as a marker of tumor aggressiveness and response to adjuvant chemotherapy in breast cancer / Huang J., Tan P. H., Li K. B., Matsumoto K., Tsujimoto M., Bay B. H. // *Int. J. Oncol.* — 2005. — Vol. 26, N 3. — P. 607—613.
44. Исследование белка YB-1 в опухолях молочной железы / Генс Г. П., Стромская Т. П., Калица О. В., Вайман А. В., Рыбалкина Е. Ю., Овчинников Л. П., Сорокин А. А., Коробкова Л. И., Астраханцев А. Ф., Муха С. Ф., Моисеева Н. И., Ставровская А. А. // *Клин. лаб. диагн.* — 2009. — Vol. 4. — P. 21—24.
45. Nuclear expression of the Y-box binding protein, YB-1, as a novel marker of disease progression in non-small cell lung cancer / Shibahara K., Sugio K., Osaki T., Uchiyumi T., Maehara Y., Kohno K., Yasumoto K., Sugimachi K., Kuwano M. // *Clin. Cancer Res.* — 2001. — Vol. 7. — P. 3151—3155.
46. Nuclear expression of YB-1 protein correlates with P-glycoprotein expression in human osteosarcoma / Oda Y., Sakamoto A., Shinohara N., Ohga T., Uchiyumi T., Kohno K., Tsuneyoshi M., Kuwano M., Iwamoto Y. // *Clin. Cancer Res.* — 1998. — Vol. 4, N 9. — P. 2273—2277.
47. Nuclear expression of Y-box binding protein-1 correlates with P-glycoprotein and topoisomerase II alpha expression and poor prognosis in synovial sarcoma / Oda Y., Ohishi Y., Saito T., Hinoshita E., Uchiyumi T., Kinukawa N., Iwamoto Y., Kohno K., Kuwano M., Tsuneyoshi M. // *J. Pathol.* — 2003. — Vol. 199. — P. 251—258.
48. The basic and clinical implications of ABC transporters, Y-box-binding protein-1 (YB-1) and angiogenesis-related factors in human malignancies / Kuwano M., Uchiyumi T., Hayakawa H., Ono M., Wada M., Izumi H., Kohno K. // *Cancer Sci.* — 2003. — Vol. 94, N 1. — P. 9—14.
49. The role of nuclear Y-box binding protein 1 as a global marker in drug resistance / Kuwano M., Oda Y., Izumi H., Yang S. J., Uchiyumi T., Iwamoto Y., Toi M., Fujii T., Yamana H., Kinoshita H., Kamura T., Tsuneyoshi M., Yasumoto K., Kohno K. // *Mol. Cancer Ther.* — 2004. — Vol. 3. — P. 1485—1492.
50. Matsumoto K., Bay B.-H. Significance of the Y-box proteins in human cancers // *J. Molec. Gen. Med.* — 2005. — Vol. 1, N 1. — P. 11—17.
51. Preclinical and clinical studies of novel breast cancer drugs targeting molecules involved in protein kinase C signaling, the putative metastasis-suppressor gene Cap43 and the Y-box binding protein-1 / Fujii T., Yokoyama G., Takahashi H., Toh U., Kage M., Ono M., Shirouzu K., Kuwano M. // *Curr. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 15, N 6. — P. 528—537.
52. Direct involvement of the Y-box binding protein YB-1 in genotoxic stress-induced activation of the human multidrug resistance 1 gene. / Ohga T., Uchiyumi T., Makino Y., Koike K., Wada M., Kuwano M., Kohno K. // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273. — P. 5997—6000.
53. Hyperthermia-induced nuclear translocation of transcription factor YB-1 leads to enhanced expression of multidrug resistance-related ABC transporters / Stein U., Jurchott K., Walther W., Bergmann S., Schlag P. M., Royer H. D. // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 28 562—28 569.
54. Constitutive rat multidrug-resistance protein 2 gene transcription is down-regulated by Y-box protein 1 / Geier A., Mertens P. R., Gerloff T., Dietrich C. G., En-Nia A., Kullak-Ublick G. A., Karpen S. J., Matern S., Gartung C. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — Vol. 309, N 3. — P. 612—618.
55. Nuclear YB-1 expression as a negative prognostic marker in non-small cell lung cancer / Gessner C., Woischwill C., Schumacher A., Liebers U., Kuhn H., Stiehl P., Jurchott K., Royer H. D., Witt C., Wolff G. // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 23. — P. 14—19.
56. Glomerular mesangial cell-specific transactivation of matrix metalloproteinase 2 transcription is mediated by YB-1 / Mertens P. R., Harendza S., Pollock A. S., Lovett D. H. // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272, N 36. — P. 22 905—22 912.
57. Cheng S., Alfonso-Jaume M. A., Mertens P. R. Tumour metastasis suppressor, nm23-beta, inhibits gelatinase A transcription by in-

interference with transactivator Y-box protein-1 (YB-1). // *Biochem. J.* — 2002. — Vol. 366. — Pt. 3. — P. 807—816.

58. Samuel S., Twizere J. C., Bernstein L. R. YB-1 represses AP1-dependent gene transactivation and interacts with an AP-1 DNA sequence // *Biochem. J.* — 2005. — Vol. 388, N 3. — P. 921—928.

59. Samuel S., Beifuss K. K., Bernstein L. R. YB-1 binds to the MMP-13 promoter sequence and represses MMP-13 transactivation via the AP-1 site // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2007. — Vol. 1769, N 9—10. — P. 525—531.

60. Gene profiling of cottontail rabbit papillomavirus-induced carcinomas identifies upregulated genes directly involved in stroma invasion as shown by small interfering RNA-mediated gene silencing / Huber E., Vlasny D., Jeckel S., Stubenrauch F., Iftner T. // *J. Virol.* — 2004. — Vol. 78, N 14. — P. 7478—7489.

61. Matsumoto K.-I., Abiko S., Ariga H. Transcription regulatory complex including YB-1 controls expression of mouse matrix metalloproteinase-2 gene in NIH3T3 cells // *Biol. Pharm. Bull.* — 2005. — Vol. 28, N 8. — P. 1500—1504.

62. The RNA binding protein YB-1 binds A/C-rich exon enhancers and stimulates splicing of the CD44 alternative exon v4 / Stickeler E., Fraser S. D., Honig A., Chen A. L., Berget S. M., Cooper T. A. // *EMBO J.* — 2001. — Vol. 20, N 14. — P. 3821—3830.

63. Expression of splicing factors in human ovarian cancer / Fischer D. C., Noack K., Runnebaum I. B., Watermann D. O., Kieback D. G., Stamm S., Stickeler E. // *Oncol. Rep.* — 2004. — Vol. 11, N 5. — P. 1085—1090.

64. Splicing factor Tra2-beta1 is specifically induced in breast cancer and regulates alternative splicing of the CD44 gene / Watermann D. O., Tang Y., Zur Hausen A., Jäger M., Stamm S., Stickeler E. // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66, N 9. — P. 4774—4780.

65. YB-1 provokes breast cancer through the induction of chromosomal instability that emerges from mitotic failure and centrosome amplification / Bergmann S., Royer-Pokora B., Fietze E., Jurchott K., Hildebrandt B., Trost D., Leenders F., Claude J. C., Theuring F., Bargou R., Dietel M., Royer H. D. // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65, N 10. — P. 4078—4087.

66. Yang J., Mani S. A., Weinberg R. A. Exploring a new twist on tumor metastasis // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66, N 9. — P. 4549—4552.

67. Twist promotes tumor cell growth through YB-1 expression / Shiota M., Izumi H., Onitsuka T., Miyamoto N., Kashiwagi E., Kidani A., Yokomizo A., Naito S., Kohno K. // *Cancer Res.* — 2008. — Vol. 68, N 1. — P. 98—105.

68. Twist and p53 reciprocally regulate target genes via direct interaction / Shiota M., Izumi H., Onitsuka T., Miyamoto N., Kashiwagi E., Kidani A., Hirano G., Takahashi M., Naito S., Kohno K. // *Oncogene.* — 2008 (E-pub ahead of print).

69. Expression of Y box-binding protein-1 correlates with DNA topoisomerase Ialpha and proliferating cell nuclear antigen expression in lung cancer / Gu C., Oyama T., Osaki T., Kohno K., Yasumoto K. // *Anticancer Res.* — 2001. — Vol. 21. — P. 2357—2362.

70. Enhanced coexpression of YB-1 and DNA topoisomerase II alpha genes in human colorectal carcinomas / Shibao K., Takano H., Nakayama Y., Okazaki K., Nagata N., Izumi H., Uchiumi T., Kuwano M., Kohno K., Itoh H. // *Int. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 83, N 6. — P. 732—737.

71. Redefining prognostic factors for breast cancer: YB-1 is a stronger predictor of relapse and disease-specific survival than estrogen receptor or HER-2 across all tumor subtypes / Habibi G., Leung S., Law J. H., Gellman K., Masoudi H., Turbin D., Pollak M., Nielsen T. O., Huntsman D., Dunn S. E. // *Breast Cancer Res.* — 2008. — Vol. 10, N 5. — P. 86.

72. Disruption of the Y-box binding protein-1 (YB-1) results in suppression of the epidermal growth factor receptor and Her-2 / Wu J., Lee C., Yokom D., Jiang H., Cheang M. C. U., Yorida E., Turbin D., Berquin I. M., Mertens P. R., Iftner T., Gilks B., Dunn S. E. // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66. — P. 4872—4879.

73. Akt phosphorylates the Y-box binding protein-1 at Ser102 located in the cold shock domain and affects the anchorage-independent growth of breast cancer cells / Sutherland B. W., Kucab J. E., Wu J., Lee C., Cheang M. C. U., Yorida E., Turbin D., Dedhar S., Nelson C. C., Pollack M., Grimes H. L., Miller K., Badve S., Huntsman D., Gilks B., Chen M., Palten C. J., Dunn S. E. // *Oncogene.* — 2005. — Vol. 24. — P. 4281—4292.

Поступила 01.10.2009

Helena Petrovna Gens¹, Alla Alexandrovna Stavrovskaya²

PROTEIN YB-1 AS A PROGNOSTIC MARKER IN BREAST CANCER

¹ MD, PhD, Deputy Professor, Chair of Oncology and Radiotherapy, Moscow Medical Dentistry University (20/1, Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation)

² MD, PhD, Professor, Tumor Cell Genetics Laboratory, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for correspondence: Stavrovskaya Alla Alexandrovna, Tumor Cell Genetics Laboratory, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: astavrovskaya@yahoo.com

Mammalian cell protein YB-1 may be found in both the nucleus and cytoplasm of tumor cells. It belongs to a family of DNA/RNA-binding proteins with a historically conservative cold shock domain. YB-1 binds to DNA in cell nuclei to regulate expression of many genes including multidrug resistance genes MDR1 and LRP and genes whose products are involved in cell proliferation and mobility control. In cell cytoplasm, the YB-1 regulates some processes influencing activity of many proteins. Owing to these characteristics YB-1 may be used as a prognostic marker for some tumors, in particular, breast cancer. This review analyzes the literature and authors' findings to conclude that tumor tissue YB-1 mRNA levels and localization (nuclear or cytoplasmic) may be predictors of distant metastasis and tumor response to chemotherapy.

Key words: breast cancer, markers, metastasis, drug resistance, protein YB-1.

Михаил Иванович Давыдов¹, Михаил Дмитриевич Тер-Ованесов²,
Юрий Владимирович Буйденко³, Борис Евсеевич Полоцкий⁴,
Вера Андреевна Горбунова⁵, Амир Гусейнович Абдуллаев⁶

ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ РЕАЛЬНАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ИЗМЕНИТЬ ПРОГНОЗ?

¹Академик РАН и РАМН, г. м. н., профессор, директор РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
(115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

²Д. м. н., старший научный сотрудник, хирургическое торакальное отделение НИИ клинической
онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение анестезиологии отдела анестезиологии и
реаниматологии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
(115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴Д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, хирургическое торакальное отделение НИИ
клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵Д. м. н., профессор, заведующий, отделение химиотерапии НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁶Аспирант, хирургическое торакальное отделение НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, хирургическое торакальное отделение, Абдуллаев Амир Гусейнович;
e-mail: agulsky@rambler.ru

Проведен анализ литературы по комбинированному лечению местнораспространенного и интраперитонеально диссеминированного рака желудка с применением методики гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапии, определены возможные показания и противопоказания. Представлена схема аппаратного комплекса для проведения гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапии с описанием методики, используемой в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Ключевые слова: рак желудка, интраперитонеальная диссеминация, гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия (ГИИХ).

Последние достижения в диагностике и хирургии рака желудка (РЖ), особенно выполнение операций с лимфодиссекцией зон регионарного метастазирования D2—3, позволили значительно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Однако анализ клинического материала показывает, что остается достаточно большая группа пациентов, у которых, несмотря на полное удаление первичной опухоли и зон регионарного метастазирования, даже в отсутствие широкого лимфогенного метастазирования отмечается ранний рецидив заболевания с быстрым фатальным исходом. В большинстве наблюдений основной причиной прогрессирования является внутрибрюшной рецидив с развитием канцеро-

матоза брюшины [1; 2]. Более 50% больных РЖ с выходом инфильтрации на серозную оболочку либо с вовлечением окружающих структур умирают в ближайшие 2 года после радикального хирургического лечения от интраперитонеального рецидива заболевания [3—5]. В то же время более чем у 50% впервые выявленных пациентов имеются интраперитонеально диссеминированные формы заболевания, не позволяющие провести радикальное хирургическое лечение. Причем при наличии опухолевых клеток в смывах с брюшины как единственного проявления диссеминации никто из пациентов не переживает трехлетнего срока наблюдения [6].

Эти данные о выживаемости, основанные на статистической оценке достаточно больших групп пациентов, радикально оперированных в специализированных клиниках, вызывают вопросы: что же определяет столь неблагоприятное течение заболевания у радикально опе-

рированных пациентов и как можно эффективно воздействовать на интраперитонеальный путь диссеминации опухоли.

Вначале остановимся на группе пациентов, у которых в период предоперационного клинического определения стадии заболевания не выявлена интраперитонеальная диссеминация опухоли. В этой группе обязательной является лапароскопия с выполнением смывов с брюшины. При получении смывов необходимо получение материала из наиболее информативных зон брюшной полости — брюшины, диафрагмы и дуоденального кармана, что определяется наличием здесь брюшиноассоциированной лимфоидной ткани. После получения смывов возможности диагностики интраперитонеальной диссеминации свободных опухолевых клеток определяются лишь разрастающейся способностью применяемых методов.

В настоящее время иммуногистохимический метод рассматривается как стандарт в диагностике интраперитонеальной распространенности РЖ [7]. Однако наибольшей достоверностью в плане диагностики интраперитонеальной диссеминации опухолевых клеток характеризуется метод полимеразной цепной реакции, совмещенной с обратной транскрипцией [8—11]. Данный метод не только характеризуется высокой специфичностью, но и позволяет количественно оценить степень диссеминации даже при минимальном количестве клеток [12].

Результаты цитологических исследований смывов с брюшины свидетельствуют, что при поражении субсерозного слоя желудочной стенки частота обнаружения опухолевых клеток составляет около 10% [13], тогда как при прорастании серозной оболочки она экспоненциально возрастает до 64%. Эта закономерность обусловлена тем, что инвазия серозной оболочки является самостоятельным неблагоприятным фактором прогноза [14].

По данным М. Исегучи и соавт. [15], в смывах с брюшины у больных с площадью поражения серозной оболочки менее 10 см² свободные раковые клетки обнаруживаются в 17,3% случаев, тогда как при поражении более 20 см² — в 68,5% случаев. Автор полагает, что в действительности при площади поражения серозной оболочки более 10 см² свободные раковые клетки в брюшной полости содержатся в большем количестве.

Наличие свободных опухолевых клеток является признаком распространенности заболевания и определяет паллиативный характер лечения, независимо от объема выполненного вмешательства. При этом наиболее часто свободные клетки обнаруживаются в брюшной полости при низко- и недифференцированных формах опухоли, особенно в сочетании с инфильтративным характером роста, а частота внутрибрюшного рецидива в этой группе пациентов составляет от 52,1 до 64,5%. Однако частота выявления свободных опухолевых клеток и связанная с этим частота интраперитонеального рецидива определяются не только глубиной опухолевой инвазии стенки желудка, но и лимфогенной распространенностью процесса, а также объемом выполненной лимфодиссекции. Согласно данным Т. Марутсука [12], после выполнения гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 частота выявления свободных опухолевых клеток в смывах с брюшины достоверно возрастает по сравнению с дорезекционным

уровнем до 14,3, 26,7 и 46,2% соответственно при РЖ с глубиной инвазии на уровне подслизистого слоя, мышечной оболочки и субсерозного слоя.

При проведении многофакторного анализа авторы показали, что в этих случаях определяющим является низкодифференцированный характер опухоли в сочетании с лимфогенными метастазами, причем именно вовлечение лимфоузлов (особенно забрюшинных лимфоузлов второго этапа метастазирования) было независимым отрицательным прогностическим фактором наличия свободных опухолевых клеток в жидкости лаважа. Эти данные косвенно подтверждают гипотезу, согласно которой лимфогенная распространенность в сочетании с онкологической необходимостью выполнения адекватного объема лимфодиссекции определяют увеличение вероятности интраперитонеального рецидива за счет эксфолиации опухолевых клеток из пересеченных лимфатических протоков [9; 16].

В отсутствие опухолевых клеток в смывах с брюшины 5-летняя выживаемость в группе пациентов T3—4 после выполнения радикальной операции составила, по данным М. Hiratsuka [1], 33,8%, тогда как при наличии опухолевых клеток — лишь 8,3%. Наличие свободных опухолевых клеток (Cy+), обнаруживаемых в смывах с брюшины, определяет диссеминированный характер заболевания, соответствующий IV стадии (Japanese Classification of Gastric Cancer — 2nd English Edition).

Основные положения относительно факторов, способствующих развитию интраперитонеального рецидива заболевания, сформулированы Р. Н. Sugarbaker в гипотезе «ловушки опухолевых клеток» («tumor cell entrapment»). Согласно этой гипотезе предрасполагающим механизмом интраперитонеального канцерогенеза является совокупность следующих факторов:

- 1) свободные интраперитонеальные опухолевые эмболы как результат прорастания серозной оболочки с эксфолиацией в свободную брюшную полость;
- 2) распространение опухолевых клеток из пересеченных во время лимфодиссекции лимфатических сосудов;
- 3) диссеминация опухолевых клеток в результате травмы во время мобилизации желудка;
- 4) захват опухолевых клеток в сгустки фибрина и сгустки крови («межуточный матрикс»), остающиеся после расширенных операций, особенно в зонах десерозированной поверхности;
- 5) стимулирование опухолевого роста за счет цитокинов и молекул межклеточного взаимодействия, участвующих в процессах репарации после расширенных вмешательств.

Другую, крайне неблагоприятную в прогностическом отношении группу представляют пациенты с опухолевыми отсевами на брюшине, выявленными в ходе предоперационной лапароскопии или лапаротомии. Даже при локализованном характере поражения брюшины с возможностью хирургического удаления всех отсевов «на глаз» операции носят сугубо паллиативный характер, и ни один из пациентов не переживает двухлетний период наблюдения [5]. В то же время при выполнении паллиативной операции с оставлением макроскопических отсевов на брюшине (резидуальная опухоль R2) ни один из пациентов не переживает 1 год [17].

В целом хирургическое лечение при интраперитонеальной диссеминации рака является крайне неэффективным, определяя среднюю продолжительность жизни больных РЖ, раком тонкой кишки, поджелудочной железы и толстой кишки не более 1,0, 1,0, 0,7 и 6,0 мес соответственно [18], что свидетельствует о нецелесообразности такого лечения. По данным проспективного рандомизированного исследования выживаемости больных РЖ с диссеминацией по брюшине и данным торакального отделения РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, медиана продолжительности жизни составляет около 3 мес, а средняя продолжительность жизни — около 6 мес [19—21].

Длительное время онкологи пытались проводить комбинированное лечение пациентов с интраперитонеальной диссеминацией. Для этого выполняли паллиативные циторедуктивные операции с последующей системной или интраперитонеальной химиотерапией (ХТ) [22; 23], интраперитонеальное введение гранул активированного угля, импрегнированного митомицином С [24], интра- и послеоперационное дистанционное облучение брюшной полости. Все приведенные методы характеризовались достаточной сложностью, определяющей их высокую стоимость, в сочетании с достаточно низкой эффективностью. В настоящее время проведение таких исследований рекомендуется лишь в рамках ограниченных научных протоколов.

Данные литературы свидетельствуют, что наиболее перспективным методом комбинированного лечения РЖ в плане профилактики и лечения интраперитонеальной диссеминации процесса является выполнение расширенных вмешательств с перитонэктомией в сочетании с гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапией (ГИИХ; HИPEC — hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion).

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ГИИХ

Основные концептуальные особенности ГИИХ — изменение пути и длительности введения химиопрепарата (ХП).

Основным определяющим моментом высокой эффективности интраперитонеального введения ХП является длительное нахождение препарата в полости брюшины. Данная особенность определяет наличие интегральной зависимости дозы от концентрации для некоторых высокомолекулярных препаратов, например цисплатина (CDDP) или митомицина С [25—27]. Интраперитонеальный путь введения обеспечивает длительную высокую концентрацию ХП в брюшной полости. Это обусловлено в первую очередь наличием перитонеально-плазматического барьера и высокой молекулярной массой используемых препаратов. Указанный физиологический барьер ограничивает резорбцию гидрофильных препаратов, таких, как митомицин С, доксорубин и цисплатин, из брюшной полости в кровь [26—29]. Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют, что период полувыведения различных ХП из брюшной полости колеблется, составляя для этопозида, цисплатина и митомицина С $4,2 \pm 1,8$; $0,85 \pm 0,26$ и $1,0$ ч соответственно [30; 31].

Терапию начинают после радикального удаления первичной опухоли и зон регионарного метастазирования

или выполнения максимально возможной циторедукции с удалением всех визуально определяемых очагов.

ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИИХ

Основные преимущества заключаются в следующем.

1. Выполнение интраоперационного лаважа способствует механическому удалению свободных опухолевых клеток, свертков фибрина и сгустков крови из брюшной полости после выполнения хирургического этапа [32].
2. Гипертермия способствует проникновению ХП вглубь тканей.
3. Гипертермия потенцирует цитотоксический эффект ХП.
4. Гипертермия дает собственный противоопухолевый эффект.
5. Интраоперационное введение способствует равномерному распределению ХП по всем отделам брюшины.
6. Отсутствие побочных эффектов благодаря общей анестезии.
7. Снижение общей токсичности благодаря фиксированному уровню резорбции ХП в системную циркуляцию (перитонеально-плазматический барьер).
8. Контроль проведения терапии благодаря мониторингованию всех параметров жизнедеятельности.

Гипертермия является ключевым фактором интенсификации терапии в сочетании с применением фазово-неспецифических ХП. Такое сочетание имеет несколько преимуществ. Во-первых, гипертермия оказывает выраженное цитотоксическое действие на опухолевые клетки, более выраженное, чем на нормальные ткани. Это определяется низкой терморезистентностью опухолевых клеток по сравнению с нормальными, что обусловлено особенностями васкуляризации опухоли. Эффективность гипертермии определяется двумя показателями — уровнем температуры и длительностью ее стабильного поддержания. Существует термин «отношение термического усиления» (thermal enhancement ratio — TER), определяющий временную характеристику эффективности кривой при гипертермии к кривой при нормотермии. По данным экспериментальных исследований, эффективность гипертермии лежит в пределах от 40,5 до 42,5 °С [33—35].

Гипертермия также способствует повышению проникновения ХП в ткани, которое возрастает по мере снижения интерстициального давления в ткани опухоли. При температуре в брюшной полости 42—43 °С глубина проникновения ХП увеличивается до 3 мм, что может определять размеры резидуальных отсеков на брюшине [36].

Гипертермия способствует повышению цитотоксичности ХП. Этот наиболее важный эффект определяется несколькими дополнительными факторами:

- активизацией процесса перекисного окисления липидов мембран опухолевых клеток с повышением их проницаемости [37];
- нарушением процесса репарации ДНК опухолевых клеток вследствие термической инактивации ферментов с летальным повреждением клеток [38];
- нарушением микроциркуляции в опухолевых отсеках.

Таким образом, гипертермия и ХП являются синергистами, потенцируя повреждающий эффект друг друга на опухолевые клетки, а также глубину проникновения ХП в ткани.

Впервые клиническое применение сочетания гипертермии и ХТ было выполнено J. S. Spratt и соавт. [39] у молодого пациента с мезотелиомой брюшины. Пациент прожил более 3 лет с хорошим качеством жизни.

К настоящему времени опубликованы более 30 исследований по оценке эффективности ГИИХ при различных злокачественных заболеваниях органов брюшной полости. Наиболее широко метод используется при эпителиальных опухолях, в первую очередь при раке яичников, ободочной кишки, РЖ, а также при различных саркомах, например при мезотелиоме или псевдомиксому брюшины.

При РЖ методика ГИИХ может использоваться в двух вариантах: для профилактики интраперитонеального рецидива заболевания либо в сочетании с паллиативными циторедуктивными вмешательствами для улучшения качества жизни пациентов и удлинения ремиссии [40].

По данным метаанализа, опубликованного в материалах IV Международного конгресса по РЖ [41], в 4 из 8 проспективных рандомизированных исследований с периперитонеальной интраперитонеальной ХТ при РЖ с прорастанием серозной оболочки без метастазов по брюшине (включая Су—) выявлено повышение общей выживаемости по сравнению с таковой в группе хирургического лечения. В 6 исследованиях ХТ проводилась интраоперационно (табл. 1).

Метаанализ результатов этих исследований показал, что ГИИХ более чем в 2 раза увеличивает 5-летнюю выживаемость, а у больных резектабельным РЖ III стадии в 4,9 раза больше шансов пережить 5 лет, чем у пациентов с той же распространенностью заболевания после хирургического лечения. Причем в 3 исследованиях с проведением ГИИХ отмечено достоверное снижение частоты внутрибрюшного рецидива и улучшение общей выживаемости [16; 43; 45] (табл. 2).

Членами Кокрановского сообщества [48] был проведен метаанализ результатов 11 проспективных рандомизированных исследований, в которые в общей сложности был включен 1161 пациент, радикально оперированный по поводу местнораспространенного РЖ рТ3—4N+ с проведением профилактической ГИИХ. Анализ позволил выявить достоверные преимущества метода по сравнению с контролем (I степень доказательности). Основным выводом является необходимость проведения новых проспективных рандомизированных исследований с жесткими критериями отбора и стандартизированной методикой ГИИХ для определения преимуществ метода и показаний к ее клиническому применению.

Наиболее сложную группу с точки зрения выбора тактики лечения составляют пациенты, у которых при обследовании или после лапаротомии выявляются опухолевые отсевы на брюшине [49; 50]. Именно в этой группе пациентов тактика лечения еще не определена — паллиативное хирургическое лечение или консервативная терапия?

Рациональной мотивацией для выполнения паллиативных операций могут служить:

- профилактика ранних фатальных осложнений основного заболевания (кровотечение, перфорация), которые могут возникнуть раньше, чем непроходимость кишечника, обусловленная канцероматозом брюшины;
- выполнение максимально возможной циторедукции позволит значительно уменьшить массив опухоли, что улучшит результаты проведения ХТ.

Анализ литературы и материалы последних международных конгрессов по РЖ позволяют с высокой степенью достоверности отметить обоснованность выполнения паллиативных вмешательств, вплоть до гастрэктомии, при интраперитонеально диссеминированном РЖ [51—53]. В случае сочетания паллиативного вмешательства с ГИИХ желательнее выполнение полной циторедукции с удалением всех визуально определяемых отсеков на брюшине [5; 50; 54]. Для этого Р. Н. Sugarbaker, Y. Yonemura и соавт. [23; 29] разработали операцию субтотальной перитонэктомии — вариант центрипетальной гастрэктомии с удалением париетальной и висцеральной брюшины. Процедура включает удаление париетальной и висцеральной брюшины 6 зон:

- 1) перитонэктомия верхнего левого квадранта брюшной полости;
- 2) перитонэктомия верхнего правого квадранта брюшной полости;
- 3) удаление большого сальника и селезенки;
- 4) удаление малого сальника, брюшины сальниковой сумки и холецистэктомия;
- 5) удаление брюшины малого таза с возможным удалением сигмовидной кишки с брыжейкой и матки с придатками у женщин;
- 6) удаление париетальной брюшины боковых каналов и передней брюшной стенки.

Противопоказаниями к выполнению процедуры являются:

- высокий операционный риск, определяемый возрастом и сопутствующей патологией (функциональный статус);
- нерезектабельность опухоли, обусловленная вовлечением магистральных сосудов (верхние брыжеечные сосуды, воротная вена, чревный ствол, аорта) либо головки поджелудочной железы;
- поражение парааортальных лимфоузлов (pN3);
- наличие гематогенных метастазов;
- большие размеры очагов диссеминации по брюшине (> 2,5 см) во всех отделах (P3), особенно при поражении брыжейки тонкой кишки.

Выполнение максимальной циторедукции позволяет оптимально выполнить ГИИХ с последующим проведением ранней пред- или послеоперационной аддитивной полихимиотерапии (периперитонеальная ХТ). По данным Р. Sugarbaker [50], при интраперитонеально диссеминированном РЖ после выполнения полной циторедукции с ГИИХ медиана продолжительности жизни составляет 12 мес, а общая 5-летняя выживаемость — 20%.

ПОКАЗАНИЯ К ГИИХ

Основными показаниями к выполнению ГИИХ является профилактика раннего интраперитонеального рецидива после радикальных операций в группе повы-

Таблица 1

Перспективные рандомизированные исследования по оценке интраперитонеальной ХТ при РЖ с инфильтрацией серозной оболочки

Автор	Число пациентов	ВБТ	ХП	ИП- рецидив, %	Пятилетняя выживаемость, %
T. Fujimura [42]	X — 18	43 °С в течение 60 мин	Цисплатин, митомицин С	Нет данных	35
	X + ГИИХ — 22				48
R. Hamazoe [43]	X — 48	43—44 °С в течение 60 мин	Митомицин С	57	52,5
	X + ГИИХ — 47			29	64,2
S. Koga [44]	X — 60	42—44 °С в течение 60 мин	Митомицин С	59	67
	X + ГИИХ — 59			39	83
S. Fujimoto [45]	X — 70	42—43 °С в течение 60 мин	Митомицин С	23	77, 58, 49 ^a
	X + ГИИХ — 71			1,4	88, 76, 62 ^a
J.-Y. Kim, H.-S. Bae [16]	X — 51	43 °С в течение 120 мин	Митомицин С	43	27
	X + ГИИХ — 52			18	33
W. Yu [46]	X — 123	EPIC (РПОИПХ)	5-фторурацил	Нет данных	40
	X + ГИИХ — 125				54
Ch. Kunisaki [47]	X — 79	42—43 °С в течение 45 мин	Цисплатин, митомицин С, этопозид	67,7	49
	X + ГИИХ — 45			50,0	56

ВБТ — внутрибрюшная температура; ИП — интраперитонеальный; РПОИПХТ — ранняя послеоперационная интраперитонеальная ХТ; X — хирургический метод.

^a Представлена 2-, 4- и 8-летняя выживаемость.

шенного риска или лечение интраперитонеально диссеминированного рака в случае резектабельности первичной опухоли с возможным выполнением максимальной циторедукции.

В случае распространенного заболевания факторами, определяющими необходимость ГИИХ, являются:

- возможность выполнения полной циторедуктивной операции с удалением всех визуально определяемых опухолевых очагов;
- возможность максимальной циторедукции с последующим проведением ГИИХ в случае низкоквалифицированных высококодифференцированных опухолей;
- перитонеальный опухолевый индекс (Peritoneal Cancer Index), предложенный Р. Н. Sugarbaker [27] в случае высококодифференцированных низкодифференцированных инвазивных опухолей. Этот индекс является производным размеров опухолевых узлов и их распространенности по зонам брюшной полости и определяет возможность проведения ГИИХ.

Другой классификацией распространенности опухолевого процесса по зонам брюшной полости является

классификация, предложенная французскими исследователями [55].

Сводные данные, обобщающие опыт применения ГИИХ у пациентов с канцероматозом брюшины, позволяют акцентировать внимание на том, что повышение выживаемости во всех исследованиях получено лишь в группах с полной либо почти полной циторедукцией. В этих случаях некоторые авторы сумели получить достаточно оптимистичные отдаленные результаты, а иногда даже добиться того, что некоторые больные прожили 5 лет и более после выявления заболевания, что для диссеминированного РЖ является крайне хорошим результатом.

Y. Yonemura и соавт. [5] представили интересные данные на V Международном конгрессе по раку желудка, согласно которым при выполнении циторедукции СС-0 или СС-1 с последующим проведением ГИИХ в течение 90 мин с тремя препаратами можно получить 3- и 5-летнюю выживаемость 29 и 11% соответственно. Авторы показали, что хорошие отдаленные результаты могут быть получены лишь в группе с полной циторе-

Таблица 2

Эффективность проведения циторедуктивных операций и ГИИХ у пациентов с канцероматозом брюшины

Автор	Число больных	Степень циторедукции	Температура, °С	Осложнения / летальность, %	Результаты
С. Н. Yoo [2]	231 (РЖ)	R1 + ГИИХ (n = 91)	42	34/3	3-летняя выживаемость 17,3%
		Исторический контроль (n = 140)		29/1,5	3-летняя выживаемость 11,0%
A. C. Beaujard [30]	83 (ГИО)	R1 — 14%, R2 — 86%	41—44	10/4	2-летняя выживаемость 10%. Медиана продолжительности жизни 6 мес
B. Loggie [56]	84 (ГИО)	R1 — 25%, R2 — 75%	39,5—40,5	30/6	3-летняя выживаемость 32%. Медиана продолжительности жизни 14 мес
P. Shen [49]	109 (ГИО)	R1 — 26%, R2 — 74%	39,5—40,5	36/8	3-летняя выживаемость 33%. Медиана продолжительности жизни 16 мес
Y. Yonemura [5]	106 (РЖ)	CC0 (n = 41)	42 в течение 90 мин	45/3	5-летняя выживаемость 9%
		CC1 (n = 65)		8/0	2-летняя выживаемость 0
O. Glehen [57]	49 (ГИО)	R0/1 — 51%, R2 — 49%	43—45	27/4	Медиана продолжительности жизни 10,3 мес, при R0/1 — 21,3 мес, при R2 — 6,6 мес
S. Scaringi [40]	37 (РЖ)	R0 (n = 11), R1 (n = 5), R2 (n = 21)	41—43 в течение 60—90 мин	27/9	Медиана продолжительности жизни при R0 — 23,4 мес, при R1 — 15,0 мес, при R2 — 4,0 мес

ГИО — гастроинтестинальные эпителиальные опухоли.

дукцией — в этом случае 5-летняя выживаемость составляет около 18%.

В настоящее время на практике все шире используется методика лапароскопической гипертермической химиоперфузии для симптоматического лечения асцита [58], а также для проведения индукционной ХТ по программе NIPS у больных интраперитонеально диссеминированным РЖ [59].

Таким образом, обобщая данные нескольких исследований по комбинации агрессивного хирургического лечения с ГИИХ брюшной полости, можно отметить, что проведение этого крайне агрессивного лечения показано лишь при условии возможности полной циторедукции без оставления резидуальной опухоли. В этом случае возможности ГИИХ являются максимальными. В то же время проведение ГИИХ в условиях остаточной опухоли в брюшной полости может лишь нивелировать и даже дискредитировать методику в связи с возможностью увеличения послеоперационных осложнений при низкой общей эффективности — медиана продолжительности жизни пациентов останется на уровне 6—7 мес.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ГИИХ

При проведении ГИИХ в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН за основу взята модель, разработанная в Вашингтонском университете (Вашингтонский противораковый институт) под руководством P. Sugarbaker —

методика Coliseum. Основой данной модели является проведение перфузии брюшной полости в открытом контуре с использованием экспандера для увеличения емкости и улучшения доступа препаратов ко всем отделам брюшины. Обязательным компонентом ГИИХ является интенсивный лаваж брюшной полости после выполнения всех хирургических этапов вмешательства.

После окончания лаважа в брюшную полость вводят 4 дренажа для притока и оттока жидкости. Один ирригатор устанавливают в зоне резецированной опухоли в целях усиления непосредственного воздействия ХП на зону наиболее вероятного возникновения рецидива заболевания.

Брюшную полость герметизируют на экспандере с формированием резервуара. На коже передней брюшной стенки фиксируют специальную пленку для предотвращения выпаривания ХП во время процедуры. В процессе ГИИХ хирург периодически вводит руку в брюшной резервуар, что позволяет проводить визуальный и пальпаторный контроль распределения раствора в брюшной полости.

При использовании 5 л диализата скорость подачи устанавливают в объеме 2000—3000 мл/мин, что позволяет поддерживать постоянную температуру. Функциональная схема комплекса представлена на рисунке.

Перфузию проводят в течение 90 мин. После проведения перфузии брюшную полость ушивают послойно на

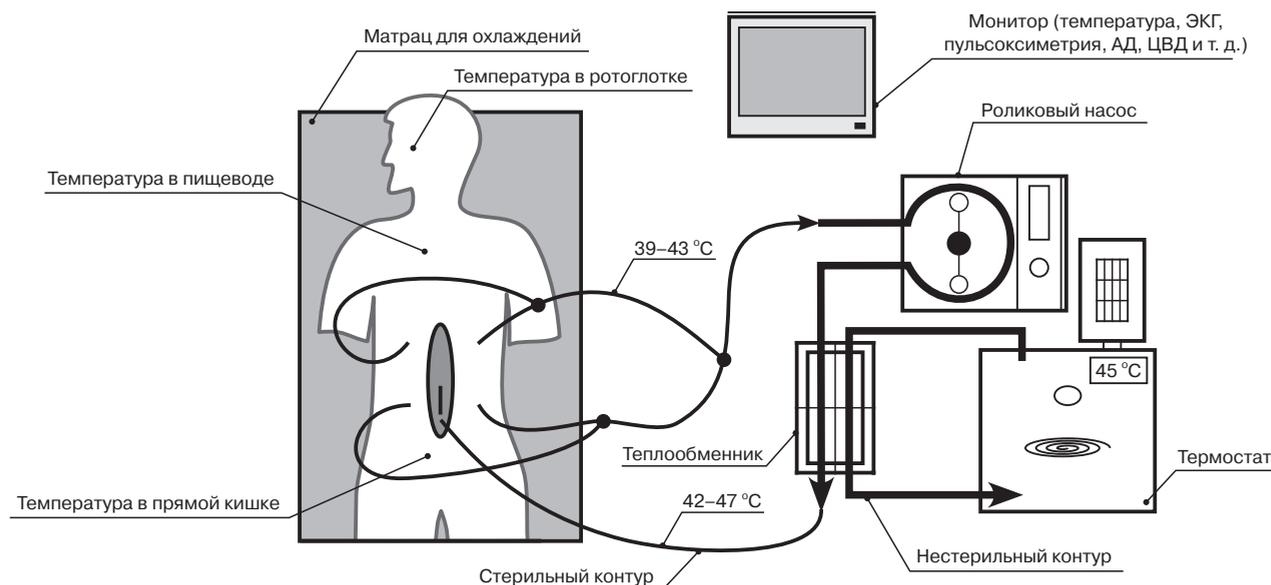


Рисунок. Аппаратный комплекс для проведения ГИИХ.

АД — артериальное давление; ЦВД — центральное венозное давление; ЭКГ — электрокардиограмма.

глухо с оставлением 2—4 дренажей. Всю процедуру выполняют в условиях общей комбинированной анестезии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт и современные знания, накопленные при хирургическом лечении РЖ, позволяют выделить 2 основных механизма прогрессирования опухолевого процесса: прорастание стенки желудка с инфильтрацией серозной оболочки и выходом опухолевых клеток в свободную брюшную полость, а также выделение опухолевых клеток из пересеченных во время лимфодиссекции протоков либо из перинодальной клетчатки, что также ведет к развитию интраперитонеального рецидива. Таким образом, основной механизм улучшения результатов лечения РЖ — лимфодиссекция — несет в себе и возможную угрозу — увеличение вероятности интраперитонеального рецидива заболевания и связанное с этим снижение выживаемости.

В то же время более чем у 40% пациентов уже при первичном обследовании имеются признаки интраперитонеальной распространенности опухоли, зачастую в виде свободных опухолевых клеток. В этом случае хирургическое лечение теряет свое основное предназначение — выполнение радикальной операции, несмотря на возможность удаления всех визуально определяемых очагов, а более 50% пациентов умирают в течение первого года на фоне интраперитонеального рецидива.

Совокупность этих данных позволяет понять, насколько актуальной является разработка эффективной методики комбинированной терапии местнораспространенного и диссеминированного РЖ с направленным воздействием на интраперитонеальный путь диссеминации. Единственной эффективной методикой такого воздействия является ГИИХ. Накопленный опыт позволяет отметить, что сочетанное применение гипертермии и ХТ позволяет без ухудшения непосредственных результатов

улучшить отдаленные результаты лечения как с профилактической, так и с лечебной целью.

Однако собственно ГИИХ не является панацеей от интраперитонеальной диссеминации. Залог эффективности такого воздействия — сочетание ГИИХ с рациональным объемом хирургического вмешательства. В группе местнораспространенного РЖ сочетание стандартной или расширенной радикальной лимфодиссекции с ГИИХ позволит воздействовать на резидуальные опухолевые клетки. В группе с интраперитонеально диссеминированными формами опухоли обязательным является выполнение максимальной циторедукции, направленной на удаление всех визуально определяемых очагов. В этом случае сочетание хирургического лечения с ГИИХ может дать желаемые результаты улучшения качества жизни пациентов и увеличения ее продолжительности, что продемонстрировано в нескольких исследованиях.

В настоящее время американские и японские онкологи проводят совместное многоцентровое исследование по применению ГИИХ в клинической практике. Основной целью его является отработка показаний и стандартизация методик выполнения этой процедуры для улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения местнораспространенного и диссеминированного РЖ.

В целом же опыт, накопленный в различных онкологических клиниках, позволяет рассматривать комбинацию хирургического лечения с последующей ГИИХ как одно из наиболее перспективных направлений лечения местнораспространенных и диссеминированных опухолей брюшной полости, в частности РЖ, и рекомендовать его для разработки и внедрения в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Important prognostic factors in surgically treated gastric cancer patients (in Japanese with English abstract) / Hiratsuka M., Iwanaga T., Furukawa H., Yasuda Y. T., Nakano H., Nakamori S., Daitou H., Ka-

- meiyama M., Sasaki H., Kou T., Ishikawa O., Imaoka M. // *Jpn. J. Cancer Chemother.* — 1995. — Vol. 22. — P. 703—708.
2. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma / Yoo C. H., Noh S. H., Shin D. W., Choi S. H., Min J. S. // *Br. J. Surg.* — 2000. — Vol. 87. — P. 236—242.
3. Risk factors which predict nattem of recurrence after curative suerevfor patients with advanced gastric cancer / Moriguchi S., Maehara Y., Korenaga D., Sugiuchi K., Nose Y. // *Surg. Oncol.* — 1992. — Vol. 1. — P. 341—346.
4. Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells obtained by laparoscopic peritoneal lavage in patients with gastric cancer / Ribeiro U. Jr., Gama-Rodrigues J. J., Safatle-Ribeiro A. V., Bitelman B., Ibrahim R. E., Ferreira M. B., Laudanna A. A., Pinotti H. W. // *J. Gastrointest. Surg.* — 1998. — Vol. 2. — P. 244—249.
5. Treatment of peritoneal dissemination of gastric cancer by peritonectomy and chemo-hyperthermic peritoneal perfusion / Yonemura Y., Bandou E., Kinoshita K., Kawamura T., Takahashi S., Endou Y., Sasaki T. // *Gastric Cancer in the World 2003. Proceedings of the fifth International Gastric Cancer Congress.* — 2003. — P. 265—271.
6. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma / Bando E., Yonemura Y., Takeshita Y., Taniguchi K., Yasui T., Yoshimitsu Y., Fushida S., Fujimura T., Nishimura G., Miwa K. // *Am. J. Surg.* — 1999. — Vol. 178. — P. 256—262.
7. Curative resection of gastric cancer: limitation of peritoneal lavage cytology in predicting the outcome / Abe S., Yoshimura H., Tabara H., Tachibana M., Monden N., Nakamura T., Nagaoka S. // *J. Surg. Oncol.* — 1995. — Vol. 59. — P. 226—229.
8. Nakanishi H., Kodera Y., Torii A. Detection of carcinoembryonic antigen-expressing free tumor cells in peritoneal washes from patients with gastric carcinoma by polymerase chain reaction // *Jpn. J. Cancer Res.* — 1997. — Vol. 88. — P. 687—692.
9. Prognostic value and clinical implications of disseminated cancer cells in the peritoneal cavity detected by reverse transcriptase-polymerase chain reaction and cytology / Kodera Y., Nakanishi H., Yamamura Y., Shimizu Y., Torii A., Hirai T., Yasui K., Morimoto T., Kato T., Tatematsu M. // *Int. J. Cancer Predict. Oncol.* — 1998. — Vol. 79. — P. 429—433.
10. Rapid quantitative detection of carcinoembryonic antieen-exoresine free tumor cells in the peritoneal cavity of gastric cancer patients with real-time RT-PCR on the LightCycler / Nakanishi H., Kodera Y., Yamamura Y., Ito S., Kato T., Ezaki T., Tatematsu M. // *Int. J. Cancer Predict. Oncol.* — 2000. — Vol. 89. — P. 411—417.
11. Quantitative detection of free cancer cells in the peritoneal washing by real-time RT-PCR: A significant prognostic determinant for gastric carcinoma / Kodera Y., Nakanishi H., Ito S., Yamamura Y., Tatematsu M. // *ASCO Proc.* — 2001. — Vol. 20. — P. 152.
12. Marutsuka T., Shimadfa S., Shiomori K. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and prophylactic strategy for peritoneal metastasis // *Clin. Cancer Research.* — 2003. — Vol. 19. — P. 678—685.
13. Siewert J. R. Treatment strategy of locally advanced gastric cancer. Plenary lecture in the scientific program of the 3rd International Gastric Cancer Congress. — Seoul, 1999.
14. Тер-Ованесов М. Д. Факторы прогноза хирургического лечения рака проксимального отдела желудка: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2007.
15. Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion / Ikeguchi M., Kondou O., Oka A., Tsujitani S., Maeta M., Kaibara N. // *Eur. J. Surg.* — 1995. — Vol. 161. — P. 581—586.
16. Kim J. Y., Bae H. S. A controled clinicval study of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery pus intraperitoneal hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP) // *J. Gastric. Cancer.* — 2001. — Vol. 4. — P. 27—33.
17. Subtotal peritonectomy with chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in gastric cancer / Fujimura T., Yonemura Y., Nakagawara H., Fujita H., Michiwa Y., Kawamura T., Nojima N., Satoh T., Kitawa H., Fushida S., Nishimura G., Miyazaki I., Shibata K. // *In proceeding of 2nd International Gastric Cancer Congress, Munich, Germany.* — 1997. — Vol. 2. — P. 1365—1369.
18. Peritoneal canceromatosis in non-gynecological malignancy: a prospective study of prognostic factors / Chu D. Z., Lang N. P., Thompson C., Osteen P. K., Westbrook K. C. // *Cancer.* — 1989. — Vol. 63. — P. 364—367.
19. Абдихакимов А. Н. Хирургическое лечение местнораспространенного и диссеминированного рака желудка 4-й стадии: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Ташкент, 2004.
20. К вопросу о роли хирургии в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка / Давыдов М. И., Тер-Ованесов М. Д., Абдихакимов А. Н., Полоцкий Б. Е., Стилиди И. С., Марчук В. А. // *Анн. хир.* — 2002. — № 2. — С. 33—41
21. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study / Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O., Beaujard A. C., Rivoire M., Baulieux J., Fontau-mard E., Brachet A., Caillot J. L., Faure J. L., Porcheron J., Peix J. L., Francois Y., Vignal J., Gilly F. N. // *Cancer.* — 2000. — Vol. 88. — P. 358—363.
22. Efficacy of intraperitoneal and intravenous chemotherapy and left upper abdomen evisceration for advanced gastric cancer / Nomura E., Niki M., Fujii K., Shinohara H., Nishiguchi K., Sonoda T., Tanigawa N. // *Gastric Cancer.* — 2001. — Vol. 4. — P. 75—82.
23. Techniques of peritonectomy for advanced gastric cancer with peritoneal dissemination / Yonemura Y., Fujimura T., Fushida S., Nojima N., Kawamura T., Soto T., Michiwa Y., Sawa T., Miwa K., Miyazaki I. // *In proceedings of the 2nd International Gastric Cancer Congress, Munich, Germany, 1997.* — Vol. 2. — P. 226—232.
24. Rosen H. R., Jatzko G., Repse S. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-absorbed mitomycin C in patients with gastric cancer: results of a randomised multicenter trial of Austrian Working Group for Surgical Oncology // *J. Clinic. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 2733—2738.
25. Малиновский Н. Н., Северцев А. Н., Брехов Е. И. Циторедуктивная хирургия злокачественных опухолей печени: интраартериальная регионарная и гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия // *Кремлевская медицина. Клин. вестн.* — 2000. — № 2. — P. 7—13.
26. Peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy: Natural history and new prospects for management / Jacquet P., Vidal-Jove J., Zhu B., Sugarbaker P. H. // *Acta. Belgica. Chirurgica.* — 1994. — Vol. 94. — P. 191—197.
27. Sugarbaker P. H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2009. — Vol. 10, N 12. — P. 1965—1977.
28. Dedrick R. L. Theoretical and experimental basis of intraperitoneal chemotherapy // *Semin. Oncol.* — 1985. — Vol. 12. — P. 1—6.
29. Sugarbaker P. H. Peritonectomy procedures // *Ann. Surg.* — 1995. — Vol. 221. — P. 29—42.
30. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis / Beaujard A. C., Glehen O., Caillot J. L., Francois Y., Bienvenu J., Panteix G., Garbit F., Grandclement E., Vignal J., Gilly F. N. // *Cancer.* — 2000. — Vol. 88. — P. 2512—2519.
31. Cytohistologic assessment of antitumor effects of intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for patients peritoneal metastasis / Fujimoto S., Takahashi M., Kobayashi K., Nagano K., Kure M., Mutou T. // *Cancer.* — 1992. — Vol. 70. — P. 2754—2760.
32. Loggie B. W., Fleming R. A. Complications of heated intraperitoneal chemotherapy and strategies for prevention / *In Peritoneal canceromatosis: principles of management.* — Kluwer Academic Publishers, 1996.
33. Horsman M. R., Overgaard J. Can mild hyperthermia improve tumour oxygenation? // *Int. J. Hyperthermia.* — 1997. — Vol. 13. — P. 141—147.
34. Thermal Enhancement of New Chemotherapeutic Agents at Moderate Hyperthermia / Mohamed F., Marchettini P., Stuart O. A., Urano M., Sugarbaker P. H. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 10. — P. 463—468.
35. Tumour oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures / Song C. W., Shakil A., Osborn J. L., Iwata K. // *Int. J. Hyperthermia.* — 1996. — Vol. 12. — P. 367—373.
36. Los G., Sminia P., Wondergem J. Optimisation of intraperitoneal cisplatin therapy with regional hyperthermia in rats // *Eur. J. Cancer.* — 1991. — Vol. 27. — P. 472—477.
37. Hahn G. M., Strande D. P. Cytotoxic effects of hyperthermia and adriamycin on Chinese hamster cells // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1976. — Vol. 57. — P. 1063—1067.
38. Effects of hyperthermia on the formation and removal of DNA interstrand cross-links induced by melfalan in primary cultures of human

malignant melanoma / Zaffaroni N., Villa R., Orlandi L., Vaglini M., Silvestrini R. // *Int. J. Hyperthermia*. — 1992. — Vol. 8. — P. 341—349.

39. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy / Spratt J. S., Adcock R. A., Muskovin M., Sherrill W., McKeown J. // *Cancer Res*. — 1980. — Vol. 40. — P. 256—260.

40. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intra-peritoneal-chemotherapy: A single western center experience / Scaringi S., Kianmanesh R., Sabate J. M., Facchiano E., Jouet P., Coffin B., Parmentier G., Hay J. M., Flamant Y., Msika S. // *Eur. J. Surg. Oncol*. — 2008. — Vol. 34, N 11. — P. 1246—1252.

41. Alfieri S., Caprino P., Doglietto G. B. Intraoperative Perioperative Chemotherapy for Gastric Cancer // 4th International Gastric Cancer Congress, New-York, USA, 2001. — Monduzzi Editore, 2001.

42. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of the peritoneal recurrence of gastric cancer: randomised controlled study / Fujimura T., Yonemura Y., Muraoka K., Takamura H., Hirono Y., Sahara H., Ninomiya I., Matsumoto H., Tsugawa K., Nishimura J., Sugiyama K., Miwa K., Miyazaki I. // *World J. Surg*. — 1994. — Vol. 18. — P. 150—155.

43. Hamazoe R., Maeta M., Kaibara N. Intraoperative thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer // *Cancer*. — 1994. — Vol. 73. — P. 2048—2052.

44. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C // Koga S., Hamazoe R., Maeta M., Shimizu N., Marakami A., Wakatsuki T. // *Cancer*. — 1998. — Vol. 61. — P. 232—237.

45. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma / Fujimoto S., Takahashi M., Mutou T., Kobayashi K., Toyosawa T. // *Cancer*. — 1999. — Vol. 85. — P. 529—534.

46. Indications for early post-operative intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer / Yu W., Chung H. Y., Averbach A., Sugarbaker P. // In proceeding of the 3rd International Gastric Cancer Congress. — Korea, 1999.

47. Kunisaki Ch., Shimada H., Nomura M. Lack of efficacy of prophylactic continuous hyperthermic peritoneal perfusion on subsequent peritoneal recurrence and survival in patients with advanced gastric cancer // *Surgery*. — 2002. — Vol. 131, N 5. — P. 521—528.

48. Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for Gastric Cancer / Xu D. Z., Zhan Y. Q., Sun X. W., Cao S. M., Geng Q. R. // *World J. Gastroenterol*. — 2004. — Vol. 10, N 18. — P. 27—30.

49. Factors predicting survival after Intraoperative Hyperthermic Chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for pts with peritoneal carcinomatosis / Shen P., Levine E. A., Hall J., Case D., Russell G., Fleming R., McQuellon R., Geisinger K. R., Loggie B. W. // *Arch. Surg*. — 2003. — Vol. 138. — P. 26—33.

50. Sugarbaker P. H., Yonemura Y. Clinical pathway for the management of respectable gastric cancer with peritoneal seedings: best palliation with a ray of hope for cure // *Oncology*. — 2000. — Vol. 58. — P. 96—107.

51. Survival analysis of the palliatively resected gastric carcinoma / Cho S. J., Lee H. K., Kim Y. H., Yang H. W. // 4th International Gastric Cancer Congress, New-York, USA, 2001. — Monduzzi Editore, 2001.

52. Surgery: independent prognostic factor in curable and far advanced gastric cancer / Doglietto G. B., Pacelli F., Caprino P., Sgadari A., Crucitti F. // *World J. Surg*. — 2000. — Vol. 24, N 4. — P. 459—463.

53. Palliative gastrectomy: is it worth it? / Malheiros C. A., Salgueiro L. T., Ilias E. J., Yokota M. // 4th International Gastric Cancer Congress, New-York, USA, 2001. — Monduzzi Editore, 2001.

54. Sugarbaker P. H. Rationale for a clinical pathway for the management of selected patients with carcinomatosis from primary gastric cancer // *Gastric Cancer in the World 2003, Proceedings of the fifth International Gastric Cancer Congress*. — Rome, 2003. — P. 253—265.

55. Regional chemotherapy (with Mitomycin C) and intraoperative hyperthermia in abdominal cancer with peritoneal canceromatosis / Gilly F. N., Carry P. Y., Sayag A. C., Brachet A., Panteix G., Salle B., Bienvenu J., Burgard G., Guibert B., Banssillon V. // *Hepatogastroenterology*. — 1994. — Vol. 41. — P. 124—129.

56. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin / Loggie B. W., Fleming R. A., McQuellon R. P., Russell G. B., Geisinger K. R. // *Am. Surg*. — 2000. — Vol. 66, N 6. — P. 561—568.

57. Glehen O., Kwiatkowski F., Sugarbaker P. H. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study // *J. Clin. Oncol*. — 2004. — Vol. 22, N 16. — P. 3284—3292.

58. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer / Facchiano E., Scaringi S., Kianmanesh R., Sabate J. M., Castel B., Flamant Y., Coffin B., Msika S. // *Eur. J. Surg. Oncol*. — 2008. — Vol. 34, N 2. — P. 154—158.

59. Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиоперфузия (ГИИХ — HIPEC) в комбинированном лечении местнораспространенных и диссеминированных опухолей — реальный шанс изменить неблагоприятный прогноз / Тер-Ованесов М. Д., Давыдов М. И., Буйденко Ю. В., Трещалина Е. М., Абдуллаев А. Г., Леснидзе Э. Э., Полоцкий Б. Е. // Матер. I Междунар. конгр. по торакоабдоминальной хирургии, посвященного 100-летию со дня рождения Б. В. Петровского. — Москва, 2008. — С. 247.

Поступила 10.07.2009

*Mikhail Ivanovich Davydov¹, Mikhail Dmitrievich Ter-Ovanesov²,
Yury Vladimirovich Buydenok³, Boris Evseyevich Polotsky⁴,
Vera Andreyevna Gorbunova⁵, Amir Guseinovich Abdullayev⁶*

INTRAOPERATIVE HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY IN GASTRIC CANCER: A REAL POSSIBILITY TO IMPROVE THE PROGNOSIS?

¹ MD, PhD, DSc, Academician of RAS and RAMS, Professor, Director, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

² MD, PhD, Senior Researcher, Surgical Thoracic Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

³ MD, PhD, Leading Researcher, Anesthesiology Unit, Anesthesiology and Resuscitation Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁴ MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Surgical Thoracic Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁵ MD, PhD, Professor, Head, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁶ Postgraduate Student, Surgical Thoracic Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for correspondence: Abdullayev Amir Guseinovich, Surgical Thoracic Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS,
24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: agulsky@rambler.ru

The paper analyzes the literature on multimodality treatment in locally advanced and peritoneally disseminated gastric cancer involving intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, describes indications and contraindications of the treatment. A set of apparatus for intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is presented schematically with description of the technique used at the N. N. Blokhin RCRC RAMS.

Key words: gastric cancer, peritoneal dissemination, intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).

Александр Владимирович Кузнецов¹, Константин Павлович Лактионов²,
Сергей Михайлович Портной³, Олеся Сергеевна Веригина⁴

ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹К. м. н., врач, хирургическое отделение опухолей женской репродуктивной системы НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

²Д. м. н., профессор, заведующий, хирургическое отделение опухолей женской репродуктивной системы НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³Д. м. н., ведущий научный сотрудник, хирургическое отделение опухолей женской репродуктивной системы НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴Ординатор, кафедра онкологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава (117869, РФ, г. Москва, ул. Островитянова, г. 1)

Адрес для переписки: 115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, хирургическое отделение опухолей женской репродуктивной системы, Кузнецов Александр Владимирович; e-mail: hibini73@mail.ru

Как и в предыдущие годы, в настоящее время большинство авторов не рассматривают хирургическое лечение в качестве варианта выбора в комплексной терапии при первично диссеминированном раке молочной железы. Однако все чаще в литературе стала появляться информация о положительном влиянии удаления первичного очага при данной патологии. В ближайшем будущем ситуация может измениться в связи с развитием иммунной и таргетной терапии, для повышения эффективности которых будет важным уменьшение биологической массы опухоли.

Ключевые слова: молочная железа, диссеминированный рак, хирургия.

Заболеваемость и смертность от рака молочной железы (РМЖ) у женщин за последнее десятилетие продолжают возрастать во всех странах мира. В экономически развитых странах с начала 80-х гг. XX века РМЖ стал наиболее частой формой онкологической патологии у женщин, в связи с чем диагностика и лечение данного заболевания превратились в важнейшую социальную и медицинскую задачу [1].

В России в 2006 г. зарегистрированы 50 292 первичных больных РМЖ, при этом доля больных с IV стадией процесса составила 11,5% [2].

РМЖ метастазирует чаще всего в печень (35—40%), легкие и плевру (6,3—31,8%), кости (5,2—27,6%), реже в головной мозг, яичники, брюшину, надпочечники. Лечение больных метастатическим РМЖ представляет сложную задачу. Пожалуй, нет другого заболевания, при котором существовало бы такое множество мнений и суждений об эффективности того или иного метода лечения [3].

Данные литературы, освещающие вопросы выбора лечебной тактики при первично диссеминированном РМЖ (ПД РМЖ), свидетельствуют о крайнем разнообразии взглядов и об отсутствии единого подхода к вопросу о необходимости удаления первичного очага при данной стадии развития заболевания.

В середине прошлого века считалось, что «оперативное лечение РМЖ противопоказано, когда имеются метастазы в костях, легких, печени» [4]. Часть современных публикаций до последнего времени поддерживала это мнение: «Общепринято, что с момента появления метастазов местное лечение не улучшает выживаемость и что удаление первичной опухоли может стимулировать рост метастазов» [5; 6]. Эти аргументы, однако, никогда не подкреплялись результатами рандомизированных клинических исследований [7].

Некоторые иностранные авторы справочной литературы по онкологии не скрывают своего пессимизма по поводу эффективности лечения ПД РМЖ и пишут, что «даже высокодозная химиотерапия не улучшает результатов лечения» [8]. В подобных статьях встречается мнение, что «метастатический рак молочной железы счита-

ется неизлечимым заболеванием» [9]. Данные авторы не делают никаких собственных предположений о пути, по которому нужно двигаться в решении этой проблемы.

В других методических рекомендациях и монографиях, посвященных вопросам лечения РМЖ, авторы ничего не сообщают о своем мнении по поводу хирургического лечения первичного очага при ПД РМЖ, очевидно, подразумевая, что лечение ПД РМЖ должно быть полностью идентичным лечению диссеминированного РМЖ в результате прогрессирования [10—12].

При обзоре литературы встретились современные справочники по онкологии, дающие весьма размытые общие рекомендации: «системное, местное и симптоматическое лечение носит паллиативный характер, задача — продление и сохранение качества жизни» [13], без какой бы то ни было конкретизации лечебных мероприятий и их последовательности.

Многие специалисты, отмечая, что «в момент установления диагноза у 10% больных РМЖ уже существуют отдаленные метастазы» [14], однозначно рекомендуют при любом метастатическом РМЖ в качестве единственного метода химио- и гормонотерапию, не выделяя ПД РМЖ в отдельную категорию. Таково было мнение большинства специалистов середины прошлого века: «Лечение раков, давших отдаленные метастазы, сводится лишь к паллиативным мероприятиям с целью некоторого продления и улучшения жизни больных, доступным является только комплекс мероприятий лучевого воздействия в сочетании с введением гормональных или химиотерапевтических препаратов» [15—17]. Таково мнение многих отечественных и иностранных авторов и в настоящее время: «Лечение диссеминированной стадии болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Лечение метастатической болезни обычно включает гормонотерапию и/или химиотерапию в сочетании или без трастузумаба. Лучевая терапия используется как составная часть паллиативного лечения» [18—25].

Авторы публикаций в рекомендациях по лечению ПД РМЖ часто отмечают, что «оно должно быть строго индивидуализировано» [26], однако на практике это в большинстве случаев означает произвольное назначение лечения в зависимости от знаний и опыта конкретного врача, методик и возможностей учреждения. Практикующим онкологам необходимо иметь четкий алгоритм действий, приводящий к максимально возможным на современном уровне положительным результатам.

В других изученных нами источниках [27; 28], где при диссеминированном РМЖ также рекомендовано химио- и гормональное лечение и нет сведений об удалении первичного очага, имеются отчетливые рекомендации по иссечению местных рецидивов и отдаленных метастазов: «Не следует забывать о современных хирургических возможностях удаления отдаленных метастазов в печени, легких, головном мозге, костях», «у отдельных больных возможно удаление метастатических очагов» [30]. Данные мероприятия, как правило, ставят целью не только купирование местных симптомов роста метастатических очагов, но и уменьшение общей биологической массы опухоли для повышения эффективности

дальнейшей системной терапии. Удаление первичного очага при диссеминированном раке также преследует эту цель, а кроме того, и профилактику распада растущей первичной опухоли, однако в указанных источниках этот вопрос не рассматривается.

При этом почти все авторы современных публикаций согласны с необходимостью проведения санационной мастэктомии при начавшемся распаде первичной опухоли [27] и оценивают роль «хирургического лечения при метастатическом РМЖ как паллиативную» [31]. Как писали онкологи в конце прошлого века: «Терапия больных раком IV стадии может быть комплексной и паллиативно-консервативной. При инфильтративных формах рака проводят регионарные инфузии и паллиативные операции. Прогноз у подобных больных мало благоприятный» [32]. В опубликованных в последние годы материалах также содержится мнение о возможности применения хирургического метода при ПД РМЖ с санационной целью: «У больных с метастатическим процессом по витальным показаниям (кровотечение или абсцедирование распадающейся опухоли) могут выполняться паллиативные оперативные вмешательства» [33], но уже с оговоркой, что «паллиативность этого вмешательства относительна и паллиативная операция, выполняемая больной при остающихся перспективах подавления диссеминированной болезни, по возможности должна носить все признаки радикальной операции» [33]. Многие авторы отмечают, что «выполнение паллиативных операций у больных с распадающейся опухолью молочной железы часто оправдано, так как, обеспечивая гигиенический эффект, снижает риск кровотечения, анемии, интоксикации, улучшая качество жизни пациентов и давая возможность проведения им соответствующего противоопухолевого системного лечения» [34], другие просто указывают на возможность выполнения санационной мастэктомии [35]. Общее мнение отечественных и иностранных онкологов этой категории можно выразить цитатой: «Хирургические вмешательства при раке молочной железы с отдаленными метастазами показаны только для борьбы с местными осложнениями. Как только появились отдаленные метастазы, удаление первичной опухоли обычно считается нецелесообразным, потому что выживаемость определяется ростом отдаленных метастазов, а не первичной опухолью» [36].

Однако небольшое исследование, проведенное в 2004 г. по результатам санационного хирургического лечения больных с распадающейся опухолью РМЖ, косвенно подтверждает пользу включения хирургии в стандарт лечения ПД РМЖ. В этой работе была оценена 5-летняя выживаемость у 21 больной с распадающимися первичными опухолями РМЖ. В результате 5-летний рубеж перешли при проведении операции перед системным лечением 12 (57%) женщин, при операции после системной терапии — 5 (24%) и без оперативного лечения — 4 (19%) [37].

Во многих изученных работах имеются сведения о возможностях повышения эффективности лечения диссеминированного РМЖ путем включения хирургии в комплекс терапевтических мероприятий, однако эти сведения весьма разноречивы.

В конце XX века ведущие отечественные онкологи в своих работах не отказывались полностью от возможности удаления первичного очага при ПД РМЖ, указывая на положительное влияние операции: «При первично распространенном РМЖ III В, IV стадии на фоне гормонотерапии и химиотерапии в подавляющем числе случаев возможна радикальная мастэктомия по Холстеду или простая мастэктомия. После мастэктомии при распространенном первичном РМЖ, в случае возникновения местных рецидивов или региональных метастазов проведение дополнительных курсов химиотерапии, лучевого, хирургического и непрерывного гормонального лечения дает возможность длительное время поддерживать больных в более удовлетворительном состоянии по сравнению с больными, которым отказано в мастэктомии» [38].

Пятилетняя выживаемость при РМЖ достигает 11% у больных РМЖ IV стадии, но этот рубеж переживают 17—19% больных, подвергавшихся только хирургическому лечению или его комбинации с лучевым воздействием. При отдаленных метастазах паллиативное местно-регионарное лечение оказывается оправданным у определенной категории больных [39].

При генерализованном метастазировании операцию можно выполнять лишь в тех случаях, когда под влиянием химио- и лучевой терапии размер опухоли и метастазов значительно уменьшился [26].

Были и попытки обоснования положительного влияния удаления первичного очага. «Основная масса больных первичным РМЖ с метастазами в кости, которым мастэктомия не произведена, погибли в течение первых 2 лет, и только одна больная прожила 3 года. В том случае, когда в план комплексного лечения была включена мастэктомия, одна треть больных прожила более 4 лет, единичные больные прожили 5 и 6 лет» [40].

Более серьезная работа на основании 96 случаев ПД РМЖ T1—4N0—2M1 (IV стадии) проведена М. С. Ратиани в 1996 г. В его исследовании у группы из 47 (48,9%) больных наряду с консервативными методами противоопухолевой терапии использованы различные виды мастэктомий, а в контрольной группе из 49 (51,1%) больных хирургическое вмешательство не производилось. Трехлетняя выживаемость составила 33,3% в случае выполнения хирургической операции, а в группе без хирургического лечения — ни одна больная не пережила 3-летний срок. Автор делает вывод, что, если оставить опухоль, повышается риск дальнейшего метастазирования и что хирургическое удаление первичной опухоли достоверно улучшает прогноз у больных с IV стадией заболевания.

Одиночное метастатическое поражение костного скелета, не выходящего за рамки одного поля облучения, создает благоприятное условие для хирургического метода лечения [41].

В последние годы в печати все чаще стала появляться информация о положительном влиянии удаления первичного очага при ПД РМЖ. Так, В. Ф. Семиглазов в статье «Стандарты лечения рака молочной железы» по результатам ежегодной конференции в Сан-Галлене пишет: «Были представлены обоснования хирургического вмешательства на молочной железе при наличии отдаленных метастазов» [42].

Другие авторы отмечают, что хирургическое лечение при метастатическом раке несколько улучшает выживаемость и качество жизни [43].

В иностранной литературе также находятся доказательства того, что удаление первичной опухоли может улучшить выживаемость при диссеминированном РМЖ. Крупное ретроспективное исследование было проведено на основании материалов базы данных National Cancer Data Base of the American College of Surgeons Commission on Cancer, которая включала 16 000 женщин с IV стадией РМЖ на момент постановки диагноза. Авторы обнаружили, что у женщин после резекции первичной опухоли скорректированный риск летального исхода от РМЖ ниже, чем у неоперированных женщин. Полагают, что общая опухолевая масса оказывает ключевое влияние на продолжительность жизни и что первичную опухоль можно рассматривать как еще один участок метастазирования [44].

Другое исследование, проведенное в Швейцарии, включало 300 пациенток, обратившихся в медицинские учреждения с 1977 по 1996 г. по поводу ПД РМЖ. В нем 5-летняя выживаемость у женщин, которым была проведена операция и у которых опухолевые клетки в краях резекции отсутствовали, составила 27%, у женщин, у которых опухолевые клетки в краях резекции имелись, — 16%, у женщин, у которых наличие опухолевых клеток в краях резекции осталось неизвестным, — 12% и у неоперированных женщин — 12% ($p = 0,0002$). Кроме того, в этом исследовании не было выявлено связи между выживаемостью и наличием метастазов в костях или мягких тканях, а также проведенной химиотерапией. Авторы оценили результаты операции в 2 подгруппах женщин, подвергавшихся и не подвергавшихся подмышечной лимфаденэктомии. Если опухолевые клетки в краях резекции отсутствовали, риск смерти от РМЖ снижался в обеих группах, однако результат был более явным в группе, которая также подверглась подмышечной лимфаденэктомии, хотя это различие не было статистически значимым. Данное популяционное исследование показало, что у оперированных женщин по сравнению с неоперированными летальность от РМЖ снизилась на 50%. У больных с различной локализацией метастазов результаты операции статистически значимо не различались. Тем не менее результаты стратифицированного анализа свидетельствовали о более выраженном эффекте у женщин с метастазами только в костях на момент постановки диагноза [7]. Таким образом, авторы делают вывод, что удаление первичной опухоли может рассматриваться как часть мультимодальной стратегии, направленной на то, чтобы предотвратить дальнейшее метастазирование раковых клеток. В недавно проведенных исследованиях, подтверждающих эту гипотезу, обнаружена выраженная корреляция между уровнем циркулирующих клеток и прогнозом РМЖ с метастазами [45; 46].

Усовершенствование методов лучевой диагностики позволяет выявлять все более мелкие метастазы. В связи с этим возросла клиническая значимость удаления первичной опухоли у больных, поступающих на лечение с IV стадией заболевания. Поэтому требуются хорошо спланированные проспективные исследования, чтобы пересмотреть установку «руки прочь от первичной опу-

холи» при метастатическом РМЖ на момент постановки диагноза и оценить влияние хирургического вмешательства на прогноз [7].

Как и в предыдущие годы [15—17], в настоящее время большинство авторов [18—25] не рассматривают хирургическое лечение в качестве варианта выбора в комплексной терапии при ПД РМЖ. Однако в ближайшем будущем ситуация может измениться в связи с развитием иммунной и таргетной терапии, для повышения эффективности которых будет важным уменьшение биологической массы опухоли.

Таким образом, на основании приведенных сведений из различных источников литературы можно сделать вывод, что для улучшения результатов лечения больных ПД РМЖ необходимо проведение современного проспективного исследования по оценке влияния хирургического удаления первичного очага на результаты лечения ПД РМЖ с учетом появления в арсенале онкологов новых иммунных и таргетных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пак Д. Д. Рак молочной железы // Онкология. Клинические рекомендации / Под ред. Чиссова В. И., Дарьяловой С. Л. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 269—310.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2008. — Т. 19, № 2. — С. 11, 55.
3. Путырский Л. А., Путырский Ю. Л. Доброкачественные и злокачественные заболевания молочной железы. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008.
4. Петров Ю. В. Рак молочной железы (диагностика, клиника, лечение). — М.: Медицина, 1964. — С. 62.
5. Baum M., Demicheli R., Hrushesky W., Retsky M. Does surgery unfavourably perturb the "natural history" of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? // Eur. J. Cancer. — 2005. — Vol. 41. — P. 508—515.
6. Coffey J. C., Wang J. H., Smith M. J. Excisional surgery for cancer cure: Therapy at a cost // Lancet Oncol. — 2003. — Vol. 4. — P. 760—768.
7. Rapi E., Verkooyen H. M., Vlastos G. Полное удаление первичной опухоли улучшает выживаемость при метастатическом раке молочной железы // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 1, N 1. — С. 26—32.
8. Смоланка И. И., Скляр С. Ю. Рак грудной железы // Справочник по онкологии / Под ред. Шалимова С. А., Гриневич Ю. А., Мясекова Д. В. — Киев: Здоров'я, 2009. — С. 324.
9. Wood W. C., Muss H. B., Solin L. J. Cancer of the breast. In: DeVita V. T. Jr, Hellman S., Rosenberg S. A. (eds): Cancer Principles and Practice of Oncology. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005. — P. 1453—1462.
10. Семиглазов В. Ф., Бавля Я. Л., Дымарский Л. Ю. Лечение рака молочной железы: Метод. рекоменд. — Л.: МЗ СССР, 1986. — 27 с.
11. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Клецель А. Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. — СПб.: Объединенная редакция «Боргес», 2006. — 352 с.
12. Семиглазов В. В., Топузов Э. Э. Рак молочной железы / Под ред. Семиглазова В. Ф. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 176 с.
13. Криворотко П. В. Рак молочной железы // Справочник по онкологии / Под ред. Моисеенко В. М. — СПб.: Центр-ТОММ, 2008. — С. 96.
14. Тюляндин С. А. Рак молочной железы // Лечение диссеминированного рака молочной железы / Под ред. Кушлинского Н. Е., Портного С. М., Лактинова К. П. — М.: Изд-во РАМН, 2005. — С. 333.
15. Дымарский Л. Ю. Рак молочной железы — М.: Медицина, 1980. — 173 с.
16. Петерсон Б. Е. Опухоли органов грудной полости и молочной железы // Онкология. — М.: Медицина, 1980. — 210 с.
17. Холдин С. А. Злокачественные опухоли молочной железы // Злокачественные опухоли. Клиническое руководство / Под ред. Пе-

трова Н. Н., Холдина С. А. — Л.: Медицинская литература, 1962. — Т. 3. — С. 107.

18. Лебоуиц П. Ф., Зуевски А. Рак молочной железы // Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний / Под ред. Боядис М. М., Лебоуиц П. Ф., Фрейм Д. Н., Фоджо Т. — М.: Практическая медицина, 2009. — С. 329.
19. Летягин В. П., Непесов А. К. Современные подходы к лечению рака молочной железы. — Ашхабад: Ылым, 1992. — С. 121.
20. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) / Под ред. Тюляндина С. А., Переводчиковой Н. И., Носова Д. А. — М.: Изд. группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2007. — С. 30.
21. Пак Д. Д. Рак молочной железы // Онкология. Клинические рекомендации / Под ред. Чиссова В. И., Дарьяловой С. Л. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 308—309.
22. Соухами Р., Тобайас Дж. Рак и его лечение. — М.: БИНОМ, 2009. — С. 201.
23. Чистяков С. С., Манзюк Л. В., Юрьева Т. В. Рак молочной железы // Онкология для практикующих врачей / Под ред. Чистякова С. С. — М.: Авторская академия, 2009. — С. 526.
24. Щепотин И. Б. Алгоритмы современной онкологии. — Киев: Книга плюс, 2006. — С. 132.
25. Bernard-Marty C., Cardoso F., Piccart M. J. Fact and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer // Oncologist. — 2004. — Vol. 9. — P. 617—632.
26. Святухина О. В., Нивинская М. Н. Опухоли молочной железы, средостения и органов грудной полости // Справочник по онкологии / Под ред. Петерсон Б. Е. — М.: Медицина, 1974. — С. 350—368.
27. Опухоли женской репродуктивной системы. / Под ред. Давыдова М. И., Летягина В. П., Кузнецова В. В. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — С. 126—148.
28. Святухина О. В. Опухоли молочной железы // Клиническая онкология / Под ред. Блохина Н. Н., Петерсона Б. Е. — Т. 1. — М.: Медицина, 1979. — С. 647, 680—682.
29. Макаренко Н. П. Предопухолевые заболевания и опухоли молочной железы // Онкология // Справочник практического врача / Под ред. Поддубной И. В. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — С. 222.
30. Singletary S. E., Walsh G., Vauthey J. N. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer // Oncologist. — 2003. — Vol. 8. — P. 241—251.
31. Чен У. И. Лечение рака молочной железы // Рак молочной железы / Под ред. Чен У. И., Уордли Э. — М.: РидЭлсивер, 2009. — С. 131.
32. Баженова А. П., Островцев Л. Д., Хаханашвили Г. Н. Рак молочной железы. — М.: Медицина, 1985. — С. 199.
33. Летягин В. П. Злокачественные образования молочной железы у женщин и мужчин // Энциклопедия клинической онкологии: руководство для практикующих врачей / Под ред. Давыдова М. И., Вышковского Г. Л. — М.: РАС, 2005. — С. 384.
34. Орлова Р. В., Моисеенко В. М., Гафтон Г. И. Роль санитарных операций в комплексном лечении диссеминированного рака молочной железы // Вопр. онкол. — 2007. — Т. 53, № 5. — С. 525.
35. Пак Д. Д., Сарибекян Э. К. Рак молочной железы // Онкология. Национальное руководство / Под ред. Чиссова В. И., Давыдова М. И. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 648—676.
36. National Health and Medical Research Council: Clinical practice guidelines for the management of advanced breast cancer // Prepared by the Source National Breast Cancer Centre Advanced Breast Cancer Working Group. — 2001.
37. Осмоловская Н. Н. Хирургия рака молочной железы. — М.: ЭГСИ, 2004. — С. 116—117.
38. Святухина О. В. Комплексная терапия рака молочной железы в далеко зашедших стадиях: Метод. рекоменд. — М.: МЗ СССР, 1977. — С. 27—28.
39. Березкин Д. П., Филатов В. Н., Екимов В. И. Выживаемость больных раком молочной железы (по данным ВЦИЭЛ) // Тез. Всесоюз. симпозиум «Сравнительная оценка выживаемости больных раком молочной железы при различных методах лечения». — Л., 1983. — С. 24—25.
40. Комчатова Н. А. Комплексное лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1986. — 21 с.
41. Ратиани М. С. Обоснование адекватности и оценка эффективности современных методов лечения рака молочной железы: Дис...

д-ра мед. наук. — М., 1996. — С. 35.

42. Семиглазов В. Ф. Стандарты лечения рака молочной железы (Сан-Галлен) // Современ. онкол. — 2007 (доп. выпуск). — С. 4.

43. Брюсов П. Г. Клиническая онкология. — М.: ГИУВ МО РФ, 2008. — С. 235.

44. Khan S. A., Stewart A. K., Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? // Surgery. — 2002. — Vol. 132. — P. 620—626.

45. Cristofanilli M., Budd G. T., Ellis M. J. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 781—791.

46. Cristofanilli M., Hayes D. F., Budd G. T. Circulating tumor cells: A novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 1420—1430.

Поступила 16.12.2009

*Alexander Vladimirovich Kuznetsov¹, Konstantin Pavlovich Laktionov²,
Sergey Mikhailovich Portnoy³, Olesya Sergeyevna Verigina⁴*

BENEFIT OF SURGICAL REMOVAL OF THE PRIMARY IN PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER

¹ MD, PhD, Physician, Female Reproductive System Tumor Surgery Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

² MD, PhD, Professor, Head, Female Reproductive System Tumor Surgery Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

³ MD, PhD, Leading Researcher, Female Reproductive System Tumor Surgery Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁴ Hospital Physician, Chair of Oncology, RMSU Roszdrav
(1, Ostrovityanova ul., Moscow, 117869, Russian Federation)

Address for correspondence: Kuznetsov Alexander Vladimirovich, Female Reproductive System Tumor Surgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: hibini73@mail.ru

Both in previous years and now most authors do not consider surgery to be reasonable in the treatment of primary metastatic breast cancer. However, there are increasing publications demonstrating that the patients with metastatic breast cancer may benefit from removal of the primary. The situation may further change with the progress in immune and target therapies since these therapies are the more effective the less is the tumor burden.

Key words: breast, metastatic cancer, surgery.

*Наталья Вячеславовна Понедельникова¹, Галина Петровна Корженкова²,
Виктор Павлович Летагин³, Борис Иванович Долгушин⁴*

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ЦЕЛЬЮ ДООПЕРАЦИОННОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА ПРИ НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

¹ *Врач-рентгенолог, рентгенодиагностическое отделение отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)*

² *К. м. н., старший научный сотрудник, рентгенодиагностическое отделение отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)*

³ *Д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, хирургическое отделение опухолей молочной железы НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)*

⁴ *Член-корреспондент РАМН, г. м. н., профессор, заведующий, рентгенодиагностическое отделение отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)*

Адрес для переписки: 115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, рентгенодиагностическое отделение отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения, Понедельникова Наталья Вячеславовна;
e-mail: npnd@mail.ru

Выбор рационального метода лечения больных раком молочной железы возможен только в случае установления правильного диагноза и точной оценки распространенности заболевания. В настоящее время существует большое количество методов диагностики заболеваний молочных желез, каждый из которых имеет как определенные преимущества, так и ряд ограничений. Отличительной особенностью современных технологий является широкое внедрение методик интервенционной радиологии, среди которых особое место занимают малоинвазивные вмешательства, выполняемые под рентгенологическим и сонографическим контролем.

В настоящее время алгоритм обследования пациенток с непальпируемыми образованиями молочной железы с использованием различных методов биопсии в зависимости от сонографических и рентгенографических признаков на дооперационном этапе четко не определен. Основным методом получения материала для морфологического исследования является тонкоигольная аспирационная биопсия, которая в ряде случаев оказывается малоинформативной, вследствие чего возникает необходимость получения достаточного количества материала для гистологической верификации диагноза. Использование современных методов биопсии при наличии непальпируемого образования молочной железы на дооперационном этапе расширяет возможности в плане быстрой и точной верификации диагноза и существенным образом влияет на выбор и тактику комбинированного и комплексного лечения больных раком молочной железы. В случае выявления доброкачественного заболевания метод позволяет отказаться от секторальной резекции молочной железы со срочным гистологическим исследованием.

В статье на основе данных литературы проведен анализ различных способов интервенционных вмешательств с целью дооперационной верификации заболеваний молочной железы. Представлены данные по основным показателям информативности этих методик. Однако остается нерешенным вопрос об оптимальном использовании малоинвазивных методов биопсии в зависимости от рентгенографических и сонографических признаков непальпируемых образований молочной железы. Дальнейшие исследования в этой области должны привести к разработке алгоритма обследования пациенток данной категории, что будет особенно актуальным в условиях внедрения в России общенациональной программы массового скринингового обследования женского населения.

Ключевые слова: рак молочной железы, маммография, ультразвуковая компьютерная томография молочных желез, тонкоигольная аспирационная биопсия, биопсия с помощью пружинного пистолета, вакуумная биопсия.

Диагностика заболеваний молочной железы (МЖ) основывается на данных клинического осмотра, лучевых и морфологических методов исследования. Клиническое обследование характеризуется невысокими чувствительностью и специфичностью и не позволяет полностью исключить наличие злокачественной опухоли, особенно в случаях непальпируемых образований МЖ.

Рентгенологическую семиотику непальпируемых образований МЖ принято представлять в виде 3 основных симптомов [1—3]:

- наличие объемного образования;
- асимметрия плотности ткани железы;
- микрокальцинаты.

Скудность рентгенологических проявлений непальпируемых образований МЖ не коррелирует с многообразием их морфологических вариантов. Этим определяются затруднения при интерпретации данных рентгенологического исследования. Ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ) при непальпируемых образованиях МЖ недостаточно информативна в силу лежащих в основе метода физических характеристик. Как правило, при УЗКТ визуализируются злокачественные поражения, проявляющиеся объемным образованием, плотность которого превышает фоновую плотность окружающих тканей МЖ. В ряде случаев полезно применение в ходе УЗКТ доплерометрии. Разработан комплекс доплерометрических признаков, характерных для ранних проявлений рака молочной железы (РМЖ). Это высокая скорость кровотока (0,2—0,4 м/с) и атипичные доплеровские кривые, обусловленные формированием артерио-венозных шунтов [1; 3].

Повысить диагностическую ценность УЗКТ позволяет использование разработанного в последние годы режима эластографии, увеличивающего точность исследования до 88,3% [4—6]. Эта методика характеризует механические свойства тканей и позволяет оценивать степень их «жесткости» в реальном времени. Не случайно в литературе соноэластографию называют «эхопальпация» [5]. Известно, что злокачественное поражение характеризуется повышенной плотностью ткани. Информация об эластичности структурных элементов МЖ дает дополнительные сведения, важные для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных изменений. А. Itoh и соавт. (2006) выявили статистически значимое повышение чувствительности эластографии по сравнению с таковой УЗКТ в В-режиме: 86,5 и 71,2% соответственно. При непальпируемых образованиях применение этой новой методики позволяет выявить патологические изменения, не визуализирующиеся в В-режиме [6].

По результатам некоторых исследований было установлено, что использование эластографии в определенных случаях приводит к пересмотру рентгеносонографической характеристики образования: из категории BI-RADS 4 (вероятно злокачественное) в категорию BI-RADS 3 (вероятно доброкачественное). Это способствует снижению частоты неоправданных биопсий непальпируемых образований МЖ [7].

В зависимости от выявленных изменений радиолог, используя различные диагностические методики, принимает решение о необходимости проведения биопсии, а в случаях, когда она действительно показана, — об оптимальном варианте ее выполнения [8].

Биопсия ткани МЖ является заключительным этапом диагностики. Главная ее задача — дифференциальная диагностика доброкачественности и злокачественности процесса, и в случае выявления последнего — определение гистологической формы опухоли и оценка ее рецепторного статуса. Полученный в результате биопсии материал на дооперационном этапе позволяет оценить прогноз РМЖ за счет определения в опухолевой ткани прогностических факторов [9]. К ним относятся:

- гистологическое строение опухоли;
- рецепторный статус опухоли: рецепторы эстрогена и прогестерона;
- факторы роста и их рецепторы: c-erb-B2 (Her-2/neu);
- регуляторы апоптоза: p53 и bcl-2;
- маркер пролиферативной активности Ki-67;
- маркер ангиогенеза и факторы инвазии: ФРЭС, uPA, tPA;
- клеточный цикл, индекс плоидности;
- степень выраженности терапевтического патоморфоза.

Точная морфологическая диагностика позволяет выработать адекватную тактику комбинированного и комплексного лечения и улучшить его непосредственные и отдаленные результаты.

«Золотым стандартом» среди методик биопсии признана открытая (хирургическая) биопсия — секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием. Такого рода исследование проводится в ходе операции в случаях, когда применение всех методов дооперационной диагностики не позволило получить убедительных свидетельств характера патологических изменений МЖ. Подобные ситуации возникают в 15% случаев [10]. Долгие годы открытая биопсия была практически единственным способом получения образца патологической ткани. Однако высокая стоимость и травматичность методики привели к необходимости разработки новых, менее инвазивных методов. Кроме того, было отмечено, что в случае непальпируемых образований даже при разметках якорными иглами в 22% случаев возникают ошибки, связанные со смещением локализационного зонда [11].

Цель применения малоинвазивных способов получения биопсийного материала — уменьшение травматизации тканей МЖ и стоимости диагностики без снижения ее качества. При непальпируемом образовании гистологическая верификация путем малоинвазивной процедуры осуществима в основном за счет использования средств навигации [2; 9].

Основные виды биопсии различаются в зависимости от способа взятия материала. Получение группы клеток с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) позволяет достичь цитологической верификации. Использование малоинвазивных методик биопсии (биопсии с помощью пружинного пистолета и вакуумной биопсии) для получения образцов патологической ткани дает возможность осуществить гистологическую верификацию.

Метод ТАБ наименее травматичен, безопасен, прост и потому получил широкое применение. Процедура может выполняться как под контролем рентгенографии и УЗИ, так и без них — так называемый метод «свободной руки» (*free hand*). Точность ТАБ зависит от структуры и размера выявленного патологического изменения, использования средств визуализации при проведении манипуляции, от квалификации врачей, выполняющих процедуру биопсии и оценивающих клеточный материал.

При пальпируемых узловых образованиях точность метода с использованием рентгенологического контроля составляет 75,7—92%, чувствительность — 66,6—95%, специфичность — 81,8—91% [12; 13]. Оценивая результаты ТАБ, необходимо учитывать число некачественных препаратов, т. е. тех, в которых нет эпителиальных клеток. Результативность цитологического метода биопсии в 28% случаев оказывается недостаточной из-за получения неинформативного материала [14; 15].

При непальпируемых образованиях точность ТАБ значительно снижается и существенно зависит от квалификации специалистов, выполняющих биопсию, и цитологов [16]. Чувствительность ТАБ под стереотаксическим контролем в случае непальпируемого РМЖ составляет 68%, а специфичность — 99% [17]. Диагностическая точность ТАБ непальпируемых образований МЖ под контролем УЗИ достигает 67,2% [18].

Частота ложноотрицательных результатов при биопсии даже пальпируемых образований без использования средств визуализации может достигать 28—35%, а ложноположительных ответов — приближается к 2% [14; 19]. Ложноотрицательные результаты наиболее часто встречаются при дольковом и папиллярном раке [20], при звездчатых структурах [21], т. е. в образованиях, содержащих значительное количество соединительной ткани с небольшим числом клеток.

У пациенток с неинфильтративным протоковым раком (DCIS) верифицировать диагноз с помощью цитологического метода удается лишь в 47% случаев. При этом морфологом из-за известной ограниченности метода выносится заключение «рак» без какого-либо определенного вывода об отсутствии или о наличии инвазивного компонента опухоли [14].

При доброкачественных образованиях благодаря высокой специфичности методика может быть успешно использована для снижения их тревожности и беспокойства [22], хотя нередко из-за недостаточного количества клеточного материала возникают затруднения точной диагностической интерпретации.

Следует подчеркнуть, что в тех случаях, когда ТАБ оказывается малоинформативной, возникает необходимость получения достаточного количества материала для гистологической верификации диагноза во избежание выполнения неоправданных хирургических вмешательств. Особенно это касается случаев вторичного поражения МЖ при других злокачественных процессах, встречающегося в 0,5—6% случаев [23]. Наиболее часто метастатическое поражение МЖ отмечается при гемобластозах. На втором месте по частоте стоит меланома экстрамаммарной локализации, на третьем — рабдомиосаркома (особенно у молодых пациенток). Метастазы в МЖ могут быть выявлены при раке легкого, яичников,

почек, щитовидной железы, желудка, шейки матки [24]. Выявление метастатического поражения обуславливает необходимость иного подхода к ведению больных, подлежащих преимущественно системному лечению.

Низкая информативность ТАБ, невозможность определения на основании цитологического метода гистологической формы опухоли привели к тому, что на современном уровне развития онкологии необходимость гистологической верификации стала требованием времени.

Благодаря введению маммографического скрининга, определенным успехам в ранней диагностике РМЖ и разработке высокоэффективных методов лечения возрос удельный вес органосохраняющих операций. Для их выполнения существует перечень показаний, а также абсолютных и относительных противопоказаний, которые основываются в том числе на гистологическом строении опухоли [25]. Так, известно, что при внутрипротоковом угревидном, включая преинвазивный, низкодифференцированном и дольковом раке достаточно часто встречается первичная множественность опухолевого поражения МЖ. В связи с этим многие авторы рекомендуют при выявлении на дооперационном этапе указанных форм РМЖ выполнять радикальную мастэктомию [26]. Увеличение объема операции (отказ от радикальной резекции, столь распространенной в настоящее время) в этих случаях позволяет существенно снизить вероятность появления рецидивной опухоли [24]. Это подтверждает необходимость гистологической, а не цитологической верификации диагноза РМЖ при дооперационной диагностике.

В ходе анализа цитограмм беременных и лактирующих женщин высока вероятность ложноположительного результата. У таких пациенток за счет гиперпластических процессов в МЖ при исследовании пунктата, полученного путем ТАБ, иногда выносятся ошибочное заключение о наличии клеток рака. Таким образом, более достоверным методом диагностики в подобных ситуациях можно считать морфологическое исследование образца ткани [27].

Гистологическая верификация признана ведущим методом морфологической диагностики заболеваний МЖ у лиц, относящихся к группе высокого риска развития РМЖ. К ним относятся носители гена *BRCA1*, *BRCA2*, пациентки, имеющие кровных родственников, больных РМЖ, лица, имеющие РМЖ в анамнезе, а также больные, у которых по данным предыдущих биопсий выявлялись дольковая карцинома *in situ*, атипичная протоковая или дольковая гиперплазия. При ведении таких пациенток у онколога всегда существует повышенная настороженность.

Если в ходе обследования отмечаются какие-либо изменения, возникает необходимость в назначении дополнительных методов исследования: дополнительные, прицельные маммограммы, УЗИ, магнитно-резонансная томография (МРТ) МЖ, биопсия. У больных этой категории требуется более частое применение биопсии, при этом предпочтение следует отдавать методикам, позволяющим получать образцы ткани для гистологического изучения, так как даже при заключении по данным биопсии о наличии доброкачественного процесса необходимо

тщательное обсуждение каждого случая для выработки индивидуальной тактики последующего клинического ведения [28].

К настоящему времени разработаны различные малоинвазивные методы биопсии МЖ, позволяющие получить образцы ткани для гистологического исследования. К ним относятся биопсия с помощью пружинного пистолета и вакуумная биопсия. Использование данных методик позволяет получить образец патологической ткани без хирургического вмешательства, сократив таким образом число неоправданных секторальных резекций со срочным гистологическим исследованием. По данным М. J. Номег и соавт. [29], у 70—80% женщин, подвергшихся биопсии, было доказано наличие доброкачественного процесса, при котором хирургическое лечение не требовалось.

При выявленном непальпируемом образовании МЖ биопсия с помощью пружинного пистолета под стереотаксическим или ультразвуковым наведением может заменить хирургическую биопсию [18; 30]. Использование ультразвуковой навигации при биопсии даже в случае пальпируемого образования значительно повышает эффективность диагностики. Чувствительность биопсии с использованием иглы 14G под ультразвуковым контролем и без него составила соответственно 98 и 79% [31]. Частота ложноотрицательных результатов биопсии пальпируемых образований при ультразвуковой навигации достигала 1,7—3,6%, при стереотаксическом наведении — 8,9%, методом «свободной руки» — 13,3% [32—34].

Вероятность получения неинформативного материала при биопсии с помощью пружинного пистолета равна 8% [9]. В большинстве случаев неудачи такой биопсии связаны с ее выполнением без использования средств визуализации. Поэтому многочисленные авторы рекомендуют в случае возможности визуализации образования при УЗИ выполнять биопсию под ее контролем. Это повышает качество диагностики, исключает влияние ионизирующего излучения (в отличие от рентгенологического контроля), не требует специального оборудования. В то же время все отделы МЖ, включая подмышечную зону, доступны для проведения биопсии. Основным преимуществом является, безусловно, возможность контроля процедуры в реальном времени [35].

Качество диагностики напрямую зависит от опыта исполнителя и технической оснащенности. Отмечено, что при использовании в ходе процедуры ультразвуковых аппаратов с технологией 3D улучшаются качество изображения и позиционирование иглы, приводящее к повышению чувствительности до 98%, специфичности до 100% и точности до 99% [30; 36].

Эффективность биопсии непальпируемых узловых образований с использованием иглы 14 G под контролем рентгенографии составляет 93,4%, чувствительность — 92,3—97%, специфичность — 94,8—99% (при условии получения не менее 3 образцов ткани) [37—39].

Выявленные при рентгеновской маммографии патологические изменения, проявляющиеся звездчатыми тяжистыми уплотнениями, асимметрией плотности ткани МЖ, вызывают затруднения в дифференциальной диагностике неопухолевых изменений от РМЖ и обуславливают необходимость выполнения дополни-

тельных прицельных снимков и УЗИ. По данным гистологического исследования материала, полученного в результате операции, эти изменения структуры ткани МЖ могут соответствовать РМЖ, пролиферативному центру *Semb'a* (радиальному рубцу), посттравматическому фиброзу. При подтверждении изменений на дополнительных маммограммах и тщательном анализе структуры звездчатого поражения, как правило, возникает необходимость морфологического подтверждения [1; 24]. Проведение биопсии с помощью пружинного пистолета не всегда позволяет четко интерпретировать истинную природу выявленных нарушений в структуре ткани. Чувствительность биопсии с помощью пружинного пистолета и иглы 14 G для идентификации звездчатых уплотнений не превышает 85% [40; 41].

Диагностическая точность при образованиях, проявляющихся только скоплением микрокальцинатов, снижается, что можно объяснить гистологической гетерогенностью данных патологических изменений [42]. Для гистологической верификации таких образований требуется получение большего количества ткани. При этом частота соответствия данным открытой биопсии для микрокальцинатов составляет 66—72%, тогда как для объемных образований — 84—87% [43; 44]. При биопсии с помощью пружинного пистолета участка скопления кальцинатов была отмечена статистически значимо высокая вероятность ложноотрицательного результата [45]. Согласно результатам исследований, выполненных в 20 медицинских центрах США (S. Parker, 1996), число ложноотрицательных результатов при наличии только микрокальцинатов в 4 раза выше, чем при объемных образованиях [46]. В таких ситуациях предпочтительней оказывается использование вакуумной биопсии. И если при рентгенографии образцов ткани, полученных при биопсии с помощью пружинного пистолета, в 9,2% случаев не удается получить ни одного кальцината [47], то при вакуумной биопсии с помощью игл 14 G и 11 G кальцинаты удается получить в 99—100% случаев [48; 49]. В ряде исследований продемонстрирована наибольшая информативность вакуумной биопсии при нарушениях архитектоники, звездчатых изменениях и асимметрии плотности ткани МЖ, особенно если образование неотчетливо визуализируется при УЗИ.

Устройство зонда для вакуумной биопсии позволяет при однократном введении иглы получать большой объем тканей, что существенно повышает качество диагностики и, следовательно, может быть альтернативой секторальной резекции в случае неинформативности биопсии с помощью пружинного пистолета [50; 51]. Кроме того, большинство систем для вакуумной биопсии сконструировано таким образом, что при необходимости в «зоне интереса» можно установить клипсу-маркер, позволяющую осуществлять динамический контроль за участком патологических изменений. В случае констатации злокачественности клипса является надежным ориентиром при предоперационной разметке непальпируемых образований под контролем рентгенографии. Точность биопсии под стереотаксическим контролем иглой 11G для объемных образований составляет 96%, а для микрокальцинатов — 92—99% [52; 53]. Чувствительность метода при непальпируемых образованиях достигает 98%,

специфичность — 84,3% [52]. Данная методика дает возможность избежать хирургических вмешательств у 71% женщин, у которых образования были предварительно расценены как «неопределенные» или «вероятно злокачественные» (BIRADS 3, BIRADS 4) [54].

Согласно полученным данным при вакуумной биопсии под контролем рентгенографии для постановки точного диагноза необходимо получить не менее 12 образцов для морфологического исследования за 2 оборота зонда на 360° [53]. На заключительном этапе процедуры должно быть произведено рентгенологическое исследование полученной ткани с целью подтверждения наличия микрокальцинатов. При изучении образцов ткани без микрокальцинатов вероятность ложноотрицательного результата значительно выше, чем при исследовании образцов с наличием микрокальцинатов, — 11 и 1% соответственно [55].

Ложноотрицательные результаты при стереотаксической вакуумной биопсии иглами 11 G в среднем встречаются в 3,3% случаев. Из этого числа на долю объемного образования приходится 3,0%, а на изменения, проявляющиеся только скоплением микрокальцинатов — 3,5%, причем количество ошибочных результатов биопсии находится в прямой зависимости от опыта рентгенолога [15].

Биопсия со стереотаксическим наведением более дорогостоящая и сопровождается ионизирующим излучением, поэтому показана лишь при не визуализирующихся при УЗКТ образованиях. Как правило, это скопление микрокальцинатов, участки звездчатых уплотнений, асимметричной плотности ткани МЖ и небольшие объемные образования на фоне жировой инволюции.

Из-за возможности точного прицеливания и получения большого количества ткани стереотаксическая вакуумная биопсия микрокальцинатов, подозрительных на злокачественные, имеет особые преимущества по сравнению с другими видами биопсии. Такие кальцинаты встречаются в 7,8—12,8% от числа выявляемых непальпируемых образований, нуждающихся в гистологическом подтверждении [56]. В предыдущих исследованиях результатами биопсии этих микрокальцинатов в 54—59% случаев была DCIS и в 24—28% случаев — инфильтративная карцинома [57; 58].

При анализе ошибок вакуумной биопсии иглами 11 G было установлено, что наиболее высокая доля неудачного удаления микрокальцинатов (при рентгенографии образцов кальцинаты получены не были) наблюдалась в случае микрокальцинатов с аморфной структурой. Возможной причиной были технические сложности, возникающие при прицеливании на расплывчатые (неясные) микрокальцинаты на цифровых стереотаксических снимках [42].

Следует отметить, что при рентгенологическом подтверждении микрокальцинатов в образцах удаленной ткани морфологи не всегда выявляют их при гистологическом исследовании. Подобные ситуации возникают, по данным С. S. D'Orsi и R. Chrzan, в 16—26% случаев [59; 60]. В 50% случаев это связано с потерей отложений кальция в ходе приготовления парафиновых блоков, поскольку часть ткани при этом выбраковывается и, следовательно, не попадает в поле зрения морфолога. В остальных 50%

случаев частицы кальцинатов могут быть раздроблены и удалены лезвием микротомов. Всего лишь в 0,5% наблюдений микрокальцинаты не были видны из-за того, что, являясь по своей структуре оксалатами кальция, могли быть выявлены только с помощью поляризационной микроскопии [59].

Рентгенологическое исследование блока ткани для определения точной локализации в нем кальцинатов способствует надлежащей его нарезке. E. Thurfjell показал, что при проведении рентгенографии парафинового блока первоначально установленное доброкачественное заболевание в 2,4% случаев было пересмотрено и интерпретировано как злокачественное [61].

Основываясь на этих данных, исследователи предложили ряд рекомендаций по эффективному исследованию полученной ткани, содержащей микрокальцинаты. Необходимо размечать образцы ткани с кальцинатами для неперемного их включения в парафиновый блок. Его рекомендуется подвергнуть рентгенографии для правильной его нарезки. Если же морфологу не удастся увидеть микрокальцинаты в готовом препарате, показано его изучение с помощью поляризационной микроскопии [60].

С учетом небольшой частоты ложноотрицательных результатов (3,5% случаев при биопсии образований, которые проявляются только скоплением кальцинатов) при микрокальцинатах, относящихся к категории BIRADS 4 (вероятно злокачественные), данная процедура является наиболее предпочтительной. При этом существует мнение об экономическом несоответствии использования вакуумной биопсии при образованиях, относящихся к категории BIRADS 3 (неопределенная вероятность злокачественности). Стоимость этого вида биопсии является наиболее высокой среди других методов получения материала для морфологического исследования, не считая хирургическую биопсию. Поэтому у пациенток данной категории при наличии объемного образования без микрокальцинатов выполнение вакуумной биопсии нецелесообразно [62]. Использование этой методики рекомендуется в особых ситуациях: при высоком риске развития наследственного РМЖ, при неудовлетворительном результате биопсии с помощью пружинного пистолета. Вопрос о возможности проведения вакуумной биопсии при образованиях, относящихся к категории BIRADS 5 (злокачественное образование), является нерешенным. По мнению большинства исследователей, процедура в этой группе больных экономически невыгодна и может быть осуществлена в весьма ограниченных пределах, например для оценки распространенности опухоли [63].

Выполнение биопсии с помощью пружинного пистолета и вакуумной биопсии под стереотаксическим контролем возможно как в вертикальном положении — пациентка сидит в специальном кресле, так и в горизонтальном — на биопсийном столе в позиции «висящей МЖ». Статистически значимых различий по результатам процедуры в ходе нескольких исследований получено не было [37; 64; 65]. Использование стола для стереотаксической биопсии «Mammotest» (Fischer Imaging), хотя является более дорогостоящим, существенно расширяет возможности доступа к различным отделам МЖ,

в том числе к подмышечной области, околососковой зоне, и показано для пациенток с инволютивными тонкими, небольшими МЖ, в ситуациях, когда образование расположено близко к коже. Проведение манипуляции на столе способствует также более низкой вероятности развития осложнений, связанных с вазовагальными реакциями (горизонтальное положение, пациентка не видит процедуру) [65; 66]. Необходимо отметить, что в целом манипуляция проходит с минимальными осложнениями, которые встречаются не более чем в 1% случаев. Из них 0,8% приходится на кровотечение и 0,2% — на вазовагальные реакции (тошнота, головокружение, потеря сознания) [37; 65].

Использование ультразвукового контроля при проведении вакуумной биопсии по ряду причин является предпочтительным. Эта методика выполнима в амбулаторных условиях, не представляет сложности для опытного специалиста и недорого по сравнению с открытой биопсией. Основным показанием к ее применению являются непальпируемые образования МЖ категории BIRADS 3, BIRADS 4. У пациенток с сомнительными, неудовлетворительными заключениями ТАБ вакуумная биопсия под контролем УЗКТ позволяет более четко определить природу заболевания [67—70]. Для выполнения манипуляции не требуется специальное оборудование, и при этом исключается воздействие ионизирующего излучения. Кроме того, в момент биопсии имеется возможность менять направление и угол наклона иглы. Таким образом, если в МЖ выявляются патологические изменения, отчетливо визуализируемые при УЗКТ, то получение материала для гистологического исследования должно осуществляться под сонографическим контролем. За счет визуализации процедуры в режиме реального времени и возможности проследивать каждый ее этап на экране монитора достигаются высокая точность (до 97,3%), специфичность (до 99%) и чувствительность (до 94,7%) [21; 66]. Приблизительно в 2,7% случаев возможны неудачи, вероятно, связанные с ошибкой в позиционировании иглы при биопсии непальпируемых образований [65].

Известно, что при МРТ МЖ может быть выявлен РМЖ, который не определяется по данным клинического, рентгенологического и ультразвукового обследования. Хотя МРТ обладает высокой чувствительностью в диагностике РМЖ, приближающейся к 100%, ее специфичность составляет 37—97% [71]. Поэтому продолжается обсуждение целесообразности выполнения биопсии непальпируемых образований МЖ, которые выявляются только при МРТ. В настоящее время накапливается опыт по биопсии под контролем МРТ с целью выработки четких показаний к ее проведению. Установлено, что биопсия образований менее 5 мм неоправдана в связи с низкой вероятностью РМЖ — 3% [72; 73]. В целом на этапе первоначального освоения данная процедура признана эффективной, безопасной и может служить альтернативой секторальной резекции со срочным гистологическим исследованием для образований, отчетливо определяемых только при МРТ [74]. Существенным преимуществом признана возможность установления в зоне образования метки, совместимой с МРТ, что позволяет проводить динамический контроль за участком патологических изменений [73; 75]. Однако для применения

этой методики требуются значительные экономические затраты, специальное оборудование.

Иногда при вакуумной биопсии происходит полное удаление образования, хотя это не является целью процедуры. Когда размеры патологических изменений составляют 5 мм и менее, эксцизия происходит в 58—93% случаев [76]. Полное удаление образований, определяемых при маммографии, не означает отсутствие остаточного патологического процесса. Проведено исследование, в котором после 15 случаев эксцизии РМЖ путем стереотаксической биопсии иглой 11G при последующем изучении послеоперационного материала у 11 (73%) пациенток обнаружена остаточная опухоль [76]. Следовательно, в случаях полного удаления образования в ходе диагностической процедуры необходимо обязательно маркировать зону вмешательства установкой локализационной метки.

Является ли эксцизия желательной при выполнении биопсии? Возможно, в этом имеются преимущества перед случаями, в которых биопсия не сопровождалась полным удалением патологического образования. Например, это может уменьшить вероятность или предупредить получение не достаточного для морфологического исследования образца ткани и, соответственно, снизить вероятность ложноотрицательного результата и гистологической недооценки характера изменений, а также исключить необходимость выполнения повторной биопсии [68; 69; 77].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение того или иного способа биопсии патологических изменений ткани МЖ определяется размером опухоли, ее структурой и методом визуализации. Еще достаточно часто проводятся хирургические вмешательства на МЖ без морфологического подтверждения диагноза на дооперационном этапе (иногда даже в случаях пальпируемого узлового образования). Располагая набором средств чрескожной биопсии МЖ, мы вправе рассчитывать на снижение частоты выполнения таких вмешательств до минимума в соответствии с тенденциями, наблюдающимися по данным мирового опыта.

Технический прогресс в течение последнего десятилетия обеспечил бурное развитие интервенционной маммологии. Разработка малоинвазивных, высокоточных методов чрескожной биопсии привела к качественно иному подходу при обследовании женщин с образованиями в МЖ на дооперационном этапе. В целом технологии получения образцов патологической ткани для гистологического исследования оценены и сопоставлены друг с другом. В литературе часто встречаются сведения, относящиеся к точности и диагностической надежности различных методик, степени их инвазивности и экономической эффективности. Однако все еще остаются неуточненными оптимальные способы выполнения биопсии в зависимости от особенностей рентгенографических и сонографических признаков.

В доступной нам литературе мы нашли лишь немногочисленные и разрозненные сообщения по протоколу ведения пациенток с непальпируемыми образованиями МЖ в плане морфологической верификации диагноза на дооперационном этапе. При этом в отечественной

литературе мы не обнаружили ни одной работы, определяющей рациональный алгоритм применения методик чрескожной биопсии для патологических изменений, не проявляющихся клинически и выявленных только по результатам рентгеносонографического исследования.

Закономерно, что с введением скринингового обследования населения для выявления РМЖ в нашей стране ожидается увеличение числа выявленных случаев непальпируемых образований МЖ. При этом в каждом конкретном случае должен будет решаться вопрос о рациональном способе получения материала для верификации диагноза в минимально короткие сроки, при минимальной затрате средств и максимально точном результате.

Правильный выбор способа биопсии образований МЖ в целях получения адекватных образцов ткани для гистологического исследования позволит повысить качество ранней диагностики РМЖ на дооперационном этапе, а в случаях доброкачественных изменений МЖ приведет к снижению частоты неоправданных хирургических вмешательств со срочным гистологическим исследованием.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта Федерального агентства по науке и инновациям № 02.512.11.2339.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корженкова Г. П. Комплексная рентгеносонографическая диагностика заболеваний молочной железы: Практ. рук-во. — М.: СТРОМ, 2004. — 128 с.
2. Рожкова Н. И. Интервенционная радиология в клинической маммологии. — 1-е изд. — М.: СТРОМ, 2006. — 112 с.
3. Рожкова Н. И., Меских Е. В. Рентгенологическая и сонографическая семиотика доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы // Клиническая маммология. Тематический сборник / Под ред. Харченко В. П., Рожковой Н. И. — 1-е изд. — М.: СТРОМ, 2005. — С. 97—138.
4. Frey H. Real time elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity // Radiologe. — 2003. — Vol. 43, N 10. — P. 850—855.
5. Garra B. S. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound // Ultrasound Q. — 2007. — Vol. 23, N 4. — P. 255—268.
6. Itoh A., Ueno E., Tohno E. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis // Radiology. — 2006. — Vol. 239, N 2. — P. 341—350.
7. Nonpalpable breast masses: evaluation by US elastography / Cho N., Moon W. K., Park J. S., Cha J. H., Kim S. J., Lee S. H., Cho K. S., Noh D. Y // Korean J. Radiol. — 2008. — Vol. 9, N 2. — P. 111—118.
8. Parker S. H., Dennis M. A., Stavros A. T. Critical pathways in percutaneous breast intervention // RadioGraphics. — 1995. — Vol. 15. — P. 946—950.
9. Рожкова Н. И., Прокопенко С. П., Меских Е. В. Последние достижения в инвазивной диагностике и лечении заболеваний молочной железы // Клиническая маммология. Тематический сборник / Под ред. Харченко В. П., Рожковой Н. И. — 1-е изд. — М.: СТРОМ, 2005. — С. 39—144.
10. Rosen P. P. Rosens Breast Pathology. — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. — 117 p.
11. Burbank F., Forcier N. Tissue marking clip for stereotactic breast biopsy: initial placement accuracy, long-term stability, and usefulness as a guide for wire localization // Radiology. — 1997. — Vol. 205. — P. 407—415.
12. Fine-needle aspiration of clinically suspicious palpable breast masses with histopathologic correlation / Ariga R., Bloom K., Reddy V. B., Kluskens L., Francescatti D., Dowlat K., Siziopikou P., Gattuso P. // Am. J. Surg. — 2002. — Vol. 184, N 5. — P. 410—413.
13. Homesh N. A., Issa M. A., El-Sofiani H. A. The diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology versus core needle biopsy for palpable breast lumps // Saudi Med. J. — 2005. — Vol. 26, N 1. — P. 42—46.
14. Comparison of preoperative simultaneous stereotactic fine needle aspiration biopsy and stereotactic core needle biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast / Leifland K., Lundquist H., Lagerstedt U., Svane G. // Acta Radiol. — 2003. — Vol. 44, N 2. — P. 213—217.
15. Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: a validation study / Pfarl G., Helbich T. H., Reidl C. C., Wagner T., Gnant M., Rudas M., Liberman L. // AJR. — 2002. — Vol. 179, N 6. — P. 1503—1507.
16. Oyama T., Koibuchi Y., McKee G. Core needle biopsy (CNB) as a diagnostic method for breast lesions: comparison with fine needle aspiration cytology (FNA) // Breast Cancer. — 2004. — Vol. 11, N 4. — P. 339—342.
17. Dowlatsahi K., Gent H. J., Schmidt R. Non-palpable breast tumors: diagnosis with stereotactic localization and fine-needle aspiration // Radiology. — 1998. — Vol. 170. — P. 427—433.
18. Ultrasound-guided Mammotom vacuum biopsy for the diagnosis of impalpable breast lesions / Meloni G. B., Dessole S., Becchere M. P., Soro D., Dettori G., Trignano M. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 18, N 5. — P. 520—524.
19. Rubin M., Horiushi K., Joy N. Use of fine needle aspiration for solid breast lesions is accurate and cost-effective // Am. J. Surg. — 1997. — Vol. 174. — P. 694—698.
20. Fine-needle aspiration biopsy of breast lesions: institutional experience / Medina-Franco H., Abarca-Perez L., Cortes-Gonzalez R., Soto-Germes S., Ulloa J. A., Uribe N. // Rev. Invest. Clin. — 2005. — Vol. 57, N 3. — P. 394—398.
21. Fine-needle aspiration cytology or core biopsy when diagnosing tumors of the breast / Berner A., Sigstad E., Reed W., Risberg B. // Tidsskr. Nor. Laegeforen. — 2003. — Vol. 123, N 12. — P. 1677—1679.
22. Comparison of FNAC and open biopsy in palpable breast lumps / Aziz M., Ahmad N., Zahid J., Faizullah, Aziz M. // J. Coll. Physicians. Surg. Pak. — 2004. — Vol. 14, N 11. — P. 654—656.
23. Topalovski M., Crisan D., Mattson J. C. Lymphoma of the breast. A clinicopathologic study of primary and secondary cases // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1999. — Vol. 123, N 12. — P. 1208—1218.
24. Ермилова В. Д. Патоморфологическая характеристика опухолей и опухолеподобных заболеваний молочной железы // Клиническая маммология / Под ред. Камповой-Полевой Е. Б., Чистякова С. С. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 17—48.
25. Высоцкая И. В. Лечение преинвазивного рака молочной железы // Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению / Под ред. Летягина В. П. — М.: Миклош, 2004. — С. 117—137.
26. Barth A., Kochli O. R., Brenner R. J. // Schweiz. Med. Wochenschr. — 1995. — Vol. 125, N 4. — P. 103—112.
27. Параконная А. А., Кампова-Полевая Е. Б. Рак молочной железы и беременность // Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению / Под ред. Летягина В. П. — М.: Миклош, 2004. — С. 253—263.
28. Forrai G. How to manage high risk patients? // Eur. Rad. Supplements. — 2007. — Vol. 17. — P. 52.
29. Homer M. J., Smith T. J., Safaii H. Prebiopsy needle localization: methods, problems, and expected results // Radiol. Clin. North. Am. — 1992. — Vol. 30. — P. 139—153.
30. 3D ultrasound in core breast biopsy / Lell M., Wenkel E., Aichinger U., Schulz-Wendtland R., Bautz W. // Ultraschall Med. — 2004. — Vol. 25, N 2. — P. 126—130.
31. Stereotactic and sonographic large-core biopsy of nonpalpable breast lesions: results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V study / Fajardo L. L., Pisano E. D., Caudry D. J., Gatsonis C. A., Berg W. A., Connolly J., Schnitt S., Page D. L., McNeil B. J. // Acad. Radiol. — 2004. — Vol. 11, N 3. — P. 293—308.
32. The accuracy of ultrasound, stereotactic, and clinical core biopsies in the diagnosis of breast cancer, with an analysis of false-negative cases / Dillon M. F., Hill A. D., Quinn C. M., O'Doherty A., McDermott E. W., O'Higgins N. // Ann. Surg. — 2005. — Vol. 242, N 5. — P. 701—707.
33. Percutaneous core-needle biopsy of palpable breast tumors. Do we need ultrasound guidance? / Lorenzen J., Welger J., Lisboa B. W., Reithof L., Grzyska B., Adam G. // Rofo. — 2002. — Vol. 174, N 9. — P. 1142—1146.
34. False-negative core needle biopsies of the breast: an analysis of clinical, radiologic and pathologic findings in 27 consecutive cases of

missed breast cancer / Shah V. I., Raju U., Chitale D., Deshpande V., Gregory N., Strand V. // *Cancer*. — 2004. — Vol. 100, N 5. — P. 1104—1105.

35. US-guided automated large-core breast biopsy / Parker S. H., Jobe W. E., Dennis M. D., Burbank F., Hollander D. S. // *Radiology*. — 1993. — Vol. 187. — P. 507—511.

36. Three-dimensional targeting: a new three-dimensional ultrasound technique to evaluate needle position during breast biopsy / Weismann C. F., Forstner R., Procop E., Rettenbacher T. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 16, N 4. — P. 359—364.

37. Stereotactic core needle biopsy of nonpalpable breast lesions using a conventional mammography unit with an add-on device / Kirshenbaum K. J., Voruganti T., Overbeeke C., Kirshenbaum M. D., Patel P., Kaplan G., Maker V., August C., Cavallino R. P. // *Am. J. Roentgenol.* — 2003. — Vol. 182, N 2. — P. 527—531.

38. Add-on device for stereotactic core-needle breast biopsy: how many biopsy specimens are needed for a reliable diagnosis? / Koskela A. K., Sudah M., Berg M. H., Karja V. J., Mustonen P. K., Kataja V., Vanninen R. S. // *Radiology*. — 2005. — Vol. 236, N 3. — P. 801—809.

39. Verkooijen H. M. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation // *Int. J. Cancer*. — 2002. — Vol. 99, N 6. — P. 853—859.

40. 14-gauge needle core biopsy of mammographically evident radial scars: is excision necessary? / Cawson J. N., Malara F., Kavanagh A., Hill P., Balasubramaniam G., Henderson M. // *Cancer*. — 2004. — Vol. 100, N 3. — P. 652—663.

41. Radial scar lesions of the breast diagnosed by needle core biopsy: analysis of cases containing occult malignancy / Douglas-Jones A. G., Denson J. L., Cox A. C., Harries I. B., Stevens G. // *J. Clin. Pathol.* — 2007. — Vol. 60, N 3. — P. 295—298.

42. Calcification retrieval at stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy / Liberman L., Smolkin J. H., Dershaw D. D., Morris E. A., Abramson A. F., Rosen P. P. // *Radiology*. — 1998. — Vol. 208. — P. 251—260.

43. Cost-effectiveness of stereotactic core needle biopsy: analysis by means of mammographic findings / Lee C. H., Egglin T. I. K., Philpotts L. E., Mainiero M. B., Tocino I. // *Radiology*. — 1997. — Vol. 202. — P. 849—854.

44. Leifland K., Lagerstedt U., Svane G. Comparison of stereotactic fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in 522 non-palpable breast lesions // *Acta Radiol.* — 2003. — Vol. 44, N 4. — P. 387—391.

45. Stereotactic 14-gauge breast biopsy: how many core biopsy specimens are needed? / Liberman L., Dershaw D. D., Rosen P. P., Abramson A. F., Deutch B. M., Hann L. E. // *Radiology*. — 1994. — Vol. 192. — P. 793—795.

46. Parker S. H., Burbank F. A practical approach to minimally invasive breast biopsy // *Radiology*. — 1996. — Vol. 200. — P. 11—20.

47. Accuracy and complication rates of US-guided vacuum-assisted core breast biopsy: initial results / Simon J. R., Kalbhen C. L., Cooper R. A., Flisak M. E. // *Radiology*. — 2000. — Vol. 215. — P. 694—697.

48. Biopsy of breast microcalcification using an 11-gauge directional vacuum-assisted device / Reynolds H. E., Poon C. M., Goulet R. J., Lazaridis C. L. // *AJR*. — 1998. — Vol. 171. — P. 611—613.

49. Meyer J. E., Smith D. N., DiPiro P. J. Stereotactic breast biopsy of clustered microcalcifications with a directional, vacuum-assisted device // *Radiology*. — 1997. — Vol. 204. — P. 575—576.

50. Can US-guided vacuum-assisted biopsies be an alternative to diagnostic surgery in cases of non-diagnostic core needle biopsy? / Carpentier E., Maruani A., Michenet P., Bonneau C., Degand P., Lebas P. // *J. Radiol.* — 2005. — Vol. 86, N 5. — P. 475—480.

51. Tomaselli M. B. A comparison of breast biopsy methods: surgical, core needle, and Mammotom // *Surgical Physician Assistant*. — 1998. — Vol. 37. — P. 30—38.

52. Vacuum-assisted breast biopsy on digital stereotactic table of nonpalpable lesions non-recognisable by ultrasonography / Apestequia L., Mellado M., Saenz J., Cordero J. L., Reparaz B., De Miguel C. // *Eur. Radiol.* — 2002. — Vol. 12, N 3. — P. 638—645.

53. Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: influence of number of specimens on diagnostic accuracy / Lomoschitz F. M., Helbich T. H., Rudas M., Pfarl G., Linnau K. F., Stadler A., Jackman R. J. // *Radiology*. — 2004. — Vol. 232, N 3. — P. 897—903.

54. Value of vacuum assisted biopsies under sonography guidance: results from multicentric study of 650 lesions / Sebarg P., Tourasse C.,

Rouyer N., Lebas P., Denier J. F., Michenet P. // *J. Radiology*. — 2006. — Vol. 87, N 1. — P. 29—34.

55. Stereotactic core breast biopsy of malignant calcifications: diagnostic yield of cores with and cores without calcifications on specimen radiographs / Margolin F. R., Kafman L., Jacobs R. P., Denny S. R., Schrumph J. D. // *Radiology*. — 2004. — Vol. 233, N 1. — P. 251—254.

56. Liberman L. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy // *AJR*. — 2000. — Vol. 174. — P. 1191—1199.

57. The Breast Imaging Reporting and Data System: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories / Liberman L., Abramson A. F., Squires F. B., Glassman J. R., Morris E. A., Dershaw D. D. // *AJR*. — 1998. — Vol. 171. — P. 35—40.

58. Stereotactic core biopsy of calcifications highly suggestive of malignancy / Liberman L., LaTrenta L. R., VanZee K. J., Morris E. A., Abramson A. F., Dershaw D. D. // *Radiology*. — 1997. — Vol. 203. — P. 673—677.

59. Dorsi C. S., Reale F. R., Daris M. R. In calcium oxalate an adequate explanation for nonvisualization of specimen calcifications? // *Radiology*. — 1992. — Vol. 182. — P. 801—803.

60. The problems with histopathological verification of breast microcalcification clusters in the stereotactic Mammotom biopsy specimens / Chrzan R., Rudnicka L., Popiela T. Jr., Nowak W., Podsiadk-Kleinrok B. // *Pol. J. Pathology*. — 2006. — Vol. 57, N 3. — P. 133—135.

61. Thurfjell E., Lindgren A. Paraffin tissue block radiography of nonpalpable lesions with calcifications detected at mammography in 5-year consecutive series of surgically excised cases // *Eur. Radiology*. — 1997. — Vol. 7. — P. 1006—1009.

62. Evaluation of Breast Imaging and Data System Category 3 mammograms and the use of stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in a nonacademic community practice / Mendez A., Cabanillas F., Echenique M., Malekshamran K., Perez I., Ramos E. // *Cancer*. — 2004. — Vol. 100, N 4. — P. 710—714.

63. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: success, histologic accuracy, patient acceptance and optimizing the BIRADS TM — correlated indication / Siegmund K. C., Wersebe A., Fischmann A., Fersis N., Vogel U., Claussen C. D., Muller-Schimpfle M. // *Rofo*. — 2003. — Vol. 175, N 1. — P. 99—104.

64. Advantages and limits of percutaneous breast biopsy with Mammotom and stereotactic equipment in upright seated patient / Della Sala S. W., Pellegrini M., Bernardi D., Dalla Palma F., Bonzanini M. // *Radiol. Med. (Torino)*. — 2004. — Vol. 108, N 4. — P. 335—344.

65. Percutaneous vacuum-assisted core biopsy with upright stereotactic equipment. Indications, limitations and results / Meloni G. B., Becchere M. P., Soro D., Capobianco G., Ambrosini G., Nardelli G. B., Canalis G. C. // *Acta Radiol.* — 2002. — Vol. 43, N 6. — P. 575—578.

66. Parker S. H., Israel P. Z. The evolution of minimally invasive breast biopsy: from FNA to percutaneous incisional and excisional biopsy // *Surg. Technol. Intern.* — 1998. — Vol. 5. — P. 251—256.

67. Ultrasound guided vacuum-assisted core breast biopsy / Cassano E., Pizzamiglio M., Urban L. A., Renne G., Bellomi M. // *Eur. Radiology*. — 2004. — Vol. 14. — P. 173—174.

68. Percutaneous removal of benign breast masses using a vacuum-assisted hand-held device with ultrasound guidance / Fine R. E., Boyd B. A., Whitworth P. W., Kim J. A., Harness J. K., Burak W. E. // *Am. J. Surg.* — 2002. — Vol. 184. — P. 332—336.

69. Grady I., Gorsuch H., Wilburn-Bailey S. Ultrasound-guided, vacuum-assisted, percutaneous excision of breast lesions: an accurate technique in the diagnosis of atypical ductal hyperplasia // *J. Am. Coll. Surg.* — 2005. — Vol. 201, N 1. — P. 14—17.

70. Ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy: review of 382 cases / Plantade R., Hammou J. C., Gerard F., Chanalet I., Aubanel D., David-Bureau M., Scotto A., Fighiera M., Gueret S., Lo Monaco L. // *J. Radiol.* — 2005. — Vol. 86, N 9. — P. 1003—1015.

71. MR imaging-guided 9-gauge vacuum-assisted core-needle breast biopsy: initial experience / Orel S. G., Rosen M., Mies C., Schnall M. D. // *Radiology*. — 2006. — Vol. 238, N 1. — P. 54—61.

72. Does size matter? Positive predictive value of MRI-detected breast lesions as a function of lesion size / Liberman L., Mason G., Morris E. A., Dershaw D. D. // *AJR*. — 2006. — Vol. 186. — P. 426—430.

73. Mendel J. B., Long M., Slanetz P. J. CT-guided core needle biopsy of breast lesions visible only on MRI // *AJR*. — 2007. — Vol. 189, N 1. — P. 152—154.

74. MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy: initial clinical

cal experience / Liberman L., Bracero N., Morris E., Thornton C., Dershaw D. D. // AJR. — 2005. — Vol. 185, N 1. — P. 183—193.

75. MR imaging-guided localization and biopsy of breast lesions: initial experience / Orel S. G., Schnall M. D., Newman R. W., Powell C. M., Torosian M. H., Rosato E. F. // Radiology. — 1994. — Vol. 193. — P. 97—102.

76. Percutaneous removal of malignant mammographic lesions at stereotactic vacuum-assisted biopsy / Liberman L., Dershaw D. D.,

Rosen P. P., Morris E. A., Abramson A. F., Borgen P. I. // Radiology. — 1998. — Vol. 206. — P. 711—715.

77. Analysis of cancer not diagnosed at stereotactic core breast biopsy / Liberman L., Dershaw D. D., Glassman J., Abramson A. F., Morris E. A., LaTrenta L. R., Rosen P. P. // Radiology. — 1997. — Vol. 203. — P. 151—157.

Поступила 01.11.2009

*Natalia Viacheslavovna Ponedelnikova¹, Galina Petrovna Korzhenkova²,
Victor Pavlovich Letyagin³, Boris Ivanovich Dolgushin⁴*

LOW INVASIVE INTERVENTIONS FOR PREOPERATIVE VERIFICATION OF DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH NON-PALPABLE BREAST MASSES: CURRENT STATE

- ¹ Radiologist, Radiology Diagnosis Unit, Radiation Diagnosis and Radiosurgical Treatment Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)
- ² MD, PhD, Senior Researcher, Radiology Diagnosis Unit, Radiation Diagnosis and Radiosurgical Treatment Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)
- ³ MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Surgical Department for Breast Tumor Treatment, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)
- ⁴ MD, PhD, Associate Member of RAMS, Professor, Head, Radiology Diagnosis Unit, Radiation Diagnosis and Radiosurgical Treatment Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for correspondence: Ponedelnikova Natalia Viacheslavovna, Radiology Diagnosis Unit, Radiation Diagnosis and Radiosurgical Treatment Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: npnd@mail.ru

Choice of rational treatment in patients with breast cancer may be made only after correct diagnosis and accurate evaluation of disease advance. There are currently numerous techniques for the diagnosis of breast lesions, with each of them having certain advantages and limits. Contemporary technologies are characterized by intensive use of interventional radiology with emphasis on low invasive interventions under x-ray or sonography guidance. Current algorithms for preoperative assessment of patients with non-palpable breast masses using various biopsy techniques depending on sonography or x-ray signs are not yet clearly defined. Fine-needle aspiration biopsy, the principal sampling procedure for morphologic analysis, is sometimes low informative, and a larger specimen is therefore required for histologic verification of the diagnosis. Preoperative application of more recent biopsy types in patients with non-palpable breast lesions allows more rapid and accurate verification of the diagnosis and influences considerably choice and policy of combination and multimodality treatment of patients with breast cancer. They allow breast sectoral resection with urgent histologic analysis to be avoided in cases with benign lesions. Basing on the literature data, this paper analyses a variety of interventions for preoperative verification of breast lesions and compares their informative values. However, the problem of optimal application of low invasive biopsy types with respect to x-ray and sonography findings in patients with non-palpable breast masses is to be solved yet. Further study will help to develop an algorithm to assess this patient category which will be of special importance when a national program for mass screening of female population is implemented.

Key words: breast cancer, mammography, ultrasound computed tomography of the breast, fine-needle aspiration biopsy, core-needle biopsy, vacuum biopsy.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вадим Сергеевич Покровский¹, Нина Александровна Лесная²,
Наталья Владимировна Андропова³, Елена Михайловна Трещалина⁴

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ АРАНОЗЫ С ЦИСПЛАТИНОМ И ИНГИБИТОРАМИ ТОПОИЗОМЕРАЗ НА ПОДКОЖНЫХ ГЕТЕРОТРАНСПЛАНТАТАХ РАКА ЛЕГКОГО ЧЕЛОВЕКА

¹Аспирант, лаборатория комбинированной терапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухоли РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24).

²К. б. н., старший научный сотрудник, лаборатория комбинированной терапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухоли РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24).

³К. м. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория комбинированной терапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухоли РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24).

⁴Д. м. н., профессор, заведующая, лаборатория комбинированной терапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухоли РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24).

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухоли РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, лаборатория комбинированной терапии опухолей, Покровский Вадим Сергеевич; e-mail: vadimpokrovsky@yandex.ru

Представлены результаты изучения комбинаций аранозы с цисплатином, этопозидом, иринотеканом или топотеканом на подкожных гетеротрансплантатах эпителиоподобного рака легкого человека РЛ4 у мышей-самцов Balb/c nude, полученных из культуры клеток линии А549. Препараты вводили внутривенно последовательно в следующих дозах: араноза — 100 мг/кг, цисплатин — 2,0 или 2,5 мг/кг, этопозид — 5 мг/кг, топотекан — 0,5 мг/кг 2 раза на 2-е и 4-е сутки, иринотекан — 20 мг/кг однократно на 2-е сутки. Показана существенная противоопухолевая активность всех изученных комбинаций при удовлетворительной переносимости по сравнению с монотерапией аранозой или топотеканом, а также комбинациями этопозида с цисплатином, иринотекана с цисплатином или топотекана с цисплатином.

Ключевые слова: гетеротрансплантаты рака легкого человека, иммунодефицитные мыши, араноза, ингибиторы топоизомераз, эффективность, переносимость.

Рак легкого (РЛ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости мужчин в России и в мире и часто обуславливает необходимость назначения химиотерапии. Одним из путей повышения эффективности химиотерапии как мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), так и немелкоклеточного РЛ является поиск новых комбинаций. К числу эффективных при РЛ препаратов относятся комплексные соединения платины, ингибиторы топоизомеразы I (иринотекан, топотекан) и

II (этопозид, тенипозид), а также производные нитрозомочевины. В частности, на гетеротрансплантатах (ксенографтах) МРЛ человека была показана эффективность комбинации этопозид + цисплатин (ЕР), подтвердившаяся при клинических испытаниях [1; 2].

В отделении химиотерапии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН была разработана трехкомпонентная комбинация нимустин + этопозид + цисплатин, проявившая выраженную противоопухолевую активность при МРЛ и, особенно, при метастазировании в головной мозг. Недостатки указанной комбинации связаны с характерной для производных нитрозомочевины отсроченной кумулятивной миелосупрессией и необходимостью длительного контроля

кровотворной функции [3]. Один из путей минимизации указанного недостатка схем с включением традиционных нитрозопроизводных — замена их новым отечественным препаратом аранозой (Ar). Он выгодно отличается от других нитрозопроизводных относительно мягкой гематологической токсичностью и описанной в доклинических и клинических исследованиях эффективностью в сочетании с другими препаратами [4—6].

При доклиническом изучении Ar на моделях перевиваемых опухолей мышей была выявлена высокая активность в отношении лимфолейкозов L1210, P388, а также солидных опухолей меланомы B16, аденокарциномы молочной железы Ca755, аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ, сарком 37 и 180, эпидермоидной карциномы легкого Льюис (LLC) и др. [6]. Ar также оказалась эффективной на подкожных ксенографтах различных опухолей человека у бестимусных мышей и крыс, в том числе на лимфоме Беркитта P3HR1, меланоме Me Wo, саркоме Юинга и немелкоклеточном РЛ. Кроме того, показана умеренная эффективность Ar при однократном введении в дозе 250 мг/кг на подкожных ксенографтах РЛ4 у иммунодефицитных крыс [7].

В рамках клинических исследований у больных МРЛ в качестве терапии второй линии была изучена трехкомпонентная комбинация ArDV, включающая Ar, доксорубин и винкристин. Было показано, что ArDV по эффективности не уступает наиболее распространенным схемам лечения, в частности монотерапии T (эффективность 23%, медиана продолжительности жизни 7 мес), и имеет более благоприятный профиль токсичности. Комбинация ArDV оказалась высокоэффективной при метастазах в головном мозге. Токсичность проявлялась в основном кратковременной анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией I—II степени [4]. Таким образом, использование Ar в схемах полихимиотерапии РЛ представляется перспективным.

Ранее нами была показана высокая эффективность комбинаций RAg, TAg, ERAg, IPAg, TRAg, приводящая к 30—100% излечению мышей с перевиваемой LLC [8—10]. Данная серия экспериментов проведена для подтверждения полученных результатов на модели РЛ человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные. В опытах использовали 228 особей 8-недельных мышей-самцов Balb/c nude массой тела 18—22 г разведения РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Мышей получали и содержали в специализированном кондиционируемом виварии РОНЦ в стерильных условиях при естественном освещении на брикетированном корме и постоянном доступе к стерильной воде (конвенциональные условия содержания). Проведена серия экспериментов. Перед лечением мышей распределяли на группы (по 10—14). Одну из групп оставляли без лечения и считали контрольной (10—12 животных).

Модель опухоли. Штамм РЛ4 получен в РОНЦ из культуры клеточек эпителиоидного РЛ человека А549 хранения в Банке РОНЦ. В опытах использованы 8—15-й пассажи *in vivo*. Опухоль трансплантировали мышам подкожно по стандартной методике [11].

Препараты вводили внутривенно. I вводили однократно на 2-е сутки; Ar, P, E и T — 2-кратно на 2-е и 4-е сут-

ки после трансплантации опухоли. Перед введением P, E, I и T разводили в 0,9% растворе NaCl, а Ar — в 5% растворе глюкозы. Лиофилизированную Ar (ГЛЭС, РФ) вводили в 1% концентрации в разовой дозе 100 мг/кг (суммарная доза 200 мг/кг). Инъекционный раствор P (Ebeve, Польша) вводили в 0,025% концентрации в разовых дозах 2,0 (в комбинациях IP, IPAg, TP, TRAg) или 2,5 мг/кг (в комбинациях RAg, EP, ERAg); суммарные дозы 4 или 5 мг/кг. E (TEVA, Нидерланды) в виде 0,1% инъекционного раствора вводили мышам в разовой дозе 5 мг/кг (суммарная доза 10 мг/кг), I — 0,3% инъекционного раствора (TEVA, Аргентина) однократно в дозе 20 мг/кг, лиофилизированный T (Glaxo Smith Kline, Великобритания) — в концентрации 0,008% в разовой дозе 0,5 мг/кг (суммарная доза 1 мг/кг).

Соблюдали следующую последовательность введения препаратов: E—P—Ar, I—P—Ar, T—P—Ar, интервал 10—20 мин.

Оценка противоопухолевого эффекта. Эффективность лечения оценивали по стандартному критерию «treatment/control» (T/C) \leq 42% [11].

Оценка переносимости лечения. О переносимости лечения препаратов судили по состоянию и поведению, достоверному уменьшению массы тела (\geq 30%) и гибели животных.

Статистическая обработка. Данные опытов подвергали статистической обработке по методу Стьюдента в модификации Р. Б. Стрелкова, рассчитывая доверительные интервалы средних сравниваемых величин. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность монотерапии Ar и комбинации RAg.

Оценку эффективности монотерапии Ar и комбинации RAg проводили для прогнозирования и последующей количественной оценки синергизма других комбинаций. Результаты представлены на рис. 1. В использованной разовой дозе 100 мг/кг при двукратном введении Ar была малоэффективна на РЛ4 у иммунодефицитных мышей; T/C = 55% на 7-е сутки после окончания лечения при большом разбросе показателя. В случае применения комбинации RAg значимого противоопухолевого эффекта также не наблюдали: T/C составило от 56 до 59% на 7—10-е сутки после лечения. Результаты анализа чувствительности РЛ4 к эффективной при клиническом применении комбинации RAg, показавшей адекватную чувствительность в эксперименте на LLC, свидетельствуют о чрезвычайно низкой чувствительности данной модели.

Переносимость как монотерапии Ar, так и RAg была удовлетворительной: гибели от токсичности не отмечали, состояние и поведение мышей без особенностей, на 10-е сутки опыта потеря массы тела \leq 10%.

Эффективность монотерапии T и комбинации TAg.

При монотерапии T на протяжении всего эксперимента достоверного торможения роста опухоли достичь не удалось: T/C составило от 76 до 108%, что согласуется с данными других авторов [12]. При применении TAg отмечен значимый противоопухолевый эффект: T/C_{max} = 35% на 22-й день после окончания лечения (рис. 2). Переносимость лечения была удовлетворительной: гибели не отмечали, состояние и поведение мышей без особенностей, потеря массы тела \leq 10%.

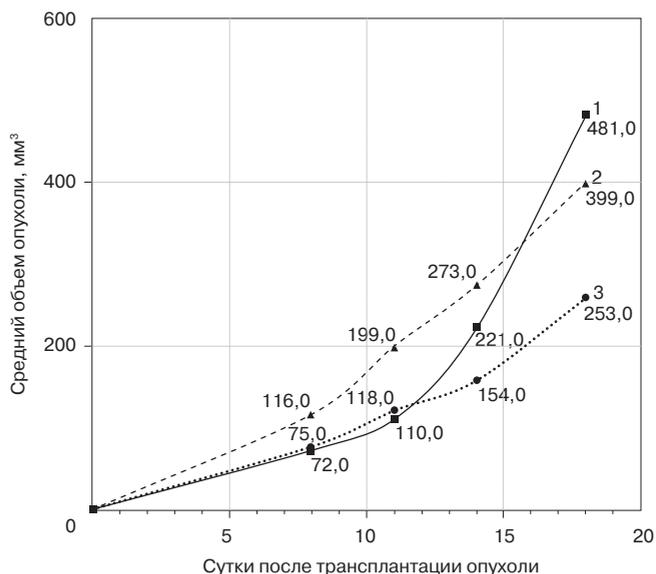


Рисунок 1. Сравнительная эффективность монотерапии Ag и комбинации PAg. 1 — Ag; 2 — контроль; 3 — PAg.

Сравнительная эффективность комбинаций TP и TPAg. Комбинация TP не вызывала достоверного торможения роста опухоли: T/C \geq 58% (рис. 3). Включение Ag в комбинацию TP (сочетание TPAg) обеспечило T/C = 31% на 6-е сутки после окончания лечения с сохранением эффекта на значимом уровне в течение 14 сут. Однако индивидуальный разброс показателя в группе был достаточно велик, что не позволило получить достоверных отличий от контроля. Переносимость обеих комбинаций была удовлетворительной: гибели не отмечали, состояние и поведение мышей без особенностей, однако нельзя исключить общетоксическое действие, так как потеря массы тела животных достигала 20%.

Эффективность комбинаций EP и EPAg. Эффективность трехкомпонентной комбинации EPAg сравнивали с комбинацией EP, которая является стандартной схемой химиотерапии MPA [8]. Показано (рис. 4), что аналогично PAg двухкомпонентная комбинация EP малоэффективна и не изменила исходно низкий ответ P4 на химиотерапию — T/C составило от 57 до 90%. Трехкомпонентная схема с включением Ag дала хороший терапевтический эффект, который проявился существенным и достоверным ингибированием роста: T/C = 23% ($p < 0,05$) с сохранением на значимом уровне в течение 39 сут. Таким образом, в изученной комбинации включение Ag привело к улучшению результатов лечения. Переносимость обеих комбинаций была удовлетворительной: гибели от токсичности не отмечали, состояние и поведение мышей без особенностей, потеря массы тела животных также достигала 20%.

Эффективность комбинаций IP и IPAg. При комбинации IP получен минимально значимый результат: T/C = 42% (рис. 5). Добавление Ag к IP привело к существенному повышению эффективности, T/C = 16% ($p < 0,05$) на 17-е сутки после окончания лечения. При этом противоопухолевый эффект сохранялся на значимом уровне в течение 33 сут при удовлетвори-

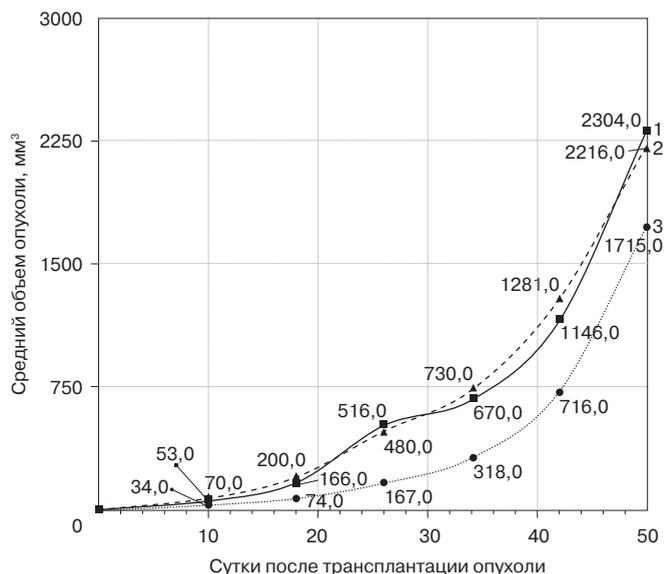


Рисунок 2. Сравнительная эффективность монотерапии T и комбинации TAg. 1 — T; 2 — контроль; 3 — TAg.

ной переносимости комбинаций. Одним из побочных эффектов IPAg была умеренная диарея (желудочно-кишечная токсичность), сопоставимая с таковой в группе сравнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что выбранная модель подкожных ксенографтов P4 человека (P4) практически не чувствительна к монотерапии Ag или T, а также к двойным сочетаниям EP, PAg или TP в использованных дозах и схемах лечения. Только двухкомпонентные комбинации IP, TAg и трехкомпонентные комбинации с включением Ag (EPAg, IPAg, TPAg) дают выраженный

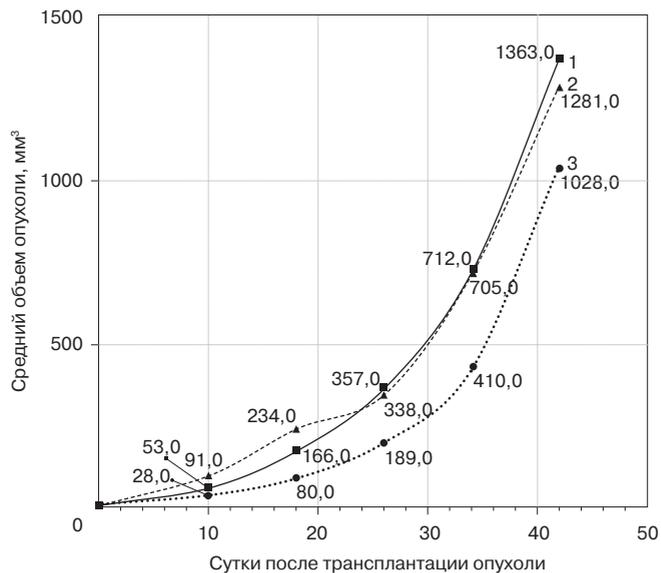


Рисунок 3. Сравнительная эффективность комбинаций TP и TPAg. 1 — TP; 2 — контроль; 3 — TPAg.

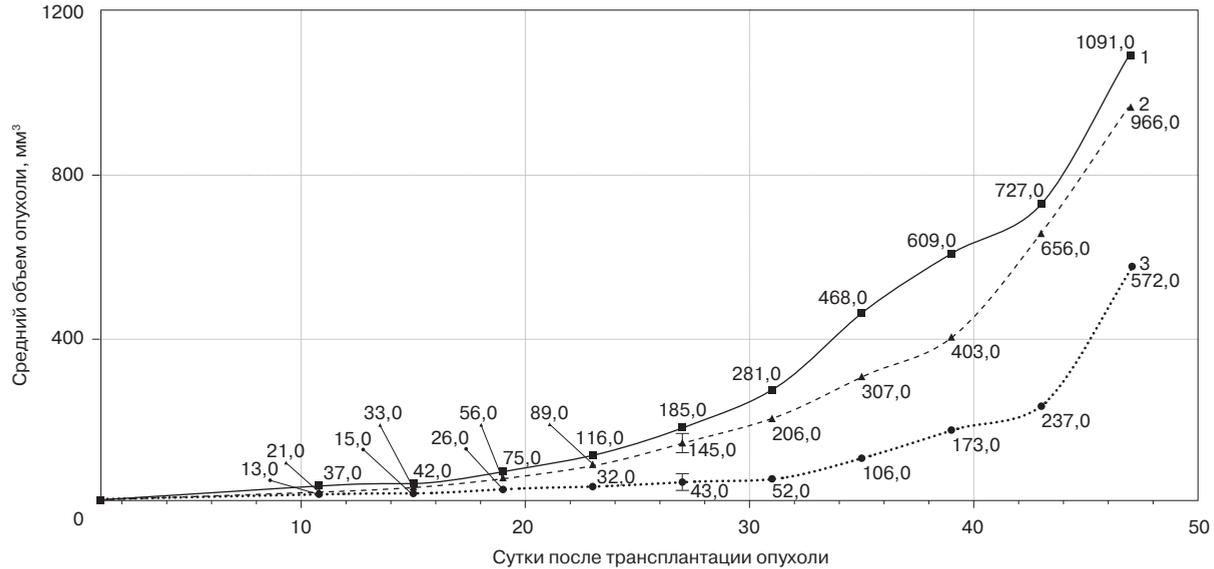


Рисунок 4. Сравнительная эффективность комбинаций EP и EPr. 1 — контроль; 2 — EP; 3 — EPr.

синергизм и/или аддитивный эффект при сопоставимой переносимости. Полученные данные позволяют считать отобранные двух- и трехкомпонентные комбинации с Ar перспективными для дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. In vitro and in vivo effects of cisplatin and etoposide in combination on small cell lung cancer cell lines / Kondo H., Kanzawa F., Nishio K., Saito S., Saijo N. // Jpn. J. Cancer Res. — 1994. — Vol. 85, N 10. — P. 1050—1056.
2. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124 / Lara P. N. Jr., Natale R., Crowley J., Lenz H. J., Redman M. W., Carleton J. E., Jett J., Langer C. J.,

Kuebler J. P., Dakhil S. R., Chansky K., Gandara D. R. // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 20, N 15. — P. 2530—2535.

3. Семина О. В. Новые производные нитрозомочевины в лечении мелкоклеточного рака легкого: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2003. — 27 с.
4. Кузьминов А. Е. Разработка новых режимов комбинированной химиотерапии диссеминированного мелкоклеточного рака легкого: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2007. — 28 с.
5. Опыт применения лекарственных комбинаций на основе аранозы в лечении диссеминированной меланомы кожи / Манзюк Л. В., Бородкина А. Г., Артамонова Е. В., Надеждина Т. М., Токарева З. И., Халаястов И. Н. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2000. — № 2. — С. 27—30.
6. Новый противоопухолевый препарат араноза / Муханов В. И., Платонова Г. Н., Перетолчина Н. М., Клеянкина В. В., Лопатин П. В., Чинаева А. Д., Краснова М. А., Травина Л. А., Кикоть Б. С., Тетерятник Н. А., Недорезова Т. П., Соколова И. С., Кукушкина Г. В. // Химиотер. опухолей в СССР. — 1980. — № 32. — С. 133—139.
7. Бухарова И. К., Ревазова Е. С., Мороз Л. В. Чувствительность к аранозе некоторых гетеротрансплантатов опухолей человека у бестимусных мышей и крыс // Химиотер. опухолей в СССР. — 1986. — № 45. — С. 164—167.
8. A new triplet of combined chemotherapy with irinotecan, cisplatin and aranoza for lung cancer therapy / Pokrovsky V. S., Lesnaya N. A., Romanenko V. I., Treshalina N. M. // Abstract book of 20th International Congress of Anti-Cancer Treatment. — Paris, 2009. — P. 379.
9. Результаты доклинического изучения эффективности и переносимости комбинации топотекан + араноза на модели карциномы легкого Льюис / Покровский В. С., Лесная Н. А., Романенко В. И., Трещалина Е. М. // Сиб. онкол. журн. — 2009. — № 1. — С. 159.
10. Эффективность и переносимость тройной комбинации с включением этопозида, цисплатина и аранозы при лечении эпидермоидной карциномы легкого Льюис у мышей / Лесная Н. А., Покровский В. С., Романенко В. И., Трещалина Е. М. // Рос. биотер. журн. — 2009. — № 2. — С. 79—84.
11. Chabner B. A., Longo D. L. Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice. — 3rd ed. — Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001. — P. 678—699.
12. Hardman W. E., Moyer M. P., Cameron I. L. Efficacy of treatment of colon, lung and breast human carcinoma xenografts with: doxorubicin, cisplatin, irinotecan or topotecan // Anticancer Res. — 1999. — Vol. 19. — P. 2269—2274.

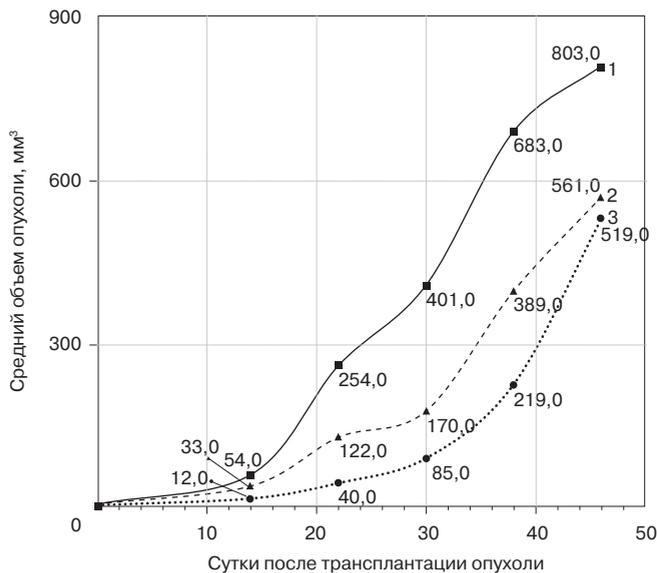


Рисунок 5. Сравнительная эффективность комбинаций IP и IPAr. 1 — контроль; 2 — IP; 3 — IPAr.

Поступила 30.09.2009

Vadim Sergeyevich Pokrovsky¹, Nina Alexandrovna Lesnaya²,
Natalia Vladimirovna Andronova³, Elena Mikhailovna Treschalina⁴

**EFFICACY OF ARANOZA COMBINED WITH CISPLATIN
AND TOPOISOMERASE INHIBITORS IN HUMAN LUNG CANCER
SUBCUTANEOUS XENOGRAFTS**

¹ Postgraduate Student, Tumor Combination Therapy Laboratory,
Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

² DSc, PhD, Senior Researcher, Tumor Combination Therapy Laboratory,
Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

³ MD, PhD, Leading Researcher, Tumor Combination Therapy Laboratory,
Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁴ MD, PhD, Professor, Head, Tumor Combination Therapy Laboratory,
Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for correspondence: Pokrovsky Vadim Sergeyevich, Tumor Combination Therapy Laboratory, Tumor
Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh.,
Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: vadimpokrovsky@yandex.ru

The paper analyzes results of administration of aranoza combined with cisplatin, etoposide, irinotecan or topotecan to male Balb/c nude mice bearing human lung cancer xenografts, strain RL4 (cell line A549). Aranoza 100 mg/kg, cisplatin 2.0 or 2.5 mg/kg, etoposide 5 mg/kg, topotecan 0.5 mg/kg twice on days 2 and 4, irinotecan 20 mg/kg once on day 2 were administered intraperitoneally consecutively. All the combinations demonstrated a considerable antitumor activity and satisfactory tolerance as compared to single aranoza or topotecan, as well as to etoposide—cisplatin, irinotecan—cisplatin and topotecan—cisplatin combinations.

Key words: human lung cancer xenografts, nude mice, aranoza, topoisomerase inhibitors, efficacy, tolerance.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рахмат Рагим оглы Багиров¹, Борис Евсеевич Полоцкий²,
Михаил Иванович Давыдов³

ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

¹Аспирант, хирургическое торакальное отделение торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

²Д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, хирургическое торакальное отделение торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³Академик РАН и РАМН, г.м.н., профессор, директор РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, хирургическое торакальное отделение торако-абдоминального отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Багиров Рахмат Рагим оглы; e-mail: zahid28@yandex.ru

Немногочисленные противоречивые данные литературы делают актуальным и перспективным определение подходов к оптимальной тактике лечения рака легкого у молодых пациентов. Изучены результаты наблюдения 1727 больных немелкоклеточным раком легкого, оперированных в хирургическом торакальном отделении РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в 1985—2007 гг. Центральный рак выявлен у 109 (63,7%) пациентов молодого, у 575 (64,8%) среднего и у 322 (48,2%) пожилого возраста, периферический — у 62 (36,3%), 313 (35,2%) и 346 (51,8%) больных соответственно. При опухолях T2—3 размером от 3,0 до 5,0 см частота поражения уровней лимфоколлекторов N1 и N2 у пациентов молодого возраста составила 18,0 и 32,0%, среднего — 22,9 и 11,4%, пожилого — 16,4 и 11,9% соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, при опухолях с проксимальной границей на уровне долевого бронха частота лимфогенного метастазирования оказалась статистически значимо выше у молодых пациентов: поражение N1 и N2 отмечено в 22,2 и 40,8% случаев, у больных среднего возраста — в 24,8 и 29,1%, у пожилых больных — в 18,2 и 30,2% случаев соответственно ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют, что характеристики опухолей — T2—3, размер от 3,0 до 5,0 см, проксимальная граница на уровне долевого бронха и плоскоклеточный рак — являются неблагоприятными прогностическими клиническими факторами, определяющими повышенную частоту лимфогенного метастазирования у больных молодого возраста по сравнению с таковой у пациентов среднего и пожилого возраста.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, молодой возраст, лимфогенное метастазирование.

В последние годы в литературе редко встречаются работы, освещающие частоту и этапы внутригрудного метастазирования рака легкого (РЛ) у больных молодого возраста, хотя предыдущие источники литературы констатируют более агрессивное течение лимфогенного метастазирования в этой группе пациентов [1—8]. Известно, что объем хирургического лечения больных

РЛ и его результаты во многом зависят от наличия и степени регионарного лимфогенного метастазирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили данные о 1727 больных немелкоклеточным РЛ, оперированных в хирургическом торакальном отделении РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в 1985—2007 гг.

По возрастным группам больные были распределены в соответствии с классификацией ВОЗ (1978) [9]: ис-

следуемая группа пациентов — моложе 45 лет (молодой возраст — 171; 9,9%); контрольные группы пациентов — от 46 до 59 лет (средний возраст — 888; 51,4%) и от 60 до 74 лет (пожилой возраст — 668; 38,7%).

Центральный рак выявлен у 109 пациентов молодого, у 575 больных среднего и у 322 больных пожилого возраста, периферический — у 62, 313 и 346 больных соответственно (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя общие закономерности внутригрудного и отдаленного метастазирования РЛ хорошо изучены, работ, касающихся характера метастазирования РЛ у больных молодого возраста, немного [2; 3; 10; 11].

Одним из факторов, оказывающих несомненное влияние на характер метастазирования у больных молодого возраста, является отсутствие изолированности лимфатической системы отдельных участков легких, которая была установлена более 70 лет назад Э. Ф. Рабинович (1937) [5]. Аналогичного мнения придерживались И. П. Парфенова (1953) [4], А. А. Ротенберг (1954) [6], М. А. Гладкова (1966) [1], подчеркивая, что регионарные пути лимфооттока формируются в более старшем возрасте. По данным J. D. Harviel и соавт. (1978) [8], Н. Becker и соавт. (1981) [7], у больных пожилого возраста метастазирование в регионарные лимфатические узлы наблюдается реже в связи с тем, что с увеличением возраста развиваются выраженная редукция лимфатических сосудов, уменьшение их территориальной сети, цирротические изменения паренхимы легкого. Анализируя частоту метастазирования в зависимости от возраста, I. B. Wilson (1962) отметил, что у лиц моложе 50 лет регионарные метастазы опухоли встречаются гораздо чаще, чем у лиц более старшего возраста, так как с увеличением возраста происходит облитерация лимфатических сосудов, с чем автор и связывает уменьшение частоты внутригрудного метастазирования.

О. Р. Каримов (1990) [3] в своих работах также отмечает, что РЛ у пациентов молодого возраста характеризуется ранним и обширным метастазированием. Так, по данным автора, частота внутригрудного регионарного метастазирования составила 55,3%. Он также отмечает более агрессивное течение плоскоклеточного РЛ у молодых больных: частота регионарного метастазирования

составила 55,6%, а при аденокарциноме — 36,5%. По данным В. Ф. Зайцева (1989) [2], анализировавшего результаты хирургического лечения 300 больных РЛ различных возрастных групп, метастазирование в регионарные лимфатические узлы у молодых выявлено в 50,3% случаев, у пожилых — в 38,5%. В молодом возрасте преобладало поражение внутригрудных лимфатических узлов — 48,0%, а у пожилых — 23,9% ($p < 0,05$).

По данным, опубликованным в последнее десятилетие [10; 12], у молодых пациентов по сравнению с больными более старших возрастных групп статистически значимых различий по частоте внутригрудного метастазирования не выявлено.

Наиболее прогностически значимым клиническим фактором, определяющим высокий метастатический потенциал, является размер опухоли [3; 11] как при центральном, так и при периферическом РЛ. О. Р. Каримов (1990) [3], М. J. Veness и соавт. (1999) [11] утверждают, что регионарное лимфогенное метастазирование при опухолях размером менее 3,0 см наблюдается одинаково часто у больных разных возрастных групп, характеризуется низким метастатическим потенциалом и более благоприятными результатами хирургического лечения. Так, при размере первичного опухолевого очага менее 1,0 см частота лимфогенного метастазирования составила 26,5%, при размере от 3,0—5,0 см и более — 50,0%. Увеличение размера опухоли у больных молодого возраста определяет более высокий метастатический потенциал в связи с архитектурой лимфатической системы у пациентов этой группы [3; 11].

В нашем исследовании анализ лимфогенного метастазирования в возрастных группах проведен по клинко-анатомическим формам РЛ в зависимости от различных клинических факторов. В связи с небольшим числом больных в исследуемой группе ($n = 171$) сравнительный анализ лимфогенного метастазирования проведен по уровню поражения лимфоколлекторов, а не по группам лимфатических узлов.

Наиболее прогностически важным фактором, определяющим высокий метастатический потенциал, был размер опухоли как при центральном, так и при периферическом РЛ. Характеристика метастазирования в регионарные лимфоколлекторы в зависимости от размера первичной опухоли при центральном раке представлена в табл. 2.

Опухоли размером более 5,0 см характеризовались стабильно высоким метастатическим потенциалом у больных молодого возраста, метастазы выявлялись у 95,4% пациентов. В контрольных возрастных группах этот показатель оказался также высоким и составил 82,3 и 74,6% соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, во всех возрастных группах метастазы статистически значимо чаще формировались в медиастинальных лимфатических узлах. Так, соотношение N2 / N1 у молодых составило 65,9 / 20,4%, у больных среднего возраста — 54,5 / 24,1%, а у пожилых — 55,7 / 16,4%. Различия в пределах каждой возрастной группы статистически значимы ($p < 0,001$).

У больных с первичной опухолью размером менее 3,0 см обращает внимание приблизительно одинаковое распределение метастатического поражения как первого, так и второго уровня лимфоколлекторов. Так, у мо-

Таблица 1

Распределение больных немелкоклеточным РЛ по клинко-анатомической форме РЛ и возрасту^a, абс.

Клинко-анатомическая форма РЛ	Возраст		
	молодой	средний	пожилой
Периферический	62 (36,3)	313 (35,2)	346 (51,8)
Центральный	109 (63,7)	575 (64,8)	322 (48,2)
Всего	171	888	668

^a В скобках указаны проценты.

Таблица 2

Характеристика метастазирования в регионарные лимфоколлекторы в зависимости от размера первичной опухоли при центральном РЛ^а, абс.

pN	Размер опухоли, см								
	0–3			3,1–5			> 5		
	возраст больных, годы								
	моложе 45	46–59	60–74	моложе 45	46–59	60–74	моложе 45	46–59	60–74
pN0	8 (53,3)	54 (60,0)	34 (51,5)	24 (48,0)	142 (64,8)	94 (70,2)	2 (4,6)	47 (17,7)	31 (25,4)
pN+	7 (46,7)	36 (40,0)	32 (48,5)	26 (52,0)	77 (35,2)	40 (29,8)	42 (95,4)	219 (82,3)	91 (74,6)
pN1	3 (20,0)	20 (22,2)	14 (21,2)	9 (18,0)	50 (22,9)	22 (16,4)	9 (20,4)	64 (24,1)	20 (16,4)
pN2	4 (26,7)	15 (16,7)	18 (27,3)	16 (32,0)	25 (11,4)	16 (11,9)	29 (65,9)	145 (54,5)	68 (55,7)
pN3	0	1 (1,1)	0	1 (2,0)	2 (0,9)	2 (1,5)	4 (9,1)	10 (3,7)	3 (2,5)
Всего	15 (100)	90 (100)	66 (100)	50 (100)	219 (100)	134 (100)	44 (100)	266 (100)	122 (100)

^а В скобках указаны проценты.

лодых больных поражение только лимфатических узлов первого уровня выявлено в 20,0% случаев, а второго уровня — в 26,7%. Аналогичные показатели мы получили у больных среднего и пожилого возраста; так, соотношение N1 / N2 составило 22,2 / 16,7 и 21,2 / 27,3% соответственно. Поражение лимфоколлекторов N3 при размере первичного опухолевого очага менее 3,0 см выявлено лишь у одного больного среднего возраста. Число наблюдений без лимфогенных метастазов во всех возрастных группах больных с опухолью размером менее 3,0 см было практически одинаковым — 53,3, 60,0 и 51,5% соответственно ($p > 0,5$). Таким образом, во всех возрастных группах больных опухоли размером менее 3,0 см характеризовались одинаково низким и сопоставимым метастатическим потенциалом ($p < 0,5$).

Опухоли размером от 3,0 до 5,0 см у больных молодого возраста характеризовались статистически значимо более высоким, чем в контрольных группах, метастатическим потенциалом (52,0, 35,2 и 29,8% соответственно). Частота поражения лимфоколлекторов N1 в возрастных группах больных оказалась почти одинаковой: 18,0, 22,9 и 16,4% соответственно. Однако частота поражения N2 у молодых больных составила 32,0%, у больных среднего и пожилого возраста — 11,4 и 11,9% соответственно ($t = 2,97$; $p < 0,005$ и $t = 2,81$; $p < 0,005$).

Таким образом, у молодых больных наличие опухоли размером более 3,0 см может оказаться прогностически значимым фактором, определяющим повышенный риск внутригрудного метастазирования.

Характеристика метастазирования в регионарные лимфоколлекторы в зависимости от размера первичной опухоли при периферическом РЛ представлена в табл. 3.

В нашем исследовании частота метастазирования во внутригрудные лимфатические узлы при опухолях менее

3,0 см во всех возрастных группах не превышала 36,4%. Частота метастатического поражения каждого определенного уровня лимфоколлекторов во всех возрастных группах статистически значимо не различалась.

Опухоли размером от 3,0 до 5,0 см у молодых больных периферическим РЛ характеризовались более высоким показателем внутригрудного метастазирования. Так, частота метастазирования в лимфатические узлы N1 составила 44,4%, что в 3 раза больше, чем у больных среднего и пожилого возраста (12,4 и 14,8% соответственно, $t = 2,57$; $p < 0,01$ и $t = 2,38$; $p < 0,02$). В то же время поражение лимфоколлекторов N2 существенно не различалось.

Частота лимфогенного метастазирования опухолей размером более 5,0 см в исследуемой и контрольных группах оказалась одинаково высокой — 66,7, 65,1 и 55,2% соответственно.

Таким образом, во всех возрастных группах больных как при центральном, так и при периферическом РЛ с увеличением размера первичной опухоли отмечено возрастание лимфогенного метастазирования в целом. Опухоли размером от 3,0 до 5,0 см у молодых больных, в отличие от таковых у больных контрольных возрастных групп, характеризовались более агрессивным лимфогенным метастазированием.

У больных центральным РЛ молодого возраста в случае поражения сегментарного бронха метастазы определялись в 62,5% случаев, а у больных среднего и пожилого возраста (в 42,2 и 36,4% соответственно, $t = 1,09$; $p < 0,5$ и $t = 1,40$; $p < 0,1$) (табл. 4).

Поражение долевого бронха у молодых больных определило более высокий процент метастазирования — 67,9. В то же время у больных среднего и пожилого возраста при поражении долевого бронха общая частота метастазирования составила 55,6 и 49,3% соответственно ($t = 2,14$;

Таблица 3

Регионарное метастазирование периферического РЛ в зависимости от размера первичной опухоли^а, абс.

pN	Размер опухоли, см								
	0–3			3,1–5			> 5		
	возраст больных, годы								
	моложе 45	46–59	60–74	моложе 45	46–59	60–74	моложе 45	46–59	60–74
pN0	17 (65,4)	63 (63,6)	83 (68,0)	6 (33,3)	73 (69,5)	90 (70,4)	6 (33,3)	38 (34,9)	43 (44,8)
pN+	9 (34,6)	36 (36,4)	39 (31,9)	12 (66,7)	32 (30,5)	38 (29,6)	12 (66,7)	71 (65,1)	53 (55,2)
pN1	3 (11,6)	16 (16,2)	19 (15,5)	8 (44,4)	13 (12,4)	19 (14,8)	3 (16,7)	26 (23,8)	12 (12,5)
pN2	6 (23,0)	20 (20,2)	20 (16,4)	4 (22,3)	19 (18,1)	19 (14,8)	8 (44,4)	41 (37,6)	40 (41,7)
pN3	0	0	0	0	0	0	1 (5,6)	4 (3,7)	1 (1,0)
Всего	26 (100)	99 (100)	122 (100)	18 (100)	105 (100)	128 (100)	18 (100)	109 (100)	96 (100)

^а В скобках указаны проценты.

$p < 0,02$ и $t = 3,02$; $p < 0,002$). Различия по частоте метастазирования достигаются за счет N2, так как частота метастазирования в первый уровень лимфоколлекторов в сравниваемых группах сопоставима (22,2, 24,8 и 18,2%), а для второго уровня лимфоколлекторов у молодых больных составляет 40,8%, что статистически значимо больше, чем у пациентов среднего и пожилого возраста (29,1 и 30,2% соответственно, $t = 1,98$; $p < 0,05$ и $t = 1,89$; $p < 0,05$).

При поражении главного бронха у молодых больных метастазы во внутригрудных лимфатических узлах развивались в 75,0% случаев, а поражение лимфоколлекторов второго уровня — в 65,0%. Аналогичные данные нами получены у больных среднего и пожилого возраста (N + 71,2%; N2 48,3% и N + 67,9%; N2 47,1% соответственно).

Таким образом, уровень поражения бронха при центральном РЛ может являться значимым прогностиче-

Таблица 4

Характеристика регионарного метастазирования в возрастных группах при центральном РЛ в зависимости от проксимальной границы поражения бронхиального дерева^а, абс.

pN	Проксимальная граница поражения бронха								
	сегментарный бронх			долевой бронх			главный бронх		
	возраст больных, годы								
	моложе 45	46–59	60–74	моложе 45	46–59	60–74	моложе 45	46–59	60–74
pN0	3 (37,5)	26 (57,8)	28 (63,6)	26 (32,1)	183 (44,4)	114 (50,7)	5 (25,0)	34 (28,8)	17 (32,1)
pN+	5 (62,5)	19 (42,2)	16 (36,4)	55 (67,9)	229 (55,6)	111 (49,3)	15 (75,0)	84 (71,2)	36 (67,9)
pN1	1 (12,5)	11 (24,4)	6 (13,6)	18 (22,2)	102 (24,8)	41 (18,2)	2 (10,0)	21 (17,8)	9 (17,0)
pN2	3 (37,5)	8 (17,8)	9 (20,5)	33 (40,8)	120 (29,1)	68 (30,2)	13 (65,0)	57 (48,3)	25 (47,1)
pN3	1 (12,5)	0	1 (2,3)	4 (4,9)	7 (1,7)	2 (0,9)	0	6 (5,1)	2 (3,8)
Всего	8 (100)	45 (100)	44 (100)	81 (100)	412 (100)	225 (100)	20 (100)	118 (100)	53 (100)

^а В скобках указаны проценты.

ским фактором внутригрудного метастазирования. Так, у больных молодого возраста и в контрольных возрастных группах с приближением проксимальной границы опухоли от сегментарного бронха к главному возрастает общая частота метастазирования в основном за счет поражения лимфоколлекторов второго уровня.

Как при центральной, так и при периферической аденокарциноме существенных различий по структуре лимфогенного метастазирования в возрастных группах мы не обнаружили. Однако при плоскоклеточном РЛ у молодых больных отмечено более агрессивное течение заболевания (табл. 5).

При центральном плоскоклеточном РЛ отмечена высокая частота (40,4%) лимфогенного метастазирования у больных молодого возраста в основном за счет поражения лимфоколлекторов N2. Аналогичные показатели у больных среднего и пожилого возраста составили 30,3 и 28,1% соответственно. При этом различия оказались статистически значимыми по сравнению с показателями у больных пожилого возраста ($t = 2,10; p < 0,05$), а по сравнению с показателями у больных среднего возраста приближались к статистически значимым ($t = 1,82; p < 0,1$). Общая частота лимфогенного метастазирования у больных молодого возраста оказалась также статистически значимо выше, чем у больных среднего и пожилого возраста (67,4, 56,1 и 47,3% соответственно; $t = 2,08; p < 0,02$ и $t = 3,47; p < 0,001$).

Характеристика внутригрудного метастазирования при периферическом плоскоклеточном РЛ представлена в табл. 6.

Отсутствие поражения лимфатических узлов (N0) у молодых встречается статистически значимо реже, чем у больных среднего и пожилого возраста (в 38,9, 58,7 и 63,4% случаев соответственно). Целесообразно отметить, что у молодых пациентов, в отличие от больных контрольных возрастных групп, при одинаковой частоте поражения лимфоколлекторов N1 (16,6, 18,2 и 15,1% соответственно) число поражения лимфоколлекторов N2

Таблица 5
Характеристика регионарного метастазирования при центральном плоскоклеточном РЛ^a, абс.

pN	Возраст		
	молодой	средний	пожилой
N0	29 (32,6)	219 (43,9)	148 (52,7)
N+	60 (67,4)	280 (56,1)	133 (47,3)
N1	20 (22,5)	119 (23,8)	50 (17,8)
N2	36 (40,4)	151 (30,3)	79 (28,1)
N3	4 (4,5)	10 (2,0)	4 (1,4)
Всего	89 (100)	499 (100)	281 (100)

^a В скобках указаны проценты.

Таблица 6
Характеристика внутригрудного метастазирования при периферическом плоскоклеточном РЛ^a, абс.

pN	Возраст		
	молодой	средний	пожилой
N0	7 (38,9)	84 (58,7)	109 (63,4)
N1	3 (16,7)	26 (18,2)	26 (15,1)
N2	8 (44,4)	33 (23,1)	37 (21,5)
N3	0	0	0
Всего	18 (100)	143 (100)	172 (100)

^a В скобках указаны проценты.

оказалось статистически значимо выше (44,4, 23,1 и 21,5% соответственно; $t = 1,82; p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Характеристики опухолей — T2—3, размер от 3,0 до 5,0 см, проксимальная граница на уровне долевого бронха и плоскоклеточный рак — являются неблагоприятными прогностическими клиническими факторами, определяющими повышенную частоту лимфогенного метастазирования у больных молодого возраста. Исходя из этого, расширенная лимфодиссекция должна иметь приоритет у молодых пациентов, и, кроме того, следует оценить целесообразность проведения у них неоадьювантной и/или адьювантной химиолучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гладкова М. А. Метастазирование при раке легкого: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1966.
2. Зайцев В. Ф. Рак легкого у лиц молодого возраста: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Л., 1989.
3. Каримов О. Р. Рак легкого у больных в возрасте до 40 лет: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1990.
4. Парфенова И. П. Возрастные особенности лимфатической системы нормального легкого // Педиатрия. — 1953. — № 1. — С. 9—15.
5. Рабинович Э. Ф. Вопросы патологической анатомии и клиники лимфогенных фаз туберкулезного процесса. — М.: Медгиз, 1937. — С. 33.
6. Ротенберг А. Л. Лимфатическая система легких: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Л., 1954.
7. Langen — becks / Becker H., Wacha H., Blum U., Ungeheuer E. // Arch. Chir. — 1981. — Vol 84, N 4. — P. 299—304.
8. Harviel J. D., McNamara J. O., Strachley C. J. Surgical treatment of lung cancer in patients over the age of 70 years // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1978. — Vol. 75, N 6. — P. 802—804.
9. Чеботарев Д. В., Меньковский Н. Д., Фрольский В. В. Руководство по геронтологии. — М.: Медицина, 1978. — С. 371.
10. Lung cancer in individuals less than 50 years of age / Guntulu A. K., Metintas M., Metintas S., Yildirim H., Erginel S., Alatas F. // J. Lung. — 2007. — Vol. 185. — P. 279—286.
11. Veness M. J., Delaney G., Berry M. Lung cancer in patients aged 50 years and younger: clinical characteristics, treatment details and outcome // Australas Radiol. — 1999. — Vol. 43. — P. 328—333.

12. Lung patients in patients < 50 years of age. The experience of an academic multidisciplinary program / Gadgeel S. M., Ramalingam S., Cummings G., Kraut M. J., Wozniak A. J., Gaspar L. E., Kalemkeri-

an G. P. // J. Chest. — 1999. — Vol. 115. — P. 1232—1236.

Поступила 15.01.2010

*Rakhmat Ragim ogly Bagirov¹, Boris Evseyevich Polotsky²,
Mikhail Ivanovich Davydov³*

CHARACTERISTICS OF LYMPHOGENIC METASTASIS FROM NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN YOUNG PATIENTS

¹ *Postgraduate Student, Surgical Thoracic Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)*

² *MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Surgical Thoracic Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)*

³ *MD, PhD, DSc, Academician of RAS and RAMS, Professor, Director, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)*

Address for correspondence: Bagirov Rakhmat Ragim ogly, Surgical Thoracic Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: zahid28@yandex.ru

The poor and contradictory literature data make it important and promising to define approaches to optimal treatment policy in young patients with lung cancer. We studied treatment outcomes in 1727 patients with non-small cell lung cancer undergoing surgery at the Surgical Thoracic Unit, N. N. Blokhin RCRC RAMS during 1985 through 2007. Central cancer was discovered in 109 (63.7%) young patients, 575 (64.8%) middle-age patients and 322 (48.2%) elderly patients; peripheral location was found in 62 (36.3%), 313 (35.2%) and 346 (51.8%) cases, respectively. In cases with T2—3 tumors of 3.0 to 5.0 cm frequencies of N1 and N2 disease were 18.0 and 32.0% in young, 22.9 and 11.4% in middle-age, 16.4 and 11.9% in elderly patients, respectively ($p < 0.05$). Among cases with tumor proximal border at the lobar bronchus level the rate of lymphogenic metastasis was significantly higher in young patients, with N1 and N2 disease diagnosed in 22.2 and 40.8%, cf. 24.8 and 29.1% in middle-age and 18.2 and 30.2% in elderly patients, respectively ($p < 0.05$). These findings suggest T2—3 tumors, tumor size 3.0 to 5.0 cm, tumor proximal border at the lobar bronchus level and squamous cell differentiation to be poor clinical factors of prognosis associated with increased lymphogenic metastasis in young patients as compared to that in middle-age and elderly patients.

Key words: non-small cell lung cancer, young age, lymphogenic metastasis.

Татьяна Николаевна Заботина¹, Ольга Витальевна Короткова²,
Анна Анатольевна Борунова³, Наталья Юрьевна Очеева⁴,
Иван Игоревич Бокин⁵, Кирилл Иосифович Жорганиа⁶,
Игорь Валерианович Паниченко⁷, Владимир Юрьевич Сельчук⁸,
Виктор Васильевич Кузнецов⁹, Заира Григорьевна Кадагидзе¹⁰

СУБПОПУЛЯЦИОННАЯ СТРУКТУРА ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

¹Д. б. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической иммунологии опухолей НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

²К. б. н., старший научный сотрудник, лаборатория клинической иммунологии опухолей НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³К. м. н., старший научный сотрудник, лаборатория клинической иммунологии опухолей НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴Врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория клинической иммунологии опухолей НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵Аспирант, кафедра онкологии РМАПО (123995, РФ, г. Москва, ул. Баррикадная, г. 1/2)

⁶Д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, гинекологическое отделение НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁷Д. м. н., старший научный сотрудник, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁸Д. м. н., профессор, главный врач РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁹Д. м. н., профессор, заведующий, гинекологическое отделение НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

¹⁰Д. м. н., профессор, заведующая, лаборатория клинической иммунологии опухолей НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, лаборатория клинической иммунологии опухолей, Заботина Татьяна Николаевна;
e-mail: tatzabotina@yandex.ru

Проанализированы результаты иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови у 35 первичных больных раком яичников до и после хирургического лечения. Выявлено нарушение линейной структуры лимфоцитов периферической крови у больных по сравнению с донорской группой. Хирургическое лечение не влияло на динамику распределения основных популяций лимфоцитов при анализе общей группы больных. Разделение больных на подгруппы и анализ результатов в зависимости от исходного уровня CD3 позволили выявить, что только у 42,9% пациенток содержится исходно нормальное количество Т-клеток CD3+ (1-я подгруппа), у 35,7% (2-я подгруппа) — исходно сниженное и у 21,4% (3-я подгруппа) — исходно повышенное. После хирургического лечения у больных 2-й и 3-й подгрупп обнаружена статистически значимо положительная динамика, ведущая к нормализации показателей как в NK-, так и в Т-клеточном звеньях иммунитета. Однако такие изменения не выявлены при анализе структурных особенностей лимфоидных клеток в целом по группе. Кроме того, у 78,5% первичных больных раком яичников баланс CD4/CD8 был нарушен еще до начала специфического лечения. При анализе субпопуляционной структуры Т-клеточного звена иммунитета в зависимости от исходного уровня Т-лимфоцитов CD3 констатирована разнонаправленная динамика параметров у больных 2-й (↓CD3) и 3-й (↑CD3) подгрупп до и после хирургического лечения в зависимости от исходных субпопуляционных нарушений. Активированный (CD3+HLA-Dг+) Т-клеточный фенотип обнаружен у больных во всех подгруппах, однако он наиболее выражен у пациенток с нормальным содержанием клеток CD3, а у больных с исходно повышенным уровнем CD3 оказался лишь незначительно выше, чем у доноров.

Ключевые слова: первичный рак яичников, клеточный иммунитет.

Иммунная система играет решающую роль в противоопухолевой защите организма. До недавнего времени полагали, что угнетение клеточно-опосредуемой специфической реакции иммунной системы у онкологических больных с солидными новообразованиями коррелирует со степенью распространенности опухолевого заболевания. Однако оказалось, что практически у 50% пациентов с диссеминированным опухолевым процессом отсутствуют нарушения показателей клеточного или гуморального иммунитета. В то же время клиническое течение заболевания, продолжительность жизни онкологических больных напрямую зависят от степени нарушений параметров именно клеточного, а не гуморального иммунитета и не всегда определяются стадией онкологического заболевания. Так, ранее нами было показано, что больные раком молочной железы с нормальными показателями клеточного иммунитета достигают полную или частичную ремиссию значительно чаще, чем пациенты со сниженными показателями [1—3]. Аналогичная закономерность выявлена в группах больных с такими иммуногенными формами заболеваний, как рак почки и меланома кожи [4; 5]. Таким образом, результаты анализа взаимосвязи между показателями клеточного иммунитета больных с солидными опухолями и отдаленными клиническими результатами лечения свидетельствуют о целесообразности изучения линейной структуры иммунокомпетентных клеток у первичных больных для назначения адекватной специфической терапии.

Цель работы заключалась в оценке состояния линейных маркеров клеточного звена иммунитета и выявлении структурных нарушений лимфоцитов у первичных больных раком яичников (РЯ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 35 первичных больных РЯ, находившихся в гинекологическом отделении для выполнения планового хирургического лечения. Средний возраст по группе составил 53,9 года. В зависимости от гистологической структуры опухоли больные распределились следующим образом: серозный рак — 62,1%, муцинозный рак — 13,8%, эндометриоидный рак — 20,7%, светлоклеточный рак — 3,4%. В качестве контрольных образцов использовали периферическую кровь 11 практически здоровых женщин в возрасте от 25 до 58 лет.

Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили до хирургического лечения и через 2 нед после него. Окрашивание клеток осуществляли в модификации прямой реакции иммунофлуоресценции с применением моноклональных антител МКА, конъюгированных FITC, PE, PE-Cy5, PC5, Per-CP («Beckman Coulter», «BD Biosciences»). Специфичность МКА представлена в табл. 1.

Использовали следующие двухцветные реагенты: CD3/CD4, CD3/CD8, CD3/CD19, CD3/CD16+56, CD3/HLA-Dr. Готовые образцы анализировали мето-

Таблица 1
Специфичность МКА, использованных в работе

Кластер дифференцировки (CD), антиген	Клетки-мишени
CD3	Зрелые Т-лимфоциты
CD4	Субпопуляция Т-лимфоцитов
CD8	Субпопуляция Т-лимфоцитов, субпопуляция NK-клеток
CD19	В-лимфоциты
CD16	Субпопуляция NK-клеток
CD56	Субпопуляция NK-клеток
HLA-Dr (антиген гистосовместимости II класса)	Активированные Т-лимфоциты, В-лимфоциты
CD45	Все лейкоциты
CD14	Моноциты

дом проточной цитометрии на приборе «FACSCalibur» с применением коммерческого пакета сбора и анализа «CellQuest» («Becton Dickinson», США). Выделение гейта лимфоидных клеток осуществляли с учетом параметров прямого и малоуглового светорассеяния FSCvsSSC, при этом количество клеток с фенотипом CD45+/CD14— составляло не менее 95—97%, что соответствует требованиям контроля качества Федеральной системы внешней оценки качества РФ [6; 7]. Для дискриминации неспецифического связывания использовали конъюгат IgG1FITC/IgG2aPE. В каждом образце накапливали и анализировали не менее 5000 событий в гейте лимфоцитов. Использовали анализ Dotplot, учитывали относительное число позитивных клеток (в процентах).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мониторинг состояния иммунной системы больных с солидными новообразованиями включает субпопуляционный анализ иммунокомпетентных клеток (ИКК), основанный на изучении экспрессии поверхностных антигенов и внутриклеточных структур, и анализ функциональной активности ИКК. При оценке клеточного звена иммунитета у онкологических больных анализу подвергаются, как правило, именно лимфоидные клетки CD45+/CD14—, поскольку анализ других популяций лейкоцитов не нашел практического применения из-за отсутствия клинической значимости. Спектр изучаемых поверхностных маркеров ИКК может варьировать в зависимости от их информативности и от цели исследований, однако основной набор МКА для оценки клеточного иммунитета обязательно включает антитела к линейным антигенам лимфоци-

тов — Т, В, НК. Анализ является корректным только в случае получения контрольной суммы основных популяций $100 \pm 5\%$, при этом Т-сумма должна составить $\%CD4 + \%CD8 = \%CD3 \pm 5\%$ [8; 9].

Анализ линейных маркеров, характеризующих основную структуру лимфоидных клеток у первичных больных РЯ, позволил выявить, что в среднем по группе количество Т-лимфоцитов CD3+ статистически значимо снижено по сравнению с показателями у доноров. Уровень НК-клеток (CD3—CD16+56+), напротив, в группе больных РЯ статистически значимо выше, чем в группе практически здоровых доноров. Следует отметить, что хирургическое лечение не влияло на динамику распределения этих показателей. В то же время среднее количество В-лимфоцитов (CD19+) в исследуемой группе больных как до, так и после лечения практически не отличалось от такового в донорской группе (табл. 2).

Таким образом, на первом этапе исследования мы выявили нарушение линейной структуры лимфоцитов периферической крови у больных РЯ. Хирургическое лечение не влияло на уровень основных популяций лимфоцитов при анализе общей группы больных. В то же время разброс минимальных и максимальных значений ($M \pm \delta$) в Т-клеточном (до лечения $62,5 \pm 16,5\%$, после — $61,8 \pm 14,4\%$) и НК-клеточном (до лечения $25,9 \pm 12,3\%$, после — $23,2 \pm 11,6\%$) звеньях иммунитета свидетельствовал о неоднородности анализируемых больных по уровню основных популяций иммунокомпетентных клеток. Это послужило поводом для разделения больных на подгруппы в зависимости от направленности нарушений.

Поскольку основной пул лимфоцитов представлен Т-лимфоцитами CD3+ (65—75%), дальнейший анализ полученных данных мы проводили в зависимости от исходного уровня антигенположительных Т-клеток CD3. Так, нами было выявлено, что в периферической крови первичных больных РЯ только в 42,9% случаев содержится исходно нормальное количество Т-клеток CD3+ (1-я подгруппа), в 35,7% (2-я подгруппа) обнаружено исходно сниженное их количество и в 21,4% (3-я подгруппа) — исходно повышенное. Закономерным оказалось, что при нормальном содержании В-лимфоцитов CD19+ во всех подгруппах больных по сравнению с донорами даже незначительный Т-клеточный дефицит компенсировался повышенным содержанием НК-клеток, и наоборот, при

исходно высоких уровнях Т-клеток CD3+ уровень НК-лимфоцитов был ниже, чем у доноров.

При анализе линейных популяций лимфоцитов после хирургического лечения у больных 2-й и 3-й подгруппы была зафиксирована статистически значимая положительная динамика, ведущая к нормализации показателей как в Т-клеточном, так и в НК-клеточном звеньях иммунитета. Однако при анализе структурных особенностей лимфоидных клеток в целом по группе больных такие изменения не выявлены (табл. 3).

Важнейшим иммунологическим показателем является соотношение лимфоцитов CD4+ и CD8+ — иммунорегуляторный индекс (ИРИ), характеризующий субпопуляционную структуру Т-клеток CD3 [10—12]. В норме практически все клетки CD4 являются CD3-позитивными, однако, согласно современным представлениям, субпопуляция клеток CD8 оказалась и фенотипически, и функционально гетерогенной и представлена как цитотоксическими Т-лимфоцитами CD3+/CD8+, так и эффекторными лимфоцитами CD8+, не экспрессирующими на своей поверхности антиген CD3 [13—15]. Уровень этих клеток в структуре CD8 в норме не превышает 5—10% и, как правило, не влияет на значения ИРИ [16]. Однако нами было выявлено, что у 78,5% первичных больных РЯ баланс CD4/CD8 нарушен еще до начала специфического лечения (см. рисунок).

Статистически значимо сниженное количество Т-клеток CD3 в среднем по группе сопровождалось статистически значимо сниженным количеством лимфоцитов CD3+/CD4+, но не CD3+/CD8+. В результате соотношение CD4/CD8 у первичных больных РЯ до операции было ниже, чем в контрольной группе. Однако даже незначительные, статистически незначимые увеличение количества клеток CD4 и уменьшение количества клеток CD8 привели к нормализации субпопуляционной структуры Т-клеток после лечения. При этом уровень лимфоцитов CD3—/CD8+ как до, так и после операции был незначительно выше, чем в донорской группе, однако различия оказались статистически незначимыми (табл. 4).

Мы проанализировали субпопуляционную структуру Т-клеточного звена иммунитета у больных РЯ до и после операции в зависимости от исходного уровня Т-лимфоцитов CD3 (табл. 5).

В подгруппе больных с исходно нормальным уровнем клеток CD3+ за счет повышенного уровня лимфоцитов CD8 соотношение CD4/CD8 оказалось ниже нормы как до, так и после операции. При этом необходимо подчеркнуть, что нормализация числа клеток CD8+ у больных этой подгруппы оказалась статистически значимой, однако сокращение общего пула клеток CD8 в послеоперационном периоде происходило преимущественно за счет цитотоксических лимфоцитов CD3+/CD8+ (различия статистически незначимы).

Наиболее выраженная динамика показателей оказалась характерной для больных 2-й подгруппы, у которых уже через 2 нед после удаления опухолевого субстрата статистически значимо повысилось число Т-клеток, причем за счет как субпопуляций CD3+/CD4+, так и CD3+/CD8+. Однако, по нашему мнению, исходная степень нарушений структуры Т-лимфоцитов CD3+ не позволила компенсировать существенный дефицит

Таблица 2

Структура линейных популяций лимфоцитов периферической крови у первичных больных РЯ до и после хирургического лечения, % антигенположительных клеток ($M \pm m$)

Маркер	До операции	После операции	Доноры
CD3+	$62,5 \pm 3,1^a$	$61,8 \pm 2,7^a$	$73,9 \pm 2,5$
CD3—CD16+56+	$25,9\% \pm 2,3^a$	$23,2 \pm 2,1^a$	$16,5 \pm 2,0$
CD19+	$6,9 \pm 0,9$	$8,4 \pm 1,2$	$7,5 \pm 1,4$

^a Статистически значимые различия по сравнению с показателями доноров ($p < 0,05$).

Таблица 3

Относительное содержание линейных популяций лимфоцитов периферической крови первичных больных РЯ до и после операции в зависимости от исходного количества Т-клеток CD3+, % (M ± m)

Маркер		Подгруппы			
		1-я (N CD3)	2-я (↓CD3)	3-я (↑CD3)	доноры
Т-клетки CD3+	до операции	68,5 ± 1,2	44,4 ± 3,9 ^a	80,3 ± 2,2	73,9 ± 2,5
	после операции	64,2 ± 3,4 ^a	54,5 ± 4,4 ^{a,б}	72,2 ± 4,8	
NK-клетки CD3- CD16+56+	до операции	22,9 ± 1,3 ^a	37,7 ± 3,6 ^a	12,4 ± 1,8	16,5 ± 2,0
	после операции	19,5 ± 1,8	30,7 ± 3,7 ^a	15,0 ± 3,0	
B-клетки CD19+	до операции	4,9 ± 0,6	10,2 ± 2,1	5,7 ± 0,4	7,5 ± 1,4
	после операции	7,8 ± 1,7	9,5 ± 2,6	7,8 ± 1,0	

^a Статистически значимые различия по сравнению с показателями доноров (p < 0,05).

^б Статистически значимые различия в сравниваемых подгруппах до и после операции (p < 0,05).

Т-клеток за данный период времени, и их уровень оставался ниже нормы и после лечения. Характер динамики соотношения CD4/CD8 был аналогичным таковому в 1-й подгруппе. Количество клеток с фенотипом CD3- / CD8+ практически не менялось, однако превышало норму более чем в 2 раза как до, так и после операции, обеспечивая при этом общий уровень клеток CD8+ в пределах показателей, соответствующих таковым у доноров. О неспецифической клеточной реакции иммунной системы свидетельствуют наличие у больных этой

подгруппы высокого уровня NK-клеток, не обладающих иммунологической памятью, а также то, что клетки CD8 без коэкспрессии CD3-антигена не являются Т-лимфоцитами. Возможно, именно этой категории больных РЯ с целью повышения уровня Т-клеток и активации специфических цитотоксических Т-лимфоцитов в плане комплексного лечения может быть показана иммунокорректирующая терапия препаратами, нормализующими количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета.

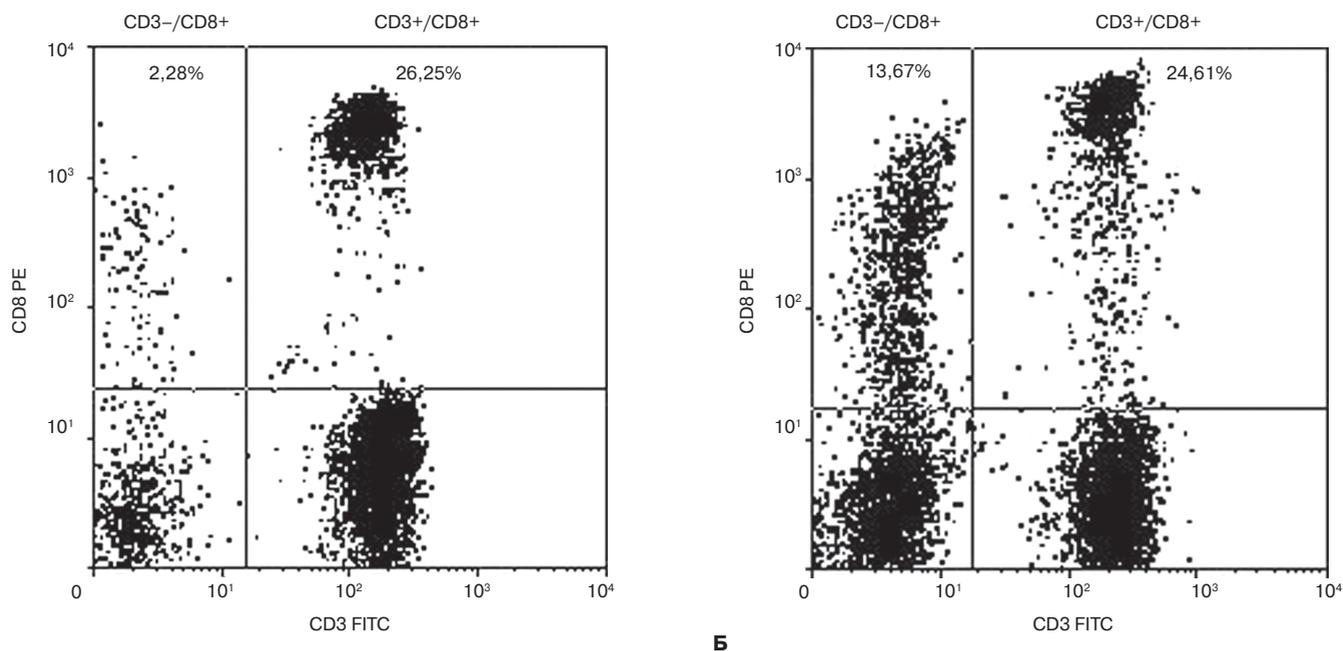


Рисунок. Данные анализа DotPlot коэкспрессии антигенов CD3 и CD8 на лимфоцитах периферической крови больных РЯ. А. Данные больной с нормальным содержанием общего пула лимфоцитов CD8, CD3+/CD8+, CD3-/CD8+. Б. Данные больной с высоким содержанием общего пула лимфоцитов CD8, нормальным CD3+/CD8+, высоким CD3-/CD8+.

Таблица 4
Субпопуляционная структура Т-клеточного звена иммунитета у первичных больных РЯ до и после хирургического лечения, % антигенположительных клеток (M ± m)

Маркер	До операции	После операции	Доноры
CD3+	62,5 ± 3,1 ^a	61,8 ± 2,7 ^a	73,9 ± 2,5
CD3+/CD4+	32,0 ± 2,4 ^a	34,5 ± 2,8 ^a	41,7 ± 2,9
CD3+/CD8+	23,7 ± 2,2	21,5 ± 1,7	26,5 ± 1,4
CD3-/CD8+	11,9 ± 1,3	11,6 ± 1,2	7,5 ± 0,7
CD8+	35,6 ± 1,7	33,1 ± 1,7	34,0 ± 1,2
CD4/CD8	0,97 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1

^a Статистически значимые различия по сравнению с показателями доноров (p < 0,05).

В 3-й подгруппе больных с исходно повышенным количеством Т-лимфоцитов CD3 через 2 нед после операции наблюдалось снижение уровня маркеров субпопу-

ляций Т-клеточного звена до показателей контрольной группы, хотя различия оказались статистически незначимыми.

В то же время обращает внимание разнонаправленная динамика параметров в Т-клеточном звене лимфоцитов у больных во 2-й (↓CD3) и в 3-й (↑CD3) подгруппах до и после хирургического лечения в зависимости от исходных субпопуляционных нарушений. Полученные нами результаты в очередной раз свидетельствуют об адекватности дифференцированного подхода и разделения больных на подгруппы при анализе данных, что неизбежно нивелируется при оценке всей группы пациентов.

Дополнительным иммунологическим маркером, характеризующим функциональный статус Т-клеток, является экспрессия на мембране Т-лимфоцитами CD3 антигена гистосовместимости II класса HLA-Dr [17]. Оказалось, что количество активированных CD3+ HLA-Dr+ Т-лимфоцитов в целом по группе статистически значимо превышает таковое в контрольной группе и до, и после операции — 5,2 ± 0,9, 10,1 ± 1,2 и 12,6 ± 1,5% соответственно. Анализ в подгруппах позволил выявить, что активированный Т-клеточный фенотип имеется у больных во всех подгруппах, однако он наиболее выражен у пациенток с нормальным содержанием клеток CD3 до хирургического лечения — 12,8 ± 2,3%; после хирурги-

Таблица 5
Субпопуляционная структура Т-клеточного звена иммунитета первичных больных РЯ до и после хирургического лечения в зависимости от исходного количества Т-клеток CD3+, % (M ± m)

Маркер		Подгруппы			
		1-я (N CD3)	2-я (↓CD3)	3-я (↑CD3)	доноры
Т-клетки CD3+	до операции	68,5 ± 1,2	44,4 ± 3,9 ^a	80,3 ± 2,2	73,9 ± 2,5
	после операции	64,2 ± 3,4	54,5 ± 4,4 ^{a,6}	72,2 ± 4,8	
CD3+/CD4+	до операции	32,4 ± 2,2 ^a	23,2 ± 3,1 ^a	46,2 ± 5,3	41,7 ± 2,9
	после операции	32,9 ± 3,6	29,6 ± 3,8 ^a	42,7 ± 7,5	
CD3+/CD8+	до операции	29,8 ± 3,0	13,3 ± 2,6 ^a	28,6 ± 2,7	26,5 ± 1,4
	после операции	25,1 ± 2,3	18,1 ± 3,2 ^a	25,0 ± 3,2	
CD3-/CD8+	до операции	10,1 ± 1,0	17,5 ± 2,5 ^a	6,2 ± 1,4	7,5 ± 0,7
	после операции	9,7 ± 1,1	14,6 ± 2,6 ^a	9,0 ± 2,6	
CD8+	до операции	40 ± 2,5 ^a	30,8 ± 2,5	34,8 ± 3,7	34,0 ± 1,2
	после операции	34,9 ± 2,2 ^б	32,7 ± 3,2	34,1 ± 5,2	
CD4/CD8	до операции	0,86 ± 0,1 ^a	0,8 ± 0,1 ^a	1,5 ± 0,3	1,2 ± 0,1
	после операции	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,6 ± 0,4	

^a Статистически значимые различия по сравнению с показателями доноров (p < 0,05).

^б Статистически значимые различия в сравниваемых подгруппах до и после операции (p < 0,05).

ческого лечения — $14,5 \pm 2,8\%$), а у больных с исходно повышенным уровнем CD3 данные оказались лишь незначительно выше показателей у доноров (до хирургического лечения — $6,5 \pm 2,0\%$; после хирургического лечения — $8,0 \pm 1,6\%$).

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о значимости оценки уровня линейных маркеров лимфоидных клеток и субпопуляционной структуры Т-клеточного звена иммунитета у больных первичным РЯ. Результаты использования дифференцированного анализа в подгруппах больных в зависимости от исходного уровня линейных показателей отражают целесообразность и оправданность данного приема, что особенно важно в случаях значительного разброса границ минимальных и максимальных значений, а также при анализе данных о немногочисленных пациентках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Результаты применения полиоксидония у больных раком молочной железы / Артамонова Е. В., Короткова О. В., Заботина Т. Н., Феденко А. А., Кадагидзе З. Г., Манзюк Л. В. // Матер. Всерос. науч.-практ. конф. «Отечественные противоопухолевые препараты». — М., 2005. — Т. 4, № 1. — С. 96—97.
2. T-Cell Immunity to the Folate Receptor Alpha Is Prevalent in Women With Breast or Ovarian Cancer / Knutson K. L., Krco C. J., Erskine C. L., Goodman K., Kelemen L. E., Wettstein P. J., Low P. S., Hartmann L. C., Kalli K. R. // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 4254—4261.
3. Jewett1 A., Head C., Cacalano N. A. Emerging Mechanisms of Immunosuppression in Oral Cancers // J. Dent. Res. — 2006. — Vol. 85, N 12. — P. 1061—1073.
4. Spontaneous apoptosis of CD8+ T lymphocytes in peripheral blood of patients with advanced melanoma / Saito T., Dworacki G., Gooding W., Lotze M. T., Whiteside T. L. // Clin. Cancer Res. — 2000. — Vol. 6. — P. 1351—1364.
5. Frey A. B., Monu N. Effector-phase tolerance: another mechanism of how cancer escapes antitumor immune response // J. Leukoc. Biol. — 2006. — Vol. 79. — P. 652—662.
6. Canadian Guidelines for Flow Cytometric Immunophenotyping // Cytometry. — 2001. — Vol. 46. — P. 121—214.
7. Keeney M., Barnett D., Gratama J. W. Impact of standardization on clinical cell analysis by flow cytometry // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. — 2004. — Vol. 18, N 3—4. — P. 305—312.
8. ВИЧ-инфекция // Информ. бюл. — М., 2006. — № 28. — С. 24.
9. An Italian national multicenter study for the definition of reference ranges for normal values of peripheral blood lymphocyte subsets in healthy adults / Santagostino A., Garbaccio G., Pistorio A., Bolis V., Camisasca G., Pagliaro P., Giroto M. // Haematologica. — 1999. — Vol. 84, N 6. — P. 499—504.
10. Фрейдлин И. С. Как читать иммунограмму // Соросовский образовательный журн. — 1997. — № 7. — С. 25—31.
11. The role of B7 costimulation in CD4/CD8 T cell homeostasis / Yu X., Fournier S., Allison J. P., Sharpe A. H., Hodes R. J. // J. Immunol. — 2000. — Vol. 164. — P. 3543—3553.
12. Hernberg M., Muhonen T., Pyrhonen S. Can the CD4+ /CD8+ ratio predict the outcome of interferon- α therapy for renal cell carcinoma? // Ann. Oncol. — 1997. — Vol. 8. — P. 71—77.
13. Selective expansion and partial activation of human NK cells and NK receptor-positive T-cells by IL-2 and IL-15 / Dunne J., Lynch S., O'Farrelly C., Todryk S., Hegarty J. E., Feighery C., Doherty D. G. // J. Immunol. — 2001. — Vol. 167, N 6. — P. 3129—3138.
14. LFA-1 signaling through p44/42 is coupled to perforin degradation in CD56+ CD8+ natural killer cells / Perez O. D., Mitchell D., Jager G. C., Nolan G. P. // Blood. — 2004. — Vol. 104. — P. 1083—1093.
15. Influence of interleukin-15 on CD8+ natural killer cells in human immunodeficiency virus type 1-infected chimpanzees / Rodriguez A. R., Arulanandam B. P., Hodara V. L., McClure H. M., Cobb E. K., Salas M. T., White R., Murthy R. R. // J. Gen. Virol. — 2007. — Vol. 88. — P. 641—651.
16. Use of human CD3 monoclonal antibody for accurate CD4+ and CD8+ lymphocyte determinations in macaques: phenotypic characterization of the CD3-CD8+ cell subset / Ibegbu C., Brodie-Hill A., Kourtis A. P., Carter A., McClure H., Chen Z. W., Nahmias A. J. // J. Med. Primatol. — 2001. — Vol. 30, N 6. — P. 291—298.
17. Хаитов П. М., Алексеев Л. П. Система генов HLA и регуляция иммунного ответа // Аллерг. астма и клин. иммунол. — 2002. — № 8. — С. 7—16.

Поступила 14.09.2009

*Tatiana Nikolayevna Zabolina¹, Olga Vitalievna Korotkova²,
Anna Anatolievna Borunova³, Natalia Yurievna Ochejeva⁴, Ivan Igorevich Bokin⁵,
Kirill Iosifovich Zhordania⁶, Igor Valerianovich Panichenko⁷,
Vladimir Yurievich Selchuk⁸, Victor Vasilievich Kuznetsov⁹,
Zaira Grigorievna Kadagidze¹⁰*

LYMPHOCYTE SUBSET STRUCTURE IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

¹ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Tumor Clinical Immunology Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

² MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Tumor Clinical Immunology Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

³ MD, PhD, Senior Researcher, Tumor Clinical Immunology Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁴ Clinical Laboratory Diagnosis Physician, Tumor Clinical Immunology Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁵ Postgraduate Student, Chair of Oncology, RMAPE (1/2, Barrikadnaya ul., Moscow, 123995, Russian Federation)

⁶ MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Gynecology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁷ MD, PhD, Senior Researcher, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁸ MD, PhD, Head Physician, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁹ MD, PhD, Head, Gynecology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

¹⁰ MD, PhD, Head, Tumor Clinical Immunology Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for correspondence: Zabolina Tatiana Nikolayevna, Tumor Clinical Immunology Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: tatzabolina@yandex.ru

The paper analyses results of immunophenotyping peripheral blood lymphocyte subsets in 35 patients with primary ovarian cancer before and after surgical treatment. The patients presented with impaired linear structure of peripheral lymphocytes as compared to healthy donors. Surgical treatment had no effect on changes in distribution of principal lymphocyte subsets in general patient population. Patient grouping and analysis of results with respect to baseline CD3 levels discovered that only 42.9% of patients had normal counts of CD3 T-cells (group 1) at baseline, the baseline counts were decreased in 35.7% (group 2) and increased in 21.4% (group 3). Following surgical treatment patients from groups 2 and 3 demonstrated a statistically significant changes leading to normal levels of both NK- and T-cells. However, analysis of lymphoid cell structural characteristics in general patient population failed to find such changes. Besides, 78.5% of primary ovarian cancer patients had their CD4/CD8 balance impaired already before start of specific treatment. Analysis of T-cell subsets with respect to baseline CD3 levels found differently directed changes in group 2 (\downarrow CD3) vs. group 3 (\uparrow CD3) before and after surgical treatment with respect to baseline subset abnormalities. Activated (CD3 + HLA-Dr +) T-cell phenotype was found in all patient groups though was more marked in patients with normal CD3 levels, while in patients with initially increased CD3 levels it was slightly higher than that in donors.

Key words: primary ovarian cancer, cellular immunity.

Максим Евгеньевич Зиновьев¹, Александр Викторович Балберкин²,
Владимир Александрович Соколовский³

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ХОРДОМ КРЕСТЦА

¹Аспирант, отделение костной патологии взрослых ФГУ ЦИТО им. Н. Н. Приорова Росмедтехнологий
(127299, РФ, г. Москва, ул. Приорова, г. 10)

²Д. м. н., профессор, заведующий, отделение костной патологии взрослых ФГУ ЦИТО
им. Н. Н. Приорова Росмедтехнологий (127299, РФ, г. Москва, ул. Приорова, г. 10)

³Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ
клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 127299, РФ, г. Москва, ул. Приорова, д. 10, ФГУ ЦИТО им. Н. Н. Приорова
Росмедтехнологий, отделение костной патологии взрослых, Зиновьев Максим Евгеньевич;
e-mail: dr.maximz@mail.ru

Целью данного исследования были изучение и оценка результатов хирургического и комбинированного методов лечения у 68 больных. Радикальные хирургические вмешательства с максимально возможным сохранением целостности капсулы опухоли выполнены 67 (98,5%) пациентам при обращении в наши клиники. Хирургический метод как самостоятельный применялся у 43 больных (1-я группа), 29 пациентам проводилась комбинированная терапия (2-я группа). Задний доступ является наиболее рациональным при резекции хордом как при низком, так и при высоком расположении даже на уровне I крестцового позвонка. При большом мягкотканном компоненте применяется комбинированный доступ. Радикальное абластичное удаление хордом крестца единым блоком является высокоэффективным методом лечения, позволяющим достоверно повысить 5-летнюю выживаемость и снизить частоту появления рецидивов. Методом выбора в лечении хордом крестцово-копчиковой области, улучшающим отдаленные результаты лечения, следует считать комбинированный метод (операция и лучевая терапия) по сравнению с хирургическим. Применение лучевой терапии в комбинации с хирургическим удалением опухоли достоверно увеличивает 5- и 10-летнюю выживаемость больных хордовой крестца.

Ключевые слова: хордома, крестец, абластичная резекция.

Несмотря на то что хордома является относительно редкой опухолью, поражающей в большинстве случаев крестец, в последнее время эта патология стала привлекать специалистов в области клинической онкологии и костной патологии. Это связано с тем, что данная проблема в отечественной и зарубежной литературе освещена недостаточно, а имеющиеся сведения противоречивы [1; 2]. Хирургическое лечение хордомы является методом выбора [3]. Анатомо-топографические особенности крестца, агрессивный инфильтративный рост, технические сложности хирургических вмешательств, частое рецидивирование и возможные неврологические осложнения служат сдерживающими факторами в хирургическом лечении.

Хордома отличается поздним и редким метастазированием, а злокачественность ее определяется локально агрессивным инфильтративным ростом в прилежащие ткани, что приводит к частым рецидивам и повторным

операциям. Значительные разрушения костных структур позвонков, распространение опухоли на спинномозговой канал, крестцовые отверстия, выраженный экстравертебральный компонент хордомы обуславливают тяжесть неврологических расстройств и нарушение функции тазовых органов, приковывающие больного к постели, а бесперспективность только лучевой терапии заставляет хирургов искать пути если не радикального лечения, то хотя бы уменьшения страданий [3; 4]. К сожалению, поздние сроки обращения больных в специализированные учреждения нередко затрудняют, а иногда делают невозможным радикальное удаление опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ лечения 68 больных — 46 (67,6%) мужчин и 22 (32,4%) женщины с хордовой крестцово-копчиковой локализацией, которые находились на лечении в отделении костной патологии взрослых ЦИТО им. Н. Н. Приорова с 1970 по 2007 г. (45 пациентов) и в отделении опухолей опорно-двигательного аппарата РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1995 по 2007 г. (23 пациента).

У всех пациентов диагноз подтвержден результатами морфологического исследования.

Во всех возрастных группах большинство составляли мужчины. Средний возраст больных достигал $49,12 \pm 1,5$ года. При этом средний возраст мужчин был равен $49,7 \pm 1,6$ года, а средний возраст женщин — $48,0 \pm 2,9$ года. Самому молодому больному было 17 лет, самому старшему — 72 года.

Распределение больных по уровням поражения крестца отражено на рис. 1. Необходимо подчеркнуть значительные размеры опухоли у большинства больных. Лишь у 4 пациентов опухоль локализовалась в пределах 2 смежных позвонков, у остальных новообразование захватывало не менее 3 смежных позвонков, имело большой мягкотканый компонент. В наших случаях все больные были с поражением передних и задних отделов на различных уровнях, что подтверждает мнение об относительности деления опухолей крестца на антесакральные, центральные и ретросакральные.

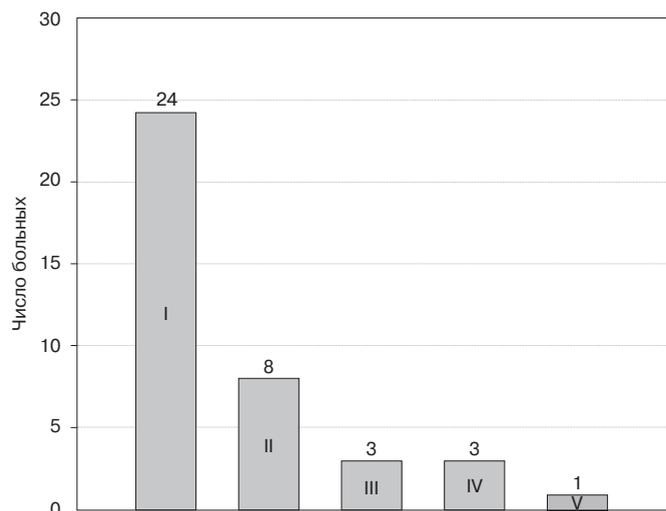
Хирургическое лечение по месту жительства проведено 25 пациентам. При анализе хирургических методик этих операций мы видим, что не было выполнено ни одной радикальной операции; 6 больных получали лучевую терапию: 5 — после операции, один — во время операции (облучение открытого поля дозой 11 000 рад). Из 73 больных хордовой крестцово-копчиковой локализации, поступивших в клинику, хирургическое лечение получили 68. Из-за распространения процесса, наличия отдаленных метастазов 2 больных были признаны инкурабельными, выписаны на симптоматическое лечение по месту жительства и умерли через 1 и 3 мес. Другие 2 пациента при поступлении в ЦИТО отказались от предложенной операции. Одна пациентка с тотальным поражением крестца хордовой на 12-й неделе беременности была направлена на ее прерывание и затем на химио- и лучевое лечение.

Морфологически условно доброкачественная хордома при обследовании выявлена у 49 (72,1%) больных, злокачественная (т. е. с ярко выраженной анаплазией и полиморфизмом опухолевых клеток) — у 19 (27,9%).

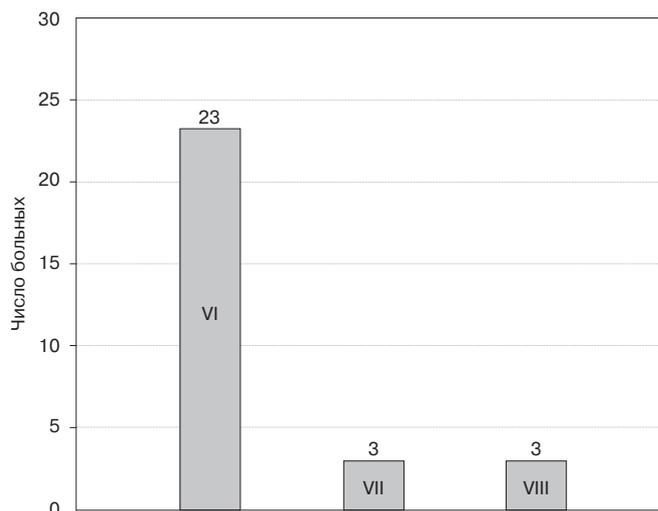
Хирургическое лечение хордом крестца

Анатомо-топографические особенности крестца, тенденция хордомы к инфильтративному росту, технические сложности хирургических вмешательств, частые рецидивы и возможные неврологические нарушения являются сдерживающими факторами в хирургическом лечении данной патологии. К сожалению, поздние сроки диагностики и обращения больных в специализированные учреждения нередко затрудняют, а иногда делают невозможным абластичное удаление опухоли, позволяющее рассчитывать на излечение. Основным методом лечения было радикальное хирургическое вмешательство с максимально абластичным удалением опухоли. Общее число выполненных операций составило 114, из них первичные резекции крестца — 45, повторные резекции — 13, после неадекватно выполненных по месту жительства операций — 10, по поводу рецидивов и метастазов — 45, пластика послеоперационной грыжи — одна. Виды операций: резекция крестца задним доступом — 59, высокая резекция крестца комбинированным доступом по Зацепину — 6, укрепление стабильности пояснично-крестцового отдела позвоночника двумя дистракторами Казьмина со спондилезом аутокостью из крыльев подвздошных костей и резекцией позвонков единым блоком с опухолью — 2, межподвздошно-брюшная экзартикуляция — одна.

При резекции крестца задним доступом применяли следующие разрезы: линейный — в 40 случаях, дугообразный — в 17, Х-образный — в одном, Y-образный — в одном. В некоторых случаях разрезы дополнительно продолжали на крылья подвздошных костей для более тщательного выделения опухоли или удаления отдельно



А



Б

Рисунок 1. Уровни поражения крестца хордовой. I — S_{II}—S_V; II — S_I и дистальнее; III — S_{II}—S_{IV}; IV — тотальное; V — L_{III}—S_{III}; VI — S_{III} и дистальнее; VII — S_{IV} и дистальнее; VIII — S_V и дистальнее.

А. Высокие поражения крестца. **Б.** Низкие поражения крестца.

лежащих узлов. Основные этапы операции подробно описаны [5]. Соотношение уровней поражения, ламинэктомии и резекции приведено в таблице.

У одной больной 41 года с тотальным поражением крестца для восстановления целостности тазового кольца в опиленные подвздошные кости вставлен кортикальный аллотрансплантат (рис. 2). В остальных случаях укрепление тазового кольца не требовалось, пластику образовавшегося после удаления опухоли дефекта выполняли путем ушивания ягодичных мышц. В 5 случаях пластику послеоперационного дефекта осуществляли ротированным ягодичным лоскутом.

Средняя кровопотеря составила 2,8 л, средняя длительность операции — 2 ч 58 мин (от 50 мин до 6 ч), послеоперационная летальность — 6,8%. Из-за тяжести хирургического вмешательства по жизненным показаниям по поводу хордом крестца больших размеров на фоне массивной кровопотери и сопутствующей патологии в 1-е сутки после операции умерли 2 больных. Причиной смерти больного на 3-и сутки был синдром гомологичной крови, другая пациентка умерла на 17-е сутки от сепсиса.

Высокая резекция крестца комбинированным доступом по Зацепину. Данный доступ позволяет осуществить широкий подход к опухоли с мобилизацией магистральных сосудов и нервных образований, контролировать выделение мягкотканного компонента опухоли без повреждения окружающих органов [6]. Из переднего доступа производили остеотомию крестца после определения краиниального уровня поражения. После резекции крестца в 3 случаях потребовались восстановление и укрепление целостности тазового кольца кортикальными аллотрансплантатами. Средняя кровопотеря при высоких резекциях достигает 3,9 л, средняя длительность операции — 3 ч 20 мин, послеоперационная летальность — 14,3%.

Межподвздошно-брюшную экзартикуляцию выполняли у пациента с обширным поражением костей таза и крестца на уровне S_{IV}. Несмотря на тяжесть проведенной операции, послеоперационный период протекал гладко, пациент прожил 3 года после операции.

Укрепление стабильности пояснично-крестцового отдела позвоночника 2 дистракторами Казьмина [7] и задним аутоспондилодезом с удалением опухоли применяли у 2 больных: с тотальным поражением крестца у одного и с поражением S_I—S_{III} — у другого. Первый пациент прожил 2 года; в данном случае операция носила паллиа-

тивный характер, поскольку опухоль не была полностью удалена. Второй жив более 20 лет.

Комбинированная терапия

Комбинированную терапию проводили 29 пациентам: 12 в рамках предоперационной подготовки были направлены на лучевую терапию суммарной очаговой дозой 50—60 Гр в среднем за 1 мес до планируемой операции с целью воздействия на субклинические очаги опухолевого роста. Лучевую терапию по месту жительства до поступления в наши клиники получали 7 пациентов. У 10 больных, получавших лучевую терапию перед хирургическим лечением, отмечались временное уменьшение болей, улучшение неврологической симптоматики; у 6 пациентов клинических изменений не обнаружено, у 3 наблюдались усиление болей после лучевой терапии и нарушения функций тазовых органов. Из осложнений отмечали постлучевую эритему в области крестца.

После операции на лучевую терапию были направлены 10 пациентов. Лучевая терапия после операции начиналась после заживления раны, но не позже чем через 21—25 дней после операции. Суммарная очаговая доза составляла 44—66 Гр. Важное место занимает лучевая терапия в лечении рецидивов и метастазов, которая проведена у 4 пациентов с положительным эффектом.

Рецидивирование хордомы

Рецидивирование хордомы после лечения наблюдалось у 26 (41,3%) больных, что сопоставимо с данными других авторов. Наиболее информативным методом в диагностике рецидивов и метастазов является магнитно-резонансная томография [8]. По поводу рецидивов выполнены 44 операции, по поводу метастаза — одна. У одного пациента проведена пластика послеоперационной грыжи лавсановой сеткой. Средний срок появления рецидивов составил 18,2 мес; у 7 пациентов отмечались повторные рецидивы, из них у 3 в течение жизни было 2 рецидива, у 2 — 3 рецидива, по 4 и 7 рецидивов было еще у 2 больных. По поводу рецидивов проведены следующие хирургические вмешательства задним доступом: иссечение рецидивных опухолевых узлов в сакральной области без резекции костных структур — 26, иссечение рецидивных опухолевых узлов с резекцией крестца и подвздошных костей — 17. Значительное влияние на вероятность появления рецидивов хордомы оказывает

Таблица
Соотношение уровней поражения, ламинэктомии и резекции крестца

Характеристика	Значение									
	Тотальное	S _I и дистальнее		S _{II} и дистальнее		S _{III} и дистальнее		S _{IV} и дистальнее	S _V и дистальнее	
Уровни поражения										
Уровни резекции	S _I	S _I /S _{II}	S _I	S _I /S _{II}	S _{II}	S _{II} /S _{III}	S _{III}	S _{III} /S _{IV}	S _{IV} /S _V	S _V
Ламинэктомия	L _V /S _I	—	L _V /S _I , L _V	L _V /S _I /S _{II} , L _V /S _I , L _V /L _V /S _I	S _{II} /S _{III} , S _I /S _{II} (5), S _{II} , S _I /S _{II} /S _{III} (3)	S _{III} , S _I —S _{III} , S _I	S _I —S _I	—	—	—
Число больных	1	2	3	2	24	11	11	2	1	2



Рисунок 2. Рентгенограммы больной Б., 41 года.

А. До операции, прямая проекция: литическая деструкция тел позвонков и частично подвздошных костей; тотальное поражения крестца от S1. **Б.** После операции резекции крестца на уровне S1, аллопластика тазового кольца кортикальным трансплантатом.

абластичность операции. Из 39 больных, которым выполнено хирургическое вмешательство с соблюдением принципов абластичности, рецидивирование отмечено у 11 (28,2%). При нарушении абластичности во время операции у 24 больных рецидивирование возникло у 15 (62,5%). Соблюдение абластичности во время резекции крестца и удаления опухоли достоверно снижает частоту рецидивирования ($p < 0,01$; $t = 2,81$).

Выживаемость больных

Выживаемость больных хордомой крестцово-копчиковой локализации изучали у 63 пациентов: у 34 — после хирургического лечения и у 29 — после комбинированного лечения. За точку отсчета принимали дату начала лечения в специализированных клиниках (РОНЦ и ЦИТО) с целью определения его эффективности [9]. Общая выживаемость больных с хордомой крестца составила: 5-летняя ($P_{5-обш}$) — $81 \pm 4,9\%$; 10-летняя ($P_{10-обш}$) — $31 \pm 5,8\%$. Безрецидивная выживаемость пациентов 1-й группы (P_{R1}) составила $52 \pm 8,6\%$, пациентов 2-й группы (P_{R2}) — $68 \pm 8,8\%$.

На выживаемость больных влияет методика лечения. Пяти- и 10-летняя общая выживаемость пациентов 1-й группы составила $72 \pm 7,7$ и $15 \pm 6,1\%$, 2-й группы — $92 \pm 5,1$ и $48 \pm 9,4\%$ соответственно. Различия между 5-летней ($p < 0,05$; $t = 2,15$) и 10-летней ($p < 0,01$; $t = 2,95$) выживаемостью достоверны.

Повышение выживаемости наблюдается при сохранении абластики во время операции. Выживаемость пациентов, прооперированных с сохранением абластичности, составила: 5-летняя — $90 \pm 10,9\%$, 10-летняя — $38 \pm 12,3\%$. Выживаемость больных после неабластичных операций составила: 5-летняя — $65 \pm 15,6\%$, 10-летняя — $20 \pm 13\%$. Различия 5-летней выживаемости достоверны ($p < 0,05$; $t = 2,27$), различия 10-летней выживаемости — недостоверны ($p < 0,1$; $t = 1,58$).

При доброкачественной хордоме 5-летняя выживаемость составила $84 \pm 5,2\%$ ($n = 49$), при злокачественной — $82 \pm 9,1\%$ ($n = 19$), разница показателей статистически

недостоверна ($p > 0,2$; $t = 0,2$); 10-летняя выживаемость: при доброкачественной хордоме — $41 \pm 8,3\%$, при злокачественной — $26 \pm 12,3\%$, разница показателей также статистически недостоверна ($p > 0,2$; $t = 1,2$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами получены данные о выживаемости пациентов с хордомой крестца после хирургического и комбинированного лечения, аналогичные или превышающие показатели выживаемости, предоставленные другими авторами. Отметим, что 5-летняя выживаемость больных после только хирургического лечения является обнадеживающей, поскольку в некоторых исследованиях после резекции хордомы крестца до 10 лет не дожил ни один из пациентов. Задний доступ является наиболее рациональным при резекции хордомой как при низком, так и при высоком расположении даже на уровне I крестцового позвонка [10]. При большом мягкотканном компоненте применяется комбинированный доступ. Улучшить результаты хирургического вмешательства и снизить риск развития послеоперационных осложнений позволяют мероприятия, снижающие кровопотерю, а максимально возможное выделение и сохранение нервных корешков крестцового сплетения позволяет избежать повреждения корешков S₁, которое приводит к нарушению функции тазовых органов. Из 45 больных, у которых наблюдались нарушения актов мочеиспускания и дефекации, у 30 функции тазовых органов восстановились, у 14 ухудшились, у одного не изменились; причем у 3 пациентов до операции нарушений не было, они возникли после операции. Нарушения чувствительности, имевшиеся до операции у 39 больных, в послеоперационном периоде купировались у 26, у 13 пациентов ухудшилась чувствительность и усилились боли, у 3 впервые появились нарушения чувствительности. Двигательные нарушения в результате операции были устранены у 27 больных, которые после операции стали передвигаться самостоятельно без опоры на трость или костыли, не хромя. Пациенты, не имеющие возможности до операции передвигаться, после нее смогли ходить с опорой на костыли. Лишь у одного

больного усилилась хромота после резекции хордомы. Для профилактики нагноения послеоперационной раны важна пластика мягкими тканями полости, образовавшейся после удаления крестца [11].

Наиболее эффективным методом лечения хордом крестцово-копчиковой области, улучшающим отдаленные результаты лечения, следует считать комбинированный метод (операция и лучевая терапия) по сравнению с хирургическим. Применение лучевой терапии в комбинации с хирургическим удалением опухоли достоверно увеличивает 5- и 10-летнюю выживаемость больных хордомой крестца. Радикальное абластичное удаление опухоли значительно повышает выживаемость больных, позволяет снизить частоту рецидивирования хордомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании мы не обнаружили достоверного влияния морфологической формы хордомы на выживаемость. Однако, несмотря на недостоверность различий, в нашем исследовании 10-летняя выживаемость при гистологически доброкачественной хордоме на 63% превышает таковую при злокачественной хордоме.

ЛИТЕРАТУРА

1. К вопросу о лечении опухолей крестца / Алиев М. Д., Щербатов С. Д., Соколовский В. А., Мусаев Э. Р., Симонов А. Д. // 1-й съезд

онкологов СНГ. — 1996. — Ч. 2. — С. 394.

2. Мусаев Э. Р. Опухоли крестца: Дис... канд. мед. наук. — М., 1999. — 102 с.

3. Бурдыгин В. Н., Морозов А. К., Берченко Г. Н. Хордома позвоночника. Проблемы диагностики и лечения // Тез. докл. науч. конф. «Вертебрология — проблемы, поиски, решения». — М., 1998. — С. 222—224.

4. Бурдыгин В. Н. Первичные опухоли и опухолеподобные заболевания позвоночника у взрослых (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1986.

5. Балберкин А. В., Соколовский В. А., Зиновьев М. Е. Особенности хирургического лечения хордом крестца // Воен.-мед. журн. — 2009. — № 1. — С. 79—81.

6. Зацепин С. Т. Костная патология взрослых. — М.: Медицина, 2001. — С. 607—617.

7. Зацепин С. Т., Бурдыгин В. Н. К методике разгрузки крестца при разрушении его опухолью двумя дистракторами А. И. Казьмина // Актуальн. вопр. травматол. и ортопед., сб. тр. ЦИТО. — М., 1972. — № 5. — С. 82—84.

8. Морозов А. К. Первичные опухоли и опухолеподобные заболевания позвоночника: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1998. — С. 165—245.

9. Березкин Д. П. Методы изучения выживаемости онкологических больных: Метод. реком. — М., 1983. — 24 с.

10. Prognostic factors in Chordoma of the Sacrum and Mobile Spine. A study of 39 Patients / Bergh P., Kindblom L.-G., Gunterberg B., Remotti F. // Cancer. — 2000. — Vol. 8. — P. 2122—2134.

11. To the Problem of Treatment of Sacral Tumors / Trapeznikov N. N., Aliev M. D., Sokolovsky V. A., Musaev E. R. // First International Meeting on Advances in the Knowledge of Cancer Management, Vienna, 1997. — P. 65.

Поступила 10.11.2009

*Maxim Evgenievich Zinovyev¹, Alexander Victorovich Balberkin²,
Vladimir Alexandrovich Sokolovsky³*

OUTCOMES OF SURGICAL AND MULTIMODALITY TREATMENT OF PATIENTS WITH SACRAL CHORDOMA

¹ Postgraduate Student, Adult Bone Pathology Department, N. N. Priorov CITO, Rosmedtechnologia
(10, Priorova ul., Moscow, 127299, Russian Federation)

² MD, PhD, Professor, Head, Adult Bone Pathology Department, N. N. Priorov CITO, Posmedtechnologia
(10, Priorova ul., Moscow, 127299, Russian Federation)

³ MD, PhD, Leading Researcher, Musculoskeletal Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for correspondence: Zinovyev Maxim Evgenievich, Adult Bone Pathology Department,
N. N. Priorov CITO, Rosmedtechnologia, 10, Priorova ul., Moscow, 127299, Russian Federation;
e-mail: dr.maximz@mail.ru

The purpose of this study was to analyze outcomes of surgical and multimodality treatment in 68 patients. Curative surgical interventions with maximally possible preservation of the tumor capsule were made in 67 (98.5%) patients. Surgery alone was given to 43 patients (group 1), 29 patients (group 2) received multimodality treatment. Posterior approach is the most rational in chordoma resection in cases with both low and high location, even at the 1st sacral vertebra level. Combined approach was used in cases with a large soft tissue component. En block curative ablative resection of sacral chordoma is a high-efficiency treatment associated with a significantly increased 5-year survival and reduced recurrence. Multimodality approach (surgery plus radiotherapy) is a method of choice in the treatment of sacrococcygeal chordomas and is associated with improved follow-up outcomes as compared with surgery alone. Combination of surgery and radiotherapy improves the 5- and 10-year survival rates in patients with sacral chordoma in a statistically significant manner.

Key words: chordoma, sacral bone, ablative resection.

Ольга Александровна Кравец¹, Лия Анатольевна Марьина²,
Михаил Иванович Нечушкин³

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

² Д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

³ Д. м. н., профессор, заведующий, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Кравец Ольга Александровна;
e-mail: Kravetz_olga@mail.ru

Цель исследования состояла в оценке клинических результатов сочетанной лучевой терапии у больных раком шейки матки в зависимости от вида радиоактивного источника, применяемого для внутриполостного облучения. Представлены отдаленные результаты сочетанной лучевой терапии 551 больной раком шейки матки II, III и IV стадий. Дистанционная лучевая терапия была одинаковой у всех больных, внутрисполостную лучевую терапию проводили с использованием источников средней (MDR) и высокой (HDR) активности. В первую группу вошли 277 пациенток, которым внутрисполостная лучевая терапия проводилась на аппарате «Агат-В» HDR (⁶⁰Co); во вторую — 136 больных с применением ¹³⁷Cs (аппарат «Селектрон» MDR); в третью — 138 больных с применением ¹⁹²Ir (аппарат «МикроСелектрон» или «ГаммаМед плюс» HDR). Клиническая оценка терапевтического эффекта сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием источников различной активности и изоэффективного по режимам фракционирования дозы позволила выявить уменьшение числа поздних лучевых (13,0%) повреждений при использовании ¹⁹²Ir по сравнению с ранее применяемыми источниками ⁶⁰Co (28,8%) и ¹³⁷Cs (14,7%). Безрецидивная 5-летняя выживаемость при II стадии рака шейки матки в группе с использованием ⁶⁰Co и ¹⁹²Ir была достоверно выше и составила 71,8 ± 4,5 и 74,2 ± 9,3% соответственно по сравнению с показателями в группе использования источников средней активности (¹³⁷Cs) — 54,8 ± 7,5%. При анализе безрецидивной 5-летней выживаемости при III стадии рака шейки матки достоверных различий в группах не выявлено: в группе ⁶⁰Co — 41,5 ± 4,7%, в группе ¹³⁷Cs — 43,2 ± 6,3%, в группе ¹⁹²Ir — 45,2 ± 7,4%. Общая выживаемость больных раком шейки матки IV стадии оказалась достоверно выше при использовании источников высокой активности в группе ¹⁹²Ir (49,2 ± 15,6%) по сравнению с группой ⁶⁰Co — 30,0 ± 11,0% и группой ¹³⁷Cs — 0. Таким образом, использование современных компьютерных технологий в планировании лучевой терапии с использованием ¹⁹²Ir позволяет сократить количество лучевых повреждений при сопоставимой выживаемости больных раком шейки матки II—IV стадий.

Ключевые слова: рак шейки матки, сочетанная лучевая терапия, внутрисполостная лучевая терапия.

Применение лучевой терапии (ЛТ) при лечении рака шейки матки (РШМ) занимает приоритетное место в арсенале специализированных методов лечения онкогинекологических больных как в России, так и за рубежом; поиск путей повышения ее эффективности в настоящее время по-прежнему сохраняет свою актуальность.

Модернизация аппаратуры для контактного облучения, производства радионуклидов различной активности, таких, как ⁶⁰Co, ¹³⁷Cs, а в последние десятилетия — ¹⁹²Ir, позволила шире использовать метод автоматизированного

последовательного введения радиоактивных источников (remote afterloading) с подведением высоких доз к ограниченному объему ткани за предельно короткое время.

В современной мировой научной литературе активно обсуждаются вопросы о преимуществах использования метода внутрисполостного облучения с низкой/средней или высокой мощностью дозы, т. е. оцениваются результаты клинической эффективности лечения больных с использованием радиоактивных источников средней активности, таких, как ¹³⁷Cs, и высокой активности, таких, как ⁶⁰Co или ¹⁹²Ir.

В качестве источника высокой активности в нашей стране на протяжении десятков лет зарекомендовал себя

радиоактивный ^{60}Co . В большинстве клиник принят режим среднего фракционирования при внутриволостном облучении данным источником, т. е. в режиме 5 Гр в точке А, 2 раза в неделю до суммарной дозы в точке А 50 Гр [1–5].

В клинике РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в 70-х гг. XX века под руководством В. Н. Киселевой (1976) внедрена методика внутриволостного облучения больных РШМ в режиме крупного фракционирования при использовании радиоактивного ^{60}Co (на аппарате «Агат-В» с очаговой дозой 10 Гр в точке А, 1 раз в неделю до суммарной дозы 40 Гр), которая считается оптимальной [6]. Позднее, с 80-х гг., разрабатываемая методика крупного фракционирования продолжена для использования источника ^{137}Cs под руководством профессора Л. А. Марьиной на аппарате «Селектрон» средней мощности дозы (MDR) [7].

С 1999 г. лечение больных РШМ проводится на гамма-терапевтическом аппарате «МикроСелектрон» высокой мощности дозы (HDR) с использованием источника ^{192}Ir , а позднее (с 2006 г.) — на аналогичном гамма-терапевтическом комплексе «ГаммаМед плюс». Выбор схемы фракционирования проведен с помощью математических расчетов с использованием модели Теймса—Дейла, которая лучше всего подходит для учета эффекта мощности дозы при внутриволостном фракционированном облучении [8; 9]. Приведенные расчеты показали, что при лечении с использованием ^{192}Ir высокой активности из-за эффекта мощности доза за фракцию составила 7,5 Гр.

Таким образом, появление в арсенале клиницистов радиоактивных источников, позволяющих проводить контактную ЛТ в условиях различной мощности дозы, основано на детальных комплексных этапах подготовки с использованием разработанных математических моделей определения биологически изозэффективных доз. Недостаточное количество клинических исследований в настоящее время обуславливает необходимость дальнейшего проведения их в целях выбора разовых и суммарных доз, режима фракционирования как контактного, так и сочетанного с ним дистанционного компонента облучения, сравнения полученных результатов.

Определенные аспекты преимуществ применения источников высокой или средней активности при внутриволостном компоненте сочетанной ЛТ у больных РШМ остаются спорными, особенно при лечении больных с опухолевым процессом III стадии.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинических результатов сочетанной ЛТ у больных местнораспространенным РШМ в зависимости от вида радиоактивного источника, применяемого для внутриволостного облучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили данные клинических наблюдений за 551 больной местнораспространенным РШМ II, III и IV стадий распространенности опухолевого процесса, которым проводилась сочетанная ЛТ в отделении радиохирургии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1982 по 2009 г.

В первую группу вошли 277 пациенток с местнораспространенным РШМ (1982—2003 гг.), которым вну-

триволостная ЛТ проводилась на аппарате «Агат-В» (источник ^{60}Co). Во вторую группу включили 136 больных (1983—2007 гг.), которым внутриволостная ЛТ проводилась на аппарате «Селектрон» MDR (источник ^{137}Cs). В третью группу объединили 138 пациенток (1999—2009 гг.), которым внутриволостная ЛТ проводилась на аппарате «МикроСелектрон» или «ГаммаМед плюс» HDR (источник ^{192}Ir).

Средний возраст больных составил $54,1 \pm 0,5$ года (от 22 до 80 лет), медиана — 55 лет. Среди них выявлено увеличение доли молодых женщин с III стадией заболевания за последнее десятилетие: в период с 1991 по 2000 г. 6,6% против 11,7% в период с 2001 по 2009 г. В группах ^{137}Cs и ^{192}Ir преобладали молодые пациентки моложе 49 лет: 41,2 и 38,4% соответственно.

В группе ^{60}Co у большинства больных имелись II и III стадии практически в равном соотношении — 128 (46,2%) и 127 (45,8%), основным контингентом в группе ^{137}Cs были больные с III стадией заболевания — 75 (55,1%). Наиболее тяжелый контингент пациенток оказался в группе ^{192}Ir , где отмечено самое высокое процентное соотношение больных с III стадией РШМ — 84 (60,8%), из них с метастазами в регионарных подвздошных лимфатических узлах — 26 (30,9%) (рис. 1). Стадия IV в этой группе представлена у 21 (15,2%) больной с преимущественным одновременным поражением регионарных подвздошных и парааортальных лимфатических узлов у 13 (61,9%).

Клинический диагноз у всех больных подтвержден результатами гистологического исследования. Во всех группах в большинстве случаев выявлен плоскоклеточный рак, что характерно для опухоли шейки матки: в группе ^{60}Co — у 261 (94,2%), в группе ^{137}Cs — у 127 (93,3%), в группе ^{192}Ir — у 133 (96,4%). Среди них плоскоклеточный ороговевающий рак наблюдался чаще в группе ^{60}Co — 182 (65,4%) случая, в группе ^{137}Cs — 89 (65,4%), в ^{192}Ir — 78 (56,5%). Аденокарцинома диагностирована в группе ^{60}Co у 10 (3,6%) больных, в группе ^{137}Cs — у 6 (4,4%), в группе ^{192}Ir — у 2 (1,4%); железисто-плоскоклеточный рак в группе ^{60}Co выявлен у 2 (0,7%) женщин, в группе ^{137}Cs — у одной (0,7%), в группе ^{192}Ir — у 2 (1,4%); прочие без четкой

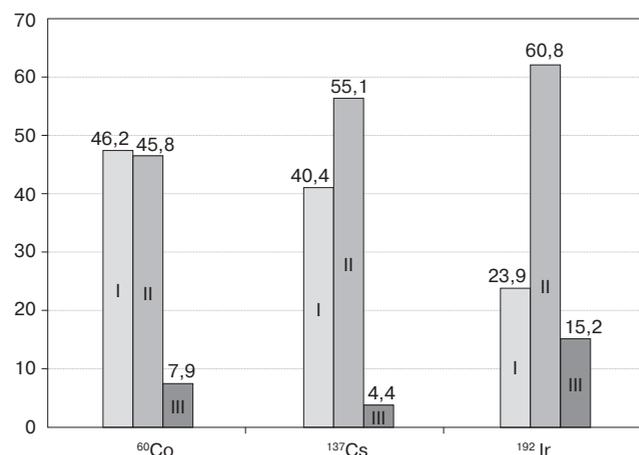


Рисунок 1. Распределение больных РШМ по стадиям, %. I — II стадия; II — III стадия; III — IV стадия.

дифференцировки гистотипа: в группе ^{60}Co — у 4 (1,4%), в группе ^{137}Cs — у 2 (1,5%), в группе ^{192}Ir — у одной (0,7%).

Среди сопутствующей экстрагенитальной патологии чаще всего встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (19,7%) и желудочно-кишечного тракта (11%).

При проведении больным курса сочетанной ЛТ руководствовались общепринятыми показаниями и противопоказаниями.

Средняя продолжительность курса лечения у всех больных РШМ составила $54,7 \pm 0,6$ дня (от 34 до 109 дней); среди них при II стадии — $49,3 \pm 0,8$ дня, при III — $55,4 \pm 0,8$, при IV — $72,7 \pm 2,3$.

Методики лечения

В ходе оценки результатов лечения больных местнораспространенным РШМ применяли дистанционную гамма-терапию на аппарате «РОКУС», а также фотонотерапию на ускорителе электронов, включая конформное облучение. В зонах регионарного метастазирования и малого таза облучение у всех больных проводилось идентично.

I этап лечения. Дистанционное облучение первичного опухолевого очага и зон регионарного метастазирования (параметрий, наружные, внутренние и общие подвздошные лимфатические узлы) проводили на аппарате «РОКУС» в виде подвижного двухосевого маятникового качания (расстояние между осями качания 6 см, размеры осевого поля $(4-6) \times (15-16)$ см, $(4-6) \times (18-20)$ см) или статическим способом тормозным излучением электронов (6—18 МэВ, ускоритель электронов «Siemens-Primus», оборудованный многолепестковым коллиматором (МЛК) с 2 противоположащих полей размером $(15-16) \times (20-23)$ см в зависимости от распространенности опухолевого процесса). Разовая доза в точках А и В 2 Гр, режим облучения — ежедневно 5 раз в неделю, суммарная доза 30—40 Гр. После этого переходили ко II этапу лечения.

II этап лечения. Осуществляли внутриполостную ЛТ по методикам, которые зависели от используемого радиоактивного источника:

^{60}Co (аппарат «Агат-В» HDR) — разовая доза в точке А 10 Гр, режим облучения 1 раз в неделю, 4 фракции, суммарно в точке А 40 Гр;

^{137}Cs (аппарат «Селектрон» MDR) — разовая доза в точке А 10 Гр, режим облучения 1 раз в неделю, 4—5 фракций, суммарно в точке А 40—50 Гр;

^{192}Ir (аппарат «МикроСелектрон» HDR) — разовая доза в точке А 7,5 Гр, режим облучения 1 раз в 6 дней, 4 фракции, суммарно в точке А 30 Гр.

Проводили дистанционную гамма- или фотонотерапию параметральной клетчатки и тазовых лимфатических узлов в дни, свободные от внутриполостной ЛТ: подвижная четырехсекторная ротация, угол качания 30—60°, расстояние между осями качания 8—10 см, размеры осевого поля 4×16 см, 4×18 см; или облучение с 4 противоположащих полей статическим способом, размеры полей $(6-7) \times (20-23)$ см. Разовая доза в точке В 2 Гр, 4 раза в неделю, суммарная доза в точке В 14—20 Гр.

При поражении парааортальной или шейно-надключичной зоны проводили соответствующую дистанционную ЛТ до 40—50 Гр.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническую оценку терапевтического эффекта сочетанной ЛТ у больных РШМ с использованием источников различной активности ^{60}Co , ^{137}Cs или ^{192}Ir и изоэффективной по режимам фракционирования дозы выполняли по следующим критериям: непосредственные и отдаленные результаты в сроки наблюдения до 5 лет, а также поздние лучевые повреждения.

При оценке эффективности лечения через 1—2 мес выявлено прогрессирование у 5 (1,8%) больных в группе ^{60}Co , у 2 (1,5%) — в группе ^{137}Cs , у 7 (5,0%) — в группе ^{192}Ir .

Во всех 3 группах прогрессирование отмечено за счет выявления отдаленных метастазов в регионарных лимфатических узлах в большинстве случаев у женщин в возрасте моложе 49 лет.

При динамическом наблюдении за больными в сроки от 2 до 6 мес прогрессирование заболевания в группе ^{60}Co выявлено у 28 (10,1%) больных, преимущественно с IIIb и IVb стадиями (T3bN0—1M0—1). В 50% случаев это были пациентки в возрасте от 37 до 49 лет. Причинами прогрессирования явились значительный объем опухоли в малом тазу у 18 больных (параметрии и/или шейка матки), у 11 выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах и/или легких, а также в костях.

В группе ^{137}Cs прогрессирование отмечено у 16 (11,8%) больных, из них у 6 — со IIIb (T2bN0M0), у 14 — с IIIb (T3bN0—1M0) и у одной — с IVb (T3bN0M1) стадией. Следует отметить, что 11 из 16 женщин были моложе 49 лет; у них отмечено прогрессирование опухолевого процесса. Возобновление роста опухолевого процесса в малом тазу отмечено у 11 больных, отдаленные метастазы — у 5.

В группе ^{192}Ir у 19 (13,8%) больных прогрессирование отмечено преимущественно при IIIb и IVb стадиях (T1—3bN0—1M0—1). В этой группе 9 женщин были в возрасте от 24 до 49 лет, остальные — от 50 до 65 лет. Данная группа представлена наиболее тяжелым контингентом пациенток с распространенными опухолевыми процессами в малом тазу и поражением регионарных лимфатических узлов; прогрессирование процесса в малом тазу отмечено у 9 больных, у остальных 10 были отдаленные метастазы в регионарных зонах, легких.

В целом изучение причин быстрого прогрессирования не выявило существенных различий при анализе клинического материала по группам. В основном это молодые женщины моложе 49 лет с массивными опухолевыми конгломератами в малом тазу, что и явилось основным неблагоприятным прогностическим фактором.

Анализ общей выживаемости в зависимости от стадии заболевания в 3 изучаемых группах не выявил достоверных различий. Как представлено в табл. 1, прослеживается тенденция более благоприятных результатов сочетанной ЛТ у больных РШМ II стадии при использовании источников высокой активности (^{60}Co и ^{192}Ir) для внутриполостного облучения по сравнению с группой, где применялись источники средней активности (^{137}Cs). Так, в 1-й группе (^{60}Co) в течение первого года были живы $96,7 \pm 1,6\%$ женщин, в течение 3 лет — $84,6 \pm 3,3\%$, на протяжении 5 лет — $71,9 \pm 4,3\%$. В 3-й (^{192}Ir) — соответственно $100, 77,5 \pm 9,9$ и $74,1 \pm 9,3\%$, во 2-й группе (^{137}Cs) — $96,2 \pm 2,6, 76,4 \pm 6,0$ и $60,9 \pm 7,5\%$ ($p = 0,6$).

Выживаемость больных РШМ III стадии в группах достоверно не различалась ($p = 0,4$), хотя отмечена тенденция более высокой 3- и 5-летней выживаемости во 2-й группе (^{137}Cs): $70,0 \pm 5,5$ и $59,2 \pm 6,2\%$ соответственно. Однако в 1-й (^{60}Co) и 3-й (^{192}Ir) группах эти показатели составили соответственно $84,6 \pm 3,3$ и $49,2 \pm 4,6\%$; $53,8 \pm 9,0$ и $53,8 \pm 9,0\%$.

Выживаемость больных РШМ IV стадии в 3-й (^{192}Ir) группе оказалась выше, чем во 2-й (^{137}Cs) ($p = 0,059$), с тенденцией к более высоким показателям по сравнению с 1-й (^{60}Co) группой ($p = 0,1$). Так, в 3-й группе (^{192}Ir) живы в течение первого года наблюдения $93,4 \pm 3,2\%$, в течение 3 лет — $49,2 \pm 15\%$ и на протяжении 5 лет — $49,2 \pm 15,6\%$, во 2-й (^{137}Cs) группе — соответственно $33,3 \pm 19,2$, $33,3 \pm 19,2\%$ и 0, в 1-й группе (^{60}Co) — соответственно $76,3 \pm 9,3$, $30,0 \pm 11,0$ и $30,0 \pm 11,0\%$. Полученные удовлетворительные результаты в 3-й группе (^{192}Ir) можно объяснить тем, что в большинстве случаев у этих пациентов применялось конформное или дистанционное конвенциональное облучение на ускорителе электронов. Дистанционное облучение органов малого таза проводили одновременно с выявлением поражения регионарных парааортальных лимфатических узлов.

Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии заболевания в 3 изучаемых группах отражала достоверно более высокие результаты лечения больных РШМ II стадии при использовании источников высокой активности ($p = 0,02$). Так, в 1-й группе (^{60}Co) в течение 5 лет живы $71,8 \pm 4,5\%$ пациенток, в 3-й группе (^{192}Ir) — $74,2 \pm 9,3\%$, тогда как во 2-й группе (^{137}Cs) — $54,8 \pm 7,5\%$ (табл. 2).

Выживаемость без признаков прогрессирования заболевания у больных РШМ III стадии оказалась практи-

чески одинаковой во всех группах ($p = 0,5$). Прослеживается тенденция более высокой выживаемости больных в течение одного года и 3 лет в группе ^{137}Cs — $71,8 \pm 5,3$ и $52,6 \pm 6,0\%$ по сравнению с аналогичным показателем в группе ^{60}Co — $63,9 \pm 4,5$ и $48,2 \pm 4,7\%$, а также в группе ^{192}Ir — $61,8 \pm 5,95$ и $45,2 \pm 7,4\%$ соответственно. При этом 5-летняя выживаемость в группе ^{60}Co составила $41,5 \pm 4,7\%$, в группе ^{137}Cs — $43,2 \pm 6,3\%$ и в группе ^{192}Ir — $45,2 \pm 7,4\%$.

Безрецидивная выживаемость у больных с IV стадией в исследуемых группах достоверно не различалась ($p = 0,3$), хотя прослеживается тенденция более высоких результатов в 3-й группе (^{192}Ir): в течение 5 лет живы $39,7 \pm 13,1\%$ против $26,7 \pm 13,8\%$ в 1-й (^{60}Co) и 0 во 2-й (^{137}Cs) группах.

Эффективность ЛТ в значительной мере обусловлена частотой и степенью проявления поздних лучевых повреждений, которые оценивались согласно классификации радиотерапевтической радиологической группы совместно с Европейской радиотерапевтической онкологической группой по исследованию и лечению рака EORTC / RTOG.

Средние сроки возникновения всех осложнений, определяемые спустя 3 мес после окончания курса ЛТ до даты начала их проявления, у больных по группам различались незначительно ($p = 0,67$): в группе с применением ^{60}Co они составили $22,5 \pm 2,18$ мес (от 3,7 до 107 мес), в то время как во 2-й (^{137}Cs) группе — $20,9 \pm 4,8$ мес (от 3,4 до 124,3 мес) и в 3-й (^{192}Ir) группе — $19,4 \pm 3,4$ мес (от 3,1 до 59,1 мес).

По мере улучшения программного обеспечения для внутриволостного облучения с использованием представленных радиоактивных источников наблюдается

Таблица 1

Общая выживаемость больных местнораспространенным РШМ при сочетанной ЛТ с учетом стадии, %

Группа	Стадия	Число больных	Сроки наблюдения, годы		
			1	3	5
^{60}Co	II	128	$96,7 \pm 1,6$	$84,6 \pm 3,3$	$71,9 \pm 4,3$
	III	127	$84,6 \pm 3,2$	$60,2 \pm 4,5$	$49,2 \pm 4,6$
	IV	22	$76,3 \pm 9,3$	$30,0 \pm 11,0$	$30,0 \pm 11,0$
^{137}Cs	II	55	$96,2 \pm 2,6$	$76,4 \pm 6,0$	$60,9 \pm 7,5$
	III	75	$89,0 \pm 3,7$	$70,0 \pm 5,5$	$59,2 \pm 6,2$
	IV	6	$33,3 \pm 19,2$	$33,3 \pm 19,2$	0
^{192}Ir	II	33	100	$77,5 \pm 9,9$	$74,1 \pm 9,3$
	III	84	$93,4 \pm 3,2$	$53,8 \pm 9,0$	$53,8 \pm 9,0$
	IV	21	$87,8 \pm 8,1$	$49,2 \pm 15,6$	$49,2 \pm 15,6$

Таблица 2

Безрецидивная выживаемость у больных местнораспространенным РШМ при сочетанной ЛТ с учетом стадии, %

Группа	Стадия	Число больных	Сроки наблюдения, годы		
			1	3	5
⁶⁰ Co	II	128	87,8 ± 3,2	79,1 ± 4,0	71,8 ± 4,5
	III	127	63,9 ± 4,5	48,2 ± 4,7	41,5 ± 4,7
	IV	22	61,1 ± 11,6	29,9 ± 12,6	26,7 ± 13,8
¹³⁷ Cs	II	55	79,1 ± 5,4	64,5 ± 6,5	54,8 ± 7,5
	III	75	71,8 ± 5,3	52,6 ± 6,0	43,2 ± 6,3
	IV	6	16,7 ± 15,2	16,7 ± 15,2	0
¹⁹² Ir	II	33	80,0 ± 8,0	74,2 ± 9,3	74,2 ± 9,3
	III	84	61,8 ± 5,9	45,2 ± 7,4	45,2 ± 7,4
	IV	21	49,6 ± 12,0	44,6 ± 12,2	39,7 ± 13,1

уменьшение количества и интенсивности проявления поздних лучевых повреждений (рис. 2 и 3).

Так, при стандартных расчетах в группе с применением ⁶⁰Co лучевые циститы выявлены у 36 (13%) больных, преимущественно I степени — у 20 (7,2%), II степени — у 16 (5,8%). Поздние повреждения кишечника наблюдались у 44 (15,8%) женщин, в основном ректиты I степени — у 22 (7,9%), II степени — у 17 (6,1%), IV степени — у одного (0,4%); энтероколиты — у 4 (1,4%).

В группе с применением ¹³⁷Cs лучевые циститы наблюдались у 9 (6,6%) пациенток, преимущественно I степени — у 8 (5,8%). Поздние повреждения кишечника выявлены у 11 (8,0%) женщин, преимущественно I степени — у 6 (4,4%); проявление энтероколита отмечено в 2 (1,5%) случаях.

В группе с применением ¹⁹²Ir лучевые циститы наблюдались у 7 (5,0%) пациенток, преимущественно II степени — у 6 (4,3%). Поздние повреждения кишечника выявлены у 11 (8,0%) женщин, из них I степени — у 3 (2,2%), II степени — у 4 (2,9%), III степени — у одной (0,7%); энтероколит выявлен у 3 (2,2%) больных.

ВЫВОДЫ

При изучении отдаленных результатов сочетанной ЛТ у больных РШМ, проведенном в сравнительном аспекте с учетом применяемых радиоактивных источников излучения для внутриполостной лучевой терапии, не выявлено статистически значимых различий по общей и безрецидивной выживаемости в группах. Отмечено достаточно быстрое прогрессирование заболевания у больных на первом году наблюдения, причем преимущественно у женщин моложе 49 лет.

Анализ выживаемости с учетом стадии заболевания позволил выявить достоверно более высокие результаты лечения больных РШМ II стадии при использовании источников высокой активности. Безрецидивная 5-летняя выживаемость в группе с использованием ⁶⁰Co и ¹⁹²Ir составила 71,8 ± 4,5 и 74,2 ± 9,3% соответственно по сравнению с аналогичным показателем в группе с использованием источников средней активности (¹³⁷Cs) — 54,8 ± 7,5%. Анализ выживаемости больных с III стадией не выявил достоверных различий в изучаемых группах.

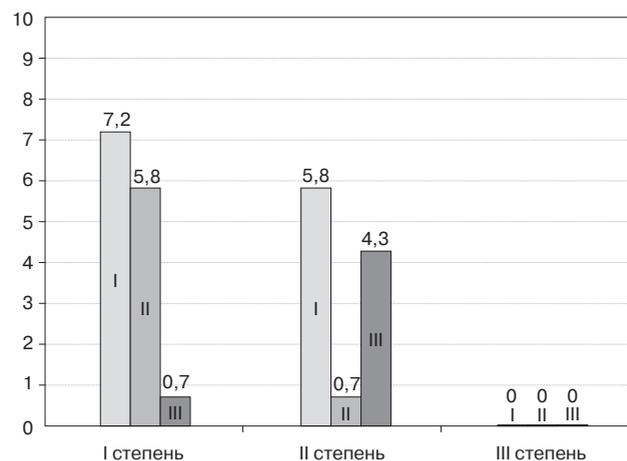


Рисунок 2. Частота и степень поздних лучевых повреждений мочевого пузыря в 3 группах больных РШМ после курса ЛТ, %. I — ⁶⁰Co (n = 277); II — ¹³⁷Cs (n = 136); III — ¹⁹²Ir (n = 138).

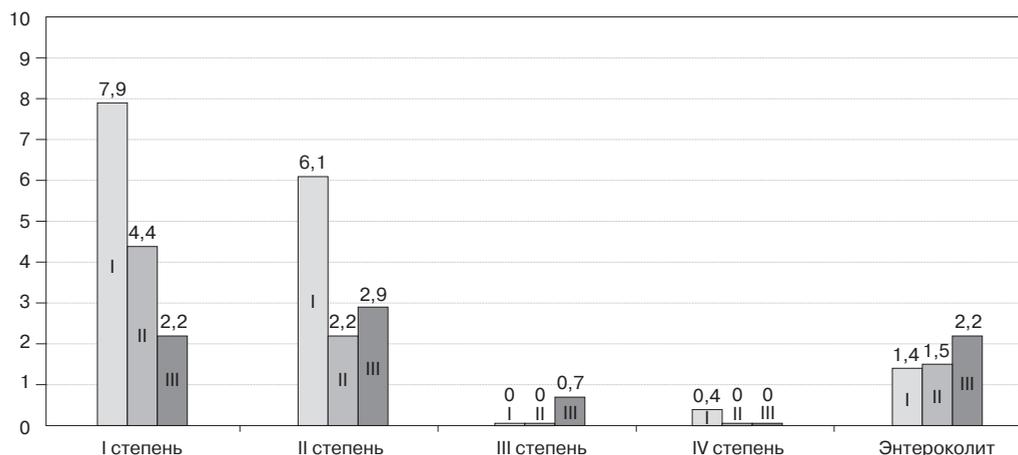


Рисунок 3. Частота и степень поздних лучевых повреждений кишечника в 3 группах больных РШМ после курса ЛТ, %. I — ^{60}Co (n = 277); II — ^{137}Cs (n = 136); III — ^{192}Ir (n = 138).

Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила в группе ^{60}Co $41,5 \pm 4,7\%$, в группе ^{137}Cs — $43,2 \pm 6,3\%$ и в группе ^{192}Ir — $45,2 \pm 7,4\%$.

Общая выживаемость больных РШМ IV стадии оказалась достоверно выше при использовании источников высокой активности в группе с применением ^{192}Ir . Использование современных компьютерных технологий в планировании курса ЛТ позволило получить удовлетворительные результаты у больных данной группы: в течение 5 лет живы $49,2 \pm 15,6\%$ женщин, в то время как при ранее применявшихся методиках — $30,0 \pm 11,0\%$ пациентов в группе ^{60}Co и 0 — в группе ^{137}Cs .

Корректность проведенных математических расчетов при разработке методик радиобиологического планирования внутриполостного облучения РШМ с использованием источника ^{192}Ir с очаговой дозой 7,5 Гр по 4 фракции подтверждена сокращением количества поздних лучевых повреждений (13,0%) по сравнению с ранее применяемыми источниками ^{60}Co (28,8%) и ^{137}Cs (14,7%).

В заключение следует отметить, что успех ЛТ в условиях высокой мощности дозы при лечении больных РШМ зависит от опыта и достигнутых результатов конкретной клиники в планировании и оптимизации курса облучения с учетом лучевых повреждений органов и тканей по сравнению с использованием внутриполостного облучения низкой / средней мощности дозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова Г. А., Лейфер Ж. И., Казаков Ю. В. Результаты сочетанной лучевой терапии больных I—II стадиями рака шейки матки (по материалам Пермского областного онкологического диспансе-

ра) // Матер. науч.-практ. конф. «Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии», Обнинск, 2002. — С. 101—102.

2. Демидова Л. В. Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2006. — 226 с.

3. Канаев С. В., Авакумов В. В., Туркевич В. Г. Результаты сочетанной лучевой терапии I—II стадий рака шейки матки // Матер. науч.-практ. конф. «Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии», Обнинск, 2002. — С. 89—91.

4. Некласова Н. Ю., Жаринов Г. М., Винокуров В. А. и др. Эффективность локальной и системной радиомодификации лучевой терапии больных раком шейки матки // Избранные лекции и докл. IV съезда онкологов и радиологов СНГ, Баку, 2006. — С. 300—303.

5. Титова В. А., Харченко Н. В., Столярова И. В. Клинические принципы индивидуального планирования лучевой терапии гинекологических злокачественных опухолей / Автоматизированная лучевая терапия рака органов женской половой системы. — М.: Медицина, 2006. — С. 107—118.

6. Режимы крупного фракционирования при внутриполостной лучевой терапии рака шейки матки. Метод. реком. / Киселева В. Н., Бальтер С. А., Корф Н. Н., Лебедев А. И. — М., 1976. — 21 с.

7. Марьяна Л. А., Чехонадский В. Н., Нечушкин М. И., Киселева М. В. Рак шейки и тела матки. Лучевая терапия с использованием калифорния-252, кобальта-60, цезия-137. — М.: Вентана-Граф, 2004. — 432 с.

8. Чехонадский В. Н., Марьяна Л. А., Кравец О. А. Учет эффекта мощности дозы при планировании внутриполостного облучения онкогинекологических больных // Матер. 5-го Всерос. съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии», Казань, 2000. — Т. 1. — С. 507—509.

9. Русанов А. О. Планирование внутриполостного облучения и прогнозирование результатов лучевой терапии больных раком шейки матки: Автореф. дис... канд. биол. наук. — М., 2003. — 24 с.

Поступила 07.10.2009

*Olga Alexandrovna Kravets¹, Lia Anatolievna Maryina²,
Mikhail Ivanovich Nechushkin³*

RADIOTHERAPY OUTCOMES IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

² MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

³ MD, PhD, Professor, Head, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for correspondence: Kravets Olga Alexandrovna, Radiosurgery Department, Clinical Oncology
Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation;
e-mail: Kravetz_olga@mail.ru

The purpose of this study was to analyze clinical outcomes of combined radiotherapy in patients with cervical cancer with respect to type of radioactive source for intracavitary irradiation. Follow-up results of combined radiotherapy are presented for 551 patients with stage II, III and IV cervical cancer. Distant radiotherapy was the same in all patients, while intracavitary irradiation was given using sources of medium (MDR) or high (HDR) dose activity by AGAT-B HDR (⁶⁰Co) to 277 patients (group 1), ¹³⁷Cs (Selectron MDR) to 136 patients (group 2) and ¹⁹²Ir (MicroSelectron or GammaMed Plus HDR) to 138 patients (group 3). Clinical assessment of response to combined radiotherapy with sources of various activities and isoeffective by dose fractionation in patients with cervical cancer discovered that use of ¹⁹²Ir was associated with a lower incidence (13.0%) of late radiation complications as compared with ⁶⁰Co (28.8%) or ¹³⁷Cs (14.7%). Disease-free 5-year survival in stage II cervical cancer in groups receiving ⁶⁰Co and ¹⁹²Ir was significantly higher (71.8 ± 4.5 and $74.2 \pm 9.3\%$, respectively) than in groups receiving irradiation from MDR sources (¹³⁷Cs, 54.8 ± 7.5). Analysis of 5-year disease-free survival in patients with stage III cervical cancer failed to find any significant differences, the rates being $41.5 \pm 4.7\%$ in group 1 (⁶⁰Co), $43.2 \pm 6.3\%$ in group 2 (¹³⁷Cs) and $45.2 \pm 7.4\%$ in group 3 (¹⁹²Ir). Overall survival in patients with stage IV cervical cancer was significantly higher after use of HDR sources of ¹⁹²Ir ($49.1 \pm 15.6\%$) than in group 1 (⁶⁰Co) ($30.0 \pm 11.0\%$) or 2 (¹³⁷Cs) (0). Therefore, application of up-to-date computed technologies in planning radiotherapy using ¹⁹²Ir leads to reduction in incidence of radiotherapy complications with compatible survival rates in patients with stage II to IV cervical cancer.

Key words: cervical cancer, combined radiotherapy, intracavitary radiotherapy.

*Марат Рафкатович Мухамедов¹, Евгений Лхаматцыренович Чойнзонов²,
Виктор Эдуардович Гюнтер³, Ольга Владимировна Черемисина⁴,
Виктор Дмитриевич Лукьянов⁵, Алексей Александрович Мязель⁶,
Сергей Алексеевич Шинкарев⁷, Александр Анатольевич Коренев⁸,
Николай Вольтович Васильев⁹, Вагим Анатольевич Цветаев¹⁰,
Денис Евгеньевич Кульбакин¹¹*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОАДАПТИРОВАННЫХ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ НИКЕЛИДА ТИТАНА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО КООПЕРИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

¹Д. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующий, отделение опухолей головы и шеи
НИИ онкологии СО РАМН (634028, РФ, г. Томск, ул. Савиных, г. 2/1)

²Д. м. н., член-корреспондент РАМН, профессор, руководитель, отделение опухолей головы и шеи
НИИ онкологии СО РАМН (634028, РФ, г. Томск, ул. Савиных, г. 12/1)

³Д. ф. т. н., профессор, академик РАЕН, директор НИИ медицинских имплантатов и материалов
с памятью формы (634050, РФ, г. Томск, ул. 19-й Гвардейской дивизии, г. 17)

⁴Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение эндоскопии НИИ онкологии СО РАМН
(634028, РФ, г. Томск, ул. Савиных, г. 12/1)

⁵Главный врач, ГУЗ Красноярский краевой онкологический диспансер
(660133, РФ, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, г. 16)

⁶Заведующий, отделение опухолей головы и шеи, ГУЗ Красноярский краевой онкологический диспансер
(660133, РФ, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, г. 16)

⁷Заведующий, отделение опухолей головы и шеи, ГУЗ Липецкий областной онкологический диспансер
(398005, РФ, г. Липецк, ул. Адмирала Макарова, г. 1а)

⁸Врач, отделение опухолей головы и шеи, ГУЗ Липецкий областной онкологический диспансер
(398005, РФ, г. Липецк, ул. Адмирала Макарова, г. 1а)

⁹Научный сотрудник, отделение патоморфологии НИИ онкологии СО РАМН
(634028, РФ, г. Томск, ул. Савиных, г. 12/1)

¹⁰Заведующий, отделение опухолей головы и шеи, ГУЗ Омский областной онкологический диспансер
(644013, РФ, г. Омск, ул. Завертяева, г. 9)

¹¹Оргинатор, отделение опухолей головы и шеи НИИ онкологии СО РАМН
(634028, РФ, г. Томск, ул. Савиных, г. 12/1)

Адрес для переписки: 634028, РФ, г. Томск, ул. Савиных, д. 12/1, отделение опухолей головы и шеи
НИИ онкологии СО РАМН, Кульбакин Денис Евгеньевич; e-mail: kulbakin_d@mail.ru

Проведен анализ разработанной авторами методики органосохраняющего хирургического лечения с применением эндопротезов из никелида титана у больных раком гортани. С 1998 по 2008 г. под наблюдением находились 120 больных (T2—3N0—1M0). Данная методика включала удаление опухоли гортани вместе с фрагментом щитовидного хряща с последующим замещением образовавшегося дефекта имплантатом из пористого никелида титана и ушиванием операционной раны наглухо. С целью создания стойкой бесканюльной трахеостомы у больных, перенесших удаление гортани, выполняли эндопротезирование трахеи материалом из никелида титана или использовали сверхэластичную нить из никелида титана. Полученные хорошие функциональные результаты и уменьшение числа осложнений после подобных хирургических вмешательств позволяют рекомендовать данную методику для лечения больных местнораспространенным раком гортани и формирования стойкой трахеостомы.

Ключевые слова: рак гортани, резекция гортани, эндопротезирование никелидом титана, формирование трахеостомы.

Рак гортани (РГ) занимает лидирующую позицию в структуре злокачественных новообразований области головы и шеи. Кроме того, как и в мире в целом, за последние 10 лет заболеваемость РГ в России увеличилась на 20% [1; 2]. В 2004 г. в России выявлено 6827 злокачественных новообразований гортани, или 1,5% от общего числа впервые выявленных злокачественных новообразований; при этом только 5,2% из них были выявлены активно. На конец 2004 г. под наблюдением находились 40 078 больных РГ, что соответствует распространенности заболевания 27,9 на 100 000 населения. Из них 54% находятся под диспансерным наблюдением 5 лет и более. Среди впервые выявленных больных раком гортани 95% составляют мужчины, возраст 55% больных превышает 60 лет [1—3].

Следует отметить, что, несмотря на улучшение качества оториноларингологического скрининга, связанного с внедрением принципов эндоскопии в общеклиническую сеть, большое число больных поступает на лечение в клинически развернутой картине заболевания, которая соответствует чаще III—IV стадии. Число пациентов с начальными стадиями опухолевого процесса составляет 32%, с III и IV стадиями — 50,6 и 15% соответственно. Отдаленные метастазы выявляются при первичной диагностике у 16,0% больных. При этом летальность на 1-м году составила 32,7%. В 2004 г. в России от РГ умерли 5193 человека. При анализе данных о больных РГ за 25 лет выявлено, что 64% больных обратились к врачу в сроки до 1мес от начала заболевания. При этом ошибки в диагностике и лечении РГ констатированы в 44,4% случаев, из них диагностические — 31,2%, лечебные — 13% [1; 3; 4]. Такое состояние дел не может не сказываться на результатах лечения.

По данным В. С. Ушакова и соавт. (2008), из общего числа больных РГ, поступающих в специализированные учреждения, 55—60% получают лучевую терапию по радикальной программе в качестве самостоятельного метода лечения. Комбинированное лечение получают лишь 20—25% больных, только хирургическое — 12—15%, а остальные 8—10% — химио- и лучевую терапию. Существующие методы лечения РГ зависят от стадии опухолевого процесса. В начальных стадиях — это преимущественно хирургический или лучевой. При местнораспространенных формах основным видом лечения остается комбинированный (лучевой + хирургический), при этом хирургическому методу придается решающее значение.

На хирургическом этапе в основном полностью удаляют гортань. Соотношение числа случаев удаления гортани к числу органосохраняющих операций в России составляет (15—18) : (2—3), что не может удовлетворять ни пациентов, ни специалистов, занимающихся данной проблемой. Так, после удаления гортани к прежней работе возвращаются только 18% больных, не работают 60,5%. Ввиду того что большинство заболевших — мужчины

трудоспособного возраста (45—60 лет), данная ситуация представляет значительную социально-экономическую проблему [3—5].

Совершенствованию хирургического компонента комбинированного лечения при местнораспространенном РГ в последние десятилетия придается большое значение. В целом ряде случаев ларингэктомию заменяют экономными резекциями гортани. Для этого широко применяют функционально-щадящие операции, разрабатывают новые варианты расширенных и атипичных резекций гортани, а также методики реконструкции органа после этих операций [5—7].

Многосторонние аспекты хирургической реабилитации больных местнораспространенным РГ с соблюдением основных онкологических принципов заключаются в абластичном удалении опухоли и формировании из местных тканей механизмов, обеспечивающих восстановление функций оперированной гортани [7—9]. Это значительно повышает качество жизни пациентов, что отвечает новым требованиям современной онкологии.

В США и странах Европы также идет переориентация методов лечения больных РГ. Ларингэктомию уже не может рассматриваться в качестве первоначального и основного метода лечения. Важно не только вылечить, но и обеспечить наилучший функциональный исход для пациента. В США лечение РГ также продвигалось от радикальной хирургии к более консервативным подходам с применением радио- и химиотерапии, развитием органосохраняющих методов хирургического лечения [10—12].

При этом хирургические вмешательства совершенствуются по пути дифференцированного выбора операции, адекватной объему поражения. Однако, если учитывать, что при местнораспространенных формах РГ приходится резецировать большие фрагменты органа, функциональные результаты оставляют желать лучшего. Так, по данным В. О. Ольшанского и соавт. (1997), комбинированное лечение с органосохраняющими операциями при местнораспространенных опухолях гортани не обеспечивает реабилитации в 22—57% случаев.

Таким образом, проблема адекватного замещения удаленных структур с использованием различных протезов и способов дилатационной терапии в целях решения функциональных задач становится актуальной. Протезирование гортани представляет собой сложную проблему, что объясняется, на наш взгляд, несколькими моментами. Во-первых, топографо-анатомической особенностью гортани — соседством с пищеварительным трактом, сложностью фиксации и иммобилизации в связи с подвижностью органа в момент глотания и т. д., во-вторых, отсутствием серийно выпускаемых эндопротезов, в-третьих, высокими требованиями, предъявляемыми к выбору материала для протезирования. Необходимо также учитывать изначально неблагоприятные возможности для установки и дальнейшей интеграции имплантата в тканях при предварительно проведенной лучевой и лекарственной терапии [2; 8; 11].

В случаях, когда опухолевый процесс ограничивает выполнение органосохраняющих хирургических вмешательств, осуществляют полное удаление гортани. При этом перед ларингохирургом на первый план выходят две задачи: во-первых, создание широкой, стойкой тра-

© Мухамедов М. Р., Чойнзонов Е. А., Гюнтер В. Э., Черемисина О. В., Лукьянов В. Д., Мядзель А. А., Шинкарев С. А., Коренев А. А., Васильев Н. В., Цветаев В. А., Кульбакин Д. Е., 2010
УДК 616.22-006.6-089.843:616.231-089.85

хеостомы для обеспечения нормального дыхания, вторых, обеспечение полноценного питания, что достигается состоятельностью глоточного шва. Актуальность первой задачи объясняется тем, что постоянное ношение трахеостомической трубки приносит массу неудобств и является причиной осложнений в виде трахеитов, бронхитов, рубцовых стенозов и т. д., побуждая специалистов разрабатывать способы и методы создания бесканальных трахеостом [10; 13; 14]. Решение второй задачи напрямую связано с качеством жизни прооперированных больных. У многих больных после ларингэктомии возникает несостоятельность глоточного шва с образованием глоточных свищей и фарингостом, что приводит к необходимости повторных, зачастую неоднократных пластических вмешательств, а наличие фарингостом и фарингосвищей вынуждает больных порой месяцами находиться на зондовом питании [2; 3; 16; 17].

В настоящее время в различных областях медицины, в том числе в онкологии, находят широкое применение имплантаты на основе никелида титана. Наличие у данного материала таких свойств, как высокая коррозионная стойкость, сверхэластичность, электрохимическая устойчивость, биомеханическая и биохимическая инертность, отсутствие проявлений канцерогенности и т. д., позволяют отнести имплантаты на основе никелида титана к биологически адаптированным материалам нового поколения [5; 8].

Целью нашего исследования была разработка органосохраняющих хирургических вмешательств у больных распространенным РГ с применением биоадаптированных материалов из никелида титана, оптимизирующих качество жизни и реабилитацию больных данной категории.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены больные РГ T2—3N0—1M0, которым проведено комбинированное лечение с использованием на хирургическом этапе имплантатов из никелида титана. Органосохраняющие хирургические вмешательства с эндопротезированием пористым никелидом титана выполняли в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии СО РАМН (Томск) и профильных отделениях онкологических диспансеров Красноярск, Омск и Липецк с 1998 по 2008 г. Всего под наблюдением находились 120 больных из них 118 (98,3%) мужчин и 2 (1,7%) женщины. Возраст больных варьировал от 32 до 70 лет, 78% пациентов были в возрасте 40—60 лет.

Органосохраняющее хирургическое лечение с эндопротезированием гортани включало удаление опухоли гортани вместе с фрагментом щитовидного хряща с последующим замещением образовавшегося дефекта хряща имплантатом из пористого никелида титана и ушиванием операционной раны наглухо. Объем хирургического вмешательства зависел от локализации и распространенности опухолевого процесса. В основном выполняли резекцию стандартного объема, расширенные резекции, комбинированные резекции, субтотальные резекции. Операции на первичном очаге сочетали с шейной лимфодиссекцией у 8 (6,6%) пациентов.

При определении показаний и противопоказаний к выполнению органосохраняющих хирургических вме-

шательств у больных местнораспространенным РГ руководствовались следующими критериями: локализацией и формой роста опухоли, возрастом больных и наличием сопутствующей патологии, особенно сердечно-легочной. Большое значение придавали объему операции, который определяли путем оценки локализации и границ опухолевого поражения до лучевого лечения. Игнорирование этого принципа может привести к нарушению правил абластики.

Как известно, одной из важнейших проблем органосохраняющей хирургии в онкологии является ее радикальность, для обеспечения которой использовали трехуровневый контроль. Первый — на дооперационном этапе, когда к стандартным эндоскопическим и рентгенологическим методам была добавлена спиральная томография с трехмерной реконструкцией гортани и опухолевого дефекта (одновременно использовалась для моделирования эндопротеза), где четко определялись размеры опухоли и границы резекции. Второй — интраоперационный, когда выполняется морфологическое экспресс-исследование биоптата тканей по границам резекции. Третий — послеоперационный, когда при плановом морфологическом исследовании определяется радикальность выполненной операции.

Техника операции заключалась в следующем: после пересечения щитоподъязычной мембраны вертикально рассекали щитовидный хрящ, отступая на 0,5—1 см от средней линии на здоровую сторону. Следующим этапом производили отсепаровку наружной надхрящницы вначале на стороне поражения до задних отделов, затем на здоровой стороне на 1,5—2 см от края дефекта. Суть выполняемой резекции заключается в удалении структур гортани, пораженных опухолевым процессом, единым блоком с включением в объем удаляемых тканей слизистой оболочки, подслизистого слоя, мышц, щитовидного хряща с внутренней надхрящницей. Эндопротез в зависимости от дефекта щитовидного хряща гортани моделировали обычными ножницами, после чего восстанавливали каркас гортани путем замещения ее резецированного фрагмента. После завершения установки эндопротез по периметру укрывали отсепарованной ранее надхрящницей. Операцию завершали ушиванием наружных мышц гортани (естественная ригидность которых создает дополнительное усилие, фиксирующее имплантат) и кожной раны наглухо.

По мере накопления и анализа клинического материала мы изменяли тактику протезирования. После выделения щитовидного хряща распатором производим отсепаровку наружной надхрящницы, превышающей по площади операционный дефект. Структуры гортани, пораженные опухолью, удаляем вместе с фрагментом щитовидного хряща без наружной надхрящницы. Имплантат из согнутой под прямым углом пластины пористого никелида титана, подготовленный по размеру и форме операционного дефекта щитовидного хряща, устанавливаем над отсепарованной наружной надхрящницей. Последнюю дополнительно фиксируем к эндопротезу единичными узловыми швами. После этого имплантат укрываем наружными мышцами гортани, кожную рану ушиваем наглухо. Установление имплантата над надхрящницей позволяет укрыть эндопротез со

стороны полости гортани, обеспечивая лучшее его приживание.

При выполнении органосохраняющих хирургических вмешательств на гортани в 8 случаях мы использовали сверхэластичный сетчатый имплантат из никелида титана. В 2 случаях в сроки до 12 мес имплантаты были удалены в связи с развившимися осложнениями, в остальных случаях — успешно интегрировались с окружающими тканями.

Для объективизации этапов интеграции эндопротезов из пористого никелида титана использовали ряд диагностических методов: осмотр, непрямую ларингоскопию, рентгенографию, фиброларингоскопию (ФЛС), ФЛС с эндодиагностическим исследованием, ФЛС с биопсией и выполнением морфологических исследований биоптатов с поверхности эндопротеза в различные сроки после операции и т. д.

В целях создания стойкой бесканюльной трахеостомы у больных, перенесших удаление гортани, мы разработали два способа, первый — путем эндопротезирования трахеи для обеспечения долгосрочного функционирования и исключения необходимости дополнительных мер по поддержанию просвета трахеостомы, второй — путем использования сверхэластичной нити из никелида титана для непрерывного обвивного шва по периметру трахеостомы (патенты РФ № 2161451 и № 2226991). С целью предупреждения послеоперационных диастазов глотки мы разработали способ ушивания дефектов слизистой оболочки глотки после ее удаления с использованием сверхэластичной нити из никелида титана толщиной 0,08—0,1 мм (патент РФ № 2229850).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируя органосохраняющие хирургические вмешательства с использованием эндопротезов из пористого никелида титана, мы получили следующие функциональные результаты. Голосовая функция была сохранена полностью у 112 (93,3%) больных и частично у 8 (6,7%). Дыхательная функция восстановлена полностью у 106 (88,3%) больных, в 14 случаях (11,7%) в связи с рубцовыми изменениями больные остались канюленосителями. Защитная функция гортани сохранена у 116 (96,6%) больных, и у 4 (3,4%) отмечалось временное частичное нарушение защитной функции гортани. При ФЛС через 14 сут после операции визуализировался эндопротез, покрытый фибриновым налетом с единичными островками розовой грануляционной ткани, «напывающей» с периферии. Через 30 сут после операции почти вся поверхность эндопротеза покрыта ровным слоем нежной грануляционной ткани. Слизистая оболочка по краю протеза ярко-розовая, блестящая, без признаков воспаления.

Через 3 мес после операции просвет голосовой щели не деформирован, свободный, поверхность имплантата полностью выполнена нежной, бледно-розового цвета слизистой оболочкой, которая тонким ровным слоем покрывает весь эндопротез.

При морфологическом изучении фрагментов слизистой оболочки с поверхности эндопротеза через 12 мес после операции с эндопротезированием пористым никелидом титана выявлена следующая картина: многослойный плоский неороговевающий эпителий с правильной

стратификацией, отмечается крайне слабо выраженная гиперплазия базальных элементов. Такое состояние эпителия свидетельствует о полноценной репаративной регенерации слизистой оболочки без всяких признаков патологии. Ни в одном из участков исследованной слизистой оболочки не обнаружено нарушения дифференцировки эпителия.

При анализе осложнений было установлено, что в 16 (13,3%) случаях в послеоперационном периоде отмечалось развитие местных воспалительных реакций в области протезирования (явления перихондрита хрящей гортани, отека слизистой оболочки гортани), обусловивших необходимость дополнительного консервативного лечения (применение антибиотиков, лазеротерапия и т. д.). В одном случае в связи с некупируемым хондроперихондритом гортани, выраженным болевым синдромом и стойким нарушением функции глотания, была выполнена ларингэктомия.

Даже соблюдение принципов абластики во время операции не гарантирует в полной мере возможности развития продолженного роста или рецидива опухоли. Однако это связано с биологическими особенностями опухолевого процесса. В наших наблюдениях в 14 (11,7%) случаях в связи с продолженным ростом опухоли в течение первого года с момента выполнения органосохраняющего хирургического лечения с эндопротезированием пористым никелидом титана было выполнено удаление гортани; 3 (2,5%) больных умерли от прогрессирования опухолевого процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость и возможность выполнения органосохраняющих хирургических вмешательств при местнораспространенных формах РГ не вызывает сомнений при обязательном соблюдении перечисленных условий. Наличие в арсенале хирурга биоадаптированного материала такого класса, как пористый проницаемый никелид титана, значительно расширяет эти возможности, позволяя производить реконструкцию крупных фрагментов гортани. Отличительной особенностью имплантатов на основе никелида титана, выгодно отличающей их от других имплантатов, является их полная биологическая и биохимическая инертность — качества, позволяющие им сосуществовать с тканями организма практически пожизненно, исполняя роль каркаса, удерживающего просвет гортани. Безусловно, выигрышным качеством имплантатов на основе никелида титана (в отличие от других протезов, например полимерных имплантатов) является их рентгеноконтрастность. Это свойство позволяет контролировать положение эндопротеза из никелида титана в динамике.

К преимуществам предложенных способов хирургического лечения можно отнести удаление опухоли с одномоментным протезированием. И, наконец, предложенные технологии органосохраняющего лечения экономически оправданы с позиций минимизации расходов на лечение. Необходимо заметить, что операции с протезированием осуществляются в неблагоприятных условиях для интеграции эндопротеза с окружающими тканями в результате лучевого лечения, соседства с пищеварительным трактом и невозможностью иммобилизации ор-

ганов (гортани, трахеи, глотки) ввиду их подвижности при актах глотания, речи и поворотах головы.

Несмотря на наличие единичных больных, оставшихся канюленосителями, случаев продолженного роста и рецидивов опухоли, полученные результаты функциональной реабилитации больных после хирургического лечения с протезированием никелидом титана позволяют высказаться в пользу подобных операций. Соблюдение принципов абластики, использование новых методических подходов и технологий функционально- и органосохраняющей хирургии позволяют надеяться на сокращение числа осложнений и улучшение результатов реабилитации больных местнораспространенным РГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М. Злокачественные новообразования в странах СНГ // Матер. III съезда онкол. и радиол. СНГ. — Минск, 2004. — Ч. 1. — С. 210—211.
2. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. — М.: Медицина, 2000. — С. 346—378.
3. Ольшанский В. О., Битюцкий П. Г. Ошибки в диагностике и лечении рака гортани. Ошибки в клинической онкологии. Руководство для врачей / Под ред. Чиссова В. И., Трахтенберга А. Х. — М.: Медицина, 2001. — С. 226—240.
4. Комарова В. П. Качество жизни как один из критериев оценки эффективности лечения // Матер. V Рос. онкол. конф. — М., 2001. — С. 114.
5. Чойнзонов Е. Л., Мухамедов М. Р., Балацкая Л. Н. Рак гортани. Современные аспекты лечения и реабилитации. — Томск: НТЛ, 2006. — 280 с.
6. Функционально-щадящие операции при комбинированном лечении рака гортани / Битюцкий П. Г., Трофимов Е. И., Решетов И. В. // Мед. консульт. — 2000. — № 3. — С. 25—32.
7. Матякин Е. Г., Азизян Р. И., Подвязников С. О. Современные подходы к лечению больных раком гортани // Вестн. Московского онкол. о-ва. — 2001. — № 2. — С. 82—87.
8. Гюнтер В. Э. Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине. — Томск: НПП МИЦ, 2006. — 316 с.
9. Ушаков В. С., Иванов С. В. Рак гортани: современные возможности и перспективы // Практ. онкол. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 56—60.
10. Babin E. Life after total laryngectomy // Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord). — 2001. — Vol. 122, N 5. — P. 303—309.
11. Kasperbauer J. L., Thomas J. E. Voice rehabilitation after near-total laryngectomy // Otolaryngol. Clin. North Am. — 2004. — Vol. 37, N 3. — P. 655—677.
12. Lefebvre J. L., Lartigau E. Preservation of form and function during management of cancer of the larynx and hypopharynx // World J. Surg. — 2003. — Vol. 27, N 7. — P. 811—816.
13. Смирнов Н. М. Реабилитация больных раком гортани после резекции и ларингэктомии. Проблема реабилитации в оториноларингологии // Труды Всерос. конф. с междунар. участием. — Самара, 2003. — С. 463—464.
14. Шахсуварян С. Б. Трахеостомия у больных с опухолями головы и шеи. — СПб: Эскулап, 2004. — 116 с.
15. Рациональный подход к реабилитации ларингэктомированных больных / Мицконас А., Кутавичене Р., Анюкштене И., Чепулис В. // Матер. III съезда онкол. и радиол. СНГ. — Минск, 2004. — Ч. 1. — С. 366.
16. Godin D. A. Tracheal stenosis // J. La State Med. Soc. — 2000. — Vol. 152, N 6. — P. 276—280.
17. Stewart M. G., Chen A. Y., Stach C. B. Outcomes analyses of voice and quality of life in patients with laryngeal cancer // Arch. Otolaryng. Head Neck Surg. — 1998. — Vol. 124, N 2. — P. 143—148.

Поступила 01.04.2009

Marat Rafkatovich Mukhamedov¹, Evgeniy Lkhamatsyrenovich Choinzonov²,
Victor Eduardovich Gunter³, Olga Vladimirovna Cheremisina⁴,
Victor Dmitrievich Lukyanov⁵, Alexey Alexandrovich Myadzel⁶,
Sergey Alexeyevich Shinkarev⁷, Alexander Anatolyevich Korenev⁸,
Nikolay Voltovich Vasiliev⁹, Vadim Anatolyevich Tsvetayev¹⁰,
Denis Evgenyevich Kulbakin¹¹

**TITANIUM NIKCELIDE-BASED BIOADAPTED IMPLANTS IN SURGICAL
REHABILITATION OF PATIENTS WITH LARYNGEAL CANCER
(RESULTS OF A TEN-YEAR COOPERATIVE STUDY)**

¹ MD, PhD, Leading Researcher, Head, Head-and-Neck Tumor Department, Oncology Research Institute, SD RAMS (2/1, Savinykh ul., Tomsk, 634028, Russian Federation)

² MD, PhD, Associate Member of RAMS, Professor, Chief, Head-and-Neck Tumor Department, Oncology Research Institute, SA RAMS (2/1, Savinykh ul., Tomsk, 634028, Russian Federation)

³ DSc, PhD, Academician of RAS, Director, Research Institute of Medical Implants and Form Memory Materials (17, 19 Gvardeyskoy Divisii ul., Tomsk, 634050, Russian Federation)

⁴ MD, PhD, Leading Researcher, Endoscopy Department, Oncology Research Institute, SD RAMS (2/1, Savinykh ul., Tomsk, 634028, Russian Federation)

⁵ Head Physician, Krasnoyarsk Regional Cancer Clinic (16, 1 Smolenskaya ul., Krasnoyarsk, 660133, Russian Federation)

⁶ Head, Head-and-Neck Tumor Department, Krasnoyarsk Regional Cancer Clinic (16, 1 Smolenskaya ul., Krasnoyarsk, 660133, Russian Federation)

⁷ Head, Head-and-Neck Tumor Department, Lipetsk Regional Cancer Clinic (1e, Admirala Makarova ul., Lipetsk, 398005, Russian Federation)

⁸ Physician, Head-and-Neck Tumor Department, Lipetsk Regional Cancer Clinic (1e, Admirala Makarova ul., Lipetsk, 398005, Russian Federation)

⁹ Researcher, Pathomorphology Department, Oncology Research Institute, SD RAMS (2/1, Savinykh ul., Tomsk, 634028, Russian Federation)

¹⁰ Head, Head-and-Neck Tumor Department, Omsk Regional Cancer Clinic (9, Zavertyaeva ul., Omsk, 644013, Russian Federation)

¹¹ Hospital Physician, Head-and-Neck Tumor Department, Oncology Research Institute, SD RAMS (2/1, Savinykh ul., Tomsk, 634028, Russian Federation)

Address for correspondence: Kulbakin Denis Evgenyevich, Head-and-Neck Tumor Department, Oncology Research Institute, SD RAMS, 2/1, Savinykh ul., Tomsk, 634028, Russian Federation; e-mail: kulbakin_d@mail.ru

The paper analyzes a method for larynx-preservation surgical treatment using titanium nickelide implants in patients with laryngeal cancer developed by the authors. A total of 120 patients (T2—3N0—1M0) were managed during 1998 through 2008. The method involved removal of the laryngeal tumor with a thyroid cartilage fragment, replacement of the defect with porous titanium nickelide implant and complete wound closure to follow. We made tracheal endoprosthesis with titanium nickelide or used super elastic titanium nickelide suture to make a stable cannula-free tracheostome in patients undergoing removal of the larynx. The treatment was associated with good functional results and reduced postoperative morbidity, and may therefore be recommended for the treatment of patients with locally advanced laryngeal cancer and formation of a stable tracheostome.

Key words: laryngeal cancer, resection of the larynx, titanium nickelide implant, tracheostome formation.

Ирина Владимировна Погдубная¹, Дмитрий Аполлонович Карселадзе²

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, заведующая, кафедра онкологии РМАПО
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

²Аспирант, кафедра онкологии РМАПО (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, кафедра онкологии РМАПО,
Карселадзе Дмитрий Аполлонович; e-mail: kuchiani@hotmail.com

Тройной негативный рак молочной железы — опухоль, клетки которой не содержат рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также амплифицированного гена *Her2/neu*. Анализ клинических особенностей 88 случаев тройного негативного рака молочной железы показал, что этот вариант рака молочной железы встречается преимущественно у лиц возрасте 41—50 лет. В 10% случаев это двусторонние опухоли, развивающиеся преимущественно метакронно. При этом тройной негативный фенотип не обязательно проявляется в обеих опухолях. Чаще указанный фенотип характерен для контралатеральных новообразований, возникших порой спустя 10—16 лет после первых опухолей. Тройной негативный рак молочной железы сопровождается выраженной семейной полинеоплазией. При этом случаи рака яичников у членов семьи и родственников крайне редки. Тройной негативный рак молочной железы характеризуется ранней диссеминацией, склонностью к обширным отдаленным метастазам. Около 20% больных умирают в первые 3 года наблюдения. Традиционно применяемые методы терапии дают кратковременный, нестойкий эффект, что обуславливает необходимость использования для лечения этого контингента больных новых схем и лекарственных средств.

Ключевые слова: рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, базалоидный рак молочной железы.

Рак молочной железы (РМЖ) — одна из самых распространенных злокачественных опухолей у женщин [1]. Сложности, с которыми встречаются онкологи при планировании лечения больных РМЖ, связаны во многом с чрезвычайным многообразием клинических вариантов болезни, затрудняющим установление индивидуального прогноза и выбор метода терапии. Одна из причин указанного разнообразия кроется в гетерогенности самой микроскопической структуры РМЖ. Даже официально принятая гистологическая классификация новообразований этого органа характеризуется обилием вариантов, степеней клеточной дифференцировки и интенсивности клеточной пролиферации [2].

Изучение рецепторного статуса клеток РМЖ давно позволило выявить существование двух основных групп опухолей этого органа — эстрогенположительных и эстрогенотрицательных, а внедрение иммуногистохимических методов диагностики позволило превратить определение рецепторов как эстрогенов, так и прогестерона в повседневную, практически доступную процедуру. Вскоре методический арсенал изучения РМЖ был расширен с включением иммуногистохимического

изучения экспрессии гена *Her2/neu* и FISH-реакции для установления статуса его амплификации. Последняя характеристика оказалась обязательной для определения показаний к назначению герцептина — моноклонального антитела, связывающего продукт гена *Her2/neu* на клеточной мембране опухолевых клеток.

В конце 90-х гг. XX века в литературе появились сообщения о том, что РМЖ, клетки которого не экспрессируют рецепторы эстрогенов и прогестерона, а также содержат неамплифицированный ген *Her2/neu*, обладает четкими клиническими особенностями, и это позволило выделить новый вариант РМЖ — так называемый тройной негативный рак [3; 4].

За истекший период число исследований, посвященных тройному негативному РМЖ (ТНРМЖ), интенсивно возрастало, что привело к формированию целого направления в трактовке разных параметров опухолей молочной железы, ставящего под сомнение исключительно морфологическую классификацию этих новообразований, и к разработке новых подходов в терапии РМЖ [5—7]. При этом мнения разных авторов по целому ряду вопросов, связанных с основными клинкоморфологическими характеристиками ТНРМЖ, подчас диаметрально расходятся. Например, до сих пор нет единого мнения о том, является ТНРМЖ так называемым

базальноклеточным (базалоидным) раком этого органа или принадлежит к более широкой группе, представленной разными гистологическими вариантами [8—10].

По-видимому, отсутствие единого мнения по многим спорным вопросам, касающимся нозологической специфичности ТНРМЖ, вызвано пока еще недостаточным числом клинических работ, результаты которых можно было бы оформить в виде концептуально единого подхода к трактовке этой разновидности РМЖ. С этих позиций чрезвычайно важно накопление данных по ретроспективному анализу клинико-морфологических особенностей ТНРМЖ в разных клиниках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе мы проанализировали некоторые клинические особенности 88 больных ТНРМЖ, лечившихся в клиниках РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН за период 1996—2008 гг.

Основанием для отнесения пациентов в группу ТНРМЖ служили результаты исследования рецепторного статуса и экспрессии продукта гена *Her2/neu* с помощью иммуногистохимических методик, а в случае необходимости — с привлечением методики флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH-реакции). Все 3 параметра должны были быть отрицательными. В небольшом числе наблюдений у больных первичный рецепторный статус в 90-х гг. XX века устанавливался с помощью биохимических методов исследования. У включенных в исследование больных заново определяли статус рецепторов и гена *Her2/neu* с помощью иммуногистохимических окрасок по сохранившимся парафиновым блокам. Для учета результатов иммуногистохимических реакций на эстрогены применяли методику Allred, которая предусматривает количественную характеристику 2 параметров — числа положительно окрашенных ядер и интенсивности окраски [11].

Продолжительность жизни оценивали с первого дня начала лечения до последнего дня наблюдения или смерти.

Отдаленные результаты лечения оценивали по критерию выживаемости использовали интервальный метод построения таблиц дожития, рекомендованный для применения Международным противораковым союзом (UICC). Для сравнения таблиц выживаемости использовали тесты Вилкоксона (Бреслоу) и Мантеля—Кокса. Достоверность выявленных различий рассчитывали по критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Для оценки выживаемости использовали моментный метод построения таблиц дожития Каплана—Майера (1958) [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст больных ТНРМЖ колебался от 28 до 83 лет: 30 (34,1%) больных были в возрасте 41—50 лет, 3 (3,4%) — в возрасте 21—30 лет, 13 (14,8%) — в возрасте 31—40 лет, 23 (26,1%) — в возрасте 51—60 лет, 16 (18,1%) — в возрасте 61—70 лет, 2 (2,%) — в возрасте 71—80 лет и одна пациентка (1,1%) была старше 81 года.

В состоянии естественной менопаузы находились 34 женщины; у 2 менопауза наступила после хирургичес-

кого вмешательства по поводу гинекологических заболеваний доброкачественного характера (миома матки, кисты яичников), за 10—12 лет до появления клинической картины РМЖ.

Период между наступлением менопаузы и обращением к врачу по поводу РМЖ колебался от 4 мес до 34 лет. Мы не обнаружили случаев патологической менопаузы — слишком ранней или слишком поздней. Таким образом, нет основания считать, что длительность репродуктивного периода каким-либо образом была связана с возникновением ТНРМЖ. Только у 2 пациенток можно было отметить естественную раннюю менопаузу в возрасте 31 года и 34 лет. Малоспецифичными нам кажутся и данные акушерского анамнеза этих больных, хотя по некоторым разделам (например, о кормлении грудью детей) сведения несколько разрозненны и малоинформативны. Только у 2 больных в анамнезе отмечен лактационный мастит.

Мы не отметили тенденцию к патологическим менархе. У большинства больных менархе составило 13—14 лет. Самые ранние менструации были у пациенток в 12 лет, самые поздние — в 15 лет.

Первичным бесплодием страдала одна больная. У остальных женщин в анамнезе имелись беременности, часть которых прерывалась медицинским абортom. Максимальное число беременностей 12, 14 и 16 (соответственно число абортов 10, 10 и 12). У одной больной выявлено сочетание ТНРМЖ и беременности 31 нед. Выполнено родоразрешение путем кесарева сечения с последующей химиотерапией и операцией спустя 2 мес. Врожденная патология у детей, по имеющимся сведениям, отсутствовала.

В анамнезе многих больных ТНРМЖ отмечены расстройства, косвенно свидетельствующие об определенном гормональном дисбалансе, в целом мало отличающемся по частоте от таковых при других вариантах РМЖ. В частности, у 5 больных диагностирована миома матки, причем одна пациентка 82 лет наблюдалась в течение 35 лет по поводу медленно растущей миомы, достигшей значительных размеров и удаленной в возрасте 52 лет. Отмечены случаи эндометриоза, кисты яичников. У 2 больных имелась патология щитовидной железы: у пациентки 69 лет гипотиреоз на фоне длительно протекающего (25 лет) хронического тиреоидита и узловой зоб у другой больной, по поводу которого она в течение 4 лет получала L-тироксин.

Определенным нарушением дисгормонального типа следует, по-видимому, считать ожирение II степени у одной больной.

Из других заболеваний отметим по одному наблюдению фибролипому мягких тканей бедра, фибромы анальной области, удаленной за 5 лет до выявления РМЖ, фиброаденомы, удаленной 26 лет назад из той же молочной железы, активного туберкулеза и тревожно-депрессивного синдрома.

Сочетание опухолевой патологии, по нашим данным, при ТНРМЖ нечасто — 2 (2,2%) случая: метастазное развитие ТНРМЖ после излеченного рака сигмовидной кишки и синхронно диагностированные редко встречающийся и агрессивно протекающий бронхоальвеолярный рак легкого и ТНРМЖ.

В противоположность этому анализ наследственности с точки зрения онкологических заболеваний позволил выявить выраженную склонность к полинеоплазии — 36 злокачественных новообразований у родителей и родственников больных ТНРМЖ.

Случаи семейного РМЖ отмечались у 11 (12,5%) женщин. У 3 пациенток РМЖ болели матери, причем у одной пациентки мать страдала двусторонним РМЖ. У 2 пациенток РМЖ был документирован у бабушек с материнской стороны, причем в одном случае выявлен РМЖ в трех поколениях по женской линии. В 3 случаях РМЖ отмечен у родных сестер матери, еще в 3 — у родных сестер отца.

Бабушки 2 пациенток по материнской линии имели в анамнезе рак шейки матки. У родственников больных ТНРМЖ наблюдалась разнообразная онкологическая патология. По женской линии одинаково часто выявляли опухоли репродуктивной системы — 9 (36 %) наблюдений (рак эндометрия — у 4, у одной больной синхронно с РМЖ, рак шейки матки — у 2, рак яичников и рак вульвы — у 3) и желудочно-кишечного тракта — 9 (36 %) случаев (рак желудка — у 3, пищевода — у 2, поджелудочной железы, сигмовидной кишки, печени, легкого — у 4). По мужской линии выявлены 8 (32%) случаев неоплазий различных локализаций: рак гортани (2), предстательной железы (2), легкого (2), толстой кишки и пищевода (2).

У одной пациентки 43 лет у сына диагностирован лейкоз.

Первичная диагностика ТНРМЖ проходила без сложностей. Клиническая картина при ТНРМЖ мало чем отличалась от обычной картины РМЖ, заставляющей больную обратиться к врачу: 85% больных сами обнаруживали узел в железе, некоторые отмечали быстрый рост образования.

На маммограмме обычно визуализировались узлы разнообразной формы, чаще с неровными краями, в отдельных наблюдениях с «дорожкой» к соску. Микрокальцинаты встречались сравнительно редко — менее 8% случаев.

В единичных наблюдениях определить характер процесса при маммографии не удавалось. У одной больной предполагалось наличие фибролипомы, у другой обнаружена выраженная гиперплазия долек в сочетании с беременностью (31 нед).

По данным УЗИ опухоли имели вид гипозоногенных структур с повышенной васкуляризацией, с кистами разного размера, с тяжами по переднему контуру.

В 50% случаев для первичной верификации диагноза применяли тонкоигольную пункцию с последующим цитологическим исследованием материала. В 33 (37,5%) случаях диагноз РМЖ был поставлен по результатам первой пункции, в 2 (2,27%) наблюдениях — после повторной пункции. В 2 (2,27%) случаях высказано только подозрение на наличие рака, еще в 2 (2,27%) ответ был неопределенный и в одном случае (1,13%) оказался ложноотрицательным. Другой ложноотрицательный ответ был получен при исследовании выделений из соска, однако следует уточнить, что у данной пациентки источником выделений из соска были кистозные структуры, примыкающие к солидному компоненту опухоли, и по существу не могли содержать опухолевые клетки.

В 11 (12,5%) случаях первичная верификация ТНРМЖ производилась по данным трепанобиопсии, что позволило во всех случаях не только окончательно установить диагноз РМЖ, но и провести дополнительное иммуногистохимическое исследование материала с установлением тройного негативного характера новообразования. Поступило в клинику уже с верифицированным диагнозом РМЖ после тех или иных терапевтических мероприятий 11 (12,5%) больных.

Анализ клинических проявлений позволяет констатировать, что в 58 случаях опухоль была левосторонней, в 30 — правосторонней. Сочетанное двустороннее поражение в нашем исследовании мы наблюдали только у 2 больных. Метахронный рак в молочных железах выявили у 9 больных. Период с момента поражения контралатеральной молочной железы составил 2, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 10 и 19 лет (в среднем 7 лет). Следует отметить, что по рецепторному статусу и по экспрессии гена *Her2/neu* опухоли у одной и той же больной различались. У 4 больных в обеих молочных железах опухоли были тройными негативными, у 5 первая опухоль была тройной негативной, при этом клетки опухоли с противоположной стороны были рецепторположительными, но не экспрессировали *Her2/neu*.

У 2 больных отмечена мультицентричная форма роста рака, у 13 болезнь проявлялась клиническими симптомами отечно-инфильтративной формы, у 5 пациенток выявлен распад с изъязвлением опухоли.

При окончательном определении стадии опухоли, проведенном после хирургического вмешательства, явно преобладали T2N0M0 (IIa стадия) — у 19 (21,6%) больных, T1N0M0 (I стадия) — у 18 (20,4%), T2N1M0 (IIb стадия) — у 10 (11,3%), T4N2M0 (IIIb стадия) — у 8 (9,1%), T4N3M0 (IIIc стадия) — у 7 (7,9%). Все остальные стадии были представлены единичными случаями.

После первичной верификации диагноза в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 18 больных получили курсы предоперационной терапии: химиотерапию по схеме САФ (циклофосфамид, доксорубин, 5-фторурацил); одна из них дополнительно прошла курс лучевой терапии на область молочной железы в суммарной очаговой дозе 38 Гр.

Объем хирургического вмешательства был различным и определялся стадией и клиническими проявлениями заболевания: 58 пациенткам произведена радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц, 24 — радикальная резекция с последующей адьювантной терапией. Только одной больной 83 лет по возрастным показаниям выполнена простая секторальная резекция, 5 пациенткам — санационная мастэктомия.

Адьювантную терапию после радикальной резекции осуществляли комбинированным методом: сочетание лучевой терапии на область молочной железы и региональных зон в дозе 40—50 Гр и химиотерапии: в основном САФ (4—6 курсов). Только у одной больной лечение ограничилось лучевой терапией в дозе 56 Гр.

Ввиду отсутствия крупных обобщающих исследований с анализом эффективности лечения больных с ТНРМЖ, объясняемого лишь недавним выделением этой формы РМЖ, пациенткам назначали стандартное лечение в соответствии с распространенностью процесса. Радикальные мастэктомии были дополнены лекарственной терапией у 43 (81,4%) больных, в основном схемами,

содержащими антрациклины. Другие варианты химиотерапии использовались реже: таксаны — у 14% женщин, цисплатин, капецитабин, СМФ (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил) — менее чем у 5%. Лучевая терапия была заключающим этапом комплексного лечения у 8 (18,6%) больных.

При анализе нашего материала обращает внимание низкая частота развития локальных рецидивов при этой разновидности РМЖ. Мы отметили только 2 (2,27%) местных рецидива. Они возникли в послеоперационном рубце через 2 и 2,5 года у больных, перенесших радикальную резекцию, с последующей адекватной адъювантной терапией.

У больной 68 лет рецидивная опухоль достигала диаметра 1 см. У другой, 44 лет — рецидивирование протекало с некоторым своеобразием: первый рецидивный узел в рубце достигал 2 см и был хирургически удален. Через 3 года после его хирургического удаления возник другой узел у границы верхних квадрантов размером 3 см, что обусловило необходимость выполнения мастэктомии. Своеобразие заключалось в том, что микроскопическое строение одной рецидивной опухоли соответствовало протоковому инвазивному раку, другой — инвазивному дольковому раку.

За период наблюдения диссеминация процесса с различной локализацией отдаленных метастазов развилась у 24 (27,3%) больных ТНРМЖ, отдаленные метастазы развились также у 24 (27,3%). Это были больные разных возрастных групп ($2/3$ — в возрасте 51—70 лет).

Развитие отдаленных метастазов не зависело от объема предшествующей терапии. Только одна больная в этой группе перенесла радикальную резекцию молочной железы, остальные подверглись мастэктомии. Однако следует подчеркнуть, что наиболее часто генерализация возникала при исходно распространенном процессе: T4N1—3 — в 50%, T2—3N1—3 — в 33,3% случаев. Период между появлением отдаленных метастазов и первых клинических признаков и лечением больных варьировал в широком диапазоне: ранняя генерализация (в течение первого года) выявлена у 14 (58,3%) больных, генерализация в течение 2 лет после лечения — у 3, через 3 года после начала терапии — у 7. Локализация метастазов была разной: кости скелета (у 5 больных), головной мозг (у 4, причем множественные), печень (у 5, у одной с развитием асцита), легкие (у 4); у одной больной выявлены внутрикожные метастазы, у другой — в надключичные и средостенные лимфатические узлы; указанные локализации обычно сочетались. У одной пациентки на вскрытии была обнаружена редкая локализация метастазов — в забрюшинных вегетативных ганглиях.

Тактика лечения больных с отдаленными метастазами различалась и зависела от локализации очагов: пациентки получали курсы химиотерапии по разным схемам. При поражении головного мозга 2 больным наряду с химиотерапией проводили лучевую терапию на область метастазов в суммарной общей дозе 30 Гр, а третья больная перенесла нейрохирургическое вмешательство — удаление метастатического очага.

Обобщенные данные по общей выживаемости больных ТНРМЖ отражены на рисунке. Трехлетний период переживают 74,8% больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании анализа нашего материала вырисовывается ряд черт ТНРМЖ, заслуживающих внимания. Часть полученных данных полностью совпадает с таковыми мировой научной литературы, некоторые же с ними не согласуются.

В нашем исследовании мы не отметили тенденции к преобладанию среди больных ТНРМЖ молодых и женщин в пременопаузе [13]; $1/3$ наших пациенток были в постменопаузе, и распределение больных по возрасту имело сравнительно равномерный характер.

Обращает внимание высокая частота семейных случаев онкологических заболеваний при ТНРМЖ, в том числе РМЖ. Следует отметить, что при этом число случаев рака яичников было небольшим (одно наблюдение), а опухолевые поражения желудочно-кишечного тракта РМЖ явно преобладали.

Нередки были среди наблюдаемых больных и случаи двустороннего поражения молочных желез — 10% метакронное поражение контралатеральной молочной железы. Особо следует подчеркнуть важнейшее, на наш взгляд, обстоятельство — рецепторный статус опухолевых клеток и степень экспрессии гена *Her2/neu* у одних и тех же больных не совпадали в опухолях разных молочных желез. Встречались самые разнообразные сочетания указанных параметров, свидетельствующие о том, что тройная негативность — не результат каких-либо герминативных геномных нарушений, она возникает на более поздней стадии развития организма.

ТНРМЖ, по нашим данным, не имеет тенденции к частому локо-регионарному рецидивированию. Частота местных рецидивов не превышает 3%. В то же время опухоли этой группы склонны быстро, в ранние сроки болезни, давать обширные отдаленные гематогенные метастазы (58,3%, в том числе в головном мозге). При сравнении полученных нами данных по выживаемости больных

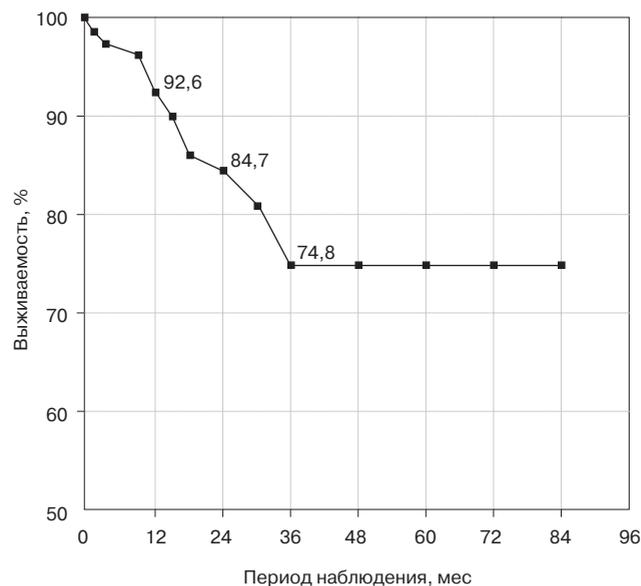


Рисунок. Общая выживаемость больных ТНРМЖ.

ТНРМЖ с данными мировой литературы подтверждено мнение о том, что как общая, так и безрецидивная выживаемость при ТНРМЖ гораздо ниже, чем у больных РМЖ с иным сочетанием экспрессии стероидных половых гормонов и числа копий гена *Her2/neu* [14—16]. Результаты нашего исследования получены на основании ретроспективного анализа материала. Очень многие больные начинали лечение в других учреждениях, поэтому строго распределять больных по результатам терапии сложно. Можно лишь отметить определенные тенденции. В целом традиционно принятые схемы лечения РМЖ часто дают положительный непосредственный результат в виде хорошо выраженного лекарственного патоморфоза, но, несмотря на это, процесс генерализуется в ранние сроки.

Указанное обстоятельство заставляет прислушаться к мнению авторов, проанализировавших большое число наблюдений и призывающих к расширению терапевтического арсенала для лечения ТНРМЖ [17—19].

Для рационального обоснования новых подходов к лечению ТНРМЖ, безусловно, необходимо не только проанализировать большее число наблюдений, но и провести более детальный анализ и сопоставление клинических особенностей процесса с целым рядом морфологических и генетических параметров опухолевых клеток ТНРМЖ. Это будет представлено нами в последующих публикациях.

ВЫВОДЫ

1. У ряда больных РМЖ не экспрессируются рецепторы стероидных половых гормонов и отсутствуют признаки амплификации гена *Her2/neu*. Эти больные составляют группу так называемого ТНРМЖ.

2. Больные ТНРМЖ имеют более отягощенный семейный онкологический анамнез как по материнской, так и по отцовской линии. В семьях, члены которых болеют онкологическими заболеваниями, встречается много случаев семейного РМЖ, но рак яичников в этой популяции выявляется редко.

3. В группе ТНРМЖ около 10% больных имеют двусторонние РМЖ, чаще метастазные. Чаще тройной негативный фенотип выявляется во вторых опухолях, развивающихся порой через 10, а то и через 16 лет после удаления первого новообразования.

4. ТНРМЖ характеризуется склонностью к раннему обширному метастазированию, с частым вовлечением головного мозга и низкой продолжительностью жизни по сравнению с другими вариантами РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2004 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17, № 3. — С. 45.
2. Tavassoli F. A., Devilee D. Pathology and genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. — IARC Press: Lyon, 2003. — P. 10—103.
3. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study

from the California cancer Registry / Bauer K. R., Brown M., Cress R. D., Parise C. A., Caggiano V. // *Cancer*. — 2007. — Vol. 109, N 9. — P. 1721—1728.

4. Nishimura R., Arima N. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? // *Breast Cancer*. — 2008. — Vol. 15, N 4. — P. 303—308.
5. Molecular portraits of human breast tumours / Perou C. M., Sørlie T., Eisen M. B., van de Rijn M., Jeffrey S. S., Rees C. A., Pollack J. R., Ross D. T., Johnsen H., Akslen L. A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S. X., Lønning P. E., Børresen-Dale A. L., Brown P. O., Botstein D. // *Nature*. — 2000. — Vol. 406, N 6797. — P. 747—752.
6. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study / Sotiriou C., Neo S. Y., McShane L. M., Korn E. L., Long P. M., Jazaeri A., Martiat P., Fox S. B., Harris A. L., Liu E. T. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. — 2003. — Vol. 100, N 18. — P. 10 393—10 398.
7. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas / Kreike B., van Kouwenhove M., Horlings H., Weigelt B., Peterse H., Bartelink H., van de Vijver M. J. // *Breast Cancer*. — 2007. — Vol. 9, N 5. — P. 65.
8. Does triple-negative phenotype accurately identify basal-like tumour? An immunohistochemical analysis based on 143 'triple-negative' breast cancers / Bidard F. C., Conforti R., Boulet T., Michiels S., Delalogue S., André F. // *Ann. Oncol.* — 2007. — Vol. 18, N 7. — P. 1285—1286.
9. Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas) / Lerma E., Peiro G., Ramón T., Fernandez S., Martínez D., Pons C., Muñoz F., Sabate J. M., Alonso C., Ojeda B., Prat J., Barnadas A. // *Mod. Pathol.* — 2007. — Vol. 20, N 11. — P. 1200—1207.
10. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype / Cheang M. C., Voduc D., Bajdik C., Leung S., McKinney S., Chia S. K., Perou C. M., Nielsen T. O. // *Clin. Cancer Res.* — 2008. — Vol. 14, N 5. — P. 1368—1376.
11. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis / Allred D. C., Harvey J. M., Berardo M., Clark G. M. // *Mod. Pathol.* — 1998. — Vol. 11, N 2. — P. 155—168.
12. Kaplan E. L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // *J. Am. Stat. Assoc.* — 1958. — Vol. 53. — P. 457—481.
13. Clinical Characteristics and Prognosis of Triple-negative Breast Cancer: A Report of 305 Cases / Yuan Z. Y., Wang S. S., Gao Y., Su Z. Y., Luo W. B., Guan Z. Z. // *Ai Zheng*. — 2008. — Vol. 27, N 6. — P. 561—565.
14. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical / Keam B., Im S. A., Kim H. J., Oh D. Y., Kim J. H., Lee S. H., Chie E. K., Han W., Kim D. W., Moon W. K., Kim T. Y., Park I. A., Noh D. Y., Heo D. S., Ha S. W., Bang Y. // *BMC Cancer*. — 2007. — Vol. 7. — P. 203.
15. Prognostic markers in triple-negative breast cancer / Rakha E. A., El-Sayed M. E., Green A. R., Lee A. H., Robertson J. F., Ellis I. O. // *Cancer*. — 2007. — Vol. 109, N 1. — P. 25—32.
16. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer / Dent R., Hanna W. M., Trudeau M., Rawlinson E., Sun P., Narod S. A. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2009. — Vol. 115, N 2. — P. 423—428.
17. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer / Liedtke C., Mazouni C., Hess K. R., André F., Tordai A. // *BMC Cancer*. — 2007. — Vol. 7. — P. 203.
18. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer / Sirohi B., Arnedos M., Popat S., Ashley S., Nerurkar A., Walsh G., Johnson S., Smith I. // *Ann. Oncol.* — 2008. — Vol. 19, N 11. — P. 1847—1852.
19. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel / Torrili R., Balduzzi A., Ghisini R., Rocca A., Bottiglieri L., Giovanardi F., Veronesi P., Luini A., Orlando L., Viale G., Goldhirsch A., Colleoni M. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 4. — P. 667—672.

Поступила 02.11.2009

Irina Vladimirovna Poddubnaya¹, Dmitry Apollonovich Karseladze²

CLINICAL CHARACTERISTICS OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

¹ MD, Associated Member of RAMS, Professor, Head, Chair of Oncology, RMAPE
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

² Postgraduate Student, Chair of Oncology, RMAPE
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for correspondence: Karseladze Dmitry Apollonovich, Chair of Oncology, RMAPE,
24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: kuchiani@hotmail.com

Triple negative breast cancer does not express estrogen or progesterone receptors and has no amplification of *HER2/neu*. Analysis of clinical characteristics of 88 cases with triple negative breast cancer has demonstrated that this cancer type is mainly encountered in women aged 41 to 50 years. The tumors are bilateral and generally metachronous in 10% of cases. The triple negative phenotype is not always found in both tumors. It is more frequent in contralateral lesions, sometimes occurring at 10 to 16 years after first cancer. Triple negative breast cancer is associated with marked familial polyneoplasia, though ovarian cancer in family members and relatives is rare. Triple negative breast cancer is characterized by early metastasis with vast distant metastatic involvement. About 20% of patients do not survive 3 years. Standard therapies provide but short-term, non-sustained response, and it is therefore important to develop new therapy schedules and agents for the patient category in question.

Key words: breast cancer, triple negative breast cancer, basal-like breast cancer.

Иван Сократович Стилиди¹, Петр Петрович Архири²,
Максим Петрович Никулин³

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

¹ Член-корреспондент РАМН, г. м. н., профессор, заведующий, хирургическое отделение абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Аспирант, хирургическое отделение абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ К.м.н., старший научный сотрудник, хирургическое отделение абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН, абдоминальное отделение торакоабдоминального отдела, Архири Петр Петрович; e-mail: arhiri@mail.ru

Основным методом лечения больных с первичными локализованными и местнораспространенными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта в настоящее время является хирургический. Однако его эффективность ограничена и определяется степенью распространенности болезни и радикальностью операции. В исследование включены 74 больных с локализованными и местнораспространенными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта, которым проводилось хирургическое лечение в РОНЦ им Н. Н. Блохина с января 2001 г. по ноябрь 2006 г. Выживаемость у больных со стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта после комбинированных операций хуже, чем после операций без резекций смежных органов. Этим больным целесообразна предоперационная терапия иматинибом. Энуклеация опухоли у больных со стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта не является адекватным объемом хирургического вмешательства, в то же время экономные резекции являются правомерным видом операции.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, КИТ, иматиниб.

Распространенность стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), или гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО), составляет всего 10—20 случаев на 1 млн населения в год. Эти опухоли мезенхимального происхождения, по данным литературы, составляют 0,1—3% всех новообразований ЖКТ [1—7]. Стромальные опухоли чаще всего локализуются в желудке (60—70%), тонкой кишке (25—35%), двенадцатиперстной кишке — ДПК (5%), толстой и прямой кишке (5%), пищеводе (1—5%); в 5% случаев определить органную принадлежность опухоли не удается [5; 8; 9].

Ключевой особенностью ГИСО является гиперэкспрессия трансмембранного рецептора КИТ (в 95% случаев). Широкое применение ингибиторов тирозинкиназы при лечении больных с ГИСО позволило значительно повысить выживаемость у этих пациентов.

Основным методом лечения больных с локализованными и местнораспространенными стромальными опухолями ЖКТ в настоящий момент является хирургический. Однако его эффективность ограничена и определяется степенью распространенности болезни и радикальностью операции [10—12].

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении основных факторов, влияющих на прогноз, а также в оценке роли хирургического метода в лечении больных с локализованными и местнораспространенными ГИСО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе результатов лечения 74 больных с локализованными и местнораспространенными ГИСО, которым проводилось хирургическое лечение в РОНЦ им. Н. Н. Блохина с января 2001 г. по ноябрь 2006 г. Среди них 43 (55,4%) женщины и 31 мужчина (44,6%) в возрасте от 33 до 78 лет (в среднем 58,2 года).

Средний возраст мужчин составил 55 лет, женщин — 60 лет. Умерли 27 больных, живы 47 (табл. 1).

В экстренном порядке по поводу желудочно-кишечного кровотечения были оперированы 2 больных. Объем вмешательства выбирали в зависимости от локализации, размеров, характера роста и местного распространения опухоли. Опухоль удаляли в пределах здоровых тканей без повреждения капсулы, отступая от края резекции не менее чем на 2 см. В 94,4% случаев применяли стандартный срединный чрезбрюшинный доступ, в 3 (3,4%) случаях операции были выполнены лапароскопически и в 2 (2,2%) — из комбинированного торакоабдоминального доступа: в одном случае по поводу стромальной опухоли большого сальника гигантских размеров (почти 50 см в максимальном измерении), в другом — по поводу стромальной опухоли проксимального отдела желудка (размером менее 30 см), прорастающей диафрагму и распространяющейся в заднее средостение.

Больным, которым проводились комбинированные операции, наиболее часто выполняли резекции поджелудочной железы — у 7 (41,1%), селезенки — у 6 (35,2%), тонкой и ободочной кишки — у 3 и 2 (17,6 и 11,7% соответственно) и реже печени — у 2 (11,7%), диафрагмы — у 2 (11,7%), мочевого пузыря — у одного (5,8%) больного со стромальной опухолью подвздошной кишки. Спленэктомия в основном не носила принципиальный характер, и ее осуществляли при дистальной резекции поджелудочной железы. В одном (5,8%) случае выполнена экстирпация матки с придатками у больной со стромальной опухолью желудка (размером менее 35 см) с распространением на матку.

Большинство операций по поводу первичных местнораспространенных ГИСО проходили без технических трудностей и, как правило, не сопровождалось интраоперационными осложнениями. В послеоперационном периоде осложнения развились у 10 (13,5%) больных.

В результате комбинированных операций послеоперационные осложнения развились у 4 из 19 (21,1%) больных, после некомбинированных операций — у 6 из 55 (10,9%). Самыми частыми хирургическими осложнениями были гнойно-септические (60%; у 6 из 10 больных): панкреатит (30%; 3 из 10), панкреонекроз (10%; 1 из 10), внутрибрюшной абсцесс (10%; 1 из 10), сепсис (10%; 1 из 10), нагноение послеоперационной раны (20%; 2 из 10).

Кровотеря при выполнении комбинированных операций в среднем составляла 1,5 л, при некомбинированных была незначительной.

Летальность после хирургического лечения больных с первичными локализованными и местнораспространенными стромальными опухолями ЖКТ составила 1,3% (умер один больной из 74). Причиной смерти была тромбоэмболия легочных артерий на 3-и сутки послеоперационного периода.

Лечение иматинибом проводили только у больных с рецидивом заболевания и после паллиативных операций. Пред- и послеоперационная терапия иматинибом у радикально оперированных больных не проводилась. Лечение ингибиторами тирозинкиназы проводили только у больных после паллиативных операций и в случае рецидива заболевания.

Таблица 1
Характеристика больных со стромальными опухолями ЖКТ (n = 74)

Клинико-морфологические характеристики	Число больных	
	абс.	%
Пол		
мужской	31	41,8
женский	43	58,2
Локализация первичной опухоли		
желудок	46	62,2
ДПК	3	4,1
тонкая кишка	19	25,5
ободочная и прямая кишка	3	4,1
внеорганные ГИСО	3	4,1
Размер первичной опухоли, см		
менее 5	7	9,4
5—10	32	43,2
более 10	35	47,4
Тип клеточного строения		
веретенноклеточный	53	71,6
эпителиоидно-клеточный	13	17,6
смешанный	8	10,8
Количество митозов ^a		
менее 5	25	33,8
5—10	27	36,5
более 10	22	29,7
Объем операции		
энуклеация опухоли	5	6,8
атипичная резекции желудка	16	21,6
дистальная или проксимальная резекция желудка	15	20,3

Таблица 1 (окончание)

Клинико-морфологические характеристики	Число больных	
	абс.	%
гастрэктомия	10	13,5
ГПДР	1	1,4
резекция ДПК	2	2,8
резекция тонкой кишки	19	25,3
гемиколэктомия	2	2,8
брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	1	1,4
удаление неорганных ГИСО	3	4,1
Характер операций		
некомбинированные	55	74,3
комбинированные	19	25,7
Радикальность операций		
R0 ^а	63	85,1
R1 / R2 ^б	11	14,9
Послеоперационные осложнения	10	13,5

ГПДР — гастропанкреатодуоденальная резекция.

^а Количество митозов в 50 полях зрения, $\times 400$.

^б Радикальные операции.

^в Нерадикальные операции.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Период наблюдения за больными после хирургического лечения составил от 3 до 9 лет. Общая 5-летняя выживаемость достигла $59,3 \pm 6,6\%$, медиана выживаемости не достигнута (рис. 1). Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила $47,9 \pm 6,2\%$. Медиана безрецидивной продолжительности жизни достигла 50 мес (рис. 2).

Из 74 наблюдаемых нами больных с локализованными и местнораспространенными ГИСО 63 были выполнены радикальные и 11 — паллиативные операции. Из 63 радикальных операций 51 осуществлена без резекции смежных органов и 12 были комбинированными.

При сравнительном анализе отдаленных результатов в зависимости от характера хирургического вмешательства выявлено, что выживаемость достоверно выше у больных после радикальных операций (рис. 3) и хирургических вмешательств без резекции смежных органов (рис. 4).

Согласно приведенным данным, 5-летняя выживаемость после радикальных операций составила $66,8\%$,

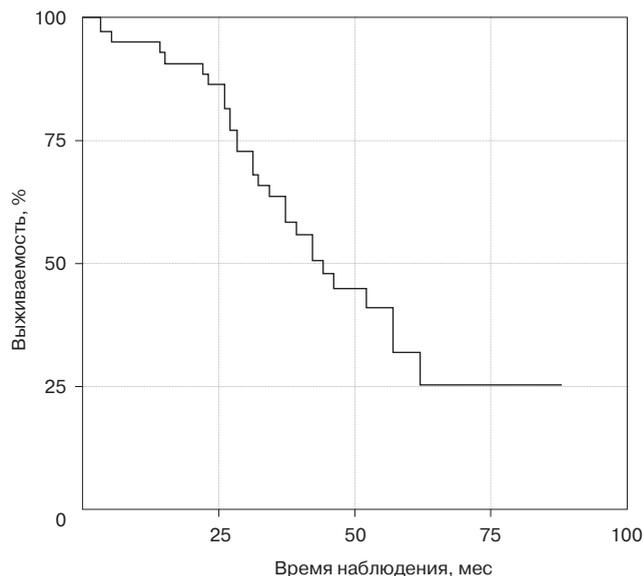


Рисунок 1. Общая выживаемость больных ГИСО (n = 74).

после паллиативных — $36,4\%$. В группе больных после операций без резекции смежных органов 5-летняя выживаемость составила $67,4\%$ против $39,3\%$ после комбинированных операций.

Рецидив заболевания после комбинированных операций возник у 11 (91,7%) из 12 больных против 13 (25,5%) из 51 в группе больных после хирургических вмешательств без резекции соседних органов.

Более низкая выживаемость у больных после комбинированных операций, вероятнее всего, связана с тем, что стромальные опухоли у этих больных, как правило, были больших размеров — опухоль более 10 см определялась у 75% (9 из 12) против $35,3\%$ (18 из 51) в группе боль-

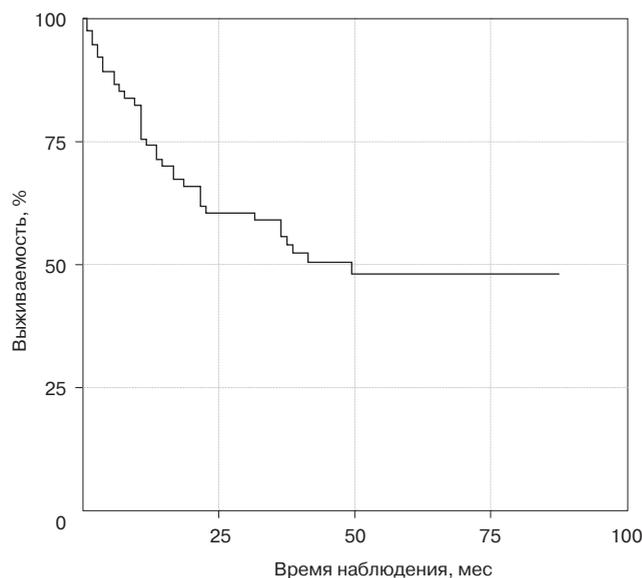


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость больных ГИСО (n = 63).

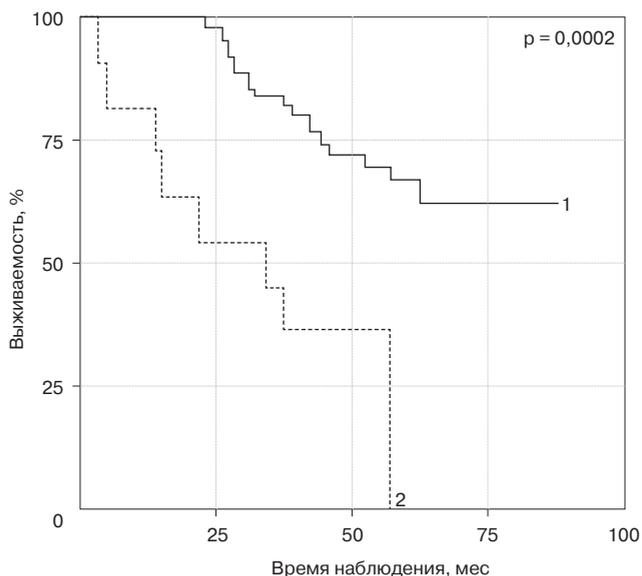


Рисунок 3. Выживаемость больных ГИСО в зависимости от радикальности операции. 1 — после радикальных операций (n = 63); 2 — после паллиативных операций (n = 11).

ных после некомбинированных операций — и с высоким митотическим индексом — более 5 митозов в 50 полях зрения при большом увеличении микроскопа — 58,3% (7 из 12) против 33,3% (17 из 51) в группе после некомбинированных операций.

Объем операции выбирали в зависимости от размеров, местного распространения и локализации опухоли. Из 63 радикальных операций экономные резекции (удаление опухоли в пределах здоровых тканей, отступая от края опу-

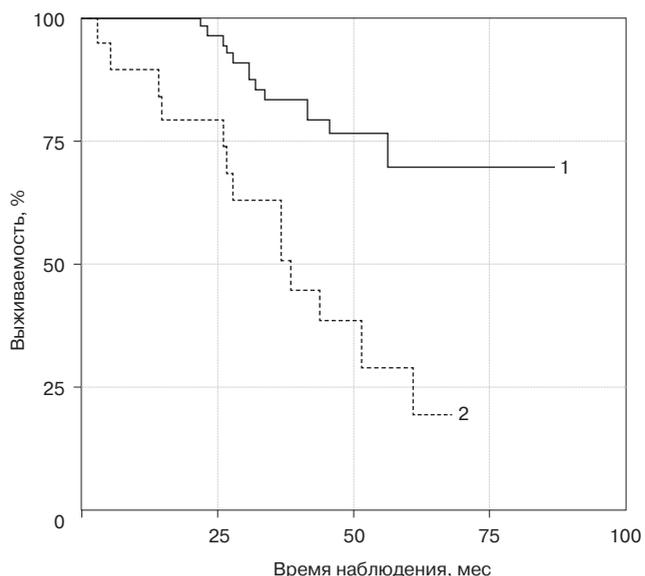


Рисунок 4. Выживаемость больных ГИСО в зависимости от вида операции. 1 — после операций без резекции смежных органов (n = 51); 2 — после комбинированных операций (n = 12).

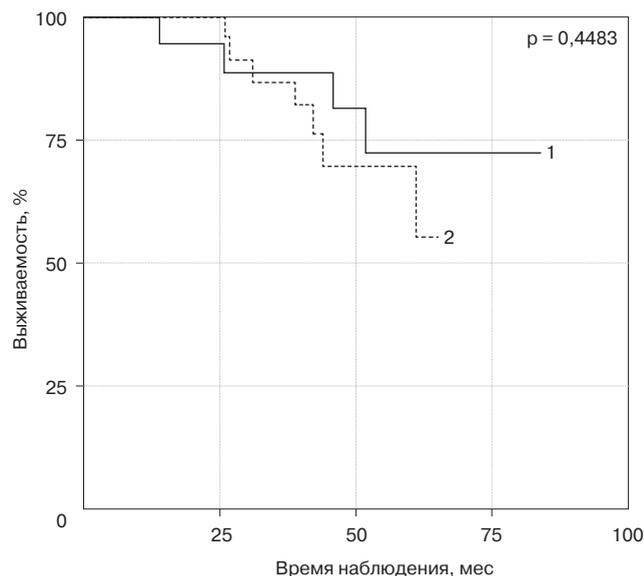


Рисунок 5. Выживаемость радикально оперированных больных со стромальными опухолями желудка и ДПК в зависимости от объема операции. 1 — после экономных резекций (n = 18); 2 — после стандартных резекций (n = 22).

холи не менее чем на 2 см) были выполнены 18 больным, стандартные резекции — 40 и энуклеация опухоли — 5.

Экономные резекции выполняли при локализации опухоли в желудке и в ДПК, поэтому для оценки эффективности экономных резекций сравнительный анализ проведен только у радикально оперированных больных со стромальными опухолями желудка и ДПК. В этой группе больных были выполнены 18 экономных и 22 стандартных резекций (табл. 2).

Рецидив заболевания в группе радикально оперированных больных после экономных резекций развился в 27,8% случаев (5 из 18), после стандартных резекций — в 31,8% (7 из 22). В обеих группах продолженного роста нами не отмечено. При сравнительном анализе отдаленных результатов в зависимости от объема операции выживаемость оказалась практически одинаковой в обеих группах больных (рис. 5).

Пяти- и 3-летняя выживаемость в группе больных после экономных резекций составила 72,4 и 88,9% соответственно против 69,3 и 87,0% после стандартных резекций (p = 0,4483; $\chi^2 = 0,5750$). Учитывая сходные показатели выживаемости в обеих группах больных, можно судить о правомерности выполнения экономных резекций.

Следует отметить, что из 5 больных, которым проводилась энуклеация опухоли, у 2 развились рецидивы заболевания в течение 1-го года в виде множественных метастазов по брюшине и в печени, а в одном случае отмечен продолженный рост опухоли через 1,5 мес после операции. При этом размеры опухоли во всех случаях были менее 10 см. Ввиду высокой частоты рецидивов при относительно низком риске прогрессирования заболевания энуклеация опухоли не является адекватным объемом, обеспечивающим радикальность (R0) хирургического вмешательства.

Таблица 2

Сравнительная характеристика радикально оперированных больных со стромальными опухолями желудка и ДПК в зависимости от объема операции, абс.

Клинико-морфологические характеристики	Экономные резекции	Стандартные резекции
Пол		
мужской	5	7
женский	13	15
Возраст, годы		
моложе 50	3	5
старше 50	15	17
Размер опухоли, см		
менее 10	9	10
10—20	5	9
более 20	3	3
Митотический индекс		
≤ 5 митозов	9	8
≥ 5 митозов	9	14
Вид операции		
комбинированные	4	6
без резекции смежных органов	14	16
Всего	18	22

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До эпохи применения ингибиторов тирозинкиназы при лечении больных с ГИСО хирургическое удаление опухоли (резекция R0) считалось единственным эффективным методом лечения, поскольку стромальные опухоли резистентны к химиолучевой терапии. По данным литературы, 5-летняя выживаемость после хирургического лечения варьировала от 28 до 43%, а медиана продолжительности жизни больных с рецидивными и метастатическими формами заболевания составляла всего 9—16 мес [2; 5; 9; 10].

В настоящее время с началом применения ингибиторов тирозинкиназы при лечении больных с ГИСО выживаемость значительно повысилась и, по нашим данным,

общая 5-летняя выживаемость составила 59,3%, при этом медиана выживаемости не достигнута.

В нашей работе при сравнительном анализе отдаленных результатов после радикальных хирургических вмешательств худшие показатели выживаемости отмечаются у больных, которым проводились комбинированные операции. Таким образом, у больных, которым планируется выполнение комбинированных операций, целесообразна предоперационная терапия ингибиторами тирозинкиназы [16—22]. Такая терапия у условно операбельных больных направлена на уменьшение размеров опухолевых узлов и жизнеспособности опухолевых клеток, что, возможно, может улучшить как выживаемость больных, так и условия для выполнения хирургического вмешательства [18; 19].

Энуклеация опухоли у больных с ГИСО не является адекватным объемом хирургического вмешательства, в то же время экономные резекции — правомерный вид операции. Улучшение результатов хирургического лечения больных с ГИСО заключается в комбинировании хирургического метода с терапией ингибиторами тирозинкиназы в периоперационном периоде [24; 25].

ЛИТЕРАТУРА

- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis // *Virchow's Archiv.* — 2001. — Vol. 438. — P. 1—12.
- De Matteo R. P., Heinrich M. C., El-Rifai W. M. Clinical management of gastro-intestinal stromal tumors: before end after STI-571 // *Hum. Pathol.* — 1999. — Vol. 30. — P. 1213—1220.
- Fujimoto Y., Nakanishi Y., Yoshimura K. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients // *Gastric Cancer.* — 2003. — Vol. 6. — P. 39—48.
- Miettinen M., Sobin L. H., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the stomach—a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 1756 cases with long-term follow-up // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2005. — Vol. 29. — P. 52—68.
- Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival / De Matteo R. P., Lewis J. J., Leung D., Mudan S. S., Woodruff J.M., Brennan M. F. // *Ann. Surg.* — 2000. — Vol. 231. — P. 51—58.
- Снигур П. В. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта. Клиника, диагностика, лечение: Дис... канд. мед. наук. — М.: 2004. — P. 156.
- Никулин М. П., Стилиди И. С. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО). Эпидемиология, диагностика, современные подходы к лечению // *Совр. онкол.* — 2007. — Доп. выпуск. — С. 3—50.
- The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors / Pierie J. P., Choudry U., Muzikansky A., Yeap B. Y., Souba W. W., Ott M. // *J. Arch. Surg.* — 2001. — Vol. 136. — P. 383—389.
- Gupta M., Sheppard B. C., Corless C. L. Outcome following surgical therapy for gastrointestinal stromal tumors // *J. Gastrointest. Surg.* — 2006. — Vol. 10, N 8. — P. 1099—1105.
- Neuhaus S. J., Clark M. A., Hayes A. J. Surgery for gastrointestinal stromal tumour in the post-imatinib era // *ANZ J. Surg.* — 2005. — Vol. 75. — P. 165—172.
- Scaife C. L., Hunt K. K., Patel S. R. Is there a role for surgery in patients with "unresectable" cKIT gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate? // *Am. J. Surg.* — 2003. — Vol. 186. — P. 665—669.
- Crosby J. A., Catton C. N., Davis A. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database // *Ann. Surg. Oncol.* — 2001. — Vol. 8. — P. 50—59.
- Aparicio T., Boige V., Sabourin J. C. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours // *Eur. J.*

Surg. Oncol. — 2004. — Vol. 30. — P. 1098—1103.

14. Bonvalot S. Surgical treatment of GISTs in the era of Gleevec // Ann. Chir. — 2005. — Vol. 130. — P. 144—151.

15. Gronchi A., Fiore M., Bertulli R. Surgery of residual disease following imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 24, N 3. — P. 341—346.

16. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors / Raut C. P., Posner M., Desai J., Morgan J. A., George S., Zahrieh D., Fletcher C. D., Demetri G. D., Bertagnolli M. M. // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24, N 15. — P. 2325—2331.

17. Haller F., Detken S., Schulten H. J. Surgical management after neoadjuvant imatinib therapy in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) with respect to imatinib resistance caused by secondary KIT mutations // Ann. Surg. Oncol. — 2007. — Vol. 14. — P. 526—532.

18. Andtbacka R. H., Ng C. S., Scaife C. L. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib // Ann. Surg. Oncol. — 2007. — Vol. 14. — P. 14—24.

19. Bauer S., Hartmann J. T., Lang H. Imatinib may enable complete resection in previously unresectable or metastatic GIST // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 23. — P. 819.

20. Demetri G. D. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571) // Eur. J. Cancer. — 2002. — Vol. 38. — P. 52—59.

21. Rutkowski P., Nowecki Z., Nyczkowski P. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate // J. Surg. Oncol. — 2006. — Vol. 93. — P. 304—311.

22. Eisenberg B. L., Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: Emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy // Ann. Surg. Oncol. — 2004. — Vol. 11. — P. 465—475.

23. Pawlik T. M., Vauthey J. N., Abdalla E. K. Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver // Arch. Surg. — 2006. — Vol. 141. — P. 537—543.

24. Eisenberg B. L. Combining imatinib mesylate with surgery for patients with gastrointestinal stromal tumors: Rationale and ongoing trials // Monographs in Gastrointestinal Stromal Tumors. — 2004. — Vol. 1. — P. 1—2, 9—14.

Поступила 11.11.2009

Ivan Sokratovich Stilidi¹, Petr Petrovich Arkhiri², Maxim Petrovich Nikulin³

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY LOCALIZED OR LOCALLY ADVANCED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

¹ MD, PhD, Associated Member of RAMS, Professor, Head, Surgical Abdominal Oncology Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

² Postgraduate Student, Surgical Abdominal Oncology Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

³ MD, PhD, Senior Researcher, Surgical Abdominal Oncology Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for correspondence: Arkhiri Petr Petrovich, Surgical Abdominal Oncology Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: arhiri@mail.ru

Surgery is currently the principal treatment modality in patients with primary localized or locally advanced gastrointestinal stromal tumors. However its efficacy is limited and depends on disease advance and surgery definitiveness. This study was performed in a series of 74 patients with localized or locally advanced gastrointestinal stromal tumors receiving surgical treatment at the N. N. Blokhin RCRC during January 2001 through November 2006. Survival of patients with gastrointestinal stromal tumors after combined surgery was poorer as compared with that after surgery without resection of adjacent organs. These patients should receive preoperative therapy with imatinib. Tumor enucleation is not adequate in cases with gastrointestinal stromal tumors, though economical resections may sometimes be reasonable.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, KIT, imatinib.

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.

После названия статьи следует указать имена, отчества (полностью) и фамилии авторов, их ученые звания и должности, полное название учреждений (в том числе названия отделений, НИИ), в которых работают авторы, с указанием адреса, почтового индекса и e-mail. Кроме того, необходимо указать контактное лицо, адрес для переписки и e-mail (нужно иметь в виду, что все эти данные будут опубликованы). 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 приводятся 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, помечать 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 микрокопии, 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. Литературные источники перечисляют в списке литературы в порядке цитирования. В тексте статьи ссылки на литературу представляют в квадратных скобках.

Ссылки должны быть пронумерованы в соответствии с их положением в списке литературы. Все литературные источники, перечисленные в списке литературы, должны иметь соответствующую ссылку в тексте. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. В список литературы не включают ссылки на неопубликованные работы. Ссылки должны быть тщательно выверены авторами, которые несут ответственность за правильность приведенных данных.

В каждой ссылке должны быть указаны все авторы. Если авторов не более трех, их фамилии и инициалы пишут в начале ссылки, затем следуют название работы и выходные данные издания, если авторов четыре и более, то сначала пишут название работы, затем фамилии и инициалы всех авторов, затем выходные данные издания. Это касается ссылок на любые издания: книги, журналы, сборники и т. д.

Иванов И. И. Хронические гастриты. — 3-е изд. — М.: Медицина, 1986. — 148 с.

Хронические гастриты / Иванов И. И., Петров П. П., Сидоров С. С., Федоров Ф. Ф. — 3-е изд. — М.: Медицина, 1986. — 148 с.

При ссылке на книгу следует указывать авторов, 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:

Баадер В. 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 название книги, ее редакторов, номер издания (может отсутствовать), место издания, издательство (может отсутствовать), год и страницы, например:

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

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

При ссылке на журнал указывают авторов, 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.

Хронические гастриты / Иванов И. И., Петров П. П., Сидоров С. С., Федоров Ф. Ф. // Гастроэнтерология. — 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, 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 // Proceedings of 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:

Бредикис Ю. И. Анатомическое и экспериментальное обоснование пункции 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».

При ссылке на журналы, представленные в электронном доступе, следует указывать авторов и название статьи, название электронного журнала, год, номер, электронный адрес и дату обращения, например:

Иванова И. И. Развитие металлопроизводства в эпоху раннего металла [Электронный ресурс] // Вестн. РФФИ. — 1997. — №2. — URL: <http://www.rfbr.ru> (дата обращения: 01.01.2008).

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. В случае отказа в публикации редакция высылает авторам письмо с объяснением его причин. Плата за публикацию не взимается.

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.

Передача рукописи в редакцию журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН» означает, что авторы статьи дают согласие на ее размещение в свободном доступе на сайтах www.ronc.ru и www.elibrary.ru.

Адрес редакции: 115478, РФ, Москва, Каширское шоссе, д. 24,
редакция журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН».
Телефон редакции: +7-495-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru