

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ

Издается с мая 2002 г.

**Учредитель:**  
Учреждение РАМН  
Научно-исследовательский  
институт онкологии СО РАМН

Индекс по каталогу «Роспечать» – 46827

**www страница:**  
[www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/](http://www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/)

Электронная версия журнала  
также представлена на сайтах:  
[www.rosoncoweb.ru/journals/sib\\_oncology/](http://www.rosoncoweb.ru/journals/sib_oncology/)  
<http://elibrary.ru/>

**Адрес редакции:**  
634050, г. Томск,  
пер. Кооперативный, 5  
e-mail: [AfanasievSG@oncology.tomsk.ru](mailto:AfanasievSG@oncology.tomsk.ru)  
тел.: (3822) 418089, 513269  
факс: (3822) 418060, 511039

**Редакторы:**  
В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина  
**Верстка**



Подписано в печать 013.05.2013 г.  
Формат 84x1081/16.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.  
Гарнитура Times New Roman Cyr  
Печ. л. 5,5; усл. печ. л. 9,3; уч.-изд. л. 9,5.  
Тираж 1000 экз. Заказ.

Учебная производственная типография ТГУ, 634050,  
г. Томск, пр. Ленина, 66.

# СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

**№ 2(56)**

**2013**

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г. в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Свидетельство № 77-14937

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (решение ВАК РФ № 6/6 от 19.02.10)

Журнал включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНТИ, БД «Российский индекс научного цитирования». Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»

Генеральный спонсор журнала  
ООО Медицинская компания  
«Томскинтерсервис»

При перепечатке ссылка  
на «Сибирский онкологический журнал» обязательна

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

### Главный редактор –

Е.Л. Чойнзоннов, *д.м.н., академик РАМН,*  
*профессор*

### Заместители главного редактора –

В.Е. Гольдберг, *д.м.н., профессор*  
Н.В. Чердынцева, *д.б.н., профессор*

### Отв. секретарь –

С.Г. Афанасьев, *д.м.н.*

### Члены редколлегии:

С.А. Величко, *д.м.н., профессор*  
Г.И. Коваленко, *д.м.н., профессор*  
Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор*  
Л.И. Мусабаева, *д.м.н., профессор*  
С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор*  
В.А. Новиков, *д.м.н.*  
В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор*  
Л.Ф. Писарева, *д.м.н., профессор*  
Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор*  
С.А. Тузиков, *д.м.н., профессор*  
В.В. Удут, *д.м.н., член-корр. РАМН, профессор*  
Л.Н. Уразова, *д.б.н., профессор*  
Е.Р. Черных, *д.м.н., профессор*

### Редакционный совет:

А.В. Важенин (*Челябинск*)  
М.В. Волков (*Владивосток*)  
В.В. Дворниченко (*Иркутск*)  
Ю.А. Дыхно (*Красноярск*)  
А.А. Егоров (*Кемерово*)  
П.М. Иванов (*Якутск*)  
П.Д. Каратаев (*Якутск*)  
В.Л. Коваленко (*Хабаровск*)  
С.А. Коломиец (*Томск*)  
В.К. Косенок (*Омск*)  
Н.Э. Косых (*Хабаровск*)  
А.Ф. Лазарев (*Барнаул*)  
В.Г. Лалетин (*Иркутск*)  
С.В. Лесков (*Чита*)  
Ю.А. Магарилл (*Кемерово*)  
А.А. Модестов (*Красноярск*)  
Ю.Э. Наров (*Новосибирск*)  
М.М. Наумов (*Тюмень*)  
А.П. Перинов (*Улан-Удэ*)  
С.В. Сидоров (*Новосибирск*)  
С.Н. Тараканов (*Магадан*)  
В.Д. Тимофеев (*Абакан*)  
А.А. Шайн (*Тюмень*)

## EDITORIAL BOARD:

### Editor-in-chief –

E.L. Choynzonov, *DSc, Academician of RAMS,*  
*Professor*

### Deputy Editor-in-chief –

V.G. Goldberg, *DSc, Professor*  
N.V. Cherdyntseva, *DSc, Professor*

### Executive secretary –

S.G. Afanasyev, *DSc*

### Editorial members:

S.A. Velichko, *DSc, Professor*  
G.I. Kovalenko, *DSC, Professor*  
L.A. Kolomiets, *DSc, Professor*  
L.I. Musabaeva, *DSc, Professor*  
S.A. Nekrylov, *DHc, Professor*  
V.A. Novikov, *DSc*  
V.M. Perelmuter, *DSc, Professor*  
L.F. Pisareva, *DSc, Professor*  
E.M. Slonimskaya, *DSc, Professor*  
S.A. Tuzikov, *DSc, Professor*  
V.V. Udut, *DSc, Associate Member of RAMS, Professor*  
L.N. Urazova, *DSc, Professor*  
E.P. Chernykh, *DSc, Professor*

### Editorial committee:

A.V. Vazhenin (*Chelyabinsk*)  
M.V. Volkov (*Vladivostok*)  
V.V. Dvornichenko (*Irkutsk*)  
Yu.A. Dykhno (*Krasnoyarsk*)  
A.A. Egorov (*Kemerovo*)  
P.M. Ivanov (*Yakutsk*)  
P.D. Karataev (*Yakutsk*)  
V.L. Kovalenko (*Khabarovsk*)  
S.A. Kolomiets (*Tomsk*)  
V.K. Kosenok (*Omsk*)  
N.E. Kosykh (*Khabarovsk*)  
A.F. Lazarev (*Barnaul*)  
V.G. Laletin (*Irkutsk*)  
S.V. Leskov (*Chita*)  
Yu.A. Magarill (*Kemerovo*)  
A.A. Modestov (*Krasnoyarsk*)  
Yu.E. Narov (*Novosibirsk*)  
M.M. Naumov (*Tyumen*)  
A.P. Perinov (*Ulan-Ude*)  
S.V. Sidorov (*Novosibirsk*)  
S.N. Tarakanov (*Magadan*)  
V.D. Timofeev (*Abakan*)  
A.A. Shain (*Tyumen*)

---

## СОДЕРЖАНИЕ

---

### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Давыдов М.И., Туркин И.Н.</i> Мультицентричный ранний рак желудка. Современные подходы к хирургическому лечению -----	5
<i>Туркин И.Н., Давыдов М.И.</i> Что определяет объем лимфодиссекции при раннем раке желудка? -----	13
<i>Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А.</i> Неoadъювантная химиотерапия при лечении местнораспространенного рака шейки матки -----	18
<i>Бутенко А.В., Соколов А.А., Привезенцев С.А., Ахметшина В.М.</i> Отдаленные результаты лечения больных с локорегионарным рецидивом рака ободочной кишки -----	25
<i>Симонов К.А., Старцева Ж.А., Слонимская Е.М.</i> Отдаленные результаты комплексного лечения больных раком молочной железы с использованием различного объема адъювантной лучевой терапии -----	30
<i>Панкратов В.А., Андреев В.Г., Мардынский Ю.С., Рожнов В.А., Курпешев О.К., Акки Э.Д.</i> Современные возможности консервативного и комбинированного лечения местнораспространенного рака гортани -----	36
<i>Завьялова М.В., Телегина Н.С., Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М., Денисов Е.В., Чердынцева Н.В., Паталяк С.В., Скрябин Н.А., Христенко К.Ю.</i> Особенности лимфогенного метастазирования при люминальном А типе рака молочной железы -----	41

### ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Васильев С.А., Беленко А.А., Кутенков О.П., Большаков М.А., Лебедев И.Н., Ростов В.В.</i> Различия эффектов импульсно-периодического рентгеновского излучения в опухолевых клетках линии MOLT-4 и лимфоцитах периферической крови человека -----	45
<i>Кухарев Я.В., Стахеева М.Н., Дорошенко А.В., Литвяков Н.В., Бабышкина Н.Н., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В.</i> Связь иммунологических показателей с эффективностью неoadъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы -----	50
<i>Жиленко В.В., Залеток С.П.</i> Влияние Фенугрека на уровень малонового диальдегида в органах и некоторые гематологические показатели у животных с перевиваемыми опухолями -----	58
<i>Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Шишкин Д.А., Черемисина О.В.</i> Особенности протеома сыворотки крови больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи -----	62

### ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Колядина И.В., Поддубная И.В., van de Velde C.J.H., Kuppen P.J.K., Liefers G.J., Dekker-Ensink N.G., Bastiaannet E., van As-Sajet A., de Kruijf E., Комов Д.В., Трофимова О.П., Тетерин К.А., Банов С.М.</i> Хирургическое лечение «раннего» рака молочной железы: что изменилось? (опыт международного сотрудничества) -----	67
<i>Пасов В.В., Червякова А.Е.</i> Отдаленные результаты реконструктивно-пластических операций у больных вторичным лимфостазом верхних конечностей -----	72

### ОБЗОРЫ

<i>Рыжкова Д.В., Винокуров В.Л., Павлова В.С., Рогачев М.В.</i> Позитронная эмиссионная томография в онкогинекологии -----	77
<i>Белохвостова А.С., Смирнова И.А., Енилеева А.А.</i> Таргетная терапия в лечении HER2-позитивного рака молочной железы -----	84

---

# CONTENTS

---

## CLINICAL STUDIES

<i>Davydov M.I., Turkin I.N.</i> Multicentric early gastric cancer: current approaches to surgical treatment -----	5
<i>Turkin I.N., Davydov M.I.</i> What defines the extent of lymphodissection for early gastric cancer? -----	13
<i>Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A.</i> Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer -----	18
<i>Butenko A.V., Sokolov A.A., Privezentsev S.A., Akhmetshina V.M.</i> Long-term treatment results in patients with locally advanced colon cancer -----	25
<i>Simonov K.A., Startseva Zh.A., Slonimskaya E.M.</i> Long-term outcomes in breast cancer patients after complex treatment with adjuvant radiation therapy -----	30
<i>Pankratov V.A., Andreev V.G., Mardyntsky Yu.S., Rozhnov V.A., Kurpeshev O.K., Akki E.D.</i> Current approaches to conservative and combined treatment for locally advanced laryngeal cancer -----	36
<i>Zavjalova M.V., Telegina N.S., Vtorushin S.V., Perelmutter V.M., Slonimskaya E.M., Denisov E.V., Cherdyntseva N.V., Patalyak S.V., Skryabin N.A., Khristenko K.Yu.</i> Lymphogenic metastasis in luminal-type A breast cancer -----	41

## LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Vasilyev S.A., Belenko A.A., Kutenkov O.P., Bolshakov M.A., Lebedev I.N., Rostov V.V.</i> Different effects of pulsed X-rays in MOLT-4 cell line and human peripheral blood lymphocytes -----	45
<i>Kukharev Y.V., Stakheeva M.N., Doroshenko A.V., Litvyakov N.V., Babyshkina N.N., Slonimskaya E.M., Cherdyntseva N.V.</i> Relationship of the immunological parameters with neoadjuvant chemotherapy effectiveness in breast cancer patients -----	50
<i>Zhylenko V.V., Zaletok S.P.</i> Effect of fenugreek on the level of malonaldehyde and certain hematologic parameters in tumor-bearing animals -----	58
<i>Kakurina G.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L., Shishkin D.A., Cheremisina O.V.</i> Assessment of blood serum proteome in patients with squamous cell head and neck carcinoma -----	62

## PRACTICE OF ONCOLOGY

<i>Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., van de Velde C.J.H., Kuppen P.J.K., Liefers G.J., Dekker-Ensink N.G., Bastiaannet E., van As-Sajet A., de Kruijf E., Komov D.V., Trofimova O.P., Teterin K.A., Banov S.M.</i> Surgical treatment of early breast cancer: what has changed? (experience of international cooperation) -----	67
<i>Pasov V.V., Chervyakova A.E.</i> Long-term results of reconstructive-plastic surgeries in patients with secondary lymphostasis of upper extremities -----	72

## REVIEWS

<i>D.V. Ryzhkova, V.L. Vinokurov, V.S. Pavlova, M.V. Rogachev</i> Positron emission tomography in gynecologic oncology -----	77
<i>A.S. Belokhvostova, I.A. Smirnova, A.A. Enileeva</i> Target therapy in treatment of HER2-positive breast cancer -----	84

---

---

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

---

УДК: 616.33-006.6-089

## МУЛЬТИЦЕНТРИЧНЫЙ РАННИЙ РАК ЖЕЛУДКА. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

**М.И. Давыдов, И.Н. Туркин**

*ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва  
115448, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: inturkin@mail.ru*

Мнения относительно прогностического значения фактора «мультицентрический рост» при раннем раке желудка противоречивы. Спорным является вопрос и о рациональном объеме хирургического лечения мультицентричного раннего рака. Одни авторы рекомендуют выполнять только гастрэктомию, другие считают, что в большинстве случаев адекватной является резекция желудка, третьи считают возможным выполнение в ряде случаев эндоскопической мукозэктомии. В настоящем исследовании использованы результаты обследования и лечения 394 больных ранним раком желудка, оперированных в период с 1990 по 2008 г. Мультицентричный характер роста диагностирован у 23 из 394 (5,5 %) больных ранним раком желудка. Все больные получили хирургическое лечение. Мультицентричный ранний рак желудка не сопровождается увеличением частоты лимфогенного метастазирования и ухудшением результатов хирургического лечения в сравнении с моноцентричным. Идентичные показатели выживаемости, независимо от числа очагов ранней карциномы желудка, указывают на отсутствие прогностической значимости мультицентрического характера роста для раннего рака желудка.

Ключевые слова: мультицентричный ранний рак желудка, хирургическое лечение, отдаленные результаты.

MULTICENTRIC EARLY GASTRIC CANCER: CURRENT APPROACHES TO SURGICAL TREATMENT

M.I. Davydov, I.N. Turkin

*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow  
24, Kashirskoye Shosse, 115448-Moscow, e-mail: inturkin@mail.ru*

Opinions regarding multicentric tumor growth as prognostic factor in early gastric cancer are contradictory. The question about the rational extent of surgery for multicentric early cancer is also controversial. Some authors recommend performing only gastrectomy, others consider that resection of the stomach is adequate in most cases and the third authors consider it is possible to perform endoscopic mucosectomy in some cases. The present study demonstrates treatment results of 394 patients with early gastric cancer who underwent surgery from 1990 to 2008. Multicentric tumor growth was diagnosed in 23 of 394 (5.5 %) patients. All patients received surgical treatment. Multicentric early gastric cancer showed no increase in the rate of lymphogenic metastasis and worsening of surgical treatment results in comparison with monocentric gastric cancer. Similar survival rates irrespective of the number of foci of early gastric carcinoma indicate no prognostic significance of multicentric growth for early gastric cancer.

Key words: multicentric early gastric cancer, surgical treatment, long-term results.

Частота мультицентричного роста в структуре раннего рака желудка (РРЖ) варьирует от 2 до 16 % [1, 13–16, 18]. Дооперационная диагностика сложна, что обусловлено, как правило, небольшими размерами очагов: при диаметре до 5 мм ошибка распознавания по данным Н. Isozaki et al. [9], составляет 84 %, при диаметре до 9 мм – 37 %. В исследовании F. Borie et al. [6] показано, что только у 1 из 32 больных диагноз мультицентричного РРЖ был установлен до операции.

Мнения относительно прогностического значения противоречивы. В исследовании И.Ю. Долгова [1] мультицентричность расценена как фактор, достоверно ухудшающий прогноз: 5-летняя выживаемость после хирургического лечения составила 62,6 % против 82,7 % при моноцентричном характере роста. Напротив, ряд зарубежных авторов считают, что фактор мультицентричности не оказывает существенного влияния на отдаленные результаты [6, 17, 18]. Спорным является вопрос

и о рациональном объеме хирургического лечения мультицентричного РРЖ. Одни авторы рекомендуют выполнять только гастрэктомию [4, 15, 16], другие считают, что в большинстве случаев адекватной является резекция желудка [5–8, 11, 12], третьи считают возможным выполнение в ряде случаев эндоскопической мукозэктомии [18].

### Материал и методы

В исследовании использованы результаты обследования и лечения 394 больных РРЖ, оперированных в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в период с 1990 по 2008 г. Диагноз во всех случаях был установлен на основании морфологического исследования биоптатов и операционного материала. Мультицентричный рак, согласно критериям Moertel et al. (1957), диагностирован у 23 больных (5,5 %): новообразования были разделены участком непораженной слизистой и не являлись отсевом из другого опухолевого очага. У 19 (82,6 %) больных опухолевые очаги располагались в одном, у 3 (13 %) – в двух, у 1 (4,3 %) пациента – в трех анатомических отделах желудка. У 17 (73,9 %) больных выявлено 2 опухолевых очага, у 2 (8,7 %) – 3, у 3 (13 %) – 4, у 1 (4,3 %) пациента – 6 очагов. Всего у 23 больных мультицентричным РРЖ выявлено 58 опухолевых очагов.

Все больные получили хирургическое лечение. Степень радикальности операций (R) устанавливалась согласно критериям UICC [19]. Субтотальная дистальная резекция желудка выполнена 8 (34,8 %) больным, из них – у 5 объем лимфодиссекции соответствовал D1, у 3 – D2. У 6 больных опухолевые очаги локализовались в нижней трети желудка, у 1 – в средней трети, у 1 – в нижней и средней трети. Гастрэктомию выполнена 13 (56,5 %) больным, из них – у 9 объем лимфодиссекции соответствовал D1, у 4 – D2. У 9 больных опухолевые очаги локализовались в средней трети, у 1 – в нижней, у 1 – в верхней, у 1 – в средней и верхней трети, у 1 больного – во всех трех анатомических отделах желудка. Субтотальная проксимальная резекция с диссекцией D2 была выполнена 1 (4,3 %) больному с локализацией двух очагов в верхней трети желудка. Одному (4,3 %) пациенту с наличием 2 опухолевых очагов по большой кривизне тела желудка выполнена клиновидная резекция.

Прогностическая роль и морфологические особенности мультицентричного РРЖ (n=23) сравнены с аналогичными характеристиками моноцен-

тричного РРЖ (n=371). Достоверность различий качественных показателей определялась по непараметрическому критерию  $\chi^2$ , либо, при значении ожидаемых чисел меньше пяти, по двухстороннему варианту точного критерия Фишера. Достоверность различий количественных показателей в двух группах оценивалась по критерию «t» Стьюдента. Для оценки критерия «выживаемость» использовался моментный метод Е.Л. Карпан и Р. Меер (1958). Для сравнения кривых кумулятивной выживаемости использовался log-rank тест. Уровень достоверности, необходимый для утвердительного ответа, составлял 95 % и более ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

В табл. 1 и 2 представлено распределение опухоли по отделам желудка, демографическим параметрам и морфологической характеристике у больных моно- и мультицентричным РРЖ. Локализация очагов при мультицентричном раннем раке чаще наблюдалась в средней (43,5 %) и нижней (30,4 %) трети желудка. При моноцентричном раке чаще поражались нижняя (48,8 %) и средняя (38,3 %) трети органа.

Согласно гипотезе Y. Seto et al. (1996), источником мультицентричного роста являются очаги кишечной метаплазии, трансформирующиеся, как правило, в высокодифференцированную аденокарциному. Этим, по его мнению, обуславливается достоверно большая частота мультицентричного РРЖ у больных пожилого и старческого возраста: средний возраст больных в его исследовании составил  $61,3 \pm 11,5$  года при мультицентричном против  $55,7 \pm 11,6$  года ( $p < 0,01$ ) при моноцентричном раке [17]. В нашем исследовании, однако, значимая зависимость частоты мультифокального роста от возраста больных не прослеживается.

Глубина инвазии при мультицентричном раке в сравнении с моноцентричным чаще соответствовала слизистому слою – 63,8 % против 50,1 % соответственно ( $p = 0,07$ , различия незначимые). Однофакторный анализ морфологических характеристик продемонстрировал достоверные различия между моноцентричным и мультицентричным РРЖ только по размерам опухолевых очагов и степени их дифференцировки. Размеры при мультицентричном характере роста оказались достоверно меньше, чем при моноцентричном раке –  $2,1 \pm 1,5$  см против  $2,7 \pm 1,5$  см соответственно ( $p < 0,01$ ). При мультицентричном раке значимо чаще

Таблица 1

**Частота поражения различных анатомических отделов при моноцентричном и мультицентричном раннем раке желудка**

Локализация опухоли	Моноцентричный рак (n=371)	Мультицентричный рак (n=23)	p
Нижняя треть	181(48,8 %)	7 (30,4 %)	0,13
Нижняя и средняя трети	-	1 (4,3 %)	-
Средняя треть	142 (38,3 %)	10 (43,5 %)	0,78
Средняя и верхняя трети	-	2 (8,7 %)	-
Верхняя треть	48 (12,9 %)	2 (8,7 %)	0,79
Все три отдела	-	1 (4,3 %)	-

Таблица 2

**Демографические показатели и морфологическая характеристика у больных моноцентричным и мультицентричным ранним раком желудка**

Факторы	Моноцентричный рак (n=371)	Мультицентричный рак (n=23)	p
Возраст, лет	57,2 ± 11,5	60,4 ± 8,18	0,19
Глубина инвазии			
M	186 (50,1 %)	37 (63,8 %)	0,07
SM	185(49,9 %)	21 (36,2 %)	
Дифференцировка			
Высокая	91 (24,5 %)	23 (39,7 %)	0,02
Умеренная	59 (15,9 %)	11 (19 %)	0,69
Низкая	221 (59,6 %)	24 (41,4 %)	0,01
Размер опухоли, см	2,7 ± 1,5	2,1 ± 1,5	<0,01

встречалась аденокарцинома высокой степени дифференцировки (p=0,02) и значимо реже – низкодифференцированные опухоли (p=0,01).

Лимфодиссекция D1 выполнена в 14 (60,9 %), D2 – в 8 (34,8 %) наблюдениях. У 1 (4,3 %) больного, перенесшего клиновидную резекцию желудка, объем лимфодиссекции оценен как D0.

Число поражений лимфоузлов не оказалось в числе значимых факторов риска лимфогенного метастазирования: ее частота при мультицентричном характере роста составила 13 % (3 из 23 наблюдений), при моноцентричном – 12,1 % (45 из 371 наблюдения). Различия статистически не значимы (p=0,84).

Во всех случаях (n=3) мультицентричного рака с наличием лимфогенных метастазов наибольшая глубина инвазии соответствовала подслизистому слою. Также во всех случаях опухоль была представлена двумя очагами (у 2 пациентов они локализовались в средней трети желудка и у 1 – в верхней и средней трети). У одного больного отмечено поражение только лимфоузлов малого сальника

(группа № 3), у двух других – малого и большого сальников (группы №№ 3 и 4sb). Среднее количество пораженных лимфоузлов при мультицентричном раке составило  $2,3 \pm 1,2$ , при моноцентричном РРЖ –  $2,2 \pm 1,6$  (p=0,91).

Значимые факторы риска и соответствующая им частота лимфогенного метастазирования, представленные в табл. 3, характерны как для моноцентричного, так и для мультицентричного РРЖ. Размеры опухоли, ее макроскопический тип и переход на пищевод определялись при эндоскопическом исследовании. Эндосонография позволяла уточнить глубину инвазии опухоли. Лимфатическая и венозная инвазия определялись после операции. До операции это также возможно – после эндоскопической резекции пораженной слизистой оболочки.

#### **Результаты и обсуждение**

Период наблюдения за больными после операции составил от 4 до 200 мес (табл. 4). Умерли 5 из 23 пациентов. Показатель общей летальности составил 21,7 %. Структура летальности при

Таблица 3

**Факторы риска лимфогенного метастазирования РРЖ**

Фактор и его ранговое место	Коэффициент информативности	Частота лимфогенного метастазирования	p
1. Лимфатическая инвазия	0,1726	47,2 %	<0,001
2. Субмукозная инвазия	0,0499	18,7 %	<0,001
3. Размер опухоли >4,0 см	0,0432	31 %	=0,021
4. Венозная инвазия	0,0429	44,1 %	<0,001
5. Переход опухоли на пищевод	0,0244	38,5 %	=0,007
6. Макроскопический тип 0 I 0 III	0,0241	21,2 % 16,9 %	=0,041
7. Низкая степень дифференцировки	0,0055	15,1 %	=0,007

Таблица 4

**Отдаленные результаты хирургического лечения больных мультицентричным ранним раком желудка (n=23)**

Живы без признаков прогрессирования	18 (78,3 %)
Умерли:	5 (21,7 %)
от прогрессирования	1 (4,3 %)
от неопухолевых заболеваний	3 (13,0 %)
от другой опухоли	1 (4,3 %)

мультицентричном РРЖ отражает закономерности, характерные для раннего рака в целом, большая часть больных умирает от причин, не связанных с прогрессированием. Прогрессирование опухоли было отмечено только у одного больного после нерадикальной операции – клиновидной резекции желудка.

При мультицентричном РРЖ первично-множественные злокачественные опухоли зарегистрированы в 1 (4,3 %) наблюдении, вторая опухоль была представлена метакронным раком тела матки, диагностированным через 30 мес после D1 гастрэктомии по поводу мультицентричного РРЖ с локализацией двух опухолевых очагов в средней и верхней трети желудка. Большая оперирована в объеме экстирпации матки с придатками. Через 47,8 мес после гастрэктомии и 18 мес после экстирпации матки наступил летальный исход от прогрессирования рака тела матки. От неопухолевой патологии умерли 3 больных, которым ранее была выполнена гастрэктомия. Продолжительность их жизни составила 4, 46 и 57 мес. Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных мультицентричным РРЖ составила 84,9 % и 76,4 %, что

значимо не отличалось от аналогичных показателей выживаемости при моноцентричном раннем раке – 85,6 % и 72,6 % соответственно (p=0,71) (рис. 1). Практически идентичные показатели выживаемости указывают на отсутствие прогностической значимости мультицентрического характера роста для РРЖ.

Стратегия хирургического лечения больных мультицентричным РРЖ продолжает оставаться предметом дискуссий. Одним из аспектов проблемы является выбор оптимального объема резекции желудка. Всегда ли необходима гастрэктомия? Ряд отечественных и зарубежных авторов при диагностированном до операции мультицентричном РРЖ рекомендуют выполнять гастрэктомию, независимо от анатомической локализации опухолевых очагов [2–4, 10, 15, 16]. Существует и другая точка зрения: при концентрации всех опухолевых очагов в нижней или верхней трети желудка субтотальная дистальная или проксимальная резекция являются онкологически адекватными вмешательствами [5–8, 12]. В исследовании F. Borie et al. [5] 5-летняя выживаемость больных, оперированных в объеме субтотальной резекции желудка по поводу моно- и

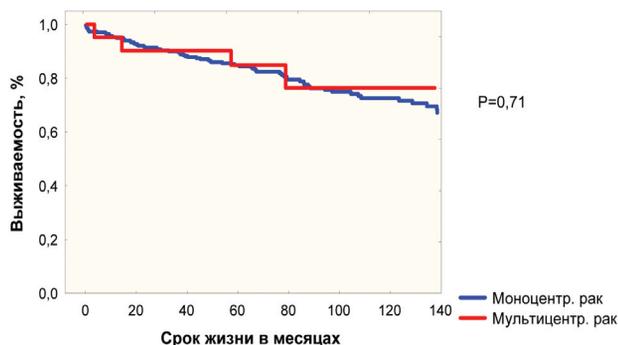


Рис. 1. Показатели выживаемости больных моноцентричным и мультицентричным ранним раком желудка после хирургического лечения

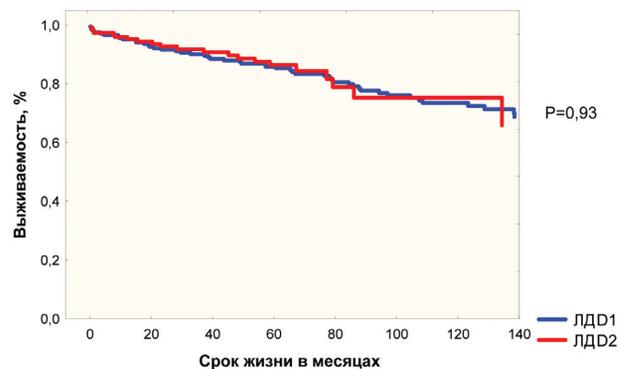


Рис. 2. Общая выживаемость больных ранним раком желудка в зависимости от объема лимфодиссекции

мультицентричного РРЖ, значимо не отличалась – 92 % против 90 % ( $p=0,8$ ), а частота интралиуминарных рецидивов при моноцентричном раке составила 3 %, при мультицентричном – 5 % ( $p=0,6$ ). Возможность парциальной резекции при мультицентричном РРЖ подтверждает также вывод Т. Kosaka et al. [11] о том, что очаги мультицентричного опухолевого роста более чем в 80 % локализируются в одном анатомическом отделе желудка. В нашем исследовании очаги мультицентричного роста были сосредоточены в одном из отделов желудка у 19 больных из 23, что составило 82,6 %.

Все больные, перенесшие субтотальную дистальную резекцию желудка по поводу мультицентричного рака ( $n=8$ ), живы в сроки от 41 до 200 мес. У 6 из них опухолевые очаги локализовались в нижней трети желудка, у 1 – в средней трети, у 1 – в нижней и средней трети желудка. Проксимальная резекция была выполнена у 1 больного с локализацией 2 опухолевых очагов в верхней трети желудка. Больной продолжает наблюдаться без признаков прогрессирования (срок наблюдения – 48 мес).

После гастрэктомии ( $n=12$ , из анализа исключен 1 пациент с ПМЗО) 5- и 10-летняя выживаемость составила 81,8 % и 65,5 % соответственно. В этой группе 3 пациентов умерли в сроки 4, 46 и 57 мес от неопухолевых причин. Остальные 9 больных наблюдаются в сроки от 47 до 120 мес. У 8 больных опухолевые очаги локализовались в средней трети желудка, у 1 – в нижней трети, у 1 – в верхней трети, у 1 – в средней и верхней трети, у 1 – во всех трех отделах. Таким образом, гастрэктомия является операцией выбора при мультицентричном РРЖ с локализацией опухоле-

вых очагов в средней трети, а также при поражении более чем одного анатомического отдела желудка. Дистальная субтотальная резекция может выполняться при мультицентричном раке с поражением только нижней трети желудка, подтвержденным скрупулезным эндоскопическим исследованием, включающим эндосонографию, современные методики окрашивания слизистой оболочки, и отсутствием тяжелой дисплазии в биоптатах слизистой других анатомических отделов желудка. Высказаться о целесообразности проксимальной субтотальной резекции при мультицентричном раннем раке проксимального отдела желудка не позволяет малое число наблюдений.

Показатели общей выживаемости не зависели от объема лимфодиссекции: 5- и 10-летняя выживаемость после D2 лимфодиссекции составили 86,5 % и 75,3 % против 85,9 % и 73,5 % после D1 соответственно ( $p=0,93$ ) (рис. 2). Однако общая частота прогрессирования опухоли в группе больных, перенесших D2, оказалась значимо ниже, чем при D1, – 1,3 % против 6,7 % ( $p<0,05$ ). Различия в частоте локорегионарных рецидивов также оказались статистически значимыми – 0 % после D2 и 4,3 % после D1 диссекции ( $p<0,05$ ).

Показатели выживаемости, стратифицированные по критерию  $pN_0/pN+$  (рис. 3 и 4), указывают на некоторые преимущества D2 лимфодиссекции только при наличии регионарных лимфогенных метастазов при РРЖ. У больных без лимфогенных метастазов ( $pN_0$ ) в группе D1 уровень общей 5- и 10-летней выживаемости составил 89,8 % и 76,7 %, в группе D2 – 87,5 % и 75,8 % соответственно ( $p=0,46$ ). Частота прогрессирования и локорегионарных рецидивов

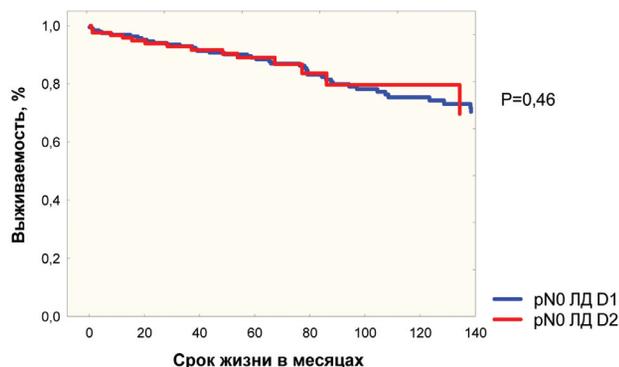


Рис. 3. Общая выживаемость больных ранним раком желудка в зависимости от объема лимфодиссекции (ЛД) при  $pN_0$

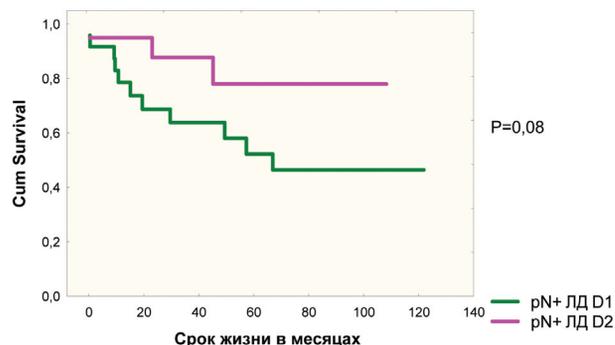


Рис. 4. Общая выживаемость больных ранним раком желудка в зависимости от объема лимфодиссекции (ЛД) при  $pN_+$

после лимфодиссекции D1 равнялись 2,7 % и 2,1 %, после D2 – 0 %. Различия не значимы.

Продолжительность жизни в группе больных с лимфогенными метастазами ( $pN_+$ ) после D2 лимфодиссекции оказалась несколько выше, чем после D1: 5-летняя выживаемость составила 78,1 % и 51,6 % соответственно, 10-летняя – 78,1 % и 45,9 % ( $p=0,08$ ). В то же время частота прогрессирования после D2 диссекции составила 9,5 %, после D1 – 39,1 % ( $p<0,05$ ), частота локорегионарных рецидивов – 0 % и 26 % соответственно ( $p<0,05$ ).

У больных с подслизистой инвазией опухоли и наличием лимфогенных метастазов 5-летняя продолжительность жизни после D2 диссекции равнялась 73,6 %, после D1 – 35,9 % ( $p=0,03$ ). Частота прогрессирования в этой же подгруппе после D2 лимфодиссекции составила 11,1 %, после D1 – 43,8 % ( $p<0,05$ ), частота локорегионарных рецидивов – 0 % и 25 % соответственно ( $p<0,05$ ).

### Выводы

1. Мультицентричный РРЖ не сопровождается увеличением частоты лимфогенного метастазирования и ухудшением результатов хирургического лечения в сравнении с моноцентричным.

2. Гастрэктомия является операцией выбора при мультицентричном раннем раке с локализацией опухолевых очагов в средней трети, а также при поражении более одного анатомического отдела желудка. Дистальная субтотальная резекция может выполняться при мультицентричном РРЖ с поражением нижней трети желудка.

3. Выполнение D2 лимфодиссекции у больных РРЖ при наличии факторов риска лимфогенного метастазирования позволяет значимо снизить

частоту рецидивов и улучшить результаты хирургического лечения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Долгов И.Ю. Ранний рак желудка (диагностика, лечение, прогноз): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992. 25 с.
2. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Годжелло Э.А. Ранний рак и предопухолевые заболевания желудка. М.: ИздАт, 2002. 253 с.
3. Черноусов А.Ф., Черноусов Ф.А., Селиванова И.М. Радикальное хирургическое лечение раннего рака желудка // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2004. № 7. С. 4–8.
4. Чернявский А.А., Шарандов Е.А. Ранний рак (in situ) желудка и его хирургическое лечение // Анналы хирургии. 2001. № 6. С. 59–64.
5. Borie F, Plaisant N, Millat B. et al. M.D. for the French Association for Surgical Research. Appropriate Gastric Resection with Lymph Node Dissection for Early gastric Cancer // Ann. Surg. Oncol. 2004. Vol. 11 (5). P. 512–517.
6. Borie F, Plaisant N, Millat B. et al. Treatment and prognosis of early multiple gastric cancer // Eur. J. Surg. Oncol. 2003. Vol. 29 (6). P. 511–514.
7. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G. et al. Total Versus Subtotal Gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a Multicenter Italian Randomized Trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group // Ann. Surg. 1997. Vol. 5. P. 613–620.
8. Endo M., Habu H. Clinical studies of early gastric cancer // Hepato-gastroenterology. 1990. Vol. 37. P. 408–410.
9. Iozaki H., Okajima K., Hu X. et al. Multiple early gastric carcinomas. Clinicopathologic features and histogenesis // Cancer. 1996. Vol. 78 (10). P. 2078–2086.
10. Kitamura K., Yamaguchi T., Okamoto K. et al. Total gastrectomy for early gastric cancer // J. Surg. Oncol. 1995. Vol. 60 (2). P. 83–88.
11. Kosaka T., Miwa K., Yonemura Y. et al. A clinicopathologic study on multiple gastric cancers with special reference to distal gastrectomy // Cancer. 1990. Vol. 65. P. 2602–2605.
12. Lawrence M., Shiu M.H. Early gastric cancer. Twenty-eight year experience // Ann. Surg. 1991. Vol. 213. P. 327–334.
13. Moertel C.G., Borgen J.A., Soule E.H. Multiple gastric cancers: review of the literature and study of 42 cases // Gastroenterology. 1957. Vol. 32. P. 1095.
14. Ohta H., Noguchi Y., Takagi K. et al. Early gastric carcinoma with special reference to Macroscopic classification // Cancer. 1987. Vol. 60. P. 1099–1106.
15. Oliveira F.J., Ferrao H., Furtado E. et al. Early gastric cancer: Report of 58 cases // Gastric Cancer. 1998. Vol. 1. P. 51–56.
16. Piso P., Werner U., Benten D. et al. Early gastric cancer-excellent prognosis after curative resection in 87 patients irrespective of submucosal

infiltration, lymph node metastases or tumor size // *Langenbeck's Arch. Surg.* 2001. Vol. 386. P. 26–30.

17. *Seto Y., Nagawa H., Muto T.* Treatment of Multiple Early Gastric Cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 26. P. 134–138.

18. *Takeshita K., Tani M., Honda T. et al.* Treatment of Primary Multiple Early Gastric Cancer: From the Viewpoint of Clinicopathologic Features // *World J. Surg.* 1997. Vol. 21. P. 832–836.

19. *UICC.* TNM Classification of malignant tumors / Eds. L.Y. Sobin, Ch. Wittekind. 6<sup>th</sup> ed. New-York: Wiley-Liss, 2002.

Поступила 13.03.13

## ЧТО ОПРЕДЕЛЯЕТ ОБЪЕМ ЛИМФОДИСЕКЦИИ ПРИ РАННЕМ РАКЕ ЖЕЛУДКА?

И.Н. Туркин, М.И. Давыдов

*ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва  
115448, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: inturkin@mail.ru*

Стратегия хирургии больных ранним раком желудка остается предметом острой дискуссии. Основная причина разногласий – рациональный объем вмешательства на лимфатических коллекторах, а именно улучшает ли диссекция D2 результаты лечения раннего рака желудка? В представленной работе проведен анализ результатов лечения 394 больных, оперированных по поводу раннего рака желудка в период с 1990 по 2008 г. Установлено, что наличие основных факторов риска лимфогенного метастазирования у больных ранним раком желудка (лимфатическая инвазия, инвазия подслизистого слоя, размер опухоли более 4,0 см, венозная инвазия, переход опухоли на пищевод, макроскопические типы 0I и 0II, низкая степень дифференцировки) является показанием к выполнению лимфодиссекции D2. Ограничение объема до ЛД D1 обоснованно лишь при опухолях с ничтожным риском метастазирования – любом типе раннего рака независимо от степени дифференцировки размерами менее 1,0 см, внутрислизистом раке независимо от типа и степени дифференцировки менее 4,0 см, внутрислизистом раке высокой степени дифференцировки типа 0II независимо от размеров опухоли.

Ключевые слова: ранний рак желудка, хирургическое лечение, объем перигастральной лимфодиссекции, отдаленные результаты.

### WHAT DEFINES THE EXTENT OF LYMPHODISSECTION FOR EARLY GASTRIC CANCER?

I.N. Turkin, M.I. Davydov

*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow  
24, Kashirskoye Shosse, 115448-Moscow, e-mail: inturkin@mail.ru*

Surgery strategy for patients with early gastric cancer remains disputable. The main reason of controversy is the extent of surgical intervention, namely, whether D2 dissection improves treatment outcomes of early gastric cancer? The present study demonstrates treatment outcomes of 394 patients who underwent surgery for early gastric cancer between 1990–2008. The major risk factors for lymphogenic metastasis (lymphatic invasion, cancer invasion into submucous layer, tumor size > 4.0 cm, venous invasion, tumor spread to the esophagus, macroscopic types 0I and 0II and poorly-differentiated tumor) have been found to be an absolute indication for D2 lymphodissection. The restriction of surgery extent to D1-lymphodissection is possible only in patients with negligibly low risk of metastasis regardless of the type of early cancer.

Key words: early gastric cancer, surgical treatment, extent of perigastric lymphodissection, long-term results.

Безусловным достоинством эндоскопических операций (резекция слизистой оболочки и резекция с диссекцией подслизистого слоя) является минимизация операционной травмы. Однако эти вмешательства требуют строгого отбора больных, у которых опухоль, как правило, не выходит за пределы слизистого слоя и характеризуется ничтожным риском лимфогенного метастазирования [8, 9, 23]. Но даже при соблюдении этих условий высокой остается частота местных рецидивов, по данным многоцентрового исследования, проведенного в Японии [13], частота нерадикальных эндоскопических вмешательств составила 19,5 %. В корейском исследовании эндоскопическая резекция слизистой

(ЭРС) оказалась радикальной у 60 % пациентов, эндоскопическая резекция с диссекцией подслизистого слоя – у 79,9 % [15]. Частота местных рецидивов после ЭРС составила 18 %, после резекции с диссекцией подслизистого слоя – 3,7 %. Т. Gotoda [5] на основании результатов эндоскопического лечения раннего рака желудка в 85 японских клиниках указывает на частоту рецидивов после ЭРС до 35 %, что многократно превышает частоту резидуальной опухоли после классических резекций – не более 2 % [11, 17] и частоту интралюминарных рецидивов – не более 3 % [4, 21].

Одним из наиболее актуальных вопросов хирургии раннего рака желудка (РРЖ) остается

рациональный объем вмешательства на путях лимфооттока. Учитывая редкость метастазирования РРЖ в лимфоколлекторы N<sub>2</sub>, практически идентичные показатели выживаемости после лимфодиссекции (ЛД) D1 и после D2, представленные в ряде работ [4, 12, 16], сформировалась точка зрения, согласно которой ЛД D1 достаточна с позиций онкологического радикализма при РРЖ. Однако публикации других авторов демонстрируют бесспорные преимущества D2, особенно при наличии лимфогенных метастазов [10, 14].

В последние годы все больше авторов придерживаются избирательного подхода к выбору объема диссекции: при наличии факторов риска лимфогенного метастазирования, главным из которых является инвазия в подслизистый слой, предпочтение отдается D2, при низком риске метастазирования (инвазия опухоли в пределах слизистой оболочки) – D1 [1, 2, 3, 6, 7, 12, 18]. Несмотря на многочисленность работ, посвященных хирургическому лечению больных РРЖ, абсолютное большинство из них базируется на изучении стандартно принятых в онкологии 5-летних результатов. Между тем этот срок не может рассматриваться при РРЖ как критерий эффективности лечения. Во-первых, более 50 % больных РРЖ переживают 5-летний срок и без всякого лечения [15, 20], во-вторых, от 30 до 60 % рецидивов РРЖ возникают в сроки более 5 лет после хирургического вмешательства [22].

**Цель исследования.** Выбор объема хирургического вмешательства при РРЖ.

#### Материал и методы

Работа основана на результатах обследования и лечения 394 больных, оперированных по поводу РРЖ в НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1990 по 2008 г. Мужчин было 210 (53,3 %), женщин – 184 (46,7 %). Средний возраст пациентов составил 57,4 ± 11,3 года. Чаще опухоль локализовалась в нижней трети желудка – 47,7 % (188 больных). У 152 (38,6 %) больных отмечалось поражение средней трети, у 50 (12,7 %) – верхней. У 4 (1,0 %) больных мультицентричным раком опухоль занимала более одного отдела желудка. Всего мультицентричный рак был выявлен у 23 (5,8 %) больных.

Макроскопические типы РРЖ (тип 0) оценивались согласно классификации Японского общества гастроинтестинальной эндоскопии 1962 г. Удельный вес РРЖ типа 0II в исследовании оказался

наибольшим – 168 (42,6 %) наблюдений. Ранний рак 0I типа выявлен у 66 (16,8 %), 0II типа – у 118 (29,9 %) пациентов. У 42 (10,7 %) больных макроскопический тип опухоли не уточнен.

Морфологическая характеристика включала глубину инвазии (M, SM), размер, степень дифференцировки, тип Lauren, лимфатическую и венозную инвазию. Ранний рак с инвазией слизистого и подслизистого слоя встречался примерно с одинаковой частотой – в 196 (49,7 %) и 198 (50,3 %) случаях соответственно. Средний размер опухоли составил 2,7 ± 1,5 см. Аденокарцинома высокой степени дифференцировки выявлена у 100 (25,4 %) больных, умеренной – у 62 (15,7 %), низкой – у 232 (58,9 %). Распределение по классификации Lauren (1965) выявило преобладание опухолей кишечного типа – 192 (48,7 %) наблюдения. При этом диффузный тип по Lauren отмечен у 138 (35 %) пациентов, смешанный – у 43 (10,9 %). У 21 пациента (5,3 %) морфологический тип Lauren не уточнен.

Частота лимфатической и венозной инвазии (при анализе в группе из 314 наблюдений) составила 22,9 % и 10,8 % соответственно.

Всем больным было проведено хирургическое лечение. Субтотальная дистальная резекция желудка выполнена 188 (47,7 %) пациентам, гастрэктомия – 184 (46,7 %), субтотальная проксимальная резекция желудка – 19 (4,8 %). Двум (0,5 %) больным по поводу рака средней трети в области большой кривизны выполнена клиновидная резекция желудка, 1 (0,3 %) – экстирпация культи желудка (в анамнезе дистальная резекция желудка по поводу язвы двенадцатиперстной кишки). Хирургические вмешательства с ЛД D1 выполнены 230 (58,4 %), с ЛД D2 – 162 (41,1 %) больным. У 2 (0,5 %) пациентов, оперированных в объеме клиновидной резекции, лимфодиссекция не выполнялась. Степень радикальности операции соответствовала R0 в 388 (98,5 %) наблюдениях, R1 – в 6 (1,5 %).

Достоверность различий определялась по критерию  $\chi^2$ , точному критерию Фишера и t-критерию Стьюдента. Критерий «выживаемость» оценивался по методу Kaplan–Meier (1958). Для сравнения кривых кумулятивной выживаемости использовался log-rank test. Многофакторный анализ проведен по методике кластерного регрессионного анализа.

#### Результаты и обсуждение

Частота лимфогенного метастазирования составила 12,2 % (48 из 394 пациентов). Преимуще-

ственно поражение ограничивалось лимфоузлами I этапа метастазирования: у 44 из 48 больных – 91,7 %. У 4 (8,3 %) пациентов, помимо метастазов в узлах уровня  $N_1$ , были поражены лимфоузлы уровня  $N_2$  – по ходу левой желудочной артерии и чревного ствола. Число пораженных лимфоузлов варьировало от 1 (23 пациента) до 8 (1 пациент) и в среднем составило  $2,2 \pm 1,6$  на одного больного.

Было изучено влияние на частоту лимфогенного метастазирования следующих 9 морфологических факторов: глубины инвазии, локализации опухоли, мультицентричности, размеров, макроскопического типа, гистологического варианта опухоли и степени дифференцировки, типа Lauren, лимфатической инвазии, венозной инвазии. Из них значимое влияние оказали 7 факторов (табл. 1).

Риск метастазирования оказался ничтожным при размерах опухоли менее 1,0 см (0 из 65), а также при высокодифференцированном внутрислизистом раке (0 из 64). Низкая частота метастазирования отмечена также при внутрислизистом раке типа 0II – 1,1 % (1 из 88). Частота метастазирования при размере опухоли 1,1–4,0 см составила 11,1 % (6,1 % – при внутрислизистом и 15,7 % – при подслизистом раке), но при этом локализация метастазов ограничивалась только лимфоузлами уровня  $N_1$ .

У всех больных с  $N_{2+}$  наблюдалось сочетание 4 факторов: инвазия в подслизистый слой, размер опухоли более 4,0 см, низкая степень дифференцировки, наличие лимфатической и венозной инвазии. Факторами риска лимфогенного метастазирования уровня  $N_2$  оказались: размер опухоли

более 4,0 см – 6,9 % ( $p < 0,01$ ), лимфатическая инвазия – 5,6 % ( $p < 0,001$ ), венозная инвазия – 11,8 % ( $p < 0,001$ ), локализация в верхней трети желудка – 4,0 % ( $p < 0,05$ ).

Идентификация факторов риска лимфогенного метастазирования на дооперационном этапе может служить обоснованием для расширения объема лимфодиссекции до D2. Глубину инвазии опухоли позволяет уточнить эндосонография. Выявление наиболее информативных факторов – лимфатической и венозной инвазии – возможно после эндоскопической резекции пораженной слизистой оболочки.

Показатели 5- и 10-летней общей выживаемости больных РРЖ составили 84,8 % и 70,1 %, безрецидивной – 84,4 % и 70 % соответственно. Практически идентичные показатели выживаемости обусловлены низкой частотой прогрессирования опухоли – 5,6 % (22 из 394). В течение 178 мес после операции умерло 90 (22,8%) больных, из них от послеоперационных осложнений – 8 (2 %). Анализ структуры летальности продемонстрировал, что большая часть больных ранним раком желудка – 46 (56,1 %) наблюдений – погибла от причин, не связанных с прогрессированием. Удельный вес умерших от прогрессирования составил 25,6 % (21 пациент). Один больной жив в течение 72 мес с момента операции (6 мес с момента прогрессирования), получает химиотерапевтическое лечение. От метакронной злокачественной опухоли умерло 8 (9,8 %) больных, у 7 – причина смерти неизвестна. Таким образом, показатели летальности в общей группе оперированных больных составили: от при-

Таблица 1

### Факторы риска лимфогенного метастазирования РРЖ

Фактор и его ранговое место	Коэффициент информативности	Частота лимфогенного метастазирования	p
1. Лимфатическая инвазия	0,1726	47,2 %	<0,001
2. Субмукозная инвазия	0,0499	18,7 %	<0,001
3. Размер опухоли >4,0 см	0,0432	31 %	=0,021
4. Венозная инвазия	0,0429	44,1 %	<0,001
5. Переход опухоли на пищевод	0,0244	38,5 %	=0,007
6. Макроскопический тип			
0 I	0,0241	21,2 %	=0,041
0 III		16,9 %	
7. Низкая степень дифференцировки	0,0055	15,1 %	=0,007

чин, не связанных с прогрессированием, – 11,7 %, от прогрессирования – 5,3 %, от метастатической злокачественной опухоли – 2,0 %.

В табл. 2 представлены факторы прогноза, при которых отдаленные результаты лечения больных ранним раком желудка существенно ухудшались: наличие лимфогенных метастазов ( $p < 0,001$ ), размер опухоли более 4,0 см ( $p < 0,01$ ), локализация опухоли в верхней трети желудка ( $p < 0,05$ ), R1 операции ( $p < 0,01$ ). Во всех случаях снижение показателей выживаемости в прогностических группах было обусловлено большей частотой прогрессирования опухоли.

Наличие лимфогенных метастазов оказалось наиболее сильным прогностическим фактором. Из 48 больных, у которых при исследовании удаленного препарата было выявлено метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, прогрессирование в различные сроки зарегистрировано у 15 (31,3 %) пациентов. При отсутствии лимфогенных метастазов прогрессирование выявлено у 6 (1,9 %) пациентов. При метастатическом поражении трех и более лимфатических узлов прогноз ухудшался значительно. Безрецидивная 5-летняя выживаемость у больных с 3 и более лимфогенными метастазами ( $n=18$ ) составила 46,6 %, 10-летняя – 0 %. При поражении 1 или 2 лимфоузлов 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 65,3 ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

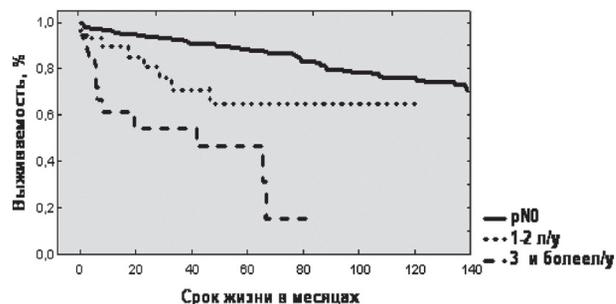


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в группах pN0, pN1–2, pN3 и более пораженных лимфатических узлов

Инвазия опухоли в подслизистый слой, являясь одним из факторов риска лимфогенного метастазирования, не вошла в число факторов, ухудшающих выживаемость больных РРЖ, что подтверждает целесообразность стадирования внутрислизистого и подслизистого рака в одной категории – T<sub>1</sub>. Показатели 5- и 10-летней выживаемости составили для внутрислизистого и подслизистого рака – 88,9 %, 73,8 % и 80,4 %, 72,6 % соответственно. Анализ влияния на отдаленные результаты лечения степени дифференцировки опухоли, макроскопического типа, мультицентричного роста, типа Laugen также не выявил значимых различий.

Стратегия хирургии больных РРЖ до сих пор остается предметом острой дискуссии. Основная

Таблица 2

**Факторы прогноза при раннем раке желудка  
(из анализа исключены 27 пациентов с первичной полинеоплазией)**

Фактор	Число больных	Выживаемость		p
		5-летняя	10-летняя	
Лимфогенное метастазирование	pN <sub>0</sub>	319	88,7 %	<0,001
	pN <sub>+</sub>	48	55,4 %	
Размер опухоли	<4,0 см	310	86,8 %	<0,01
	>4,0 см	57	73,8 %	
Локализация опухоли	н/треть	175	88,9 %	<0,05
	с/треть	143	83 %	
	в/треть	46	73,9 %	
	>1 отдела	3	-	
Радикальность операции	R0	361	85,9 %	<0,01
	R1	6	33,3 %	

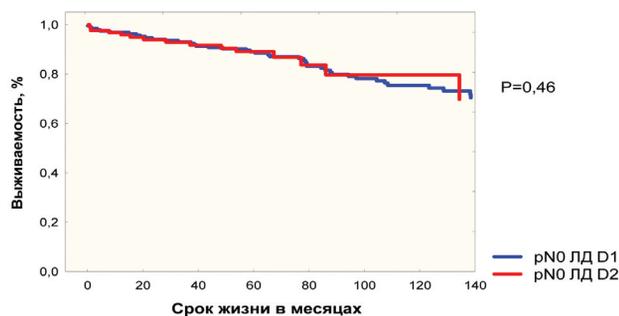


Рис. 2. Общая выживаемость больных ранним раком желудка в зависимости от объема лимфодиссекции в группе  $pN_0$

причина разногласий – рациональный объем вмешательства на лимфатических коллекторах, а именно – улучшает ли D2 лимфодиссекция результаты лечения РРЖ?

В нашей работе в группе радикально оперированных больных, с учетом исключения случаев ПМЗО, прогрессирование в различные сроки было зарегистрировано у 17 из 361 пациента – 4,7 %. Из них только рецидив в анастомозе и регионарных лимфатических узлах отмечен у 1 (5,9 %) больного, оперированного в объеме чрезбрюшинной проксимальной резекции желудка с лимфодиссекцией D1 по поводу кардиоэзофагеального рака  $pT_1N_1M_0$ . Только отдаленное метастазирование выявлено у 5 (29,4 %) больных. Из них у 2 отмечались множественные метастазы в печени и метастазы в забрюшинные (парааортальные) лимфоузлы, у 1 – метастазы в парааортальные лимфоузлы, у 1 – множественные метастазы в печень, у 1 – метастазы в легкие.

Локорегионарный рецидив в сочетании с отдаленным метастазированием выявлен у 9 (52,9 %) больных. Во всех случаях отмечались метастазы в регионарные лимфатические узлы. У 2 больных также выявлен рецидив в оставшейся части желудка (в одном наблюдении после клиновидной резекции, в другом – после дистальной субтотальной резекции по поводу раннего рака средней трети желудка). В забрюшинных лимфатических узлах метастазы отмечены у 6 больных, канцероматоз брюшины – у 4, единичные или множественные метастазы в печени – у 4, метастазы во внутригрудных лимфоузлах – у 1, метастазы Крукенберга – у 2. У 2 больных структура прогрессирования осталась неуточненной.

Зависимости показателей общей выживаемости от объема лимфодиссекции в проведенном исследовании не выявлено: 5- и 10-летняя выживаемость после ЛД D2 составила 86,5 % и 75,3 %, после ЛД D1 – 85,9 % и 73,5 % соответственно ( $p=0,93$ ). Однако частота прогрессирования опухоли в группе больных, перенесших ЛД D2, была значительно меньше, чем при ЛД D1, – 1,3 % против 6,7 % ( $p<0,05$ ). Ни в одном из двух случаев прогрессирования после ЛД D2 не было локорегионарных рецидивов. При ЛД D1 частота локорегионарного рецидива составила 4,3 %. Различия в частоте локорегионарных рецидивов в зависимости от объема лимфодиссекции оказались статистически значимыми ( $p<0,05$ ).

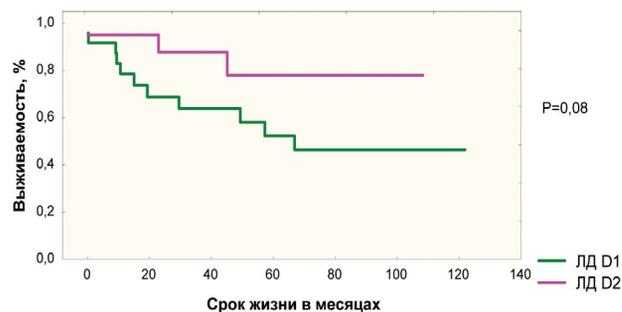


Рис. 3. Общая выживаемость больных ранним раком желудка в зависимости от объема лимфодиссекции в группе  $pN_+$

Эффективность лимфодиссекции D2 наиболее демонстративна в группе пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов. Так, у больных без лимфогенных метастазов 5- и 10-летняя общая выживаемость в группе D1 составила 89,8 % и 76,7 %, в группе D2 – 87,5 % и 75,8 % соответственно ( $p=0,46$ ). Частота прогрессирования и локорегионарных рецидивов при ЛД D1 – 2,7 % и 2,1 %, при D2 – 0 % (различия не значимы). Продолжительность жизни у больных с лимфогенными метастазами ( $pN_+$ ) после D2 лимфодиссекции оказалась несколько выше, чем после D1: 5-летняя выживаемость составила 78,1 % и 51,6 %, 10-летняя – 78,1 % и 45,9 % соответственно ( $p=0,08$ ). В то же время частота прогрессирования после ЛД D2 – 9,5 %, после ЛД D1 – 39,1 % ( $p<0,05$ ), а частота локорегионарных рецидивов – 0 % и 26 % соответственно ( $p<0,05$ ).

У больных с подслизистой инвазией опухоли и лимфогенными метастазами 5-летняя продолжительность жизни после лимфодиссекции D2 составила 73,6 %, после D1 – 35,9 % ( $p=0,03$ ). Частота прогрессирования в этой же подгруппе больных после D2 лимфодиссекции составила 11,1 %, после

D1 – 43,8% ( $p < 0,05$ ), а частота локорегионарных рецидивов – 0% и 25% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, выполнение лимфодиссекции D2 у больных РРЖ при наличии лимфогенных метастазов позволяет достоверно снизить частоту рецидивов и улучшить результаты хирургического лечения. В связи с этим наличие любого из перечисленных выше 7 факторов риска лимфогенного метастазирования при РРЖ следует считать показанием к выполнению лимфодиссекции D2. Ограничение объема ЛД до D1 обоснованно лишь при опухолях с ничтожным риском метастазирования – любом типе раннего рака независимо от степени дифференцировки размерами менее 1,0 см, внутрислизистом раке независимо от типа и степени дифференцировки менее 4,0 см, внутрислизистом раке высокой степени дифференцировки типа 0II независимо от размеров опухоли.

#### Выводы

Факторами риска лимфогенного метастазирования РРЖ являются: наличие лимфатической инвазии, инвазия подслизистого слоя, размер опухоли более 4,0 см, наличие венозной инвазии, переход опухоли на пищевод, макроскопические типы 0I и 0III, низкая степень дифференцировки.

Факторы, оказавшие значимое негативное влияние на выживаемость больных РРЖ: наличие лимфогенных метастазов, R1 операция, локализация опухоли в верхней трети желудка, размер опухоли более 4,0 см.

При наличии 3 и более пораженных регионарных лимфатических узлов прогноз ухудшается существенно (безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 46,6 %, 10-летняя – 0 %).

Выполнение лимфодиссекции D2 у больных РРЖ при наличии факторов риска лимфогенного метастазирования позволяет значимо снизить частоту локорегионарных рецидивов и улучшить результаты хирургического лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Карагун А.М., Беляев А.М., Синенченко Г.И., Пелтась Ю.В. Объем лимфодиссекции при раке желудка: общепринятый стандарт или предмет для дискуссий (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 5 (47). С. 70–78.
2. Черноусов Ф.А., Селиванова И.М., Фишкова З.П. Радикальное хирургическое лечение раннего рака желудка // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2007. № 7. С. 61–69.

3. Abe N., Watanabe T., Suzuki K. et al. Risk factors predictive of lymph node metastasis in depressed early gastric cancer // *Am. J. Surg.* 2002. Vol. 183. P. 168–172.
4. Degiuli M., Calvo F. Survival of early gastric cancer in a specialized European Center. Which Lymphadenectomy is necessary? // *World J. Surg.* 2006. Vol. 30. P. 2193–2203.
5. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: review article // *Gastric Cancer.* 2007. Vol. 10. P. 1–11.
6. Hu X., Cao L., Tian D.Y. et al. Clinical study of lymph node dissection for early gastric cancer // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2009. Vol. 47 (17). P. 1302–1304.
7. Kunisaki C., Shimada H., Nomura M. et al. Appropriate lymph node dissection for early gastric cancer based on lymph node metastases // *Surgery.* 2000. Vol. 129. P. 153–157.
8. Li H., Lu P., Lu Y. et al. Predictive factor of lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancers and application of endoscopic mucosal resection // *Surg. Oncol.* 2010. Vol. 19 (4). P. 221–226.
9. Ludwig K., Klautke G., Bernnard J., Weiner R. Minimally invasive and local treatment for mucosal early gastric cancer // *Surg. Endosc.* 2005. Vol. 19. P. 1362–1366.
10. Miwa K. Optimal nodal dissection for early gastric cancer // *Nippon. Geka. Gakkai Zasshi.* 2001. Vol. 102 (6). P. 484–489.
11. Morgagni P., Garcea D., Marrelli D. et al. Does resection line involvement affect prognosis in early gastric cancer patients? An Italian Multicentric Study // *World J. Surg.* 2006. Vol. 30. P. 585–589.
12. Nitti D., Marchet A., Mammano E. et al. Extended lymphadenectomy (D2) in patients with early gastric cancer // *EJSO.* 2005. Vol. 31. P. 875–881.
13. Oda I., Saito D., Tada M. et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer // *Gastric Cancer.* 2006. Vol. 9. P. 262–270.
14. Onodera H., Tokunaga A., Yoshiyuki T. et al. Surgical outcome of 483 patients with early gastric cancer: prognosis, postoperative morbidity and mortality and gastric remnant cancer // *Hepatogastroenterology.* 2004. Vol. 51 (55). P. 82–85.
15. Park J.C., Lee S.K., Seo J.H. et al. Predictive factors for local recurrence after endoscopic resection for early gastric cancer: long-term clinical outcome in a single-center experience // *Surg. Endosc.* 2010. Vol. 24 (11). P. 2842–2849.
16. Rebai W., Fierich F., Makni A. et al. Early gastric adenocarcinoma // *Tunis Med.* 2010. Vol. 88 (1). P. 1–4.
17. Sano T., Mudan S. No advantage of reoperation for positive resection margin in node positive gastric cancer patients // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 29. P. 283–284.
18. Shimoyama S., Seto Y., Yasuda H. Concepts, rationale and current outcomes of less invasive surgical strategies for early gastric cancer: data from a quarter-century of experience in a single institution // *World. J. Surg.* 2005. Vol. 29. P. 58–65.
19. Tsukuma H., Mishima T., Oshima A. Prospective study of “early” gastric cancer // *Int. J. Cancer.* 1983. Vol. 31. P. 421–426.
20. Tsukuma H., Oshima A., Narahara H. et al. Natural history of early gastric cancer: a non-current, long-term, follow-up // *Gut.* 2000. Vol. 47. P. 618–621.
21. Wu B., Wu D., Wang M., Wang G. Recurrence in patients following curative resection of early gastric carcinoma // *J. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 98. P. 411–414.
22. Yamamoto M., Yamanaka T., Baba H. et al. The postoperative recurrence and the occurrence of second primary carcinomas in patients with early gastric carcinoma // *J. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 97. P. 231–235.
23. Yanai H., Noguchi T., Mizumachi S. et al. A blind comparison of the effectiveness of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer // *Gut.* 1999. Vol. 44. P. 361–365.

Поступила 13.03.13

## НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

О.Н. Чуруксаева<sup>1</sup>, Л.А. Коломиец<sup>1,2</sup>

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск<sup>1</sup>,  
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>2</sup>  
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>

Проведена оценка различных методов лечения 78 больных местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ) IIb-IIIb стадий. Основную группу составили 30 больных, получивших 2 курса неoadъювантной химиотерапии с последующей сочетанной лучевой терапией по радикальной программе. В группу сравнения вошли 20 пациенток, получившие сочетанную лучевую терапию с радиомодификацией цисплатином. Группу контроля составили 28 пациенток, перенесших сочетанную лучевую терапию по радикальной программе. Установлено, что НАХТ способствует более быстрому купированию клинических симптомов заболевания, значимому уменьшению объема первичной опухоли и повышению ее резектабельности. Оценка отдаленных результатов исследования показала значимое увеличение безрецидивной и общей выживаемости в группе больных с НАХТ по сравнению с группой больных, получивших лучевое лечение. Проведение НАХТ способствует более выраженной положительной динамике показателей функциональных шкал, а также значимому увеличению общего статуса здоровья по сравнению с другими группами.

Ключевые слова: местнораспространенный рак шейки матки, неoadъювантная химиотерапия, лучевая терапия, качество жизни.

### NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

O.N. Churuksaeva<sup>1</sup>, L.A. Kolomiets<sup>1,2</sup>  
Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk<sup>1</sup>, Siberian State Medical University, Tomsk<sup>2</sup>  
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, e-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>

Different modes of treatment of 78 patients with stage IIb-IIIb locally advanced cervical cancer were assessed. The study group comprised 30 patients who received 2 courses of neoadjuvant chemotherapy followed by combined curative radiation therapy. The comparison group included 20 patients who received combined radiation therapy with cisplatin radiomodification. The control group consisted of 28 patients who received combined curative radiation therapy. Neoadjuvant chemotherapy was found to promote more rapid symptom relief, significant reduction in primary tumor volume and improvement of tumor resectability. The assessment of long-term outcomes showed a significant increase in recurrence-free and overall survival rates in patients treated with neoadjuvant chemotherapy compared to patients treated with radiation therapy without adjuvant chemotherapy. Neoadjuvant chemotherapy resulted in more pronounced positive changes in values of functional scale as well as in significant improvement of general health status of patients compared to other group patients

Key words: locally advanced cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, radiation therapy, life quality.

В мире рак шейки матки (РШМ) остается второй по распространенности онкологической патологией у женщин [12, 15]. Анализ эпидемиологических данных показывает, что заболеваемость местнораспространенными формами рака шейки матки (МРРШМ) сохраняется на высоком уровне, достигая 40 % среди всех выявленных случаев РШМ [1–3, 5]. По данным литературы, 5-летняя выживаемость при раке шейки матки IIb стадии составляет 48–63 %, при IIIa – 35–44 %, при IIIb – 12–31,5 % [4, 6, 14, 15].

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения при местнораспространенном

РШМ [19, 20]. Так, при РШМ II стадии 69,5 % больных получают сочетанную лучевую терапию (СЛТ), 4,8 % – хирургическое и 25,7 % – комбинированное лечение. При РШМ III стадии 96,2 % больных подвергаются сочетанной ЛТ, 0,6 % – хирургическому, 3,2 % – комбинированному лечению [1]. Эффективность химиотерапии (ХТ) при МРРШМ изучена менее полно, чаще всего она применяется у больных с рецидивирующим и метастатическим РШМ с метастазами в тазовых и парааортальных лимфоузлах, отдаленных органах, имеющих неблагоприятный прогноз [8].

**Цель исследования** – изучение эффектив-

ности неоадьювантной химиотерапии у больных МРРШМ.

### Материал и методы

Обследовано 78 больных МРРШМ IIВ–IIIВ стадий, получавших лечение в гинекологическом отделении НИИ онкологии с 2002 по 2011 г. Плоскоклеточный рак шейки матки был верифицирован у 76 пациенток, у 2 больных диагностирован железисто-плоскоклеточный рак шейки матки. Средний возраст больных составил  $46,9 \pm 1,6$  года. Пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от метода лечения (табл. 1). Набор в группы осуществлялся методом «случай-контроль»:

- I (основную) группу (30 человек) составили больные, получившие химиолучевое лечение, включающее: 2 курса неоадьювантной химиотерапии с перерывом в 14 дней по схеме цисплатин в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день и гемцитабин в дозе  $1250 \text{ мг/м}^2$  в 1-й и 8-й дни с последующей сочетанной лучевой терапией по радикальной программе («Способ комбинированного лечения местнораспространенных форм рака шейки матки», патент РФ № 2325199 от 27.05.06, Новая медицинская технология «Комбинированное лечение местнораспространенного рака шейки матки с применением неоадьювантной химиотерапии», зарегистрирована в Росздравнадзоре, ФС №2009/293 от 2.09.09). Суммарная очаговая доза дистанционной гамма-терапии на область малого таза и зону регионарного лимфооттока в стандартном режиме фракционирования составила 46–48 Гр, СОД внутритривольстной лучевой терапии составила 50 Гр;

- II группа (группа сравнения): 20 больных, получивших сочетанную лучевую терапию по радикальной программе с еженедельным введением цисплатина в качестве радиомодификатора в дозе  $40 \text{ мг/м}^2$  в течение всего курса лучевой терапии;

- III (контрольную) группу исследования составили 28 пациенток, перенесших сочетанную лучевую терапию по радикальной программе.

В основной и группе сравнения преобладали пациентки с IIIВ стадией РШМ – 55 %, в то время как среди пациенток контрольной группы, полу-

чивших сочетанную лучевую терапию, больных с IIВ стадией процесса было в 2 раза больше, чем с IIIВ стадией.

В сравниваемых группах преобладала умеренная дифференцировка опухоли, смешанная форма и маточно-параметральный вариант роста опухоли. Однако низкодифференцированный рак шейки матки в 2 раза чаще встречался у больных, подвергшихся химиолучевому лечению (табл. 2).

До начала лечения всем пациенткам проводилось комплексное обследование, включающее УЗИ, компьютерную томографию органов малого таза и брюшной полости, ректороманоскопию, цистоскопию. Первичный объем шейки матки и объем шейки матки после каждого курса ПХТ определяли с помощью УЗИ на аппарате «LOGIQ 5 Expert» и спиральной компьютерной томографии.

Токсичность химиотерапии оценивалась по шкале CTC NCIC (Common Toxicity Criteria NCIC). Непосредственные результаты химиотерапии оценивались по шкале RECIST. Лучевые реакции оценивались по шкале оценки лучевых повреждений RTOG/EORTC (1995) [8]. Для оценки качества жизни использовались анкеты-опросники Европейской программы для исследования и лечения рака по специальному модулю онкогинекологии – EORTC QLQ-OV 28 и EORTC QLQ-OV 30.

Анализ выживаемости проводился методом Каплана–Майера с помощью программы STATISTICA 6.0.

### Результаты и обсуждение

В 80 % при обращении больных за помощью выявлялись клинически выраженные формы рака шейки матки в виде экзофитной опухоли по типу «цветной капусты» или кратерообразной язвы. В остальных случаях кольпоскопически диагностировались атипичные поля в виде «грубой» мозаики, и пунктации, и атипичные сосуды. Основной жалобой больных были беспорядочные кровянистые выделения, наблюдавшиеся в 61–93 %. Каждую третью пациентку в основной и контрольной группах беспокоил болевой синдром, лимфоррея диагностирована в 25 % случаев в группе больных

Таблица 1

### Распределение больных в сравниваемых группах в зависимости от стадии МРРШМ

Стадия процесса	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)	Контрольная группа (n=28)
IIb	13 (45 %)	9 (45 %)	19 (67,8 %)
IIIb	17 (55 %)	11 (55 %)	9 (32,2 %)

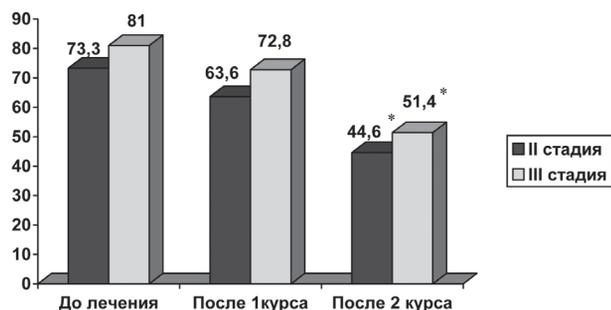


Рис. 1. Динамика объема шейки матки у больных МРРШМ, получивших неoadъювантную ХТ (см³).

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с показателями до лечения ( $p < 0,05$ )

ХЛЛ (в основной и контрольной группах – в 18 % и 11 % соответственно). Дизурическими расстройствами страдали от 14 до 20% больных всех групп, асимптомное течение заболевания отмечалось в 5–25 % случаев.

Наибольший диапазон и наибольший объем первичного очага наблюдался у больных основной группы, получивших НАХТ с последующей лучевой терапией, – от 10 до 120,5 см³. В группе

сравнения объем шейки матки (ОШМ) варьировал от 10 до 95 см³, среди больных, пролеченных СЛТ, – от 8 до 90 см³ (табл. 3). Таким образом, исходя из размеров первичного очага, пациентки основной группы изначально имели худший прогноз в сравнении с другими больными.

При оценке динамики ОШМ выявлено, что после 1-го курса химиотерапии ОШМ уменьшался незначительно, в то время как после 2-го курса отмечалось достоверное уменьшение ОШМ на 30 %, в том числе при II стадии РМШ с 73,3 до 44,6 см³, при III стадии – с 81 до 51,4 см³ (рис. 1). Проведение НАХТ также оказало положительное влияние на клинические проявления заболевания (рис 2): частота кровянистых выделений уменьшилась с 93 % до 62 % ( $p < 0,05$ ), болевой синдром исчез у каждой третьей больной, в 2 раза сократились жалобы на дизурию и лимфорею. У 8 (26,6 %) НАХТ позволила выполнить оперативное лечение в радикальном объеме, остальные пациентки на 2-м этапе получили курс стандартной СЛТ.

При оценке непосредственной эффективности лечения установлено, что полная регрессия опухо-

Таблица 2

### Клинико-морфологическая характеристика больных в сравниваемых группах

Показатели	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)	Контрольная группа (n=28)
Дифференцировка опухоли:			
Высокая	3 (10 %)	1 (5 %)	1 (3,7 %)
Умеренная	18 (60 %)	12 (60 %)	22 (78,5 %)
Низкая	9 (30 %)	7 (35 %)*	5 (17,8 %)
Форма роста опухоли:			
Экзофитная	10 (33 %)	4 (20 %)	10 (35,7 %)
Эндофитная	8 (27 %)	8 (40 %)	8 (28,6 %)
Смешанная	12 (40 %)	8 (40 %)	10 (35,7 %)
Вариант роста опухоли:			
Влагалищно-параметральный	6 (20 %)	4 (20 %)	3 (10,7 %)
Маточно-параметральный	24 (80 %)	16 (80 %)	25 (89,3 %)

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

### Объем шейки матки у больных в сравниваемых группах до лечения (см³)

Стадия заболевания	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)	Контрольная группа (n=28)
II стадия	73,3	50,5	49,4
III стадия	81	57,2	52,5

ли наблюдалась у 42 % пациенток основной группы, получивших на 1-м этапе НАХТ, что значимо выше по сравнению с двумя другими группами. Частичная регрессия опухоли наблюдалась у каждой третьей пациентки, стабилизация процесса отмечалась у большинства больных (40 %), получивших химиолучевую терапию, в то время как у больных с НАХТ стабилизация достигнута у 25 %, в группе с СЛТ – у 30 % пациенток. Прогрессирование заболевания после завершения лечения диагностировано у 15 % больных, получивших СЛТ (рис. 3).

Удельный вес лучевых осложнений, наблюдавшихся у пациенток 3 групп, достоверно не отличался. По сравнению с больными других групп в группе сравнения значимо чаще наблюдалась анемия – в 30 %, уровень гемоглобина снижался до 90–100 г/л, что соответствовало легкой степени тяжести и, вероятно, было обусловлено одновременным проведением химиолучевого лечения. Отмечено, что в группе больных с НАХТ не выявлялось такого тяжелого осложнения, как язва стенки влагалища, в то время как в других группах оно встречалось в 5–7 % (табл. 4).

Анализ 3-летней выживаемости выявил значимое увеличение как общей, так и безрецидивной выживаемости у больных в группе с НАХТ в сравнении с больными, получившими СЛТ (рис. 4). В группе больных, получивших НАХТ, наблюдались значимо более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с больными, получившими СЛТ. В основной группе общая 3-летняя выживаемость составила 72 %, безрецидивная 3-летняя выживаемость – 63 %. У

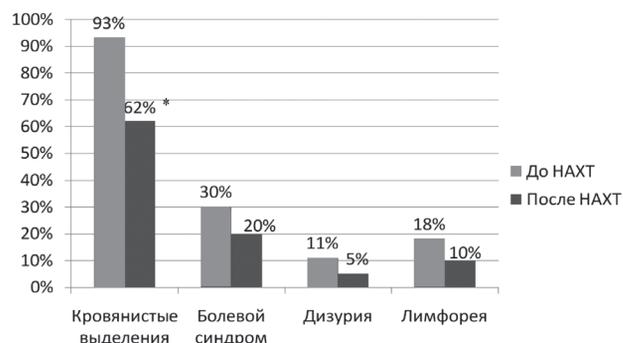


Рис. 2. Влияние неоадьювантной ХТ на клинические проявления заболевания. Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с показателями до лечения ( $p < 0,05$ )

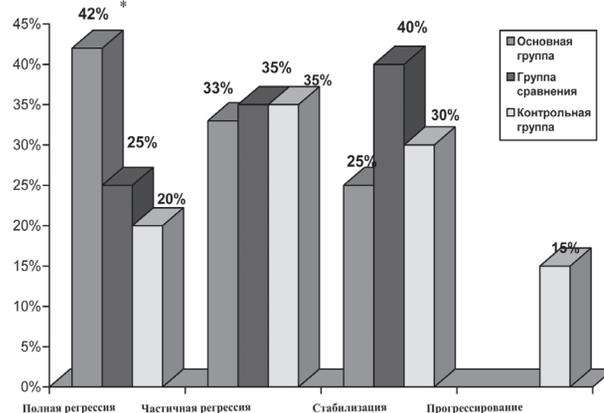


Рис. 3. Оценка эффективности лечения у больных МРРШМ по шкале RECIST в сравниваемых группах. Примечание: \* – различия статистически значимы у больных основной группы по сравнению с группой сравнения и контрольной группами ( $p < 0,05$ )

Таблица 4

### Частота лучевых осложнений у больных МРРШМ

Вид осложнения	Основная группа (n=30)	Сравнения группа (n=20)	Контрольная группа (n=28)
Лейкопения	12 (40 %)	10 (50 %)	15 (53,5 %)
Анемия	3 (10 %)	6 (30 %)*	3 (10,7 %)
Энтероколит	3 (10 %)	4 (20 %)	4 (13 %)
Токсический гепатит	-	1 (5 %)	-
Цистит	12 (40 %)	8 (40 %)	12 (42,8 %)
Дерматит	2 (6 %)	-	1 (3,7 %)
Эпителиит	10 (33 %)	7 (35 %)	10 (35,7 %)
Проктит	-	2 (10 %)	-
Язва влагалища	-	1 (5 %)	2 (7,1 %)

Примечание: \* – различия статистически значимы у больных группы сравнения по сравнению с основной и контрольной группами ( $p < 0,05$ ).

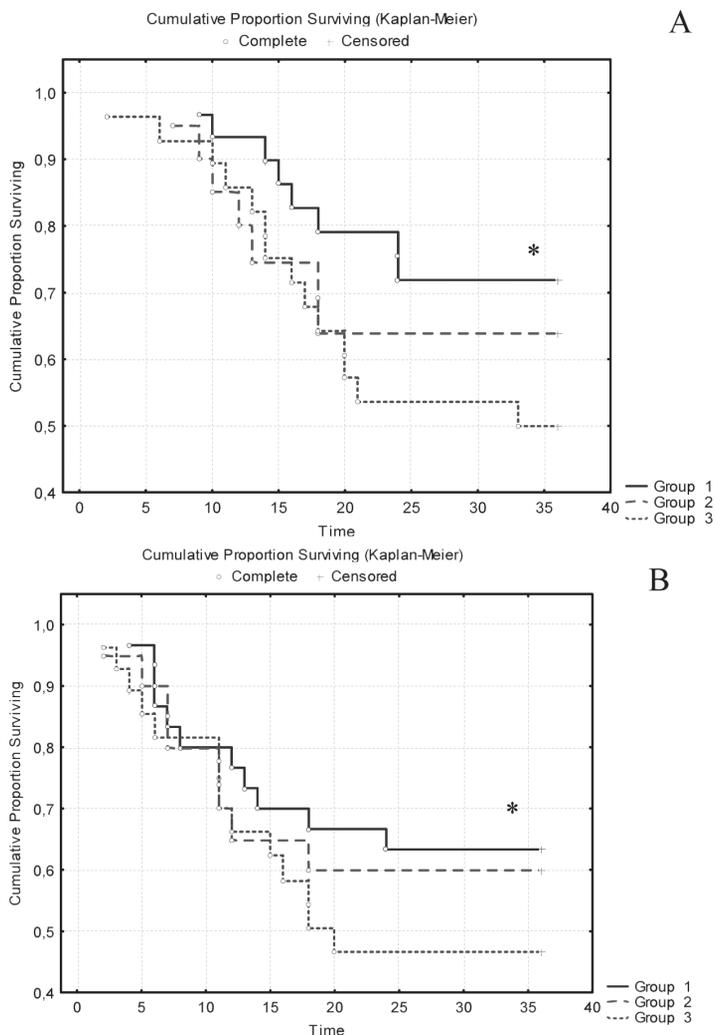


Рис. 4. Трехлетняя общая и безрецидивная выживаемость у больных МРРШМ в сравниваемых группах.

Примечания: А – общая выживаемость; В – безрецидивная выживаемость;

\* – различия статистически значимы у больных основной группы по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ )

больных контрольной группы – 50 % и 47 % соответственно. По сравнению с группой сравнения, где общая выживаемость составила 64 %, безрецидивная – 60 %, эти показатели у больных с НАХТ также были выше, но без значимых различий.

Анализ качества жизни у больных основной группы и группы сравнения показал, что до лечения отмечались высокие уровни симптоматических шкал (выраженная слабость, утомление, нарушение сна) и низкие уровни социального, ролевого, физического, эмоционального, когнитивного функционирования. Значимых различий между группами

не было. Сравнительный анализ качества жизни после лечения показал, что у больных, получавших НАХТ, отмечалось более выраженное снижение таких симптомов, как бессонница, слабость, утомляемость. Наблюдалась более выраженная тенденция к улучшению показателей функциональных шкал, что способствовало значимому увеличению общего статуса здоровья по сравнению с больными, получившими СЛТ с еженедельным введением цисплатина.

После лечения рецидивы заболевания возникали в сроки от 2 до 24 мес среди всех групп пациентов,

однако наиболее часто они встречались в контрольной группе. Местные рецидивы в группе контроля наблюдались в 32,2 %, в группе сравнения – в 25 %, в основной группе – в 6 %, локорегионарные рецидивы диагностированы в 21,4; в 10 и в 17 % случаев соответственно. Отдаленные метастазы в кости и легкие встречались в 14,2 % у больных с СЛТ и в 5 % случаев – в группе сравнения, в то время как среди больных, получивших НАХТ, отдаленных метастазов не было. Появление рецидива заболевания в группе больных с НАХТ наблюдалось в сроки от 4 до 24 мес, в других группах – в сроки от 2 до 20 мес. Таким образом, использование НАХТ у больных местнораспространенным раком шейки матки достоверно снижает уровень рецидивов и метастазов в первые 2 года после проведенного лечения, достоверно увеличивает сроки 3-летней безрецидивной и общей выживаемости при удовлетворительном качестве жизни больных, более эффективно контролирует отдаленные метастазы.

Анализ литературы показал, что многие вопросы, касающиеся проблемы рака шейки матки, остаются малоизученными и спорными [10]. При проведении лучевой терапии 5-летний порог выживаемости преодолевают от 17–27 % до 42–62 % пациенток с III стадией заболевания [9]. В связи с этим ведется постоянный поиск новых методов лечения этой категории больных, что составляет предмет дискуссий между онкогинекологами, химиотерапевтами и радиологами. В настоящее время в практику активно внедряется химиолучевое лечение. Самым активным препаратом в отношении МРРШМ является цисплатин. Отмечена относительно высокая эффективность цисплатина в комбинации с паклитакселом, винорельбином или топотеканом [17, 18, 21]. Получены удовлетворительные результаты при использовании гемцитабина у больных местнораспространенным раком шейки матки. При введении гемцитабина в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в нед за 3 дня до облучения и цисплатина в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в нед в сочетании с лучевой терапией в СОД 46 Гр за 23 фракции в течение 5 нед общая эффективность составила 89,1 %. Средняя продолжительность эффекта составила 8,38 мес [11].

Результаты исследований, посвященные применению цитостатиков перед лучевой терапией, противоречивы. Теоретическими предпосылками к использованию неoadьювантной ХТ служат

лучшая доставка лекарств к опухоли сосудами, не поврежденными вследствие лучевой терапии и операции; возможность уменьшения опухоли с целью большей эффективности последующих методов лечения; вероятность патоморфологической оценки эффекта и эрадикация микрометастазов [2, 23]. Первый опыт использования полихимиотерапии в неoadьювантном режиме приходится на конец 90-х годов. Использование схемы ХТ (цисплатин, блеомицин, циклофосфан) с последующей ЛТ у больных РШМ III стадии показало 45 % объективных ответов, что в то же время сопровождалось высоким уровнем токсичности вплоть до летального исхода у 1 пациентки и не выявило увеличения выживаемости [22]. Исследование II фазы с использованием гемцитабина в комбинации с облучением тазовой области у тайских больных РШМ IIIb стадии также показало очень высокий уровень безрецидивной (84,2 %) и общей (100 %) выживаемости при среднем периоде динамического наблюдения – 19,9 мес [23]. В связи с появлением новых лекарственных средств роль НАХТ у первично неоперабельных больных МРРШМ значительно возросла.

В нашем исследовании НАХТ способствовала купированию клинических симптомов заболевания: болевой синдром уменьшился в 1,5 раза, дизурический – в 2 раза, кровянистые выделения исчезли у 30 %, лимфорея сохранялась у 10 % больных, тогда как до лечения данная жалоба отмечалась у 18 % пациенток. На фоне проведения НАХТ наблюдалось уменьшение объема первичной опухоли, что способствовало повышению резектабельности опухоли и позволило в 26,6 % выполнить хирургический этап лечения. Значимое увеличение 3-летней безрецидивной (63%) и общей (72%) выживаемости в группе с НАХТ по сравнению с 2 другими, отсутствие отдаленных метастазов в течение 2 лет, по-видимому, связаны с большей химиочувствительностью первичной опухоли перед лучевой терапией. Уменьшение объема опухоли за счет химиотерапии повысило эффективность лучевой терапии.

В настоящее время наряду с такими традиционными клиническими показателями, как непосредственная эффективность лечения и выживаемость, одним из важных критериев оценки эффективности проводимого лечения в онкологии является качество жизни [7, 13]. Проведенное исследование

показало, что, несмотря на отсутствие значимых различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости в группах с НАХТ и ХЛЛ, отмечаются более высокие показатели качества жизни у больных, получивших на первом этапе лечения курсы химиотерапии. Вероятно, это связано с более эффективным купированием симптомов заболевания и, соответственно, с улучшением субъективного самочувствия. Поэтому контроль симптомов и улучшение качества жизни являются важнейшими задачами противоопухолевого лечения онкогинекологических больных.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует удовлетворительные результаты химиолучевого лечения по сравнению с лучевой терапией. Применение НАХТ на первом этапе комбинированного лечения способствует достижению лучшего клинического эффекта, позволяет увеличить показатели безрецидивной и общей выживаемости больных МРРШМ, а также достоверно увеличивает показатели качества жизни онкологических больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2009. Т. 20, № 3 (прил. 1). С. 8–51.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. № 19 (2). Прил. 1.
3. Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005.
4. Коломиец Л. А., Чуруксаева О. Н. Роль химиотерапии в лечении местно-распространенных форм рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 1 (17). С. 61–63.
5. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей / Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 192 с.
6. Марьина 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.: ЗАО «РИЦ»МДК», 2008. 432 с.
7. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: Олма, 2007. С. 20–159.
8. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2011. С. 463–472.
9. Столярова И.В., Винокуров В.Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений) // Практическая онкогинекология: избранные лекции / Под ред. А.Ф. Урманчеевой, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр ТОММ, 2008. 400 с.
10. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Онкотропная папилломавирусная инфекция и прогноз течения рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 6 (54). С. 82–87.
11. Alvarez A.M., Mickiewicz E., Rodger J. et al. Radiotherapy (RT) with low dose biweekly gemcitabine (LDBG) and cisplatin in locally advanced cervical carcinoma (LACC): (Stages IIA-IVA) // Proc. Ann. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. 2002. Vol. 21. A. 892.
12. Armstrong E.P. Prophylaxis of Cervical Cancer and Related Cervical Disease: A Review of the Cost-Effectiveness of Vaccination Against Oncogenic HPV Types // J. Managed Care Pharm. 2010. Vol. 16 (3). P. 217–230.
13. Cella D., Calhoun B., Roland P. Quality of life among women with gynecologic malignancies // Chapter 21 in Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 3<sup>rd</sup> ed. / Eds. W.J. Hoskins, C.A. Perez, R.C. Young. Lippincott Williams and Wilkins, 2000. P. 571–585.
14. Denny L. Cervical cancer: the South African perspective. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006. Vol. 95. (Suppl. 1). P. 211–214.
15. Ferlay J. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase; Lyon, 2004.
16. Garner E.I. Cervical cancer: disparities in screening, treatment, and survival // Cancer Epidemiol. Biomarkers. 2003. Prev. 12. S. 242–247.
17. Long H.J., Bundy B.N., Grendys E.C. et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 4625–4633.
18. Monk B.J., Huang H.Q., Cella D., Long H.J. Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in advanced carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 4617–4625.
19. Monk B.J., Tewari K.S. Invasive cervical cancer / Clinical Gynecologic Oncology. 7 ed. / Eds. P.J. DiSaia, W.T. Creasman. Philadelphia, PA, Mosby, 2007. P. 55–124.
20. Monk B.J., Tewari K.S., Koh W.J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: State of the art and future directions // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. P. 2952–2965.
21. Moore D.H., Blessing J.A., McQuellon R.P. et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. P. 3113–3119.
22. Nevin J., Bloch B., Van Wijk L. et al. Primary chemotherapy with bleomycin, ifosfamide and cisplatinum (BIP) followed by radiotherapy in the treatment of advanced cervical cancer. A pilot study // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 1995. Vol. 16 (1). P. 170–175.
23. Pattaranutaporn P., Thirapakawong C., Chansilpa Y. et al. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIb cervical carcinoma // Gynecol. Oncol. 2001. Vol. 81. P. 404–407.

Поступила 14.09.12

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛОКОРЕГИОНАРНЫМ РЕЦИДИВОМ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

А.В. Бутенко<sup>1</sup>, А.А. Соколов<sup>2</sup>, С.А. Привезенцев<sup>2</sup>, В.М. Ахметшина<sup>2</sup>

*МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва<sup>1</sup>,  
Московская городская онкологическая больница № 62<sup>2</sup>  
143423, Московская обл., Красногорский район, п/о Степановское,  
п. Истра, стр. 27, e-mail: venera2008-33@mail.ru<sup>2</sup>*

Одной из основных причин неудовлетворительных результатов лечения рака ободочной кишки являются его рецидивы. По данным зарубежной литературы, их частота после первичной радикальной резекции достигает 20–30 %. Подходы к лечению пациентов при локорегионарном рецидиве (ЛРР) рака ободочной кишки широко обсуждаются в литературе. В исследовании проведен ретроспективный анализ данных МГОБ № 62 за период с 2004 по 2008 г. Были прослежены 265 пациентов с I–III стадиями первичного рака ободочной кишки. В группе пациентов с ЛРР, которым выполнены радикальные операции, медиана ОСВ была достигнута через 34,3 мес. Медиана ОСВ у больных с ЛРР, которым выполнена паллиативная операция, достигнута через 21,8 мес после диагностики рецидива. Медиана ОСВ у больных, прошедших химиотерапию, достигнута через 12,0 мес. Установлено, что выживаемость пациентов с локорегионарным рецидивом увеличивается после проведения радикального хирургического лечения, с химиотерапией или без нее.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, локорегионарный рецидив, хирургическое лечение, опухоль-специфическая выживаемость.

### LONG-TERM TREATMENT RESULTS IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED COLON CANCER

A. V. Butenko<sup>1</sup>, A. A. Sokolov<sup>2</sup>, S. A. Privezentsev<sup>2</sup>, V. M. Akhmetshina<sup>2</sup>

*Moscow P. A. Gertsen Research Institute of Oncology, Moscow<sup>1</sup>*

*Moscow Municipal Cancer Hospital № 622*

*Istra settlement, Krasnogorsky region, 143423, Moscow oblast, e-mail: venera2008-33@mail.ru<sup>2</sup>*

The rate of colon cancer recurrence after primary radical resection is reported to be 20–30%. Treatment approaches for patients with locally recurrent colon cancer are widely discussed in the literature. The retrospective analysis included 265 patients with stage I–III primary colon cancer treated at the Moscow Cancer Center from 2004 to 2008. In patients with locally recurrent colon cancer who underwent radical surgery, the median survival time was 34.3 months. In patients who underwent palliative surgery, the median survival time was 21.8 months and in patients who received chemotherapy, the median survival time was 12.0 months. The overall survival rate in patients with local recurrence of colon cancer was found to be increased after radical surgery with or without chemotherapy.

Key words: colon cancer, local recurrence, surgical treatment, tumor-specific-survival.

Колоректальный рак (КРР) стал одним из самых распространенных злокачественных новообразований, в первые десятилетия наступившего тысячелетия КРР возникает у каждого 16–17-го жителя планеты. Согласно прогнозам, к 2020 г. число заболевших может достигать 2 млн человек в год [6]. В структуре онкологической заболеваемости в России за 2010 г. рак ободочной кишки (РОК) находился на 5-м месте. С 2000 по 2010 г. заболеваемость увеличилась на 20,32 %. В структуре общей смертности РОК в 2010 г. занял 3-е место, составляя 7,4 % [3].

В связи с тем, что более 90 % больных раком ободочной кишки при первичном лечении подверга-

ются операции, а для многих из них хирургическое лечение остается единственным методом лечения, рак ободочной кишки называют «хирургической» патологией. Между тем применение адьювантных методов в некоторых случаях позволяет улучшить отдаленные результаты лечения больных с этой формой патологии [1].

Одной из основных причин неудовлетворительных результатов хирургического лечения являются рецидивы рака ободочной кишки. По данным зарубежной литературы, частота рецидива опухоли после первичной радикальной резекции составляет 20–30 %, из них 80 % рецидивов слу-

чаются в первые два года, после первичной резекции опухоли медиана интервала возникновения рецидива составляет 16–22 мес [5]. Очень часто, после того как диагностирован рецидив, больному можно оказать лишь паллиативную помощь, в основном в виде химиотерапии, а оперативное вмешательство обычно ограничивается наложением колостомы, вскрытием и дренированием абсцесса, ликвидацией осложнений со стороны мочевыводящих путей. Повторное радикальное вмешательство возможно лишь в 10–30 % наблюдений, однако оно позволяет увеличить 3-летнюю выживаемость до 78 % [5].

По данным зарубежной литературы, локорегионарный рецидив означает наличие опухоли в зоне первичной операции. В дополнение к локорегионарному рецидиву КРР чаще всего прогрессирует отдаленными метастазами в печень (>30 %) и/или легкие (20–30 %). Помимо метастазов в печени, все внутрибрюшные формы рецидивов КРР некоторые авторы считают локорегионарными рецидивами. По их мнению, наиболее вероятная причина развития местного рецидива состоит в нерадикальном иссечении новообразования и лимфатических узлов, а также в имплантации опухолевых клеток в ложе первоначальной опухоли [10].

Принципы лечения пациентов при выявленном прогрессировании рака ободочной кишки обсуждаются [5, 7, 8, 10, 12]. Результаты оперативного лечения рецидива рака ободочной кишки с отрицательными краями резекции обнадеживают: средняя 5-летняя выживаемость составляет около 25–30 %, медиана выживаемости колеблется в диапазоне от 1 года до 6 лет. У неоперированных пациентов 5-летняя выживаемость составляет менее 5 %, с медианой выживаемости – 7–8 мес [7]. Послеоперационная летальность при хирургическом лечении локорегионарных рецидивов достигает, по данным разных авторов, 1–9 %. Послеоперационные осложнения остаются серьезной проблемой, их частота варьирует в диапазоне от 26 до 100 % [11].

Средняя выживаемость пациентов после паллиативных хирургических вмешательств варьирует в пределах от 8,4 до 19 мес. Пятилетняя выживаемость также оставляет желать лучшего, варьируя в диапазоне 0–6 % [2, 11]. Эти цифры ставят под сомнение эффективность обширных операций с частотой осложнений, равной 83 % и летальностью до 9 % [13].

Становится понятным, что изолированное хирургическое лечение часто недостаточно для этих больных. Необходима агрессивная комбинированная терапия с целью исключения повторного рецидива опухоли. Поэтому особое значение приобретает химиолучевая терапия (ХЛТ) в адьювантном и неoadьювантном режимах. По данным некоторых исследований, комбинированное лечение (хирургическое и химиолучевое) приводит к улучшению клинических результатов, но роль и стратегия применения ХЛТ до сих пор не определены [4, 9, 12].

Только нехирургические методы, такие как лучевая терапия и системная химиотерапия, могут обеспечивать временный положительный эффект. Пятилетняя выживаемость при местных рецидивах рака ободочной кишки в отсутствие специализированной помощи составляет менее 5 %, средняя продолжительность жизни – 7 мес. Применение лучевой терапии в монорежиме или в сочетании с химиотерапией может повысить выживаемость до 12–14 мес, но полная регрессия опухоли практически не наблюдается, причем уменьшение симптоматики наблюдается не более чем у 33 % больных [8].

**Цель исследования** – изучить отдаленные результаты комплексного специализированного лечения у больных с локорегионарным рецидивом рака ободочной кишки.

#### **Материал и методы**

Проведен ретроспективный анализ собираемой электронной базы данных МГОБ № 62 за период с 2004 по 2008 г. В исследование вошли 265 пациентов с I–III стадиями радикально прооперированного первичного РОК. Сроки наблюдения за больными находились в диапазоне от 0,13 (4 дней) до 267,7 мес, медиана наблюдения составила 43,0 мес.

Из 265 пациентов общий возврат заболевания (местный рецидив, местный рецидив одновременно с отдаленными метастазами и самостоятельная реализация метастазов) выявлен у 67 (25,3 %) больных. Локорегионарный рецидив диагностирован у 36 (13,6 %) человек, локорегионарный рецидив с отдаленными метастазами – у 10 (3,8 %), изолированно отдаленные метастазы – у 21 больного (7,9 %).

Статистическая обработка была выполнена с применением пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 2.0 для Windows. Оцен-

ку выживаемости от даты диагностики рецидива проводили по методу Каплана–Мейера, сравнение частот – с помощью точного метода (критерия) Фишера. Сравнение длительности выживания проводили с помощью критерия U Манна–Уитни.

### Результаты и обсуждение

Основным критерием эффективности лечения в онкологии является продолжительность жизни больных. В этой связи интерес представляют отдаленные результаты лечения больных с локорегионарными рецидивами рака ободочной кишки, в частности опухоль-специфической выживаемости (ОСВ) после радикальной повторной операции по поводу локорегионарного рецидива рака ободочной кишки.

В группе больных с локорегионарным рецидивом рака ободочной кишки ОСВ от даты диагностики рецидива была следующей: одногодичная ОСВ составила  $71,9 \pm 7,5$  %, 2-летняя ОСВ –  $42,5 \pm 8,4$  %, 3-летняя –  $26,2 \pm 7,7$  %, 4-летняя –  $22,9 \pm 7,4$  %. Медиана ОСВ была достигнута через 19,7 мес после диагностики локорегионарного рецидива.

Среди 26 пациентов, умерших от рака ко времени завершения исследования, средняя продолжительность жизни от даты диагностики рецидива составила  $17,3 \pm 2,2$  (95 % ДИ 12,75–21,7) мес, медиана была достигнута через 14,4 мес, минимальная продолжительность жизни составила 1 мес, максимальная – 44,4 мес (3,7 года). Среди 9 пациентов, которые были живы к моменту завершения исследования, средняя длительность выживания составила  $60,6 \pm 9,3$  мес, максимальная зафиксированная длительность выживания – 8,8 года (106 мес), минимальная – 18,3 мес.

Для лечения локорегионарных рецидивов рака ободочной кишки использовались различные комбинации специализированного противоопухолевого лечения (таблица). 19 (52,8%) из 36 пациентов

с локорегионарным рецидивом было проведено радикальное лечение, в 44,4% (16 из 36) случаев – паллиативное. У одного пациента (2,8%) было выполнено симптоматическое лечение. Всего было произведено 29 операций из всей группы больных с ЛРР. Радикальные операции были выполнены в 65,5% (19 из 29) случаев. Восемью пациентам (27,6%) были произведены паллиативные, а двум (6,9%) – симптоматические операции.

При оценке графиков ОСВ у больных, прошедших радикальное и паллиативное лечение рецидива, были получены статистически значимые различия (критерий Кокса–Мантела;  $p=0,0005$ ). Практически половина пациентов с паллиативным лечением рецидива умерла в течение первого года после его диагностики (медиана – 13 мес), остальные – через 3 года после выявления ЛРР. Средняя длительность выживания в группе паллиативного лечения составила  $12,9 \pm 2,1$  (95 % ДИ 8,4–17,5) мес, минимальная – 1 мес, максимальная – 33,0 мес от диагностики рецидива. У больных с радикальным характером лечения ЛРР средняя продолжительность выживания составила  $40,8 \pm 6,5$  (95 % ДИ 27,2–54,4) мес, минимальная – 10,5 мес, максимальная – 106,0 мес от выявления рецидива. В этой группе медиана была достигнута через 34,3 мес, 3-летняя ОСВ составила  $42,1 \pm 11,3$  %. Следует отметить, что в группе радикального лечения на момент завершения исследования оставалось в живых 5 больных, которые пережили 5-летний срок после выявления рецидива, максимальная длительность выживания среди них составила 8,8 года.

Как уже было указано, в основной группе пациентов применялись 4 схемы лечения локорегионарных рецидивов (таблица). У больных ( $n=7$ ), получивших химиотерапевтическое лечение рецидива, средняя продолжительность выживания составила  $11,0 \pm 1,7$  (95 % ДИ 6,8–15,3) мес, минимальная – 4,1 мес, максимальная – 15,9 мес от даты

Таблица

### Методы лечения локорегионарного рецидива (ЛРР) рака ободочной кишки

Метод лечения	Количество больных
Хирургический	10 (27,8 %)
Операция + химиотерапия	16 (44,4 %)
Операция + лучевая терапия	2 (2,6 %)
Химиотерапия	7 (19,4 %)
Симптоматический	1 (2,8 %)
Всего	36 (100 %)

диагностики рецидива. Медиана была достигнута через 12,0 мес после выявления рецидива, через 15,9 мес все пациенты в этой подгруппе умерли.

При хирургическом лечении ЛРР (n=10) средняя продолжительность выживания составила  $33,4 \pm 10,7$  (95 % ДИ 9,3–57,5) мес, минимальная – 1,0 мес, максимальная – 106,0 мес от выявления рецидива. Медиана была достигнута через 23,3 мес после диагностики рецидива, 3-летняя выживаемость составила  $30 \pm 14,5$  %. Необходимо отметить, что 3 больных пережили 5-летний срок после диагностики рецидива, они живы на момент завершения исследования.

В группе пациентов (n=16), у которых схема лечения рецидива включала операцию и химиотерапевтическое лечение, средняя длительность выживания составила  $30,7 \pm 6,0$  (95 % ДИ 17,9–43,5) мес и была статистически значимо выше, чем у больных, получавших ХТ (критерий U Манна–Уитни;  $p=0,023$ ), минимальная – 4,9 мес, максимальная – 89,4 мес от диагностики рецидива. В этой группе медиана была достигнута через 22,2 мес после выявления рецидива. Трехлетняя выживаемость составила  $27,5 \pm 11,6$  %. В этой группе также было 3 больных, которые пережили 5-летний рубеж после выявления рецидива и были живы на момент завершения исследования.

Учитывая тот факт, что единственным способом радикального лечения локорегионарного рецидива остается хирургическое вмешательство, мы проанализировали ОСВ больных с локорегионарным рецидивом в зависимости от типа выполненных операций. Однофакторный анализ различий кривых опухоль-специфической выживаемости в зависимости от типа выполненных при лечении операций показал, что они были статистически значимы ( $\chi^2$ ;  $p=0,032$ ). При этом попарное сравнение выявило, что ОСВ при радикальных операциях статистически значимо различались и по сравнению с ОСВ в группах паллиативных (критерий Кокса–Мантела;  $p=0,032$ ) и симптоматических операций (критерий Кокса–Мантела;  $p<0,001$ ).

Оба пациента с симптоматическими операциями умерли в течение первого года после диагностики ЛРР, средняя длительность выживания –  $7,7 \pm 2,8$  мес. Все пациенты с паллиативными операциями прожили менее 3 лет – медиана ОСВ была достигнута через 21,8 мес после диагностики рецидива, последнее завершённое наблюдение – 33 мес.

Средняя длительность выживания в этой группе, без учета больного, умершего от причин, не связанных с основным заболеванием, составила  $16,3 \pm 4,4$  (95 % ДИ 6,6–24,7) мес, минимальная – 1 мес, максимальная – 33 мес после диагностики рецидива.

В группе пациентов с локорегионарными рецидивами, которым были выполнены радикальные операции, медиана ОСВ была достигнута через 34,3 мес, 3-летняя ОСВ составила  $42,1 \pm 11,3$  %, 4-летняя –  $36,8 \pm 11,1$  %. Максимальное время жизни пациента после радикальной операции по поводу ЛРР составило 106 мес (8,8 года) от даты диагностики рецидива, минимальное – 10,5 мес. Средняя длительность выживания во всей группе  $40,8 \pm 6,5$  (95 % ДИ 27,2–54,4) мес, что статистически значимо выше, чем при паллиативных операциях (критерий U Манна–Уитни;  $p=0,04$ ).

Важно отметить, что всего на момент завершения исследования в группе больных, радикально прооперированных по поводу ЛРР, оставалось в живых 7 пациентов с минимальной длительностью выживания 53,6 мес и максимальной – 106 мес после диагностики рецидива. При этом средняя длительность выживания составила  $71,9 \pm 7,2$  (95 % ДИ 54,3–89,5) мес.

Таким образом, хирургическое и комбинированное лечение локорегионарных рецидивов рака ободочной кишки позволяет облегчить или избавить больных от проявлений заболеваний, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни. В ряде случаев возможно полное излечение больных. Несмотря на все трудности и осложнения, сопутствующие хирургическому лечению ЛРР, попытки повторного оперативного вмешательства полностью оправданы. В пользу этого положения свидетельствует увеличение продолжительности жизни тех пациентов, которым распространённость рецидива позволила выполнить операцию в радикальном объеме. Отдаленные результаты хирургического лечения обосновывают возможность и необходимость активной, а в ряде случаев и агрессивной хирургической тактики, с выполнением расширенных комбинированных вмешательств при рецидивах рака ободочной кишки, независимо от объема предшествующей операции. Следует отметить, что непосредственные и отдаленные результаты оперативных вмешательств, выполняемых по поводу ЛРР рака ободочной кишки, хуже, чем

при лечении первичного рака, что свидетельствует о необходимости тщательного отбора пациентов для повторной операции по поводу локорегионарных рецидивов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева А.В., Моисеенко А.Б., Гуляев А.В. Современные представления о прогностических факторах колоректального рака // Вопросы онкологии. 2011. Т. 57, № 3. С. 279–285.
2. Дворниченко В.В., Афанасьев С.Г., Шелехов А.В., Москвина Н.А. Лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 1 (31). С. 72–77.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2011. 256 с.
4. Abulafi A.M., Williams N.S. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy // Br. J. Surg. 1994. Vol. 81 (1). P. 7–19.
5. Bowne W.B., Lee B., Wong W.D. et al. Operative salvage for loco-regional recurrent colon cancer after curative resection: an analysis of 100 cases // Dis. Colon Rectum. 2005. Vol. 48 (5). P. 897–909.
6. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. 2010. Vol. 127 (12). P. 2893–2917.
7. Hellinger M.D., Santiago C.A. Reoperation for recurrent colorectal cancer // Clin. Colon Rectal Surg. 2006. Vol. 19 (4). P. 228–236.
8. Mirnezami A.H., Sagar P.M., Kavanagh D. et al. Clinical algorithms for the surgical management of locally recurrent rectal cancer // Dis. Colon Rectum. 2010. Vol. 53 (9). P. 1248–1257.
9. O'Connell M.J., Campbell M.E., Goldberg R.M. et al. Survival following recurrence in stage II and III colon cancer: findings from the ACCENT data set // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (14). P. 2336–2341.
10. Prochotsky A., Okolicany R., Sekac J., Skultety J. Diagnosis and management of local and locoregional recurrence of colorectal carcinoma // Bratisl Lek Listy. 2009. Vol. 110 (9). P. 569–573.
11. Sugarbaker P.H. Revised guidelines for second-look surgery in patients with colon and rectal cancer // Clin. Transl. Oncol. 2010. Vol. 12 (9). P. 621–628.
12. Taylor W.E., Donohue J.H., Gunderson L.L. et al. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer // Ann. Surg. Oncol. 2002. Vol. 9 (2). P. 177–185.
13. Vermaas M., Ferenschild F.T., Verhoef C. et al. Total pelvic exenteration for primary locally advanced and locally recurrent rectal cancer // Eur. J. Surg. Oncol. 2007. Vol. 33 (4). P. 452–458.

Поступила 29.11.12

# ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНОГО ОБЪЕМА АДЪЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

К.А. Симонов<sup>1</sup>, Ж.А. Старцева<sup>1</sup>, Е.М. Слонимская<sup>1,2</sup>

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск<sup>1</sup>,  
ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск<sup>2</sup>  
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: simonov\_ka@bk.ru<sup>1</sup>

В исследовании представлены результаты комплексного лечения 103 больных РМЖ стадии T<sub>1-3</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> с использованием нео- и адъювантной химиотерапии по схемам CMF, CAF и/или гормонотерапии, радикальной мастэктомии и адъювантной лучевой терапии. В зависимости от объема послеоперационной лучевой терапии больные были распределены на две группы: в I группе (n=48) проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на зоны регионарного лимфооттока в стандартном режиме СОД 40–44 Гр; во II группе (n=55) дополнительно проводилось облучение области послеоперационного рубца СОД 38–44 изоГр. Сравнительный анализ отдаленных результатов показал значимое снижение числа местных рецидивов, а также повышение показателей пятилетней безрецидивной и общей выживаемости в группе больных РМЖ, получавших адъювантную лучевую терапию на зоны регионарного лимфооттока и область послеоперационного рубца. Для планирования адекватного облучения и минимизации местных лучевых реакций нормальных тканей необходимо учитывать клинико-морфологические факторы прогноза заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, адъювантная лучевая терапия, комплексное лечение.

## LONG-TERM OUTCOMES IN BREAST CANCER PATIENTS AFTER COMPLEX TREATMENT WITH ADJUVANT RADIATION THERAPY

K.A. Simonov<sup>1</sup>, Zh.A. Startseva<sup>1</sup>, E.M. Slonimskaya<sup>1,2</sup>

Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk<sup>1</sup>,  
Siberian State Medical University, Tomsk<sup>2</sup>

12/1 Savinykh Street, 634028-Tomsk, e-mail: simonov\_ka@bk.ru<sup>1</sup>

The study included 103 patients with stage T<sub>1-3</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> breast cancer who received multimodality treatment including neo- and adjuvant chemotherapy according to CMF and CAF schedules, hormonal therapy, radical mastectomy and adjuvant radiation therapy. All patients were divided into two groups depending on the volume of postoperative radiation therapy. Group I patients (n=48) received 40–44 Gy external radiation therapy to the areas of potential regional spread. Group II patients (n=55) additionally received radiation therapy delivered to postoperative scar area at a total dose of 38–44 isoGy. The comparative analysis of long-term results showed a significant decrease in the rate of local recurrences and increase in the 5-year recurrence-free and overall survival rates in the group of breast cancer patients who received adjuvant radiation therapy to the areas of potential regional spread and postoperative scar. In order to plan adequate radiotherapy and to minimize local radiation-induced reactions, it is necessary to consider clinical and morphological prognostic factors.

Key words: breast cancer, adjuvant radiation therapy, complex treatment.

Согласно современным представлениям, в лечении больных операбельным раком молочной железы (РМЖ) преобладает мультимодальный подход, одним из компонентов которого является лучевая терапия. Как метод локального воздействия послеоперационная лучевая терапия, проводимая у пациенток, перенесших радикальную мастэктомию (РМЭ), снижает риск возникновения местного и регионарного рецидива с 32–35 % до 8–9 %. По мнению многих авторов, это может оказывать влияние на продолжительность жизни больных, улучшая показатели не

только безрецидивной, но и общей выживаемости [10, 11, 13–15, 17–19]. Метаанализ, объединивший данные 72 рандомизированных исследований выявил, что предотвращение каждого четырех случаев рецидива опухоли в течение 5-летнего периода наблюдения с момента выполнения РМЭ позволяет избежать смерти 1 пациентки в течение 15 лет [6]. Несмотря на убедительность данных об эффективности адъювантной лучевой терапии (АЛТ), остается ряд нерешенных вопросов. В первую очередь это касается определения категории больных,

нуждающихся в проведении АЛТ, а также выбора объема тканей, подлежащих облучению.

В соответствии с общепринятым подходом адьювантная лучевая терапия после РМЭ показана больным с размером первичного опухолевого очага от 5 см и выше, а также с наличием 4 и более метастатических аксиллярных лимфатических узлов, подтвержденных результатами морфологического исследования [13, 20, 23]. Спорным остается вопрос в отношении целесообразности АЛТ больным при опухолях меньшего размера и наличии 1–3 лимфоузлов, пораженных метастазами ( $N_1$ ). Стандартное назначение АЛТ для этой категории пациенток считается неоправданным ввиду достаточно низкой частоты локорегионарных рецидивов [20, 23, 24]. Вместе с тем многие специалисты подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к лучевой терапии, принимая во внимание наличие неблагоприятных клинико-морфологических факторов, определяющих высокий риск развития локорегионарного рецидива РМЖ [2, 3, 9, 16, 26]. Согласно данным европейских онкологов (EUSOMA), к таким прогностическим параметрам относятся: сохраненная менструальная функция, мультицентричный характер роста опухоли, низкая степень ее дифференцировки, лимфоваскулярная инвазия, распространение за капсулу лимфоузла, наличие опухолевых клеток по краю кожных лоскутов после выполнения РМЭ, количество исследованных лимфоузлов менее 10.

Дискутабельным остается вопрос в определении объема тканей, подлежащих облучению. Известно, что после РМЭ область передней грудной стенки является зоной высокого риска в отношении развития местных рецидивов. Поэтому при наличии таких факторов, как размер первичного очага более 5 см, прорастание опухолью фасции большой грудной мышцы и/или наличие опухолевых клеток по краю кожных лоскутов, передняя грудная стенка должна быть включена в объем облучения [7, 20, 23]. При меньшей распространенности опухолевого процесса необходим индивидуальный подход к выбору объема лучевой терапии, с учетом дополнительных неблагоприятных факторов риска [21, 24, 25].

Для подтверждения целесообразности такого подхода в радиологических центрах США и Европы проводится исследование SUPREMO (Selective Use of Post-Operative Radiotherapy After

Mastectomy), посвященное изучению эффективности облучения области передней грудной стенки у больных РМЖ при наличии первичного опухолевого очага размерами менее 5 см в сочетании с 1–3 метастатическими аксиллярными лимфоузлами, а также у пациенток без регионарного поражения, но с такими неблагоприятными факторами прогноза, как сосудистая инвазия или III степень злокачественности [12].

Еще одним неоднозначным вопросом является определение зон регионарного лимфооттока, на которые должно быть проведено лучевое воздействие. Традиционно, метастатическое поражение 4 и более аксиллярных лимфоузлов ( $N_{2-3}$ ), подтвержденных морфологическим исследованием, является показанием для адьювантной лучевой терапии на все зоны лимфооттока: подмышечную, парастермальную, над- и подключичную области. При меньшей регионарной распространенности опухоли ( $N_1$ ) однозначной точки зрения нет. Согласно данным ряда авторов, при адекватно выполненной аксиллярной лимфодиссекции нет оснований для проведения АЛТ на подмышечную область, вследствие низкого риска развития регионарного рецидива, но при этом высока вероятность возможных осложнений после облучения (отек верхней конечности, нарушение функции плечевого сустава и плечевого сплетения) [4, 5, 7, 8, 21]. С этих же позиций рассматривается вопрос о целесообразности лучевой терапии на парастермальную область при локализации опухоли в наружных квадрантах молочной железы, поскольку нередко наблюдаются осложнения со стороны слизистой оболочки пищевода, органов средостения [1, 4, 8]. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к выбору показаний и объема АЛТ у больных РМЖ.

**Целью исследования** явился сравнительный анализ результатов комплексного лечения больных РМЖ после радикальной мастэктомии с применением различного объема адьювантной лучевой терапии.

#### **Материал и методы**

В исследование включены 103 пациентки с операбельным раком молочной железы  $T_{1-3}$ ,  $N_{0-3}$ ,  $M_0$ , получавшие комбинированное лечение в отделениях общей онкологии и радиологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН. Возраст больных варьировал от 28 до 76 лет, средний составил

53,8 ± 1,8 года. Пациентки получали 2–4 курса неoadьювантной химиотерапии по схемам CMF и FAC. Хирургическое вмешательство проводилось в объеме радикальной мастэктомии; адьювантная химиотерапия – по вышеуказанным схемам, при наличии положительного рецепторного статуса – антиэстрогенная терапия в течение 5 лет. Во всех случаях была проведена послеоперационная дистанционная лучевая терапия, в зависимости от применяемого объема и вида АЛТ больные распределены на 2 группы, репрезентативные по распространенности опухолевого процесса (табл. 1).

- I группа (n=48, исторический контроль), пациенткам проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на зоны регионарного лимфооттока в стандартном режиме фракционирования;

- II группа (n=55), курс лучевой терапии включал в себя, помимо облучения зон лимфооттока, проведение электронной терапии на область послеоперационного рубца на малогабаритном бетатроне 7–10 МэВ.

Лучевая терапия быстрыми электронами проводилась на область послеоперационного рубца, на малогабаритном бетатроне с энергией 7–10 МэВ, при этом 80 % изодоза располагалась на глубине 2–2,5 см от поверхности поля облучения. Размеры полей облучения на послеоперационный рубец (в проекции ложа удаленной опухоли) составляли 6×6–6×18 см<sup>2</sup>. Режим фракционирования дозы быстрых электронов: РОД 3,0 Гр, 5 фракций в нед, СОД 38–44 изоГр.

Проведение ДЛТ на зоны регионарного лимфооттока осуществлялось на аппаратах «Рокус-М», линейном ускорителе «Siemens SL 75» 6 МэВ, в стандартном режиме фракционирования дозы, СОД 40–44 Гр, с прямых полей облучения, раз-

меры составили: 10×8 см – для над-подключичной области, 6×6–6×8 см – для аксиллярной зоны, 5×12–6×12 см – для парастеральной зоны.

Оценка лучевых изменений нормальных тканей проводилась по шкале RTOG/EORTC (1995 г.).

Статистическая оценка результатов проводилась с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Для межгруппового сравнения использовались непараметрические критерии. Показатели выживаемости больных рассчитывались по методу Kaplan–Meier.

#### Результаты и обсуждение

При проведении курса адьювантной лучевой терапии местные лучевые реакции наблюдались у больных обеих групп. Лучевые изменения кожи достоверно чаще развивались при проведении полного объема АЛТ, включавшего облучение как зон регионарного лимфооттока, так и области послеоперационного рубца – в 38,2 %. При отсутствии лучевой терапии на область послеоперационного рубца этот показатель был существенно ниже – 14,6 % (p<0,05). Наиболее часто отмечалось развитие эритемы кожи, которая была отмечена у 6 (12,5 %) больных при проведении лучевой терапии на зоны лимфооттока и у 16 (29 %) пациенток, дополнительно получавших облучение области послеоперационного рубца (p<0,05) (табл. 2).

Проявления влажного эпидермита наблюдались преимущественно в аксиллярной области практически с одинаковой частотой, что неблагоприятным образом сказалось на качестве жизни пациенток и требовало назначения мазевых аппликаций (гель «Тизоль»), а также проведения магнито-лазерной терапии. При лучевом воздействии на парастеральную область местные реакции со стороны слизистой оболочки верхних отделов пищевода

Таблица 1

#### Распределение больных РМЖ по стадиям опухолевого процесса

Стадия РМЖ	I группа (n=48)	II группа (n=55)
T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	2 (4,1 %)	2 (3,6 %)
T <sub>1</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	4 (8,3 %)	4 (7,2 %)
T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	5 (10,4 %)	5 (10,4 %)
T <sub>2</sub> N <sub>2-3</sub> M <sub>0</sub>	29 (60,4 %)	23 (42,0 %)
T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	3 (6,2 %)	4 (7,2 %)
T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	3 (6,2 %)	2 (3,6 %)
T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	4 (8,3 %)	7 (17 %)

наблюдались у 9 (18,7 %) пациенток I группы и у 13 (23,6 %) II группы ( $p>0,05$ ). Вместе с тем стоит отметить, что тяжелых постлучевых осложнений у больных обеих групп выявлено не было.

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что за 5-летний период наблюдения у больных, получивших курс АЛТ не только на зоны регионарного лимфооттока, но и на послеоперационный рубец, местные рецидивы РМЖ выявлялись значительно реже – в 5,7%, чем у пациенток I группы, у которых этот показатель составил 17 % ( $p<0,05$ ) (табл. 3).

Следует отметить, что у больных, которым не проводилось облучение передней грудной стенки, наиболее часто рецидивы РМЖ диагностировались в первые два года после операции. Во II группе отмечено более равномерное распределение количества местных рецидивов за аналогичный период наблюдения. Каких-либо клинических особенностей роста рецидивных опухолей в зависимости от объема лучевого воздействия не отмечено. В обеих группах преимущественно диагностированы единичные опухолевые узловые образования размерами около 1 см в диаметре, локализующиеся в области послеоперационного рубца. Безрецидивная

5-летняя выживаемость у больных с лучевой терапией на область послеоперационного рубца составила  $92,6 \pm 4,2\%$ , тогда как в контрольной группе с облучением зон регионарного лимфооттока она была значимо ниже –  $79,1 \pm 6,6\%$  ( $p<0,05$ ).

Метастатическое поражение внутренних органов развилось у 14 (29 %) больных I группы и у 13 (25 %) – II группы ( $p>0,05$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что по результатам морфологического исследования более чем у половины этих пациенток исходно определялось обширное лимфогенное метастазирование ( $N_{2-3}$ ). Наиболее часто в обеих группах метастазы РМЖ локализовались в костях – в 16 %. Поражение печени было выявлено у 8 (7,2 %), легких – у 5 (4,8 %) больных. Значимых различий при оценке частоты гематогенных метастазов по группам не выявлено. Однако у пациенток, которым не проводилось облучение области послеоперационного рубца, прогрессирование заболевания в первые 2 года наблюдения отмечалось чаще, чем в группе сравнения, – в 20,8 % и 12,6 % соответственно (табл. 4). Пятилетняя безметастатическая выживаемость в обеих группах была практически одинакова –  $74,2 \pm 6,7\%$  у больных без облучения послеоперационного рубца

Таблица 2

**Частота местных лучевых реакций у больных РМЖ в зависимости от объема адьювантной лучевой терапии**

Виды лучевых реакций	I группа (n=48)	II группа (n=55)
Эритема	6 (12,5 %)	16 (29 %)
Влажный эпидермит	4 (8,3 %)	5 (9 %)
Эзофагит	9 (18,7 %)	13 (23,6 %)

Таблица 3

**Частота и сроки появления местных рецидивов у больных РМЖ в зависимости от объема АЛТ**

Сроки наблюдения	I группа (n=48)	II группа (n= 55)
1 год	3 (6,2 %)*	1 (1,8 %)
2 года	3 (6,2 %)*	1 (1,8 %)
3 года	1 (2 %)	1 (1,8 %)
4 года	1 (2 %)	-
5 лет	-	-
Всего	8 (17 %)*	3 (5,4 %)*

Примечание: \* – различия между группами статистически значимы ( $p<0,05$ ).

и  $75,8 \pm 6,9 \%$  – при проведении полного объема АЛТ ( $p > 0,05$ ). Показатели общей 5-летней выживаемости составили  $86,8 \pm 5,5 \%$  и  $90,3 \pm 8,6 \%$  соответственно.

Получив такие значимые различия по частоте рецидивов опухоли в зависимости от объема проведенной лучевой терапии, мы провели анализ этих показателей относительно первичной распространенности опухолевого процесса (табл. 5). Несмотря на проведенный в полном объеме курс адьювантной лучевой терапии, у 3 больных II группы возникли местные рецидивы, их появление ассоциировалось с исходно обширным опухолевым поражением ( $T_2N_2M_0$  и  $T_3N_2M_0$ ). Несколько иная ситуация наблюдалась у пациенток I группы, в 37,5 % наблюдений рецидивы были диагностированы при размере первичного опухолевого очага  $< 5$  см и наличии менее 4 метастатических лимфоузлов. Все это указывает на то, что на возникновение местного рецидива оказывает влияние не только

распространенность опухолевого процесса, но и ряд дополнительных параметров.

В настоящее время в зарубежной литературе представлены данные, в которых, при определении показаний к проведению лучевой терапии, подчеркивается необходимость учета таких прогностически неблагоприятных факторов, как молодой возраст больных (до 35 лет), состояние сохраненной менструальной функции, размер первичной опухоли, II–III степень дифференцировки новообразования, наличие опухолевых клеток по краю кожных лоскутов после выполнения РМЭ, количество лимфатических узлов, пораженных метастазами, прорастание опухоли капсулы лимфоузла, наличие лимфоваскулярной инвазии, отсутствие рецепторов к эстрогену и к прогестерону [10, 21, 22, 24, 26, 27].

Таким образом, проведение адьювантной лучевой терапии на область послеоперационного рубца и зоны регионарного лимфооттока позволяет добиться

Таблица 4

#### Частота и сроки появления отдаленных метастазов у больных РМЖ

Сроки наблюдения	I группа (n=48)	II группа (n= 55)
1 год	6 (12,5 %)	3 (5,4 %)
2 года	4 (8,3 %)	4 (7,2 %)
3 года	1 (2 %)	2 (3,6 %)
4 года	1 (2 %)	1 (1,8 %)
5 лет	2 (4 %)	3 (5,4 %)
Всего	14 (29 %)	13 (25 %)

Таблица 5

#### Количество рецидивов в зависимости от первичной распространенности опухолевого процесса

Стадия опухолевого процесса	Количество рецидивов	
	I группа (n=48)	II группа (n= 55)
$T_1N_1M_0$	-	-
$T_2N_0M_0$	1 (12,5 %)	-
$T_2N_1M_0$	2 (25,0 %)	-
$T_2N_2M_0$	4 (50,0 %)	1 (33,3 %)
$T_3N_0M_0$	-	-
$T_3N_1M_0$	1 (12,5 %)	-
$T_3N_2M_0$	-	2 (66,6 %)
Всего	8 (17, %)	3 (5,4 %)

ся адекватного локорегионарного контроля, а также высоких показателей безрецидивной выживаемости по сравнению с больными, получавшими курс АЛТ на зоны регионарного лимфооттока. Вместе с тем полученные результаты позволяют полагать, что при определении показаний и планировании оптимального объема АЛТ недостаточно опираться только на стандартные критерии, оценивающие лишь распространенность опухолевого процесса. Необходимо принимать во внимание дополнительные значимые клиничко-морфологические факторы, сопряженные с высоким риском развития местного рецидива, что позволит персонализировать подходы к назначению адьювантной лучевой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Геворкян В.С. Современные возможности внутритканевой лучевой терапии в комбинированном и комплексном лечении рака молочной железы центральной и медиальной локализации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 23 с.
2. Жогина Ж.А., Мусабаева Л.И., Слонимская Е.М. Показания к выбору объема адьювантной лучевой терапии при радикальной мастэктомии у больных раком молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2005. № 3 (15). С. 3–10.
3. Жогина Ж.А., Слонимская Е.М., Мусабаева Л.И. Влияние клиничко-морфологических факторов на течение и прогноз ранних форм рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2003. № 3 (7). С. 7–10.
4. Пасов В.В. Патогенетические механизмы развития местных лучевых повреждений у больных раком молочной железы (обзор) // Мед. радиология и рад. безопасность. 2002. Т. 47, № 1. С. 61–67.
5. Ceilley E., Jagsi R., Goldberg S. et al. Radiotherapy for invasive breast cancer in North America and Europe: results of a survey // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. Vol. 61. (2). P. 365–367.
6. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials // Lancet. 2005. Vol. 366. P. 2087–2106.
7. Gebski V., Lagleva M., Keech A. et al. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: A clinical perspective // J. Natl. Cancer Inst. 2006. Vol. 98. P. 26–38.
8. Giordano S.H., Kuo Y.F., Freeman J.L. et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer // J. Natl. Cancer Inst. 2005. Vol. 97. P. 419–424.
9. Gnant M., Harbeck N., Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion // Breast Care (Basel). 2011. Vol. 6 (2). P.136–141.
10. Huang E.H., Tucker S., Strom E.A. et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. P. 4639–4647.
11. Jagsi R., Raad R.A., Goldberg S. et al. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. Vol. 62. P. 1035–1039.
12. Kunkler I.H., Canney P., van Tienhoven G., Russell N.S. Elucidating the role of chest wall irradiation in «intermediate-risk» breast cancer: The MRC/EORTC SUPREMO trial // Clin. Oncol. (R Coll. Radiol.) 2008. Vol. 20. P. 31–34.
13. Livi L., Meattini I., Di Cataldo V. Postmastectomy radiotherapy in breast cancer adjuvant treatment // Minerva Chir. 2010. Vol. 65 (5). P. 527–536.
14. Nagao T., Kinoshita T., Tamura N. et al. Locoregional recurrence risk factors in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes and the impact of postmastectomy radiotherapy // Int. J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 18 (1). P. 54–61.
15. Nielsen H.M., Overgaard M., Grau C. et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24 (15). P. 2268–2275.
16. Olivetto I.A., Truong P.T., Chua B. Postmastectomy radiation therapy: who needs it? // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22 (21). P. 4237–4239.
17. Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J. et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. P. 949–955.
18. Overgaard M., Jensen J., Overgaard J. et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial // Lancet. 1999. Vol. 353. P. 1641–1648.
19. Overgaard M., Nielsen H.M., Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials // Radiother. Oncol. 2007. Vol. 82. P. 247–253.
20. Recht A., Edge S., Solin L. et al. Postmastectomy radiotherapy guidelines of the American Society of Clinical Oncology // J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19. P. 1539–1569.
21. Russell N., Kunkler I., Canney P. Postmastectomy Radiotherapy: Will the Selective Use of Postmastectomy Radiotherapy Study End the Debate? // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (6). P. 996–1001.
22. Sharma R., Bedrosian I., Lucci A. et al. Present-day locoregional control in patients with T1 or T2 breast cancer with 0 and 1 to 3 positive lymph nodes after mastectomy without radiotherapy // Ann. Surg. Oncol. 2010. Vol. 17. P. 2899–2908.
23. Taylor M.E., Haffty B.G., Rabinovitch R. et al. ACR appropriateness criteria on postmastectomy radiotherapy expert panel on radiation oncology-breast // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. Vol. 73 (4). P. 997–1002.
24. Truong P.T., Olivetto I.A., Kader H.A. et al. Selecting breast cancer patients with T1–T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. Vol. 61. P. 1337–1347.
25. Truong P.T., Woodward W.A., Thames H.D. et al. The ratio of positive to excised nodes identifies high-risk subsets and reduces inter-institutional differences in locoregional recurrence risk estimates in breast cancer patients with 1–3 positive nodes: an analysis of prospective data from British Columbia and the M. D. Anderson Cancer Center // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. Vol. 68. P. 59–65.
26. Wu S.G., He Z.Y., Li F.Y. et al. The clinical value of adjuvant radiotherapy in patients with early stage breast cancer with 1 to 3 positive lymph nodes after mastectomy // Chin. J. Cancer. 2010. Vol. 29. P. 668–676.
27. Yang P.S., Chen C.M., Liu M.C. et al. Radiotherapy can decrease locoregional recurrence and increase survival in mastectomy patients with T1 to T2 breast cancer and one to three positive nodes with negative estrogen receptor and positive lymphovascular invasion status // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 77. P. 516–522.

Поступила 14.02.13

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНИ

**В.А. Панкратов, В.Г. Андреев, Ю.С. Мардынский, В.А. Рожнов,  
О.К. Курпешев, Э.Д. Акки**

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск  
249036, г. Обнинск, Калужская обл., ул. Королева, 4,  
e-mail: andreev@mrrc.obninsk.ru*

Проведен сравнительный анализ результатов консервативного и комбинированного лечения 400 больных (основная группа) раком гортани  $T_{3-4}N_{0-3}M_0$  стадии, которым применялась одновременная химиолучевая терапия в сочетании с различными физическими радиомодификаторами и 920 пациентов (контрольная группа), пролеченных по аналогичным методикам, но без применения системной полихимиотерапии. Получено значимое повышение 5-летней безрецидивной и общей выживаемости в основной группе как при консервативном – 71 % и 86 %, в контрольной группе – 37 % ( $p < 0,001$ ) и 64,8 % ( $p < 0,001$ ), так и при комбинированном лечении – 80 % и 83 %, в контрольной группе – 47,4 % ( $p < 0,001$ ) и 52 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. Сохранен функционирующий орган у 71,2 % больных местнораспространенным раком гортани при консервативном лечении по сравнению с 37,0 % в контроле, органосохраняющие хирургические вмешательства удалось провести у 30,5 % и 23,0 % пациентов соответственно. Всего гортань сохранена у 50 % больных основной группы, в контрольной – у 31,6 %.

Ключевые слова: рак гортани, лучевая терапия, полихимиотерапия, физические радиомодификаторы, комбинированное лечение.

### CURRENT APPROACHES TO CONSERVATIVE AND COMBINED TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED LARYNGEAL CANCER

V.A. Pankratov, V.G. Andreev, Yu.S. Mardynsky, V.A. Rozhnov, O.K. Kurpeshev, E.D. Akki  
*Medical Radiological Research Center, Obninsk  
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, e-mail: andreev@mrrc.obninsk.ru*

The comparative analysis of results of conservative and combined treatment was carried out. The study group consisted of 400 patients with stage  $T_{3-4}N_{0-3}M_0$  laryngeal cancer who received concurrent chemotherapy and radiation therapy in combination with various physical radiomodifiers. The control group comprised 920 patients treated with the same technique but without systemic polychemotherapy. The 5-year relapse-free and overall survival rates were significantly higher in the study group than in the control group (conservative treatment: 71 % and 86 % versus 37 % and 64.8 %, respectively,  $p < 0,001$  and combined treatment: 80 % and 83 % versus 47.4 % and 52 %, respectively ( $p < 0,001$ ). The functional organ was preserved in 71.2 % of locally advanced laryngeal cancer patients treated conservatively compared to 37.0 % of the control group patients. Organ-preserving surgeries were performed in 30.5% and 23%, respectively. The total number of patients with the larynx preservation was 50 % of the study group and 31.6 % of the control group.

Key words: laryngeal cancer, radiation therapy, polychemotherapy, physical radiomodifiers, combined treatment.

Рак гортани (РГ) составляет 4–6 % в общей структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями. Среди опухолей верхних дыхательных путей РГ встречается наиболее часто – 65–70 %, в последние годы отмечается тенденция к росту числа больных с этой патологией. В России в 2000 г. было выявлено 7346 новых случаев заболевания раком гортани, из них I–II стадия установлена в 32 % наблюдений, III

стадия – в 50,6 %, IV стадия – в 15 % [3, 5, 6]. За последние 10 лет заболеваемость раком гортани на 100 тыс. населения в России увеличилась на 20 % [8]. Показатель летальности на 1-м году от момента установления диагноза при поражении гортани составляет 32,7 % [7]. Учитывая, что основная масса больных раком гортани находится в возрастном интервале 50–65 лет, потеря столь большого числа трудоспособных граждан

становится ощутимой социально-экономической проблемой.

Проблема лечения местнораспространенного рака гортани далека от разрешения. Результаты терапии РГ не удовлетворяют современным требованиям. Надежды на улучшение результатов лечения больных с местнораспространенным раком гортани связывают с разработкой комплексных методов, предусматривающих на первом этапе лучевую терапию в сочетании с полихимиотерапией (ПХТ) и избирательным усилением эффекта на первичном очаге за счет физических и химических средств радиомодификации, с целью достижения регрессии опухоли, достаточной для выполнения хирургического вмешательства, прежде всего органосохраняющей операции, или самостоятельного консервативного лечения [1, 2, 4, 9].

**Целью исследования** является повышение эффективности лечения больных местнораспространенным раком гортани III–IV стадии путем применения одновременно с лучевой терапией системной ПХТ и физических средств радиомодификации.

#### **Материал и методы**

В период с 1995 по 2005 г. в отделении лучевого и хирургического лечения заболеваний верхних дыхательных путей ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России проведено исследование, основанное на результатах лечения 400 больных раком гортани  $T_{3-4}N_{0-3}M_0$  стадии, которым одновременно с лучевой терапией применяли ПХТ в сочетании с различными физическими радиомодификаторами. Для проведения сравнительного анализа и определения эффективности одновременной химиолучевой терапии проанализированы результаты лечения группы больных исторического контроля (n=920), пролеченных по аналогичным методикам с применением тех же радиомодификаторов и режимов фракционирования, но без включения в схему лечения полихимиотерапии.

Гистологическая верификация опухолей гортани получена у всех больных. В основной группе у 279 (69,7 %) наблюдался плоскоклеточный ороговевающий рак, у 112 (28,0 %) – плоскоклеточный неороговевающий рак, другие формы рака – 2,3 %. В контрольной группе плоскоклеточный ороговевающий рак выявлен у 775 (84,2 %) больных, у 134 (14,5 %) – плоскоклеточный неороговевающий рак, другие формы рака – 1,2 %.

Согласно Международной классификации опухолей по системе TNM (1998) в основной группе распространенность опухоли как  $T_3$  определена у 260 (65,0 %) пациентов,  $T_4$  – у 140 (35,0 %). При этом у 38 (16,6 %) больных с  $T_3$  и у 97 (69,3 %) с  $T_4$  были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи. В контрольной группе у 685 (74,5 %) пациентов распространенность опухоли соответствовала  $T_3$ , у 235 (25,5 %) –  $T_4$ , при этом у 103 (15,0 %) больных с  $T_3$  и у 170 (72,3 %) с  $T_4$  имелись метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи.

Всем больным лечение начинали с проведения лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 30–40 Гр (ВДФ 65 ед.). При наличии метастазов, последние, независимо от степени распространения первичной опухоли, включались в зону облучения. На этих дозах, после двухнедельного перерыва, осуществлялась оценка непосредственной эффективности проведенной терапии. При полной регрессии новообразования или уменьшении объема более чем на 50 % опухоль расценивалась как радиочувствительная, и лучевая терапия продолжалась до полной терапевтической дозы 50–60 Гр в зависимости от примененной методики облучения. При сокращении объема опухоли менее чем на 50 % опухоль признавалась радиорезистентной, в связи с чем лучевая терапия не продолжалась, и больных оперировали.

Больные основной когорты разделены на четыре группы в зависимости от примененного радиомодификатора:

1-я группа – лучевая терапия в сочетании с ПХТ (n=96);

2-я группа – лучевая терапия в сочетании с низкоинтенсивным инфракрасным лазерным излучением (НИЛИ) + ПХТ (n=109). Лазерное воздействие осуществляли наружно, чрескожно в проекции опухоли ежедневно перед каждой первой фракцией облучения, в течение 10 мин;

3-я группа – лучевая терапия в сочетании с омагничиванием опухоли постоянным магнитным полем (ПМП) + ПХТ (n=136). Непосредственно перед каждой первой фракцией облучения осуществляли наружное омагничивание опухоли и зон регионарного метастазирования в течение 30 мин;

4-я группа – лучевая терапия в сочетании с локальной УВЧ гипертермией + ПХТ (n=59). Локальная гипертермия проводилась с нагревом

опухоли до температуры 41–42°C в течение 40–60 мин, 2 раза в нед непосредственно перед второй фракцией лучевой терапии, проведенной в эти дни по схеме 1 + 3 Гр в основной группе и 1 + 4 Гр – в контрольной группе. Всего нагрев опухоли осуществляли в течение 4 сеансов на 1-м этапе и 2 сеансов в случае продолжения лучевой терапии на 2-м этапе лечения.

Сравнительный анализ 1-й группы, где в качестве радиомодификатора применялась системная ПХТ, проведен с контрольной группой больных, где проводилась лучевая терапия в аналогичных режимах фракционирования дозы, но без включения в схему лечения каких-либо модификаторов (n=572). Во 2-й контрольной группе (n=71) в качестве радиомодификатора применено низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение. В 3-й группе (n=196) – постоянное магнитное поле. В 4-й группе (n=81) – локальная УВЧ гипертермия. Больным основной группы, одновременно с началом лучевой терапии, проводился 8-дневный цикл ПХТ с включением: винкристина 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день; цисплатина 20 мг/м<sup>2</sup> – во 2, 3, 4-й дни; блеомицетина 10 мг/м<sup>2</sup> – в 5-й, 6-й дни; циклофосфана 200 мг/м<sup>2</sup> – в 7-й, 8-й дни.

### Результаты и обсуждение

#### Результаты консервативного лечения больных раком гортани

После 2-недельного перерыва 220 (55,0 %) из 400 пациентов основной группы продолжили химиолучевое лечение до полной терапевтической дозы, из них 160 (40,0 %) больным с полной или выраженной регрессией опухоли и 60 (15,0 %) пациентам, отказавшимся от операции. Остальным 180 (45,0 %) пациентам, у которых регрессия опухоли считалась невыраженной, проведено хи-

рургическое лечение. Из 920 больных контрольной группы на 2-м этапе лечения продолжили лучевое лечение 597 (65,0 %) пациентам. Из них с выраженной регрессией опухоли – 525 (57,0 %) больных и 72 (8,0 %) пациента с отказом от предложенного хирургического вмешательства. Остальным 323 (35,0 %) пациентам, у которых регрессия опухоли считалась невыраженной, проведено хирургическое лечение.

Сравнительный анализ результатов консервативного лечения (самостоятельное химиолучевое лечение в полной терапевтической дозе СОД 50–60 Гр) проведен у 160 больных основной группы и у 525 пациентов контрольной группы (табл. 1). Высокие результаты как 5-летней безрецидивной – 76,6 ± 5,3 % (49 больных из 64), так и общей выживаемости – 92,2 ± 3,4 % (59 из 64 пациентов) были во второй группе, где в качестве радиомодификатора было применено лазерное воздействие на опухоль. Безрецидивная и общая выживаемость всей основной группы, где с целью радиосенсибилизации опухоли применялась одновременно с лучевой терапией системная ПХТ на фоне физических радиомодификаторов, была значительно выше, чем в контрольной группе, составив 71,3 ± 3,6 % (114 из 160 больных), общая выживаемость – 86,3 ± 2,7 % (138 из 160 пациентов). В контрольной группе данные показатели были следующими: безрецидивная выживаемость 37,0 ± 2,1 % (p<0,001), общая – 64,8 ± 2,1 % (p<0,001).

#### Результаты комбинированного лечения больных раком гортани

Сравнительный анализ результатов предоперационного химиолучевого лечения в сочетании с различными физическими радиомодификаторами проведен у 180 больных основной группы и у 323

Таблица 1

### Сравнительные результаты 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных раком гортани, пролеченных консервативным методом с применением различных модификаторов

Группы больных	Основная группа			Контрольная группа		
	n	Безрецидивная	Общая	n	Безрецидивная	Общая
1. ПХТ	31	71,0 ± 8,2 %	77,4 ± 7,5 %	392	35,3 ± 2,4 %	48,5 ± 2,5 %
2. НИЛИ	64	76,6 ± 5,3 %	92,2 ± 3,4 %	49	55,1 ± 7,1 %	61,2 ± 7,0 %
3. ПМП	40	67,5 ± 7,4 %	82,5 ± 6,0 %	29	27,2 ± 8,3 %	34,1 ± 8,9 %
4. УВЧ	25	63,9 ± 9,6 %	88,0 ± 6,5 %	55	44,8 ± 7,2 %	63,5 ± 6,8 %
Всего	160	71,3 ± 3,6 %	86,3 ± 2,7 %	525	37,0 ± 2,1 %	64,8 ± 2,1 %

**Сравнительные результаты 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных раком гортани, леченных предоперационным химиолучевым методом с применением различных модификаторов**

Группы больных	Основная группа			Контрольная группа		
	n	Безрецидивная	Общая	n	Безрецидивная	Общая
1. ПХТ	44	72,7 ± 6,7 %	81,8 ± 5,8 %	131	53,4 ± 4,4 %	61,8 ± 4,2 %
2. НИЛИ	36	91,7 ± 4,6 %	97,2 ± 2,7 %	22	59,1 ± 10,5 %	63,6 ± 10,3 %
3. ПМП	72	75,0 ± 5,1 %	76,4 ± 5,0 %	155	36,2 ± 4,0 %	40,4 ± 4,1 %
4. УВЧ	28	85,7 ± 6,6 %	89,3 ± 5,8 %	15	53,3 ± 12,9 %	66,7 ± 12,2 %
Всего	180	80,0 ± 3,0 %	82,8 ± 2,8 %	323	47,4 ± 2,8 %	51,7 ± 2,8 %

пациентов контрольной группы. Выявлено, что показатели безрецидивной – 91,7 ± 4,6 % (33 больных из 36) и общей выживаемости – 97,2 ± 2,7 % (35 из 36 пациентов) были выше во второй группе, где в качестве радиомодификатора было применено лазерное воздействие на опухоль (табл. 2). Высокие результаты безрецидивной и общей выживаемости получены также в 4-й группе больных, где была применена в качестве физического радиомодификатора локальная гипертермия – 85,7 ± 6,6 % и 89,3 ± 5,8 % соответственно.

Безрецидивная и общая выживаемость во всей основной группе, где с целью радиосенсибилизации опухоли применялась одновременно с лучевой терапией системная ПХТ на фоне физических радиомодификаторов, была значительно выше, чем в контрольной группе, – 80,0 ± 3,0 % и 47,4 ± 2,8 % (p<0,001), общая выживаемость – 82,8 ± 2,8 % и 51,7 ± 2,8 % (p<0,001) соответственно.

Использование химиолучевого лечения с предоперационной целью в суммарной дозе 30–40 Гр, примененного у 180 больных радиорезистентным раком гортани, позволило произвести органосохранные хирургические вмешательства различного объема у 55 (30,5 ± 3,4 %) пациентов, в т.ч. с распространенностью процесса T<sub>3</sub> – у 53 (45,3 ± 4,6 %) больных из 117, с T<sub>4</sub> – у 2 (3,2 %) пациентов из 63. Послеоперационный период у большинства больных, получивших предоперационное химиолучевое лечение, протекал гладко. Первичное заживление произошло у 156 (86,7 %) больных.

В контрольной группе комбинированное лечение по поводу остаточной опухоли на дозе 30–40 Гр применено у 323 больных, при этом органосохранные хирургические вмешательства различного объема осуществлены у 64 (19,8 ± 2,2 %)

пациентов (p<0,01). При T<sub>3</sub> органосберегающее комбинированное лечение проведено у 63 (32,3 ± 3,3 %) больных из 195 (p<0,05), при T<sub>4</sub> – у 1 (0,7 %) больного. Первичное заживление наблюдалось в 272 (84,2 %) случаях.

Таким образом, применение системной ПХТ одновременно с лучевой терапией и различными радиомодификаторами позволяет значительно повысить 5-летние результаты лечения больных раком гортани, в том числе при РГ III стадии – до 92 %, при IV – до 67 %, в контроле – 67 % и 40 % соответственно (p<0,001), при этом эффективность консервативного лечения увеличивается с 65 % до 86 %, а комбинированного лечения, в связи с выявлением радиорезистентности опухоли, – с 51 % до 83 % (p<0,001). Предложенная стратегия позволила сохранить функционирующий орган у 71,2 % больных местнораспространенным раком гортани при консервативном лечении по сравнению с 37,0 % в контроле и провести органосохранные хирургические вмешательства у 30,5 % и 23,0 % больных соответственно. Всего гортань сохранена у 50 % больных по сравнению с 31,6 % в контроле.

#### **Выводы**

Лечение больных местнораспространенным раком гортани целесообразно начинать с проведения лучевой терапии с одновременной ПХТ на фоне применения различных средств радиомодификации, что позволяет, с одной стороны, определить радиочувствительность или радиорезистентность опухоли, с другой – повысить эффективность как консервативного, так и комбинированного лечения.

Самостоятельная химиолучевая терапия данной категории больных показана при определении радиочувствительности опухоли на дозе 30–40 Гр.

Клинические данные, подтверждающие радиорезистентность новообразования, являются основанием для комбинированного лечения.

Применение самостоятельной лучевой терапии в сочетании с физическими средствами радиомодификации и одновременной ПХТ при радиочувствительных опухолях является альтернативой хирургическому лечению и способствует сохранению функционирующего органа у значительного числа больных местнораспространенным раком гортани.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Константинова М.М. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 1. С. 25–30.
2. Мардынский Ю.С., Андреев В.Г., Лопатин В.Ф. Термолучевая терапия рака гортани // Вопросы онкологии. 2000. Т. 46, № 6. С. 708–712.
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000. С. 324–332.
4. Раджапова М.У., Андреев В.Г., Гулидов И.А., Панкратов В.А. Нетрадиционное фракционирование дозы предоперационного облучения с локальной магнитотерапией при комбинированном лечении рака гортани // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 4 (34). С. 23–26.
5. Решетов И.В. Реабилитация онкологических больных // Избранные лекции по клинической онкологии. М.: Медицина, 2002. С. 238–254.
6. Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л. Возможности эндоскопической диагностики предопухолевых заболеваний и рака гортани в современной онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 3 (23). С. 5–9.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации в 2004 г. М.: Медицина, 2005.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации в 2006 г. М.: Медицина, 2007.
9. Чойнзонов Е.Л., Чижевская С.Ю., Мусабаяева Л.И. и др. Результаты комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 1 (49). С. 5–9.

Поступила 9.11.12

## ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ А ТИПЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**М.В. Завьялова<sup>1,2</sup>, Н.С. Телегина<sup>2</sup>, С.В. Вторушин<sup>1,2</sup>, В.М. Перельмутер<sup>1,2</sup>,  
Е.М. Слонимская<sup>1,2</sup>, Е.В. Денисов<sup>1</sup>, Н.В.Чердынцева<sup>1,2</sup>, С.В. Паталяк<sup>1</sup>,  
Н.А. Скрябин<sup>3</sup>, К.Ю. Христенко<sup>2</sup>**

*ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск<sup>1</sup>*

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>2</sup>*

*ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН, г. Томск<sup>3</sup>*

*634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: zavyalovamv@mail.ru<sup>1</sup>*

Выполненное исследование позволило выявить значительную неоднородность группы люминального А типа рака молочной железы, проявляющуюся различиями взаимосвязи частоты лимфогенного метастазирования с морфологическими и молекулярно-биологическими параметрами первичного опухолевого узла. Частота возникновения регионарных метастазов оказалась связанной с наличием микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте инвазивного протокового рака и с его фенотипическим разнообразием только у больных, находящихся в менопаузе. Это может свидетельствовать о различиях в патогенезе опухолевого процесса у больных с разным состоянием менструальной функции даже в пределах одной молекулярно-генетической группы опухолей. Важно подчеркнуть, что различные варианты клинического поведения люминального рака типа А сопряжены с морфологическими параметрами опухоли, что делает легкодоступным получение дополнительной информации при гистологическом исследовании биопсийного материала для прогнозирования течения этой формы рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, люминальный тип А, лимфогенное метастазирование.

### LYMPHOGENIC METASTASIS IN LUMINAL-TYPE A BREAST CANCER

M.V. Zavjalova<sup>1,2</sup>, N.S. Telegina<sup>2</sup>, S.V. Vtorushin<sup>1,2</sup>, V.M. Perelmuter<sup>1,2</sup>, E.M. Slonimskaya<sup>1,2</sup>, E.V. Denisov<sup>1</sup>, N.V.Cherdyntseva<sup>1,2</sup>,  
S.V. Patalyak<sup>1</sup>, N.A. Skryabin<sup>3</sup>, K.Yu. Khristenko<sup>2</sup>

*Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk<sup>1</sup>,*

*Siberian State Medical University, Tomsk<sup>2</sup>*

*Research Institute of Medical Genetics, SB RAMS<sup>3</sup>*

*5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, e-mail: zavyalovamv@mail.ru<sup>1</sup>*

The present study has found significant heterogeneity of luminal A breast cancer group, which is manifested by differences in relationship between the frequency of lymphogenic metastasis and morphologic and molecular-biological parameters of the primary tumor. The frequency of regional metastases has appeared to relate to the presence of microalveolar structures in infiltrating component of invasive ductal breast cancer and to its phenotypic variety only in menopausal patients. It can be evidence of differences in tumor pathogenesis in patients with different state of menstrual function even within one molecular-genetic tumor group. It is important to emphasize that the different variants of clinical behavior of luminal A breast cancer are associated with morphological parameters of the tumor, allowing one to easily obtain the additional information during histological examination of bioptic material for predicting clinical course of luminal-type A breast cancer.

Key words: breast cancer, luminal A breast cancer, lymphogenic metastasis.

Рак молочной железы занимает лидирующие позиции по показателям заболеваемости женского населения онкологической патологией [1, 4]. В настоящее время актуальным является поиск новых подходов к прогнозированию течения этого заболевания. Большое внимание уделяется возможности индивидуализации прогноза. С этой точки зрения наиболее эффективным считается модифицированная молекулярно-генетическая

классификация рака молочной железы (РМЖ), предложенная С.М. Пероу в 2000 г. и основанная на кластерном анализе группы из 465 генов [6, 7]. Согласно данной классификации наиболее обширной и благоприятной в прогностическом аспекте считается группа РМЖ люминального А типа [2, 5]. Однако и в этой группе встречаются случаи с лимфогенным и отдаленным метастазированием, что может быть обусловлено гетерогенностью

группы РМЖ люминального А типа. Этот феномен требует углубленного изучения.

**Целью исследования** явилось изучение особенностей лимфогенного метастазирования при люминальном А типе рака молочной железы с выявлением дополнительных параметров, характеризующих первичный опухолевый узел и, возможно, ассоциированных с риском лимфогенной диссеминации процесса.

#### **Материал и методы**

Морфологической оценке подвергался операционный материал от 101 больной с люминальным А типом рака молочной железы стадии T<sub>1-3</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>, получавших лечение в отделении общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН в период с 2000 по 2007 г. Предоперационной терапии пациенткам не проводилось. Объем операции соответствовал радикальной резекции или радикальной мастэктомии. Макроскопически изучались ткань первичной опухоли, ткань молочной железы вне новообразования (для определения возможного скрытого мультицентрического роста) и все удаленные лимфатические узлы.

Материал фиксировался в 10 % растворе нейтрального формалина. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Гистологический тип рака устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ (2003). Степень злокачественности оценивалась по модифицированной схеме P. Scarff, H. Bloom и W. Richardson. При этом учитывали количество тубулярных и протоковых структур, число митозов и клеточный полиморфизм.

Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной методике. Применялись антитела фирмы «Dako» к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышинные), к рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышинные), к онкопротеину c-erbB-2 (поликлональные, рабочее разведение 1:500, кроличьи), к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышинные), фирмы «Novocastra» к p53 (клон CM1, рабочее разведение 1:150), к bcl2 (клон bcl2/100/D5, рабочее разведение 1:80), к E-кадхерину (клон 36B5, рабочее разведение 1:30), к TGFβ (клон TGFβ17, рабочее разведение 1:50), к TGFβR1 (клон 8A11, рабочее разведение 1:50), фирмы «Diagnostic Biosistem» к α-катенину (поликлональные, рабочее разведение 1:50). Экспрессия

рецепторов к половым гормонам оценивалась по 3-балльной шкале (слабая, средняя и выраженная степени). Для оценки выраженности экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону определялся процент клеток, имеющих рецепторы, и «показатель экспрессии». При оценке экспрессии рецепторов к онкопротеину c-erbB-2 учитывали мембранное окрашивание изучаемого маркера. HER2/neu-позитивными считали случаи с интенсивной (+++) мембранной экспрессией.

Экспрессия Ki67, p53, bcl2, E-кадхерина, α-катенина, TGFβ, к TGFβR оценивалась по процентному содержанию позитивно окрашенных клеток на 1000 клеток в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа (×400).

К люминальному типу А относили опухоли с позитивной экспрессией рецепторов к эстрогенам и прогестерону, негативной экспрессией HER2/neu и низкой пролиферативной активностью (с экспрессией Ki67 менее 13 %). В препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, в случаях уницентрического одностороннего инвазивного протокового РМЖ оценивалось строение инфильтративного компонента. В нем выделялись микроальвеолярные, трабекулярные, тубулярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток. В каждом случае подсчитывалось число разных типов структур в инфильтративном компоненте.

В ткани лимфоузлов оценивалось метастатическое поражение, определялась степень замещения ткани лимфоузла метастазом. Выделялось 4 степени замещения: до 10 %, 10–50 %, 50–75 % и тотальное замещение (более 75 %).

Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Применялся дисперсионный анализ и критерий χ<sup>2</sup>. Обсуждаются результаты с достоверностью различий при p<0,05 и с тенденцией различий при p<0,1.

#### **Результаты и обсуждение**

Средний возраст больных – 55,9 ± 10,5 года. Большинство (66 %) больных находилось в менопаузе (средний возраст – 60,8 ± 6,9 года), у 34 % пациенток менструальная функция была сохранена (средний возраст 43,4±3,7 года). Поскольку полученные нами ранее результаты указывают на существенное значение для закономерностей лимфогенного метастазирования состояния менструальной функции пациенток [4, 8], мы и в настоящем

исследовании учитывали данный параметр. Оказалось, что лимфогенные метастазы выявлялись у 34 % больных с сохраненной менструальной функцией и у 44 % пациенток в менопаузе. Случаи с  $N_1$ ,  $N_2$ ,  $N_3$  встречались приблизительно с одинаковой частотой как у больных с сохраненной менструальной функцией, так и в менопаузе. Среднее число вовлеченных в метастатический процесс лимфоузлов также не различалось в исследованных группах (сохраненная менструальная функция –  $4,5 \pm 5,5$ ; менопауза –  $3,8 \pm 3,1$  лимфоузла соответственно). Все случаи с минимальным (до 10 %) замещением метастазами ткани лимфоузлов наблюдались в группе больных в менопаузе. У пациенток с сохраненной менструальной функцией, напротив, чаще (в 80 %) присутствовало субтотальное замещение ( $p=0,04$ ).

Достоверной связи между вероятностью лимфогенного метастазирования и такими общепризнанными морфологическими параметрами, как размер первичной опухоли и степень злокачественности, не прослеживалось ни в группе больных с сохраненной менструальной функцией, ни в менопаузе. Интересными и неожиданными оказались результаты сопоставления частоты лимфогенного метастазирования с выраженностью экспрессии рецепторов к половым гормонам. Оказалось, что как в группе больных с сохраненной менструальной функцией, так и у пациенток в менопаузе в случаях с наличием метастатического поражения лимфатических узлов регистрировался более высокий уровень экспрессии рецепторов к эстрогенам, по сравнению со случаями, когда лимфогенного метастазирования не было: менструальная функция сохранена –  $89,4 \pm 21,1$  % и  $59,2 \pm 23,8$  % ( $F=8,2$ ;  $p=0,008$ ), менопауза –  $79,1 \pm 23,0$  % и  $64,5 \pm 23,5$  % ( $F=3,8$ ;  $p=0,05$ ) соответственно.

Изучение особенностей лимфогенного метастазирования в группах больных с разнообразным строением инфильтративного компонента показало, что лишь у пациенток, находящихся в менопаузе, имеется достоверная связь частоты метастатического поражения ткани лимфатических узлов с количеством разных типов структур в инфильтративном компоненте первичной опухоли. Наиболее часто лимфогенные метастазы встречались в случаях со значительным морфологическим разнообразием опухолевого узла, когда в инфильтративном компоненте присутствовали сразу все (5 типов – 63 %)

или почти все (4 типа – 67 %) структуры. У больных с мономорфными опухолями, состоящими из какого-то одного типа структур, метастазов не было ( $\chi^2=13,3$ ;  $p=0,009$ ). В группе пациенток с сохраненной менструальной функцией подобного рода закономерности не выявлялось.

Также только у больных, находящихся в менопаузе, обнаружена связь частоты лимфогенного метастазирования с наличием микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте первичной опухоли. Так, в случаях с наличием подобных структур лимфогенные метастазы наблюдались в 61 %, при отсутствии таковых – в 13 % наблюдений ( $\chi^2=8,8$ ;  $p=0,002$ ). Подобного же рода закономерность прослеживалась и в отношении трабекулярных структур инфильтративного компонента (50 % и 0 %;  $\chi^2=4,4$ ;  $p=0,03$ ).

Дополнительный анализ результатов показал, что частота лимфогенного метастазирования у больных в менопаузе связана не столько с количеством разных типов структур инфильтративного компонента, сколько с наличием среди них микроальвеолярных структур, вероятность обнаружения которых возрастала с увеличением морфологической гетерогенности опухоли (таблица).

Только в группе больных, находящихся в менопаузе, лимфогенные метастазы выявлялись чаще при умеренном (67 %) или выраженном (75 %) гиалинозе стромы опухоли, в сравнении со случаями, когда гиалиноз отсутствовал или был очень слабо выражен (31 %) ( $\chi^2=6,3$ ;  $p=0,04$ ). Также только в группе больных в менопаузе отмечалась связь частоты лимфогенного метастазирования с выраженностью экспрессии  $\alpha$ -катенина клетками первичной опухоли. При метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов отмечался более высокий уровень экспрессии указанного маркера, по сравнению с пациентками, у которых лимфогенные метастазы отсутствовали, –  $84,3 \pm 13,2$  % и  $39,2 \pm 24,2$  % ( $F=5,6$ ;  $p=0,07$ ).

Проведенное исследование не выявило каких-либо существенных связей между экспрессией опухолевыми клетками p53, bcl-2, E-кадгерина, TGF $\beta$ , TGF $\beta$ R с частотой и особенностями лимфогенного метастазирования у пациенток с РМЖ люминального типа А.

#### **Заключение**

Выполненное исследование позволило выявить значительную неоднородность группы

**Частота лимфогенного метастазирования у больных с наличием и отсутствием микроальвеолярных структур в опухоли с учетом состояния менструальной функции и количества разных типов структур в инфильтративном компоненте**

Количество типов структур в инфильтративном компоненте	Количество больных с лимфогенными метастазами			
	Менструальная функция сохранена		Менопауза	
	Микроальвеолярные	Прочие	Микроальвеолярные	Прочие
1	1/1 (100 %)	0/3 (0 %)	-	-
2	1/7 (14,2 %)	2/9 (22,2 %)	4/8 (50 %)	1/17 (5,9 %)
3	3/8 (37,5 %)	1/6 (16,7 %)	15/26 (58 %)	1/10 (10 %)
4	7/16 (43,7 %)	-	13/22 (59 %)	0/2 (0 %)
5	2/3 (66,7 %)	-	8/14 (57,1 %)	-
	$\beta=0,97; p=0,02$		$\beta=0,69; p=0,30$	

люминального А типа рака молочной железы, проявляющуюся различиями взаимосвязи лимфогенного метастазирования с морфологическими и молекулярно-биологическими параметрами первичного опухолевого узла. Несомненный интерес представляет факт выявления более частого метастатического поражения лимфоузлов в случаях высокодифференцированных опухолей, характеризующихся более высокими процентами экспрессии рецепторов к эстрогенам и к  $\alpha$ -катенину.

В исследованной группе больных с люминальным А типом рака молочной железы подтверждены полученные нами ранее [4, 8] данные о связи лимфогенного метастазирования с морфологическим строением первичной опухоли, прежде всего с наличием микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте и с его фенотипическим разнообразием, только у больных, находящихся в менопаузе. Это может указывать на различия в патогенезе опухолевого процесса у больных с разным состоянием менструальной функции даже в пределах одной молекулярно-генетической группы опухолей. Важно подчеркнуть, что разные варианты клинического поведения люминального рака типа А сопряжены с морфологическими параметрами опухолей, что делает легкодоступным получение дополнительной информации для прогнозирования течения этой формы рака молочной железы.

*Работа поддержана ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 годы» (#16.740.11.0606 и #8595) и грантом Президента Российской Федерации (договор 14.122.13.491-МД).*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22, № 3. С. 54–92.
2. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 4. С. 203–216.
3. Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Вторушин С.В. и др. Генетические и клинико-патологические особенности рака молочной железы у больных с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе // Успехи геронтологии. 2008. Т. 21, № 4. С. 643–654.
4. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Панферова Е.В. и др. Заболеваемость раком молочной железы женского населения Иркутской области. Факторы риска // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 5 (53). С. 12–17.
5. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (8). P. 1160–1167.
6. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours // Nature. 2000. Vol. 406. P. 747–752.
7. Weigelt B., Mackay A., A'hern R. et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11 (4). P. 339–349.
8. Zavyalova M.V., Perelmuter V.M., Vtorushin S.V. et al. The presence of alveolar structures in invasive ductal NOS breast carcinoma is associated with lymph node metastasis // Diagn. Cytopathol. 2013. Vol. 41(3). P. 279–282.

Поступила 12.10.12

---

---

# ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

---

УДК: 577.2.043:539.1

## РАЗЛИЧИЯ ЭФФЕКТОВ ИМПУЛЬСНО-ПЕРИОДИЧЕСКОГО РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ ЛИНИИ MOLT-4 И ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

С.А. Васильев<sup>1</sup>, А.А. Беленко<sup>2</sup>, О.П. Кутенков<sup>3</sup>, М.А. Большаков<sup>2,3</sup>, И.Н. Лебедев<sup>1</sup>,  
В.В. Ростов<sup>3</sup>

*ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН, г. Томск<sup>1</sup>  
Томский государственный университет<sup>2</sup>  
Институт сильноточной электроники СО РАН, г. Томск<sup>3</sup>  
634050, г. Томск, ул. Набережная р. Ушайки, 10, e-mail: stas.vasilyev@gmail<sup>1</sup>*

Разработаны источники, способные генерировать импульсно-периодическое рентгеновское излучение (ИПРИ) в наносекундном диапазоне с возможностью изменения частоты повторения импульсов и дозы за импульс. Целью настоящего исследования стал анализ воздействия ИПРИ на уровень двуниевых разрывов ДНК в опухолевых и нормальных клетках человека в условиях *in vitro*. Для оценки уровня двуниевых разрывов ДНК и эффективности их репарации использовался метод анализа флуоресцентных фокусов белков репарации ДНК  $\gamma$ H2AX и 53BP1 в клетках опухолевой линии MOLT-4, имеющей лимфобластное происхождение, после воздействия ИПРИ в условиях *in vitro*. Наибольший уровень фокусов  $\gamma$ H2AX и 53BP1 через 18 ч после воздействия, являющийся маркером эффективности репарации ДНК, в клетках линии MOLT-4 отмечался при воздействии ИПРИ с частотой повторения импульсов 8 имп./с, при которой ранее в лимфоцитах наблюдалось наименьшее количество двуниевых разрывов ДНК. Полученные результаты указывают, что использование ИПРИ с различными частотами повторения импульсов может позволить дифференцированно воздействовать на опухолевые клетки, незначительно повреждая при этом нормальные клетки человека.

Ключевые слова: импульсно-периодическое рентгеновское излучение, малые дозы, гиперрадиочувствительность, фокусы  $\gamma$ H2AX и 53BP1, двуниевые разрывы ДНК.

DIFFERENT EFFECTS OF PULSED X-RAYS IN MOLT-4 CELL LINE AND HUMAN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES

S.A. Vasilyev<sup>1</sup>, A.A. Belenko<sup>2</sup>, O.P. Kutenkov<sup>3</sup>, M.A. Bolshakov<sup>2,3</sup>, I.N. Lebedev<sup>1</sup>, V.V. Rostov<sup>3</sup>

*Institute of Medical Genetics SB RAMS, Tomsk<sup>1</sup>, Tomsk State University<sup>2</sup>,*

*Institute of High-Current Electronics SB RAS, Tomsk<sup>3</sup>*

*10, Naberezhnaya r. Ushaiki, 10, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: stas.vasilyev@gmail<sup>1</sup>*

Effects of ionizing radiation registered in cells after low dose irradiation are still poorly understood. Thus, the aim of this study was to analyze effects of pulsed X-rays on level of radiation-induced DNA double-strand breaks and their repair kinetics in cancer and normal human cells *in vitro*. Analysis of radiation-induced  $\gamma$ H2AX and 53BP1 repair foci in MOLT-4 cells with lymphoblastic origin was used for assessment of DNA double-strand breaks (DSB) in these cells. Number of residual radiation-induced  $\gamma$ H2AX and 53BP1 foci at 18 h after irradiation depended on frequency of X-ray pulses: at 8 pulses per second effect was highest in MOLT-4 cells and lowest in peripheral blood lymphocytes. It suggests that pulsed X-rays with various frequencies could be used for target influence on cancer cells being less deleterious for normal human cells.

Key words: pulsed X-rays, low doses, hyper radiosensitivity,  $\gamma$ H2AX and 53BP1 foci, DNA double-strand breaks.

Эффекты малых доз и малых мощностей доз ионизирующего излучения представляют интерес как с точки зрения потенциальной опасности есте-

ственных и искусственных источников радиации, так и благодаря потенциальной возможности их использования в клинике [2, 8]. В мировой лите-

ратуре во многих случаях, вследствие недостатка данных, касающихся повреждающего влияния собственно малых доз ионизирующего излучения, предполагаемые эффекты малых доз получаются путем экстраполяции результатов, установленных в экспериментах с воздействием больших доз радиации [6]. Однако результаты многочисленных исследований указывают на существенные различия эффектов, наблюдаемых при воздействии малых и высоких доз радиации на биологические объекты. В частности, имеются данные об изменении профилей экспрессии генов и белков [7], а также посттрансляционной модификации белков [12, 13]. Таким образом, выявление механизмов возникновения повреждений ДНК в клетках при воздействии радиации в малых дозах даст возможность модулировать радиочувствительность клеток в этом диапазоне доз, открывая широкий простор для создания новых методов низкодозовой противоопухолевой лучевой терапии.

Дополнительные потенциальные возможности открываются при использовании импульсного характера подведения дозы ионизирующего излучения. Так, применительно к воздействию импульсно-периодического рентгеновского излучения (ИПРИ) в малых дозах с частотами повторения импульсов в диапазоне 8–22 имп./с показано эффективное ингибирование пролиферативной активности клеток и изменение уровня синтеза ДНК и РНК в опухолевых клетках мастоцитомы Р-815 и карциномы Эрлиха [4]. Кроме того, интересным аспектом является генотоксическое воздействие ИПРИ на клетки человека. Наиболее чувствительной методикой, позволяющей оценить уровень генотоксических эффектов в клетках на основе анализа уровня дуплетных разрывов ДНК, является иммунофлуоресцентная детекция фокусов белков  $\gamma$ H2AX и 53BP1 [5]. Они представляют собой комплексы из сотен молекул белков, образующиеся в клетке вокруг дуплетных разрывов ДНК и участвующие в репарации ДНК и активации контрольных точек клеточного цикла. Ранее при проведении анализа уровня фокусов белков  $\gamma$ H2AX и 53BP1 отмечалась гиперрадиочувствительность лимфоцитов периферической крови человека при воздействии ИПРИ в суммарных дозах от 12 до 32 мГр и так называемая индуцированная радиорезистентность при воздействии ИПРИ в дозе 72 мГр [3]. Учитывая значительные отличия эффектов ра-

диации в нормальных и опухолевых клетках человека и потенциальную возможность использования источников ИПРИ в низкодозовой лучевой терапии опухолей, было изучено влияние ИПРИ в диапазоне малых доз на уровень дуплетных разрывов ДНК в опухолевых клетках линии MOLT-4. В качестве сравнения использовались данные из проведенного ранее исследования влияния ИПРИ на лимфоциты периферической крови [3].

#### **Материал и методы**

Для характеристики влияния ИПРИ на опухолевые клетки были использованы клетки линии MOLT-4 [9]. Будучи полученными из Т-клеточной опухоли, клетки линии MOLT-4 обладают многими характеристиками, сходными с лимфоцитами периферической крови, что облегчает сравнение результатов.

Клетки выращивались в суспензионной культуре в среде RPMI 1640 с добавлением 10 % эмбриональной бычьей сыворотки (FBS, Sigma) до концентрации  $2 \times 10^6$  клеток/мл, после чего производился пересев клеток в свежую среду. Таким образом, клетки постоянно поддерживались в экспоненциальной фазе роста. Для проведения эксперимента клетки концентрировались до  $3 \times 10^6$  клеток/мл в среде RPMI 1640 с добавлением 10% FBS, разделялись по 3 мл в пластиковые центрифужные пробирки (Greiner) и транспортировались во льду для облучения.

В качестве источника ИПРИ использовалось тормозное излучение электронов сильноточного электронного пучка на аноде ускорителя Sinus 150 (ускоряющее напряжение 260 кВ, сила тока 4 кА, длительность импульса 4 нс). Во время облучения пробирки с культурой клеток размещались на определенном расстоянии от анода ускорителя, что обеспечивало требуемую дозу. Измерения доз производились на различных расстояниях от коллектора (3–70 см) вдоль оси системы с использованием термолюминесцентного дозиметра КДТ-02М (Россия) и электростатического дозиметра с кварцевым волокном серии «Agrow-Tech» модель 138-S (США) [1]. Клетки подвергались воздействию 4000 импульсов ИПРИ с частотами повторения импульсов 8, 13 и 25 имп./с с дозами 0,003; 0,008; 0,018; 0,04 и 0,08 мГр/имп.

После облучения клетки транспортировали во льду и инкубировали в термостате при 37°C для оценки динамики фокусов через 30 мин, 2 ч и 18 ч

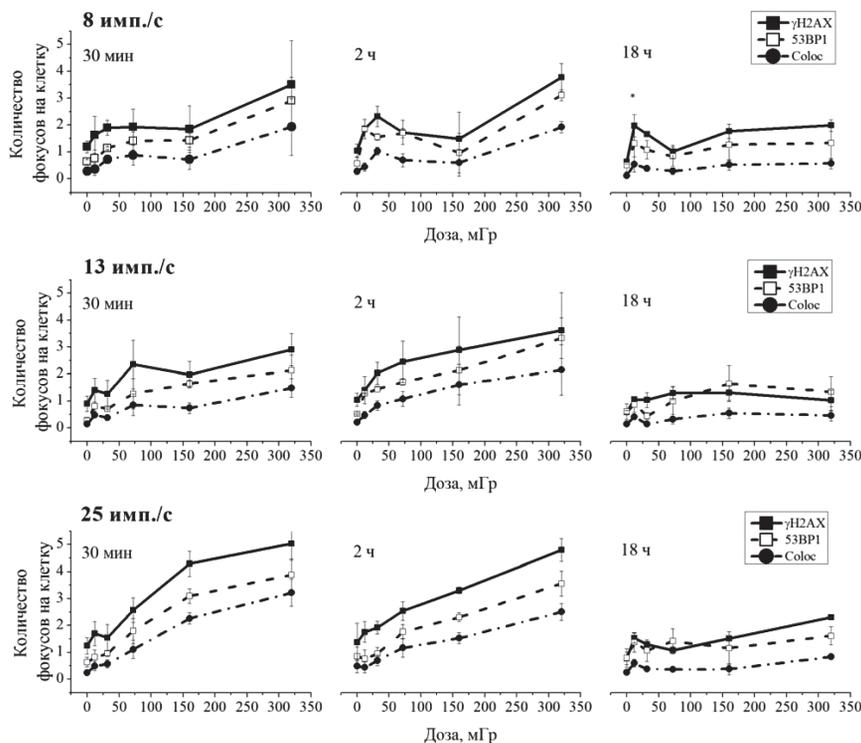


Рис. 1. Дозовая зависимость уровня фокусов  $\gamma$ H2AX, 53BP1 и колокализированных фокусов обоих белков через 30 мин, 2 ч и 18 ч в клетках опухолевой линии MOLT-4 после воздействия ИПРИ в условиях *in vitro*. Данные представлены в виде средних арифметических значений со стандартным отклонением

репарации ДНК с помощью иммунофлуоресценции. Протокол фиксации клеток, приготовления препаратов и иммунофлуоресцентной оценки аналогичен использованному ранее на лимфоцитах периферической крови человека [3]. Были использованы следующие первичные антитела: моноклональные мышиные антитела к белку  $\gamma$ H2AX (Novus) и поликлональные антитела кролика к белку 53BP1 (Novus). Вторичными антителами, несущими флуорохромы, были мышиные антитела к иммуноглобулинам кролика (Novus), конъюгированные с флуоресцеин изотиоцианатом (FITC), и кроличьи антитела к иммуноглобулинам мыши (Novus), конъюгированные с родамином.

Статистический анализ дозовой и временной зависимостей количества фокусов проводился с использованием дисперсионного анализа. В дальнейшем для множественных сравнений количества фокусов использовался критерий Шеффе. Для проведения анализа изменений количества фокусов во времени использовался парный критерий Стьюдента. Все статистические процедуры были

проведены с помощью программного обеспечения Statistica 8.0 (Statsoft). Эксперимент был проведен в 3 повторах.

### Результаты и обсуждение

В отсутствие воздействия ИПРИ фоновый уровень фокусов белков  $\gamma$ H2AX и 53BP1 в опухолевых клетках MOLT-4 был сравним на всех временных точках и составлял от 0,9 до 1,2 и от 0,3 до 0,6 фокусов на клетку, соответственно. Таким образом, количество спонтанных двунитевых разрывов ДНК в опухолевых клетках линии MOLT-4 значительно не превышало соответствующий уровень в лимфоцитах периферической крови человека [3]. Кроме того, обнаруженный уровень двунитевых разрывов ДНК был сравним с полученным в другом исследовании с использованием клеток линии MOLT-4 [10].

Через 30 мин после воздействия ИПРИ отмечалось возрастание количества фокусов  $\gamma$ H2AX и 53BP1 в зависимости от дозы (рис. 1). При этом наблюдались статистически значимые различия между количеством радиационно-индуцированных

фокусов через 30 мин после воздействия ИПРИ с различными частотами повторения импульсов в дозах 32 мГр (фокусы 53BP1, ANOVA,  $p < 0,01$ ) и 160 мГр (фокусы 53BP1 и колокализованные фокусы  $\gamma$ H2AX и 53BP1 ANOVA,  $p < 0,01$ ) (рис. 1). В первом случае наибольшее количество фокусов 53BP1 было обнаружено в клетках после воздействия ИПРИ с частотой повторения импульсов 8 имп./с. Наоборот, при воздействии ИПРИ в дозе 160 мГр больше всего фокусов 53BP1 и колокализованных фокусов  $\gamma$ H2AX и 53BP1 отмечалось для частоты повторения импульсов 25 имп./с.

Динамика фокусов  $\gamma$ H2AX и 53BP1 в опухолевых клетках линии MOLT-4 была сходной с отмечавшейся динамикой в лимфоцитах периферической крови [3]. Уровень фокусов при воздействии большинства комбинаций частот повторения импульсов и доз за импульс ИПРИ значимо не изменялся между 30 мин и 2 ч после облучения (рис. 1). Хотя в некоторых случаях наблюдалось статистически значимое повышение количества фокусов при увеличении времени после воздействия с 30 мин до 2 ч: фокусы 53BP1 при воздействии в дозе 32 мГр при 13 имп./с (парный критерий Стьюдента,  $p = 0,016$ ) и колокализованные фокусы  $\gamma$ H2AX и 53BP1 при воздействии в дозе 32 мГр при 8 имп./с (парный критерий Стьюдента,  $p = 0,011$ ). Данный результат подтверждает более высокую биологическую эффективность воздействия ИПРИ в дозе 32 мГр, обнаруженную ранее на лимфоцитах периферической крови [3]. Следует отметить, что в клетках линии MOLT-4 сравнительное возрастание уровня двунитевых разрывов ДНК при воздействии ИПРИ в дозе 32 мГр по сравнению с другими дозами ИПРИ отмечалось к 2 ч после облучения, что указывает на более медленную динамику формирования фокусов вокруг двунитевых разрывов ДНК в клетках MOLT-4, в отличие от лимфоцитов периферической крови, в которых отклонения от линейной дозовой зависимости при ИПРИ в дозе 32 мГр отмечались через 30 мин после облучения [3]. В то же время для обоих типов клеток отмечалось статистически значимое генотоксическое действие ИПРИ при суммарной дозе 12 мГр ( $p < 0,05$ ). При этом в обоих типах клеток фиксировалось наличие бимодальной дозовой зависимости уровня фокусов белков  $\gamma$ H2AX и 53BP1, отклоняющейся от линейной.

При проведении анализа динамики фокусов во времени от 30 мин до 18 ч после облучения

с помощью парного критерия Стьюдента было обнаружено, что статистически значимое уменьшение уровня фокусов отмечается лишь для ряда комбинаций частот повторения импульсов и доз ИПРИ: колокализованные фокусы при 160 мГр, 13 имп./с ( $p = 0,00007$ ); фокусы  $\gamma$ H2AX, 53BP1 и колокализованные фокусы при 320 мГр, 13 имп./с ( $p = 0,012$ ,  $p = 0,0002$  и  $p = 0,021$ , соответственно); фокусы  $\gamma$ H2AX и колокализованные фокусы при 160 мГр, 25 имп./с ( $p = 0,046$  и  $p = 0,043$ , соответственно); колокализованные фокусы при 320 мГр, 25 имп./с ( $p = 0,039$ ).

Таким образом, к 18 ч после облучения статистически значимо уменьшается лишь уровень двунитевых разрывов ДНК, вызванных воздействием ИПРИ в дозах более 160 мГр. При этом остаточный уровень фокусов после воздействия ИПРИ со всеми использованными параметрами был значимо выше соответствующего контрольного уровня через 18 ч после облучения ( $p < 0,05$ ). Таким образом, учитывая повышенный уровень двунитевых разрывов ДНК при воздействии ИПРИ в дозе менее 160 мГр на фоне отсутствия статистически значимого снижения количества радиационно-индуцированных фокусов  $\gamma$ H2AX и 53BP1 к 18 ч, можно констатировать более низкую активность репарации двунитевых разрывов ДНК, индуцированных ИПРИ в дозе меньше 160 мГр, по сравнению с эффектами более высоких доз.

Важным показателем является остаточный уровень двунитевых разрывов ДНК через 18 ч после воздействия, являющийся маркером эффективности репарации ДНК. Ранее наибольший уровень фокусов  $\gamma$ H2AX и 53BP1 в лимфоцитах периферической крови человека через 18 ч после облучения отмечался при воздействии ИПРИ с частотой повторения импульсов 13 имп./с за счет выраженной гиперчувствительности в диапазоне доз 12–32 мГр [3]. Клетки линии MOLT-4, напротив, оказались более чувствительны к воздействию ИПРИ с частотой повторения импульсов 8 имп./с, при которой в лимфоцитах наблюдалось наименьшее количество двунитевых разрывов ДНК. Обнаруженные различия в чувствительности опухолевых и нормальных клеток, вероятно, обусловлены нарушениями окислительного метаболизма в опухолевых клетках линии MOLT-4, изменяющими параметры гиперчувствительности этих клеток к воздействию радиации в малых дозах относительно

нормальных лимфоцитов периферической крови человека. Наличие значимого уровня остаточных нерепарированных двунитевых разрывов ДНК в клетках через 18 ч после воздействия ИПРИ подтверждается литературными данными о повышенной чувствительности клеток линии MOLT-4 к воздействию ионизирующего излучения с низкой мощностью дозы (3,9 мГр/мин) [10, 11].

Полученные результаты о различном характере ответа клеток линии MOLT-4 и лимфоцитов периферической крови человека на воздействие ИПРИ с различными частотами повторения импульсов указывают на то, что возможно подобрать режимы ИПРИ, повреждающие в первую очередь опухолевые клетки и незначительно влияющие на нормальные клетки.

*Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 12-04-00893 а, 12-04-32046 мол а и ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.» № 8596, АВЦП № 22.1/13778.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Артемов К.П., Ельчанинов А.А., Кутенков О.П. и др. Импульсно-периодический источник рентгеновского излучения // Приборы и техника эксперимента. 2004. № 5. С. 166–167.
2. Булдаков М.А., Литвяков Н.В., Климов И.А. и др. Влияние низкодозового импульсно-периодического рентгеновского излучения на рост и метастазирование карциномы легких Льюис // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 6 (48). С. 47–51.
3. Васильев С.А., Степанова Е.Ю., Кутенков О.П. и др. Двунитевые разрывы ДНК в лимфоцитах человека после однократного воздействия импульсно-периодического рентгеновского излучения в малых дозах: нелинейная дозовая зависимость // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. С. 31–38.
4. Литвяков Н.В., Ростов В.В., Булдаков М.А. и др. Ингибирование пролиферации опухолевых клеток импульсно-периодическим рентгеновским излучением // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 1 (17). С. 24–31.
5. Belyaev I.Y. Radiation-induced DNA repair foci: spatio-temporal aspects of formation, application for assessment of radiosensitivity and biological dosimetry // Mutat. Res. 2010. Vol. 704 (1–3). P. 132–141.
6. Brenner D.J., Sachs R.K. Estimating radiation-induced cancer risks at very low doses: rationale for using a linear no-threshold approach // Radiat. Environ. Biophys. 2006. Vol. 44. P. 253–256.
7. Ding L.H., Shingyoji M., Chen F. et al. Gene expression profiles of normal human fibroblasts after exposure to ionizing radiation: a comparative study of low and high doses // Radiat. Res. 2005. Vol. 164. P. 17–26.
8. Farooque A., Mathur R., Verma A. et al. Low-dose radiation therapy of cancer: role of immune enhancement // Expert Rev. Anticancer Ther. 2011. Vol. 11 (5). P. 791–802.
9. Greenberg J.M., Gonzalez-Sarmiento R., Arthur D.C. et al. Immunophenotypic and cytogenetic analysis of Molt-3 and Molt-4: human T-lymphoid cell lines with rearrangement of chromosome 7 // Blood. 1988. Vol. 72. P. 1755–1760.
10. Rezacova M., Tichy A., Vavrova J. et al. Is defect in phosphorylation of Nbs1 responsible for high radiosensitivity of T-lymphocyte leukemia cells MOLT-4? // Leuk. Res. 2008. Vol. 32. P. 1259–1267.
11. Vavrova J., Rezacova M., Vokurkova D. et al. Cell cycle alteration, apoptosis and response of leukemic cell lines to gamma radiation with high- and low-dose rate // Physiol. Res. 2004. Vol. 53. P. 335–342.
12. Yang F., Stenoien D.L., Strittmatter E.F. et al. Phosphoproteome profiling of human skin fibroblast cells in response to low- and high-dose irradiation // J. Proteome Res. 2006. Vol. 5. P. 1252–1260.
13. Yang F., Waters K.M., Miller J.H. et al. Phosphoproteomics profiling of human skin fibroblast cells reveals pathways and proteins affected by low doses of ionizing radiation // PLoS One. 2010. Vol. 5. e. 14152.

Поступила 30.11.12

## СВЯЗЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Я.В. Кухарев<sup>1</sup>, М.Н. Стахеева<sup>1</sup>, А.В. Дорошенко<sup>1</sup>, Н.В. Литвяков<sup>1</sup>, Н.Н. Бабышкина<sup>1</sup>,  
Е.М. Слонимская<sup>1,2</sup>, Н.В. Чердынцева<sup>1,2</sup>

*ФГБУ «НИИ онкологии СО РАМН», г. Томск<sup>1</sup>  
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск<sup>2</sup>  
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: nvch@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>*

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что иммунная система при воздействии конвенциональной противоопухолевой химиотерапии вовлекается в реализацию противоопухолевого эффекта. В работе проведена оценка взаимосвязи иммунологических параметров с эффективностью неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) у больных раком молочной железы. В исследование включены 269 больных раком молочной железы (РМЖ) T<sub>1-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> стадии и 24 практически здоровые женщины сопоставимого возраста. Проведена оценка субпопуляционного состава мононуклеаров крови, их функциональной активности, маркеров апоптоза, аллельного полиморфизма генов цитокинов в зависимости от наличия или отсутствия клинического ответа на НАХТ. Полная регрессия опухоли была сопряжена с повышением числа цитотоксических CD8<sup>+</sup>-клеток, высокой функциональной активностью лимфоцитов (пролиферация в ответ на митоген, секреция цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-10, IFN- $\gamma$ ) и нейтрофилов. Выявлена сопряженность функционально высокоактивных генотипов цитокинов и высокой секреции цитокинов клетками крови с объективным клиническим ответом на химиотерапию. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что объективный клинический ответ на НАХТ связан со структурной и функциональной сохранностью иммунной системы, при этом важное значение имеют конститутивные характеристики организма больного, обуславливающие уровень экспрессии патогенетически значимых цитокинов, играющих ключевую роль в функционировании иммунной системы.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, иммунная система, цитокины, генетический полиморфизм.

### RELATIONSHIP OF THE IMMUNOLOGICAL PARAMETERS WITH NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY EFFECTIVENESS IN BREAST CANCER PATIENTS

Y.V. Kukharev<sup>1</sup>, M.N. Stakheeva<sup>1</sup>, A.V. Doroshenko<sup>1</sup>, N.V. Litvyakov<sup>1</sup>,  
N.N. Babyshkina<sup>1</sup>, E.M. Slonimskaya<sup>1,2</sup>, N.V. Cherdyntseva<sup>1,2</sup>  
*Cancer Research Institute Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk<sup>1</sup>,  
Siberian State Medical University, Tomsk<sup>2</sup>  
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: nvch@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>*

Experimental and clinical evidence suggests that the immune system when exposed to conventional cancer chemotherapy is involved in the antitumor effect. A study is conducted to assess the relationship between immunological parameters and effectiveness of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer (BC) patients. The study included 269 patients with BC (T<sub>1-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>) and 24 practically healthy comparable age women. The estimation of the subpopulation composition of blood mononuclear cells, their functional activity, apoptosis markers, allelic polymorphism of cytokine genes, depending on the presence or absence of clinical response to NAC was done. Complete tumor regression was associated with an increase in the number of cytotoxic CD8<sup>+</sup>-cells, high functional activity of lymphocytes (proliferation in response to mitogen, the secretion of cytokines TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-10, IFN- $\gamma$ ) and neutrophils. Close relation of highly functional cytokine genotype and high cytokine secretion in blood cells with an objective clinical response to chemotherapy was revealed. Thus, the findings suggest that an objective clinical response to NAC is associated with structural and functional preservation of the immune system. Constitutive characteristics of the patient's organism, responsible for the level of expression of pathogenetically relevant cytokines that play a key role in the functioning of the immune system are have important meaning.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, immune system, cytokines, gene polymorphism.

Использование неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) при комбинированном лечении рака молочной железы (РМЖ), обеспечивает возможность выполнения органосохранных операций, выбрать адекватное лекарственное лечение в адьювантном режиме, а также, в случае полной морфологической регрессии опухоли, улучшить отдалённые результаты лечения [11, 12, 19]. Эффективность химиотерапии в существенной мере определяется свойствами опухоли, а именно наличием соответствующих молекулярных мишеней, уровнем экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости, адекватностью функционирования механизмов репарации ДНК и апоптоза [2, 22, 27, 33].

В последние годы активно обсуждается вовлечение иммунологических механизмов в обеспечение эффективности ХТ, получены экспериментальные и клинические подтверждения этого феномена. С одной стороны, известно, что клетки иммунной системы являются важным компонентом опухолевого микроокружения, вносящего значимый вклад не только в формирование и прогрессию злокачественных опухолей, но и в обеспечение резистентности к химиотерапии. С другой стороны, показана возможность изменения функционирования компонентов микроокружения с проопухолевой на противоопухолевую направленность. В качестве факторов, способных индуцировать такие изменения микроокружения, которые приводят к ингибции роста опухоли, рассматриваются химиотерапия, метрономная терапия, эпигенетическая терапия и ряд других методов [20, 28, 29]. Выявлена высокая значимость изменения экспрессии генов иммунного ответа в опухолевом микроокружении в предсказании эффективности НАХТ, что указывает на участие иммунокомпетентных клеток в реализации противоопухолевого эффекта терапии [15, 16, 28]. Есть сведения, что чувствительность к химиотерапии регулируется макрофагами и лимфоцитами, инфильтрирующими опухоль, при этом уровень CD8<sup>+</sup> Т-клеток является предсказательным критерием ответа опухоли [14, 29].

Получены убедительные данные о том, что иммунная система при воздействии конвенциональной противоопухолевой химиотерапии активируется посредством повышения иммуногенности опухолевых клеток, за счет появления на их мембранах неоантигенов и других сигнальных моле-

кул в результате повреждения ДНК, ингибции иммуносупрессорных механизмов, прямого или опосредованного стимулирующего воздействия на иммунные эффекторы [21, 28, 29, 35]. Индуцированная цитостатиками транзиторная лимфопения, по механизму обратной связи, запускает гомеостатическую пролиферацию иммунокомпетентных клеток с отменой опухоль-индуцированной анергии, связанной в том числе с элиминацией иммуносупрессорных Т регуляторных клеток [23, 32]. При этом достигается повышение эффективности лечения [17, 35].

Поскольку иммунокомпетентные клетки поступают в опухолевое микроокружение из пула циркулирующих клеток крови, их конститутивные особенности (способность к пролиферации и секреции цитокинов, чувствительность к апоптозу), очевидно, влияют на реализацию функциональной активности при взаимодействии с опухолевыми клетками. Наряду с этим важная роль иммунной системы в поддержании гомеостаза в условиях повреждающих воздействий различной природы, в том числе и к химиотерапии, предполагает возможность использования ее параметров в качестве дополнительных критериев предсказания эффективности лекарственного лечения [10].

Все вышесказанное делает перспективным изучение роли иммунной системы в реализации противоопухолевого эффекта химиотерапии и оценки возможности использования иммунологических параметров в качестве дополнительных предсказательных критериев.

**Цель исследования** – оценить взаимосвязь иммунологических параметров с эффективностью неoadьювантной химиотерапии у больных раком молочной железы.

#### **Материал и методы**

Исследование проведено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан». Получено разрешение локального комитета по биомедицинской этике ФГБУ «НИИ онкологии СО РАМН» и информированное согласие пациенток. В исследование включены 269 больных РМЖ T<sub>1-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> стадии (средний возраст – 49,1 ± 8,5 года) и 24 практически здоровые женщины сопоставимого возраста (группа контроля). Пациентки в неoadьювантном режиме получали 2–4 курса химиотерапии по схемам

CMF (5-фторурацил, метотрексат, циклофосфан); FAC (5-фторурацил, адриамицин; циклофосфан), после НАХТ проводилась операция в объеме радикальной мастэктомии, радикальной резекции или секторальной резекции с аксиллярной лимфаденэктомией, а также по показаниям – адъювантная химиотерапия, лучевая терапия или гормональное лечение. Эффективность НАХТ оценивалась по результатам клинических, инструментальных и морфологических исследований, согласно рекомендациям ВОЗ.

До начала лечения у 131 пациентки оценивались следующие иммунологические параметры: гемограмма; субпопуляционный состав лимфоцитов (иммуноцитохимический метод с использованием моноклональных антител к антигенам CD3, CD4, CD8, CD72, CD25, CD95, HLA-DR («NovoCastr», Великобритания), CD16 («ДАКО», Дания), CD95L («BD Biosciences», США); концентрация сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии по Манчини; концентрация в сыворотке растворимого Fas-рецептора и Fas-лиганда методом ELISA («Bender MedSystems», Австрия). Спонтанную и стимулированную митогенами (ФГА и ЛПС) пролиферативную активность мононуклеарных клеток периферической крови (МНПК) оценивали по включению радиоактивной метки (<sup>3</sup>H-тимидин) с последующей регистрацией на сцинтилляционном счётчике («Wallac», Голландия). Рассчитывался индекс стимуляции (ИС) как отношение уровня митогенстимулированной к уровню спонтанной пролиферации клеток. Спонтанную и стимулированную митогенами (ФГА или ЛПС) секрецию интерлейкинов (IL)-1 $\beta$ , IL-4, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), интерферона- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) в культуре МНПК определяли методом ИФА с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), IL-2 и IL-10 – с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (Россия). Функциональную активность нейтрофилов определяли по их способности генерировать активные формы кислорода (АФК) в реакции восстановления нитросинего тетразолия («ДиаМ», Германия) (НСТ-тест) [6]. Оценку апоптоза мононуклеарных клеток периферической крови осуществляли методом суправитального окрашивания с использованием флюоресцентного красителя Hoechst 33342 [34].

Для оценки связи полиморфизма генов цитокинов с эффективностью НАХТ проводили анализ

полиморфных вариантов специфических участков генома с использованием методов полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, используя специфическую структуру праймеров и соответствующие ферменты рестрикции («СибЭнзим», г. Новосибирск). Выделение геномной ДНК из венозной крови осуществляли стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Продукты рестрикции разделяли с помощью электрофореза в 2 % агарозном геле, содержащем 0,5 мг/мл бромида этидия, и визуализировали в УФ-свете.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартного пакета прикладных программ STATISTICA for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки значимости различий средних значений показателей выборок использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. При анализе частотных характеристик использовали стандартный критерий  $\chi^2$  и Фишера. Для оценки силы ассоциации генотипов с эффективностью НАХТ рассчитывали значение критерия отношения шансов (OR). Обсуждаются результаты с достоверностью различий при  $p < 0,05$  и с тенденцией различий при  $0,05 < p < 0,1$ .

### Результаты и обсуждение

Лифмогенная распространенность рассматривается в качестве основного фактора прогноза клинического течения РМЖ [18]. С другой стороны, лимфатические узлы являются основным локусом осуществления иммунного ответа, и их метастатическое поражение, очевидно, может снижать его эффективность. Поэтому вначале мы проанализировали взаимосвязь эффекта НАХТ с этим параметром, отражающим сохранность или нарушение структурной организации регионарных лимфоузлов. У больных без лимфогенных метастазов ( $N_0$ ) в 60 % случаев регистрировался объективный ответ на НАХТ, тогда как у пациентов с вовлечением лимфоузлов в злокачественный процесс ответ на ХТ отмечен в 39 % ( $p = 0,03$ ). При этом ни у одного больного с высокой степенью поражения  $N_3$  не наблюдалось объективного клинического ответа на НАХТ (табл. 1).

Мы выявили особенности параметров иммунитета у пациентов в зависимости от степени вовлечения лимфоузлов в злокачественный процесс. У больных без регионарных метастазов наблюдалась значимо более высокая спонтанная

секреция TNF-α мононуклеарными клетками крови по сравнению с пациентами, имеющими метастазы в лимфоузлы (рис. 1). Высокая степень метастатического поражения регионарных лимфоузлов (N<sub>2-3</sub>) сопровождалась увеличением относительного и абсолютного количества циркулирующих NK-клеток и лимфоцитов, несущих на мембранах маркеры активации CD95 и CD25 (рис. 1). Экспрессия указанных маркеров свидетельствует о терминальной функциональной дифференцировке и выходе клеток из пула потенциальных эффекторов в связи с их апоптотической гибелью [1].

Анализируя результаты иммунологического обследования, полученные при делении когорты больных на группы с разной эффективностью НАХТ, мы выявили, что эффективность НАХТ была также связана с характеристиками иммунологических лабораторных параметров, зарегистрированными до лечения. Полная регрессия опухоли была сопряжена со смещением соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4/CD8) в сторону повышения количества цитотоксических CD8+ клеток и высокой концентрацией IgG в сыворотке крови (табл. 2). Функциональная активность нейтрофилов у этих пациентов сохранялась на уровне здоровых лиц. Способность к повышению пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА у больных с полной регрессией опухоли после НАХТ не отличалась от таковой здоровых доноров, тогда как во всех других группах больных она была существенно ниже (табл. 2).

У пациенток с полной регрессией опухоли также зарегистрировано повышение показателя, характеризующего процесс апоптоза (FasL несущие лимфоциты, CD95L+) (табл. 2). Активированные естественные киллеры и Т-лимфоциты экспрессируют FasL, который выступает как эффекторная молекула цитотоксических клеток, а растворимый FasL рассматривается в качестве индуктора апоптоза. Эти изменения указывают

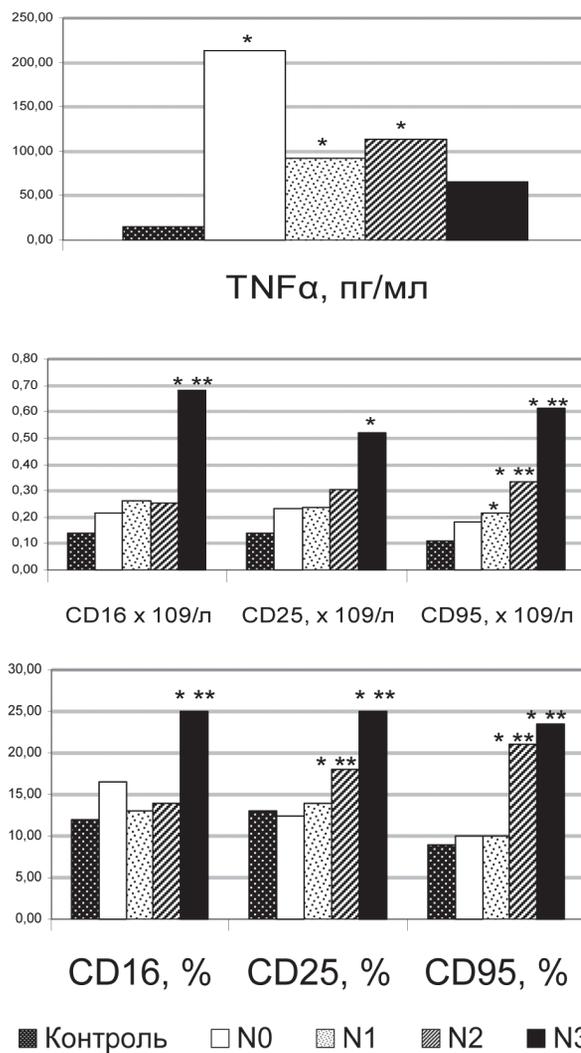


Рис. 1. Иммунологические показатели больных РМЖ с различной степенью поражения регионарных лимфатических узлов. Примечание: \* – значимые различия между подгруппой больных и здоровых доноров (p<0,05); \*\* – значимые различия с подгруппой больных без метастазов (p<0,05)

Таблица 1

**Лифмогенная распространенность опухоли у больных РМЖ с наличием или отсутствием объективного ответа на НАХТ**

Объективный ответ на НАХТ	T <sub>1-4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>1-4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>1-4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>1-4</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub>
Наличие	29 (60 %)	19 (44 %)	13 (43 %)	0 (0 %)
Отсутствие	19 (40 %)*	24 (56 %)	17(57 %)	9 (100 %)
Итого	48 (100 %)	43 (100 %)	30 (100 %)	9 (100 %)

Примечание: \* – значимые различия между группами пациентов с наличием и отсутствием объективного ответа на НАХТ (p=0,03).

на высокую вероятность реализации апоптотической гибели клеток опухоли, индуцированную иммунокомпетентными клетками. Кроме того, у больных с полной регрессией зарегистрированы максимальные значения таких показателей, как секреция цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-10 иммуно-

компетентными клетками. TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  обладают ярко выраженными провоспалительными и иммуностимулирующими свойствами, при этом TNF $\alpha$  является молекулой, инициирующей апоптоз, что подтверждает связь высокой эффективности НАХТ с провоспалительной и проапоптозной

Таблица 2

**Иммунологические показатели больных РМЖ (до лечения)  
в зависимости от эффективности НАХТ (Ме[Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])**

Исследованные показатели	Эффективность НАХТ				Здоровые доноры (n=24)
	Полная регрессия (n=9)	Частичная регрессия (n=52)	Стабилизация (n=56)	Прогрессирование (n=14)	
CD4/CD8	<b>0,87(0,76;0,94)*</b>	1,32 (0,77;1,77)	1,16 (0,86;1,43)	1,12 (0,68;1,63)	1,19 (1,07;1,46)
IgG, г/л	<b>21,00 (17,10;25,60)*</b>	<b>13,90 (10,70;19,00)**</b>	16,10 (12,30;20,40)	<b>13,25 (9,80;17,10)**</b>	12,40 (9,50;16,55)
IL-10, пг/мл	94,70(34,20;241,00)	42,85 (3,80;212,30)	14,70 (0,00;141,00)	<b>8,95 (3,65;14,25)**</b>	20,40 (4,80;54,90)
IL-10ст, пг/мл	269,60(134,65;369,15)	129,00 (32,40;698,00)	<b>17,25 (7,10;132,70)**</b>	<b>17,10 (11,40;77,10)**</b>	47,10 (14,20;245,80)
IL-1, пг/мл	2914,00(784,00;5528,00)*	209,00(100,00;1300,00)**	<b>235,00(119,00;1025,00)**</b>	727,50(253,50;3000,50)	344,50 (146,00;1224,00)
TNF- $\alpha$ , пг/мл	<b>558,50 (55,00;3140,00) *</b>	<b>127,15(15,00;425,70) *</b>	<b>105,50 (59,00;450,00) *</b>	42,00 (6,00;259,00)	15,65 (1,70;52,00)
CD95L, %	<b>24,00 (20,50;38,00)*</b>	17,00 (9,00;30,00)	23,00 (11,00;41,00)	19,50 (14,00;31,00)	17,00 (12,00;21,00)
CD16, %	10,00(9,00;14,00)	14,00(7,00;21,00)	16,00(10,00;22,00)	<b>19,00(18,00;23,00)*</b>	12,00 (10,00;16,00)
CD16, $\times 10^9$ /л	0,21 (0,12;0,52)	0,22 (0,10;0,31)	<b>0,29 (0,18;0,43) *</b>	<b>0,29 (0,26;0,49) *</b>	0,14 (0,08;0,29)
ФР %	34,00(19,00;41,00)	<b>45,00(18,00;60,00)*</b>	<b>33,00(23,00;50,00)*</b>	<b>33,00(22,00;52,00)*</b>	17,00 (8,00;29,50)
ИРФР, у.е	35,00(26,00;67,00)	<b>63,00(27,00;95,00)*</b>	<b>58,00(28,00;87,00)*</b>	<b>55,00(33,00;69,00)*</b>	23,50 (12,00;45,50)
Пролиф. ФГА, имп./мин	27808,50 (8979,50;42456,00)	<b>19713,50 (7715,00;50890,00) *</b>	<b>19232,50 (7885,00;42502,00)*</b>	<b>11536,00 (7763,00;40138,00)*</b>	31837,00 (22023,00; 57041,00)
IL-4, пг/мл	7,60 (0,00;18,90)	7,30 (0,00;16,70)	2,70 (0,00;16,90)	<b>7,05 (3,50;9,50) *</b>	12,20 (9,90;14,30)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,40 (4,35;6,85)	5,90 (4,60;8,15)	5,80 (4,95;7,30)	5,90 (5,00;6,80)	5,40 (4,20;6,40)
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,68 (1,49;2,43)	1,74 (1,29;2,30)	1,63 (1,35;2,25)	1,47 (1,39;2,23)	1,40 (0,76;1,87)
CD25, $\times 10^9$ /л	<b>0,34(0,24;0,51)*</b>	0,18 (0,10;0,44)	<b>0,30 (0,14;0,49) *</b>	0,24 (0,14;0,32)	0,14 (0,09;0,25)
CD3, $\times 10^9$ /л	0,89 (0,64;1,39)	0,88 (0,58;1,19)	0,80 (0,62;1,18)	0,73 (0,66;1,02)	0,78 (0,41;1,02)
CD8, $\times 10^9$ /л	0,50 (0,24;0,77)	0,41 (0,26;0,56)	0,40 (0,26;0,55)	0,46 (0,31;0,62)	0,30 (0,15;0,51)
CD72, $\times 10^9$ /л	<b>0,39(0,33;0,42)*</b>	<b>0,26(0,17;0,37)*</b>	<b>0,29 (0,20;0,47) *</b>	<b>0,39 (0,20;0,48) *</b>	0,13 (0,07;0,26)

Примечание: \* – значимые различия между подгруппой больных и здоровых доноров (p<0,05); \*\* – значимые различия с подгруппой больных с полной регрессией опухоли (p<0,05).

направленностью функционирования клеток иммунной системы.

Для уточнения роли иммунологических факторов в реализации эффекта НАХТ мы сформировали подгруппу пациенток с наиболее благоприятными клиническими характеристиками, исключив из группы с полной регрессией опухоли больных с лимфогенными метастазами. Оказалось, что у пациентов с  $N_0$  и с полной регрессией опухоли, указанные выше особенности иммунного статуса сохранялись и был также отмечен более высокий уровень стимулированной секреции TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и спонтанной – интерферона (IFN)- $\gamma$  (данные не представлены). IFN- $\gamma$  является маркером поляризации лимфоцитов в Т-хелперы 1-го типа, осуществляющие цитотоксические функции в процессе адаптивного иммунного ответа, в том числе и в отношении опухолевых клеток.

Несмотря на то, что IL-10 характеризуется как иммуносупрессорный цитокин [11, 24], есть экспериментальные данные о том, что IL-10 может реализовать противоопухолевую активность посредством активации внутриопухолевых цитотоксических CD8+-лимфоцитов, увеличения экспрессии ими гранзимов – эффекторных молекул цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, или опосредованно, стимулируя продукцию IFN- $\gamma$  Т-хелперами-1 и экспрессию молекул, представляющих опухолевые антигены, обеспечивая формирование адаптивного иммунного ответа [26]. Кроме того, есть данные, что он проявляет антиангиогенные свойства, приводящие к регрессии опухоли [9, 31].

Можно полагать, что повышенная способность к секреции цитокина IL-10 у больных с регрессией опухоли на фоне выраженной провоспалительной направленности иммунных реакций (высокие показатели TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ) может играть компенсаторно-охранительную роль для иммунной системы, подвергающейся воздействию НАХТ, одновременно внося вклад в элиминацию опухоли. Цитокины выступают в роли универсальных медиаторов межклеточных взаимодействий, в том числе между иммунной системой и опухолью [5]. Многие из них обладают прямой противоопухолевой активностью или регулируют ответ иммунной системы на опухоль и могут рассматриваться в качестве «естественных адьювантов» иммунных реакций. Влияние цитокинов на иммуноопосредованные

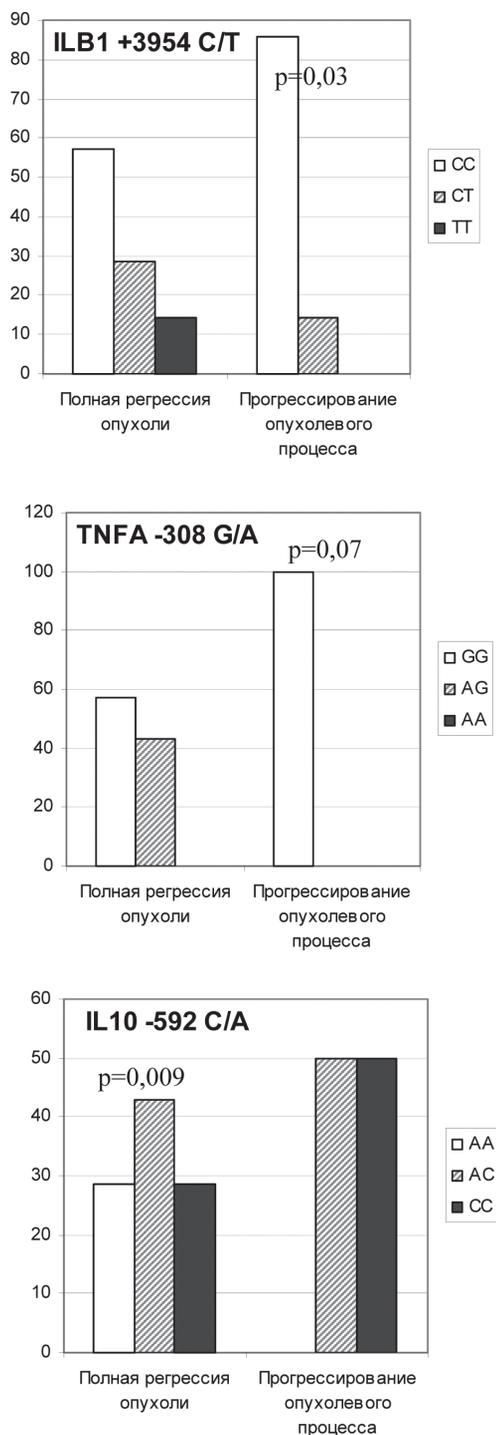


Рис. 2. Ассоциация эффективности НАХТ с полиморфизмом генов цитокинов

процессы существенно зависят от количественных характеристик, которые связаны с наличием того или иного полиморфного варианта гена, кодирующего определенный уровень продукции цитокина. Предположив, что высокая продукция цитокинов, выявленная у пациенток с клинически благоприятным ответом на НАХТ (регрессия опухоли), может быть обусловлена генетически, мы провели исследование ассоциации полиморфизма генов цитокинов с эффективностью НАХТ у 269 больных РМЖ.

Установлено, что 86 % больных, для которых отмечено прогрессирование опухоли после НАХТ, несут СС генотип гена IL1B (IL1B +3954 С/Т полиморфизм), ассоциированный с низкой экспрессией цитокина, в то время как ТТ-генотип, обеспечивающий высокий уровень экспрессии гена IL1B [4, 13], среди пациентов этой группы не встречался (рис. 2). В то же время более 42 % пациентов с полной регрессией являются носителями Т-аллеля, при этом полная регрессия опухоли ассоциировалась с высокой секрецией IL-1 $\beta$  клетками крови (табл. 2).

Высокая секреция TNF $\alpha$  МНПК была сопряжена с полной регрессией опухоли после проведения НАХТ (табл.2). При тестировании полиморфизма гена TNF $\alpha$  -308 А/Г только у носителей GG-генотипа, с которым связана низкая продукция данного цитокина [7, 8, 24], было отмечено прогрессирование опухоли на фоне НАХТ (рис. 2). Полная регрессия опухоли, при которой наблюдалась высокая секреция IL-10 клетками крови пациентов, ассоциировалась с генотипом -592AA гена IL10, который встречался почти у 30 % больных с полной регрессией и только у 5 % больных с менее результативным лечением (рис. 2). Согласно литературным данным, этот генотип обеспечивает высокий уровень экспрессии IL-10 [3, 25, 30]. Представленные результаты указывают на сопряженность функционально высокоактивных генотипов цитокинов и высокой секреции цитокинов клетками крови с объективным клиническим ответом на химиотерапию.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что объективный ответ на НАХТ связан со структурной и функциональной сохранностью иммунной системы. Важное значение имеют конститутивные характеристики организма больного, в частности, генетические полимор-

физмы, обуславливающие уровень экспрессии патогенетически значимых цитокинов, играющих ключевую роль в функционировании иммунной системы. Представленные результаты могут послужить основой для выявления иммунологических параметров, обладающих предсказательной значимостью в отношении эффективности предоперационной химиотерапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эдиториал УРСС, 2002. 320 с.
2. Гервас П.А., Литвяков Н.В., Стахеева М.Н. и др. Влияние полиморфизма генов апоптоза и репарации на эффективность неoadъювантной химиотерапии злокачественных новообразований // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 4 (34). С. 41–47.
3. Зонова Е.В. Оценка эффективности клинико-иммунологических и иммуногенетических критериев прогноза клинического полиморфизма и терапии ревматоидного артрита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 55 с.
4. Имангулова М.М., Бикмаева А.Р., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм кластера гена интерлейкина 1 у больных туберкулезом лёгких // Цитокины и воспаление. 2005. № 1. С. 36–41.
5. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
6. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Симбирцев А.С., Ломатидзе Л.В. Влияние длительного введения синтетического дипептида на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов в эксперименте и in vivo // Иммунология. 1999. № 6. С. 40–43.
7. Никулина Е.Л., Наследникова И.О., Сухаленцева Н.А. и др. Функциональный полиморфизм генов IL10 и TNFA при туберкулезе лёгких // Материалы XII Российского конгресса молодых ученых с международным участием «Науки о человеке». Томск, 2011. С. 104.
8. Стахеева М.Н., Эйдензон Д., Слонимская Е.М. и др. Взаимосвязь состояния иммунной системы как интегрированного целого с клиническим течением рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 2 (44). С. 11–19.
9. Asadullah K., Sterry W., Volk H.D. Interleukin-10 therapy – review of a new approach // Pharmacol. Rev. 2003. Vol. 55 (2). P. 241–269.
10. Bacacs T., Mehrishi J.N. Breast and other cancer dormancy as a therapeutic endpoint: speculative recombinant T cell receptor ligand (RTL) adjuvant therapy worth considering? // BMC Cancer. 2010. Vol. 10. P. 251–256.
11. Beasley G.M., Olson J.A. Jr. What's new in neoadjuvant therapy for breast cancer? // Adv. Surg. 2010. Vol. 44. P. 199–228.
12. Chuthapishith S., Eremin J.M., El-Sheemy M., Eremin O. Neoadjuvant chemotherapy in women with large and locally advanced breast cancer: chemoresistance and prediction of response to drug therapy // Surgeon. 2006. Vol. 4 (4). P. 211–219.
13. de Jongh C.M., Khrenova L., Kezic S. Polymorphisms in the interleukin-1 gene influence the stratum corneum interleukin-1 alpha concentration in uninvolved skin of patients with chronic irritant contact dermatitis // Contact Dermatitis. 2008. Vol. 58 (5). P. 263–268.
14. DeNardo D.G., Brennan D.J., Rexhepaj E. et al. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy // Cancer Discov. 2011. Vol. 1 (1). P. 54–67.
15. Farmer P., Bonnefoi H., Anderle P. et al. A stroma-related gene signature predicts resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // Nat. Med. 2009. Vol. 15 (1). P. 68–74.
16. Finak G., Bertos N., Pepin F. et al. Stromal gene expression predicts clinical outcome in breast cancer // Nat. Med. 2008. Vol. 14 (5). P. 518–527.

17. Fridman W.H., Teillaud J.L., Sautes-Fridman C. et al. The ultimate goal of curative anti-cancer therapies: inducing an adaptive anti-tumor immune response // *Front. Immunol.* 2011. Vol. 2 (66).
18. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R. D. et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005 // *Ann Oncol.* 2005. Vol. 16 (10). P. 1569–1583.
19. Gonzalez-Angulo A.M., Morales-Vasquez F., Hortobagyi G.N. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007. Vol. 608. P. 1–22.
20. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell.* 2011. Vol. 144 (5). P. 646–674.
21. Hannani D., Sistigu A., Kepp O. et al. Prerequisites for the anti-tumor vaccine-like effect of chemotherapy and radiotherapy // *Cancer J.* 2011. Vol. 17 (5). P. 351–358.
22. Litviakov N.V., Cherdyntseva N.V., Tsyganov M.M. et al. Changing the expression vector of multidrug resistance genes is related to neoadjuvant chemotherapy response // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2013. Vol. 71. P. 153–163.
23. Lutsiak M.E., Semnani R.T., De Pascalis R. et al. Inhibition of CD4(+)25+ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide // *Blood.* 2005. Vol. 105 (7). P. 2862–2868.
24. Mahdavian S.A., Rezaei N., Moradi B. et al. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms among Iranian patients with asthma // *J. Clin. Immunol.* 2009. Vol. 29 (1). P. 57–62.
25. Miyazoe S., Hamasaki K., Nakata K. et al. Influence of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on disease progression in patients chronically infected with hepatitis B virus // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 97 (8). P. 2086–2092.
26. Mumm J.B., Emmerich J., Zhang X. et al. IL-10 elicits IFN $\gamma$ -dependent tumor immune surveillance // *Cancer Cell.* 2011. Vol. 20 (6). P. 781–796.
27. Obeid M., Tesniere A., Ghiringhelli F. et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death // *Nat. Med.* 2007. Vol. 13 (1). P. 54–61.
28. Place A.E., Huh S.J., Polyak K. The microenvironment in breast cancer progression: biology and implications for treatment // *Breast Cancer Res.* 2011. Vol. 13 (6). P. 227.
29. Polyak K., Vogt P.K. Progress in breast cancer research // *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. Vol. 109. P. 2715–2717.
30. Shin H.D., Park B.L., Kim L.H. et al. Interleukin 10 haplotype associated with increased risk of hepatocellular carcinoma // *Hum. Mol. Genet.* 2003. Vol. 12 (8). P. 901–906.
31. Silvestre J.S., Mallat Z., Duriez M. et al. Antiangiogenic effect of interleukin-10 in ischemia-induced angiogenesis in mice hindlimb. // *Circ. Res.* 2000. Vol. 87 (6). P. 448–452.
32. Suzuki E., Kapoor V., Jassar A.S. et al. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1+/CD11b+ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11 (18). P. 6713–6721.
33. Wind N.S., Holen I. Multidrug Resistance in Breast Cancer: From In Vitro Models to Clinical Studies // *Int. J. Breast Cancer.* 2011. Vol. 2011. P. 1–12.
34. Zhang X., Kiechle F. Hoechst 33342-Induced Apoptosis is Associated with Decreased Immunoreactive Topoisomerase I and Topoisomerase I-DNA Complex Formation // *Ann. Clin. Labor. Scien.* 2001. Vol. 31 (2). P. 187–198.
35. Zitvogel L., Apetoh L., Ghiringhelli F., Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. Vol. 8 (1). P. 59–73.

Поступила 17.03.13

## ВЛИЯНИЕ ФЕНУГРЕКА НА УРОВЕНЬ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА В ОРГАНАХ И НЕКОТОРЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖИВОТНЫХ С ПЕРЕВИВНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

В.В. Жиленко<sup>1,2</sup>, С.П. Залеток<sup>2</sup>

Киевский национальный университет им. Т.Г. Шевченко, Киев, Украина<sup>1</sup>  
Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина<sup>2</sup>  
03022, ул. Васильковская 45, г. Киев, Украина, e-mail: gilenkovv@yandex.ru<sup>1</sup>

Изучено влияние фенугрека на уровень малонового диальдегида (МДА) в органах и некоторые гематологические показатели у животных с перевивными опухолями (карцинома молочной железы Ca755, лимфолейкоз L1210 и субштаммы карциномы Герена, резистентные к действию цисплатина и доксорубина). Показано, что потребление фенугрека улучшает показатели периферической крови экспериментальных животных. Выявлено также, что включение в кормовой рацион животных с перевивными опухолями фенугрека (*Trigonella Foenum Graecum L.*) приводит к снижению уровня МДА в печени на 32–63 %, почках – на 21 %, в сердце – на 33 %. Эти данные в определенной степени могут свидетельствовать об антиоксидантных свойствах фенугрека.

Ключевые слова: фенугрек (*Trigonella Foenum Graecum L.*), малоновый диальдегид, гематологические показатели.

### EFFECT OF FENUGREEK ON THE LEVEL OF MALONE DIALDEHYDE AND CERTAIN HEMATOLOGIC PARAMETERS IN TUMOR-BEARING ANIMALS

V.V. Zhylenko<sup>1,2</sup>, S.P. Zaletok<sup>2</sup>

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine<sup>1</sup>,  
R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>  
45 Vasilkovskaya str., Kiev, 03022, Ukraine, e-mail: gilenkovv@yandex.ru

This paper deals with effect of fenugreek on the level of malone dialdehyde and certain hematologic parameters in animals with grafted Ca755 mammary carcinoma, L1210 lymphoid leukemia and Guerin carcinoma substrains, resistant to doxorubicin and cisplatin. Fenugreek consumption was shown to amend hematologic parameters and decrease level of malone dialdehyde in liver (32–63 %), kidney (21 %) and heart (33 %) in animals with different genesis tumors. Thus, these results show that fenugreek can be a potential antioxidant agent.

Key words: fenugreek (*Trigonella Foenum Graecum L.*), malone dialdehyde, hematologic parameters.

Известно, что развитие опухоли сопровождается повышением уровня продуктов перекисного окисления липидов в крови и в органах, не пораженных опухолевым процессом [2]. Кроме этого, противоопухолевая химиотерапия у большинства больных вызывает различные побочные эффекты, в частности, образование свободных радикалов и инактивирование ферментов антиоксидантной защиты, что является причиной токсического повреждения внутренних органов и зачастую приводит к невозможности продолжения лечения [7]. В то же время многочисленные работы свидетельствуют о том, что различные антиоксиданты, в том числе и растительные полифенолы, обладающие антиоксидантными свойствами, могут быть использованы для уменьшения нежелательных эффектов, которые имеют место при химио- и лучевой терапии [1, 9, 12].

В последнее время внимание онкологов привлекло растение фенугрек (*Trigonella foenum-graecum*) из семейства бобовых, известное также под названием пажитник, шамбала, гуньба. Фенугрек и его семена содержат огромное количество биологически активных веществ, таких как стероидные флавоноиды (апигенин, лютеолин, кверцетин, витексин), алкалоиды (тригонеллин, холин, гентианин, карпаин), сапогенины (диосгенин, протодиосцин, ямогенин, гитогенин, тигогенин), витамины (А, В1, С), эфирные масла и другие вещества [3, 8]. Благодаря такому составу фенугрек обладает противомикробными, противовоспалительными, анаболическими и антикоагулянтными свойствами. В народной медицине это растение применяется при лечении сахарного диабета, хронического кашля, подагры, геморроя, катаракты, для заживления язв

желудка [3, 5, 10]. В последние годы появились работы, касающиеся антиоксидантных и противоопухолевых свойств фенугрека. Большинство таких исследований было проведено *in vitro* на различных опухолевых клеточных линиях [6, 11].

**Целью работы** было изучение влияния потребления фенугрека на уровень малонового диальдегида (МДА) в органах и гематологические показатели у животных с различными перевивными опухолями.

#### **Материал и методы**

Исследования проведены на мышах-гибридах CDF1, мышах C57Bl/6, массой 20–23 г и беспородных крысах-самках, массой 120–150 г, разведения вивария ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины. В работе были использованы следующие штаммы экспериментальных опухолей: карцинома молочной железы Ca755, лимфолейкоз L1210, субштаммы карциномы Герена, резистентные к действию цисплатина и доксорубицина. Опухолевые штаммы были получены из банка клеточных линий и опухолевых штаммов ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины.

Карциному молочной железы Ca755 перевивали половозрелым мышам-самкам линии C57Bl/6 подкожно по 0,2 мл 25 % суспензии опухолевых клеток; субштаммы карциномы Герена перевивали половозрелым крысам-самкам подкожно по 0,5 мл 20 % суспензии опухолевых клеток; лимфолейкоз L1210 перевивали половозрелым мышам-самкам линии CDF1 интраперитонеально по 500 тыс. опухолевых клеток. Все опыты на животных проводили, руководствуясь международными правилами проведения работ с экспериментальными животными.

Цисплатин («Цисплатин Ебеве», Австрия) вводили животным с резистентной к цисплатину карциномой Герена интраперитонеально, раз в двое сут, начиная курс при достижении опухолями диаметра 10 мм (2 инъекции по 1,2 мг/кг и 2 инъекции по 1 мг/кг); доксорубицин («Доксорубицин», Швейцария) вводили животным с резистентной к доксорубицину карциномой Герена интраперитонеально в дозе 1,5 мг/кг массы, 4 инъекции, раз в двое сут.

Порошок из семян фенугрека, любезно предоставленный Ш. Макайем (Университет Западной Венгрии, Институт растениеводства, отделение медицинских и ароматических растений), живот-

ные опытных групп получали в дозе 250 мг/кг массы вместе со стандартным кормом ежедневно (с момента перевивки опухолей до окончания эксперимента). Животные были разделены на следующие группы: *интактные* (без опухоли, потребляли стандартный корм), *контрольные* (с опухолями, потребляли стандартный корм), *фенугрек* (с опухолями, потребляли стандартный корм и фенугрек), а также группы *цисплатин/доксорубицин* (животные с опухолями, потребляли стандартный корм и цитостатики).

На 11–21-е сут, в зависимости от штамма опухолей, у животных брали кровь, после чего их забивали под глубоким эфирным наркозом и извлекали органы для последующих исследований. В гомогенате печени, сердца и почек животных измеряли уровень МДА по методу [4]. Гематологические показатели измеряли с помощью гематологического анализатора PCE-210 (ERMAinc). Для статистической обработки результатов использовали методы вариационной статистики.

#### **Результаты и обсуждение**

Выявлено, что развитие у животных карциномы Ca755 и лимфолейкоза L1210 сопровождается существенным повышением уровня МДА в ткани печени, по сравнению с таковым у интактных животных. Включение в кормовой рацион фенугрека приводит к значительному (на 37–49 %) снижению этого показателя (табл. 1).

Подобные изменения МДА в печени наблюдали и у животных с перевивными резистентными к цисплатину/доксорубицину карциномами Герена. При этом было выявлено, что введение животным цитостатиков (цисплатина и доксорубицина) несколько повышает уровни МДА в печени, по сравнению с нелечеными животными. Добавление к стандартному комбикорму фенугрека снижает этот показатель в печени и в почках животных с перевивной карциномой Герена, резистентной к цисплатину, на 32 % и 21 % соответственно (рис. 1). У животных с перевивной карциномой Герена, резистентной к доксорубицину, потребление фенугрека приводит к снижению уровня МДА в печени на 63 %, в сердце – на 33 % (рис. 2).

Поскольку развитие и формирование опухоли сопровождается изменениями гематологических показателей, в частности развитием анемии, лейкоцитоза, целесообразно было исследовать влияние фенугрека на показатели периферической крови

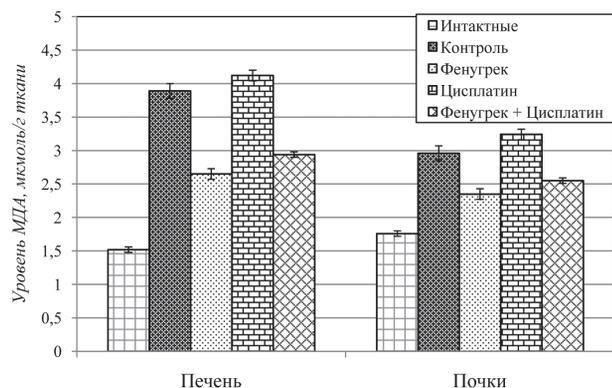


Рис. 1. Влияние потребления фенугрека на уровень МДА в гомогенате печени и почек животных с резистентной к цисплатину карциномой Герена

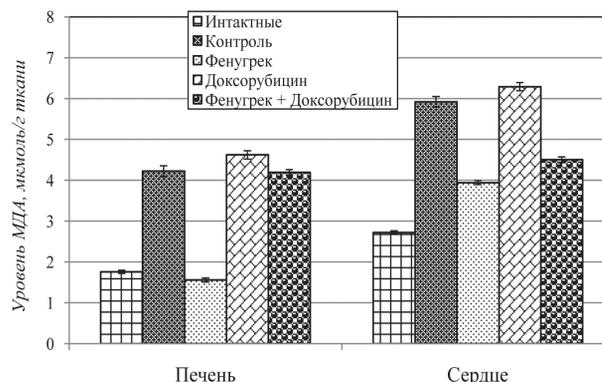


Рис. 2. Влияние потребления фенугрека на уровень МДА в гомогенате печени и сердце животных с резистентной к доксорубину карциномой Герена

Таблица 1

**Влияние потребления фенугрека на уровень МДА в гомогенате печени животных с карциномой Ca755 и лимфолейкозом L1210**

Группа животных	Уровень МДА, мкмоль/г ткани	
	Контроль	Фенугрек
Животные с карциномой Ca755	3,72 ± 0,03 <sup>a</sup>	2,33 ± 0,02 <sup>a, b</sup> <b>&lt;37,4%</b>
Интактные животные (C57Bl/6)	1,52 ± 0,04	-
Животные с лимфолейкозом L1210	2,73 ± 0,04 <sup>a</sup>	1,39 ± 0,04 <sup>a, b</sup> <b>&lt;49,1%</b>
Интактные животные (CDF1)	0,92 ± 0,06	-

Примечание: <sup>a</sup> – различия, статистически значимые по сравнению с группой интактных животных (p<0,05); <sup>b</sup> – различия, статистически значимые по сравнению с контрольной группой (p< 0,05).

Таблица 2

**Некоторые гематологические показатели животных, которые потребляли фенугрек**

Штамм опухоли	Группа животных	Эритроциты, ×10 <sup>6</sup>	Лейкоциты, × 10 <sup>3</sup>	Лимфоциты, ×10 <sup>3</sup>	Тромбоциты, × 10 <sup>3</sup>	Гемоглобин, г/л
Карцинома Ca755	Контроль	8,84 ± 1,34	26,23 ± 3,52	-	285,67 ± 33,67	11,13 ± 1,71
	Фенугрек	11,50 ± 1,73 <b>↑30,1 %</b>	16,55 ± 1,15 <sup>a</sup> <b>↓36,9 %</b>	-	356,00 ± 48,99	15,01 ± 1,95 <sup>a</sup> <b>↑34,9 %</b>
Лимфолейкоз L1210	Контроль	8,27 ± 0,66	30,53 ± 8,83	24,30 ± 2,90	260,33 ± 13,09	15,73 ± 1,22
	Фенугрек	10,24 ± 0,61 <sup>a</sup> <b>↑23,8 %</b>	36,03 ± 4,09	18,75 ± 0,65	285,67 ± 47,55	16,90 ± 0,70 <b>↑7,4 %</b>
Карцинома Герена, резистентная к доксорубину	Контроль	4,91 ± 0,13	26,90 ± 2,42	17,60 ± 0,70	258,67 ± 50,42	9,35 ± 0,75
	Фенугрек	5,85 ± 0,54 <sup>a</sup> <b>↑19,1 %</b>	26,60 ± 2,80	16,80 ± 0,92	341,00 ± 35,00	12,35 ± 1,45 <b>↑32,1 %</b>
	Доксорубин	5,97 ± 0,09 <sup>a</sup>	27,60 ± 2,76	16,66 ± 1,84	528,00 ± 20,42 <sup>a</sup>	10,80 ± 0,70
	Фенугрек+ Доксорубин	5,92 ± 0,36 <sup>a</sup>	27,20 ± 2,60	16,54 ± 1,04	389,07 ± 24,20 <sup>a</sup>	11,46 ± 0,62 <sup>a</sup>

Примечание: <sup>a</sup> – различия, статистически значимые по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

исследованных животных. Было обнаружено, что у животных, в кормовой рацион которых был включен фенугрек, количество эритроцитов возросло на 19–30 %, уровень гемоглобина – на 7–35 % (табл. 2). Количество лейкоцитов практически не изменялось, за исключением мышей с карциномой Ca755, где наблюдалось снижение их уровня на 37 %. Количество тромбоцитов несколько возросло, но это повышение было недостоверным (табл. 2).

Таким образом, результаты исследований показали, что в органах экспериментальных животных снижается уровень малонового диальдегида при потреблении фенугрека, что в определенной мере может свидетельствовать об его антиоксидантных свойствах. Показано, что фенугрек улучшает показатели периферической крови, а именно, повышает уровни гемоглобина и эритроцитов. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности его дальнейшего изучения как вспомогательного средства при лечении онкологических больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зорькина А.В., Скопин П.И. Влияние комбинации дистанционного гамма-облучения и антиоксидантного препарата на показатели эндогенной интоксикации в условиях экспериментального опухолевого роста // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 3 (33). С. 56–59.
2. Зорькина А.В., Скопин П.И. Модификация противоопухолевой химиотерапии антиоксидантными препаратами в эксперименте // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 1 (43). С. 34–39.
3. Плечицкич Е.Д., Гончарова Л.В., Спиридович Е.В., Решетников В.Н. Пажитник греческий (*Trigonella foenum graecum L.*) как источник широкого спектра биологически активных соединений // Труды БГУ. 2010. Т. 4 (2). С. 1–9.
4. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66–68.
5. Acharya S., Srichamroen A., Basu S. et al. Improvement in the nutraceutical properties of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum L.*) // J. Sci Technol. 2006. Vol. 28 (1). P. 1–9.
6. Amin A., Alkaabi A., Al-Falasi S. et al. Chemopreventive activities of *Trigonella foenum graecum* (Fenugreek) against breast cancer // Cell. Biol. Int. 2005. Vol. 29 (8). P. 687–694.
7. Chen Y., Jungsuwadee P., Vore M. et al. Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues // Mol. Interv. 2007. Vol. 7 (3). P. 147–156.
8. Mehrafarin A., Qaderi A., Rezazadeh N. et al. Bioengineering of important secondary metabolites and metabolic pathways in fenugreek (*Trigonella foenum-graecum L.*) // J. Medicinal Plants. 2010. Vol. 9 (35). P. 1–18.
9. Prasad K.N. Multiple dietary antioxidants enhance the efficacy of standard and experimental cancer therapies and decrease their toxicity // Integr. Cancer Ther. 2004. № 3. P. 310–322.
10. Shaban A., Jahanmehr S.A., Rezaeeian M. et al. Fenugreek (*Trigonella Foenum-Graecum L.*) Seed extract induces cell Death, growth inhibition and morphological change indicative of apoptosis in acute lymphoblastic leukemia // Res. J. Biol. Sci. 2007. Vol. 2 (4). P. 438–443.
11. Shabbeer S., Sobolewski M., Anchoori R.K. et al. Fenugreek: a naturally occurring edible spice as an anticancer agent // Cancer. Biol. Ther. 2009. Vol. 8 (3). P. 272–278.
12. Simone N.L., Simone V., Simone C.B. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, part 1 // Altem. Ther. Health Med. 2007. № 13. P. 22–28.

Поступила 19.02.13

## ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕОМА СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМИ КАРЦИНОМАМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Г.В. Какурина<sup>1</sup>, И.В. Кондакова<sup>1</sup>, Е.Л. Чойнзонов<sup>1,2</sup>, Д.А. Шишкин<sup>1,2</sup>,  
О.В. Черемисина<sup>1</sup>

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск<sup>1</sup>  
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>2</sup>  
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,  
e-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>

Представлены результаты сравнительной оценки протеома сыворотки крови в группах больных ПКГШ с метастазами, без метастазов и здоровых волонтеров с помощью комбинации методов 1D-SDS PAGE градиентного гель-электрофореза и масс-спектрометрического анализа. Предложенный дизайн исследования показал, что протеом сыворотки крови в группах здоровых волонтеров и больных ПКГШ с метастазами и без клинического проявления прогрессирования заболевания различен. В сывороточном протеоме больных ПКГШ представлены белки, участвующие в различных клеточных процессах, которые могут быть предложены для дальнейшего изучения в качестве потенциальных маркеров опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: протеомика, плоскоклеточные карциномы головы и шеи, маркеры.

### ASSESSMENT OF BLOOD SERUM PROTEOME IN PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL HEAD AND NECK CARCINOMA

G.V. Kakurina<sup>1</sup>, I.V. Kondakova<sup>1</sup>, E.L. Choinzonov<sup>1,2</sup>, D.A. Shishkin<sup>1,2</sup>, O.V. Cheremisina<sup>1</sup>

Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk<sup>1</sup>,  
Siberian State Medical University, Tomsk<sup>2</sup>,  
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk,  
e-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>

We compared the serum proteome profiles of squamous cell head and neck carcinoma patients with metastases, without metastases and healthy volunteers using the combination of gradient gel-electrophoresis (1D-SDS PAGE) and mass-spectrometry. The study showed the difference in the serum proteome between healthy volunteers and squamous cell head and neck carcinoma patients with metastases and without clinical evidence of disease progression. Proteins in the serum proteome of patients with squamous cell head and neck carcinoma that participate in various cellular processes can be suggested for further study as potential markers of cancer progression.

Keywords: proteomics, squamous cell head and neck carcinoma, markers.

Плоскоклеточные карциномы головы и шеи (ПКГШ) являются основным морфологическим типом опухолей головы и шеи (около 90 %), составляя около 5 % всех злокачественных новообразований. Клиническое течение ПКГШ отличается крайней агрессивностью и долгим бессимптомным течением [3]. Местные рецидивы и метастазы в лимфоузлы шеи сокращают 5-летнюю выживаемость пациентов вдвое [2, 4]. Имеющиеся на сегодняшний день методы обнаружения метастазов на ранних этапах прогрессии опухоли до их клинического проявления недостаточно эффективны и надежны. Несмотря на активный поиск молекулярных маркеров прогрессии данного заболевания, до сих пор не предложен ни один вариант диагностической панели, включающей белковые маркеры, отра-

жающие биологическое поведение опухоли и ее реакцию на терапевтические воздействия, которая была бы достаточна для проведения стандартного клинического исследования [1].

С развитием протеомных технологий появилась возможность проводить полномасштабные исследования изменений белкового спектра тканей и биологических жидкостей организма больного, что открывает новые подходы к ранней диагностике, прогнозу и таргетной терапии ПКГШ. Основной массив исследований последних лет в основном связан со сравнительным анализом протеома злокачественных и соответствующих нормальных клеточных культур или злокачественных и нормальных тканей. При этом используются оборудование с большой производительностью и вы-

сокотехнологичные, дорогостоящие и трудоемкие методы (3–4 дня), которые имеют свои недостатки. Альтернативой может стать использование одномерного денатурирующего гель-электрофореза (в градиентном ПААГ) (1D-SDS PAGE) в сочетании с масс-спектрометрическими методами анализа протеома сыворотки крови больных. Одномерный гель-электрофорез, обладая известными преимуществами перед двумерным электрофорезом, позволяет не упустить из сравнительного анализа высокозаряженные и гидрофобные мембранные белки [15, 16].

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ протеома сыворотки крови здоровых лиц и больных с верифицированным диагнозом плоскоклеточная карцинома головы и шеи, что позволило идентифицировать несколько белков, определение содержания которых может быть информативным в плане прогноза заболевания.

**Целью исследования** явилось проведение сравнительной оценки протеома сыворотки крови в группах больных ПКГШ с метастазами, без метастазов и здоровых волонтеров и определение возможности применения 1D-SDS PAGE денатурирующего градиентного гель-электрофореза в сочетании с масс-спектрометрическим анализом для выявления возможных биомаркеров ПКГШ и прогрессии этого заболевания.

#### **Материал и методы**

В исследование включены здоровые волонтеры и больные ПКГШ, получавшие лечение в отделении опухолей головы и шеи ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН (г. Томск). Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ 39 от 24.12.93 № 2288), получено разрешение этического комитета института. Материалом для исследования явилась сыворотка крови 19 первичных больных ПКГШ с гистологически верифицированным диагнозом и 10 здоровых волонтеров. Группа больных с ПКГШ с метастазами составила 9 ( $T_{2-4}N_{1-2}M_0$ ), без метастазов 10 человек ( $T_{1-2}N_0M_0$ ). Средний возраст обследованных больных составил  $53 \pm 5,3$  года.

Сыворотку крови получали в соответствии с утвержденным протоколом, замораживали в жидком азоте и хранили при  $-80^\circ\text{C}$ . Протеазную активность сыворотки крови ингибировали с по-

мощью набора Protease Inhibitor Cocktail (Sigma, USA). После очищения сыворотки крови от мажорных белков на колонках Albumin & IgG Depletion SpinTrap (GE Healthcare, США) концентрацию общего белка измеряли, используя стандартный метод М.М. Bradford (1976). Для дальнейшего анализа концентрацию общего белка во всех образцах доводили до 5 мг/мл. Затем сыворотка крови подвергалась денатурирующему гель-электрофорезу в градиентном ПААГ, количество наносимого белка на дорожку составило 20 нг/мл. Электрофорез проводили по методу U.K. Laemmli [13] в пластинах градиентного 8–16 % ПААГ в присутствии 0,1 % SDS. Обнаружение белковых зон в ПААГ-гелях осуществляли путем их окраски Coomassie Brilliant Blue R-250 (40 % метанола/5 % уксусной кислоты/0,1 % Coomassie R-250). Для визуализации результатов электрофореза полученные гели были отсканированы на приборе VersaDoc Imaging System (4000 MP, Bio-Rad). Анализ изображений гелей проводили с помощью специализированного программного обеспечения Analysis Software PDQuest 8.0.1. системы гель-документирования VersaDoc Imaging System (4000 MP, Bio-Rad). Участки ПААГ-геля, содержавшие белки, вырезали и подвергали протеолизу согласно методу J. Rosenfeld [14]. Пептидные фрагменты белков, экстрагированные из геля, концентрировали и обессоливали на микроколлонках C18 ZipTips (Millipore Corporation, Billerica, MA). Смесь пептидов элюировали с микроколонок на мишень приборной пластины насыщенным раствором матрикса (10 мг/мл СНСА или ТНАР в смеси 50 % ацетонитрила и 0,1 % ТФУ). Масс-спектрометрический анализ проводили на масс-спектрометре UltraFlexIII TOF/TOF (Bruker, США). Масс-спектры пептидных фрагментов снимали в диапазоне молекулярных масс от 200 Да до 4 кДа, с матрицей СНСА/ТНАР с точностью до 0,002 %. Идентификацию белков проводили путем поиска соответствующих кандидатов в базах данных с использованием алгоритма Mascot. Масс-спектры и тандемные масс-спектры пептидов анализировали также в программе Biotoools 3.2 (BrukerDaltonics, Германия, <http://www.bdal.de>), кооперированной с поисковой программой Mascot. При идентификации тандемных масс-спектров пептидов в анализе использовали базы данных NCBIInr и SwissProt. Определение наиболее вероятной аминокислотной последовательности фрагментированного пептида,

не идентифицированного программой Biotoools 3.2, проводили с помощью программы «секвенирование De Novo». Достоверность предлагаемых программой последовательностей проверяли путем сравнения экспериментально полученных молекулярных масс фрагментов с теоретически рассчитанными при помощи функции Sequence Editor.

### Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ электрофореграмм, полученных с помощью одномерного градиентного 7–16 % гель-электрофореза сыворотки крови здоровых волонтеров и обследованных групп больных с ПКГШ, включающих подгруппы с регионарными метастазами и без метастазов, позволил обнаружить различия в интенсивности белковых полос в диапазоне масс от 10 кДа до 150 кДа. Сравнение электрофореграмм сыворотки крови больных с ПКГШ без метастазов и здоровых лиц показало отличие в интенсивности окраски полос, содержащих белки массой 10 кДа, 25 кДа, 50 кДа и 75 кДа. У всех больных, имеющих регионарные метастазы, обнаружены белковые полосы в районе масс 10 кДа, 12 кДа, 15 кДа, 18 кДа, 40 кДа, 100 кДа, интенсивность которых была выше по сравнению с группой здоровых и группой пациентов с ПКГШ без метастазов. Методами масс-

спектрометрического анализа в выделенных бендах упомянутые выше белки были идентифицированы как: аполипопротеины A1 и A2, транстирретин, серотрансферрин, протеинфосфатаза 1B, комплемент C3, субъединицы гемоглобина  $\alpha$  и  $\beta$ , матриксный экстрацеллюлярный фосфогликопротеин (MEPE), сывороточный амилоид A (таблица).

У 2 больных, имеющих метастазы, идентификация спектров выделенных белковых полос с молекулярной массой 110 кДа и 150 кДа выявила наличие нескольких белков в одном бенде, причем состав их был различен. В сыворотке крови больного со стадией процесса  $T_3N_1M_0$  (умершего через 7 мес после постановки диагноза) в области белковой полосы массой около 20–22 кДа была идентифицирована транкированная форма аполипопротеина A1, в отличие от остальных исследуемых лиц, где идентифицировалась полноразмерная форма аполипопротеина (рис. 1).

Увеличение уровня аполипопротеина A1-2, транстирретина, серотрансферрина, сывороточного амилоида A и комплемента C3 при опухолях различной локализации подтверждается литературными данными и отражает реакцию организма на развитие патологического процесса [9]. Различия в составе обнаруженных нами белков, вероятно,

Таблица

### Идентифицированные белки, полученные из выделенных белковых полос при разделении белков сыворотки крови в исследуемых группах.

Идентифицированные белки	ID	Mr	Score	Sequence Coverag
Apolipoprotein A-I	APOA1_HUMAN	30759	200	68 %
Apolipoprotein A-II	APOA2_HUMAN	11282	81	58 %
Hemoglobin subunit alpha	HBA_HUMAN	15305	68	49 %
Hemoglobin subunit beta	HBB_HUMAN	16102	149	85 %
Serum amyloid A protein	SAA_HUMAN	13524	89	71 %
Adenylyl cyclase-associated protein 1	CAP1_HUMAN	51823	73	30 %
Alpha-2-macroglobulin	A2MG_HUMAN	163189	70	20 %
Myosin-15	MYH15_HUMAN	224479	69	27 %
Ashwin	ASHWN_HUMAN	25843	68	36 %
Matrix extracellular phosphoglycoprotein	MEPE_HUMAN	58384	60	26 %
Serotransferrin	TRFE_HUMAN	79280	60	32 %
Protein phosphatase 1B	PPM1B_HUMAN	52609	63	39 %
Complement C3	CO3_HUMAN	188569	64	26 %

Примечание: ID – аббревиатура названия белков в соответствии с базами данных NCBI; Mr – молекулярная масса белков; Score =  $-10 \times \lg P$ , где P – вероятность того, что белок, который был сопоставлен масс-спектру из баз данных, является неверным. Все результаты поиска белков со значением Score больше 50 являются достоверными; Sequence Coverag – процент покрытия аминокислотной последовательности белка по базам данных. Достоверным считается показатель от 15 до 90 %.

связаны с наличием сопутствующих заболеваний. Однако некоторые авторы утверждают, что, например, более агрессивный тип ПКГШ связан с дифференциальной экспрессией некоторых белков, в том числе и некоторых форм апополипротеина (преАpo1, Apo1). По их мнению, апополипротеины могут как служить носителем, так и косвенно способствовать развитию опухоли через активацию киназ [10]. Более того, результаты исследований, проведенных на животных, показали, что продукты протеолитического расщепления плазминогена, апополипротеина(а) и других белков, содержащих домены типа kringle, имеют антиангиогенные и антиопухолевые свойства как *in vitro*, так и *in vivo* [17, 18]. Сывороточный амилоид А известен как маркер повреждения ткани или воспаления, относится к белкам острой фазы и предлагается как индивидуально, так и в комбинации с гаптоглобином и комплементом С3, для дифференциальной диагностики рака различных локализаций [7]. Обнаруженный в данной работе белок MEPE участвует в минерализации костей и является членом семейства белков SIBLING. SIBLING – растворимые, секретирующиеся белки, которые могут модулировать адгезию клетки путем взаимодействия их с поверхностными рецепторами клетки, такими как интегрины. Показана роль остеопонтина в прогрессии рака, который является одним из членов семейства SIBLING. Кроме того, накапливаются новые данные о возможной роли в неопластических процессах других членов семейства SIBLING [5]. Так, некоторые члены семейства SIBLING участвуют в регуляции активности металлопротеиназ ММП 2, 3, 9, что коррелирует с плохим прогнозом заболевания [8]. Роль MEPE в качестве маркера прогноза заболевания ПКГШ до сих пор не обсуждалась. Высокая экспрессия MEPE наблюдается в опухолях (чаще мезенхимального происхождения), которые вызывают онкогенную остеомалицию [6, 12]. Причастность белков SIBLING ко многим звеньям прогрессии опухолевого процесса делает их потенциально ценными кандидатами в качестве эффективных биомаркеров.

Известно, что протеинфосфатаза 1В (PPM1B, PP2CB) участвует в MAPK-киназном сигнальном пути регуляции многих клеточных процессов, включающих регуляцию пролиферации (TAK1→NFκB путь), транскрипции и апоптоза (WNT-сигнальный путь) (<http://www.genome.jp>). TAK1 (TGF-β активи-

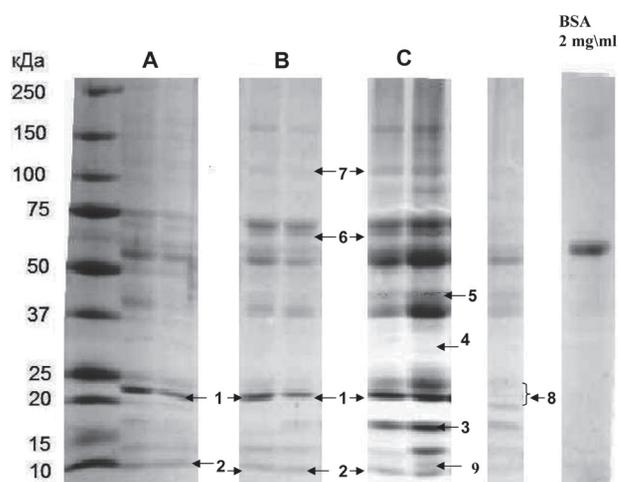


Рис. 1. Различия в белковых полосах электрофореграмм, полученных при разделении белков сыворотки крови здоровых доноров (А), больных ПКГШ без метастазов (В) и больных ПКГШ с метастазами (С).

Примечание: 1 – апоА1; 2 – апоА2; 3 – неидентифицирован; 4 – трансирретин; 5 – протеинфосфатаза 1В; 6 – комплемент С3; 7 – матриксный экстрацеллюлярный фосфогликопротеин (MEPE); 8 – усеченная форма апоА1; 9 – сывороточный амилоид А

рованная киназа-1) предлагается В. Honogato et al. в качестве предиктора рецидивирования у пациентов с ПКГШ [11].

Полученные результаты показали, что протеом сыворотки крови в группах здоровых волонтеров и больных ПКГШ с метастазами и без клинического проявления прогрессирования заболевания различен. В сывороточном протеоме больных ПКГШ представлены белки, участвующие в различных клеточных процессах, которые могут быть предложены для дальнейшего изучения в качестве потенциальных маркеров опухолевой прогрессии. И так как в настоящее время нет данных о характере изменения протеома во взаимосвязи с клинико-морфологическими характеристиками опухолевого процесса при ПКГШ, это направление исследований является одним из актуальных в онкопротеомике.

Проведение протеомного анализа возможных биомаркеров с использованием денатурирующего одномерного гель-электрофореза в градиенте концентраций ПААГ и масс-спектрометрических методов анализа протеома, на наш взгляд, обеспечит наиболее возможную чистоту результатов исследования и может использоваться в плане

## выявления мажорных различий в исследуемых группах пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Постгеномные технологии в прогнозе метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи // Российский биотерапевтический журнал. 2011. № 3. С. 31–36.
2. Любаев В.Л., Айдарбекова А.А. Эффективность хирургических вмешательств при лечении регионарных метастазов у больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 2 (18). С. 11–15.
3. Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Кицманюк З.Д. и др. Реабилитация больных опухолями головы и шеи. Томск: Изд-во НТЛ, 2003. 296 с.
4. Шилова О.Ю., Уразова Л.Н. Молекулярно-генетические методы прогноза и течения рака гортани // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 5 (41). С. 64–70.
5. Bellahcène A., Castronovo V., Ogbureke K.U. et al. Small integrin-binding ligand N-linked glycoproteins (SIBLINGs): multifunctional proteins in cancer // Nat. Rev. Cancer. 2008. Vol. 8 (3). P. 212–226.
6. David V., Martin A., Hedge A.-M. et al. ASARM peptides: PHEX-dependent and -independent regulation of serum phosphate // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2011. Vol. 300 (3). P. 783–791.
7. Dowling P., Clarke C., Hennessy K. et al. Analysis of acute-phase proteins, AHSG, C3, CLI, HP and SAA, reveals distinctive expression patterns associated with breast, colorectal and lung cancer // Int. J. Cancer. 2012. Vol. 131 (4). P. 911–923.
8. Fisher L.W., Jain A., Tayback M. et al. Small integrin binding ligand N-linked glycoprotein gene family expression in different cancers // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10 (24). P. 8501–8511.
9. Farrah T., Deutsch E.W., Omenn G.S. et al. A high-confidence human plasma proteome reference set with estimated concentrations in PeptideAtlas // Mol. Cell. Proteomics. 2011. Vol. 10 (9). M110.006353.
10. Gourin C.G., Zhi W., Adam B.L. Proteomic identification of serum biomarkers for head and neck cancer surveillance // Laryngoscope. 2009. Vol. 119 (7). P. 1291–1302.
11. Honorato B., Alcalde J., Martinez-Monge R. et al. TAK1 mRNA expression in the tumor tissue of locally advanced head and neck cancer patients // Gene Regul. Syst. Bio. 2008. Vol. 2. P. 63–70.
12. Imanishi Y., Hashimoto J., Ando W. et al. Matrix extracellular phosphoglycoprotein is expressed in causative tumors of oncogenic osteomalacia // J. Bone Miner. Metab. 2012. Vol. 30 (1). P. 93–99.
13. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // Nature. 1970. Vol. 227 (5259). P. 680–685.
14. Rosenfeld J., Capdevielle J., Guillemot J.C. et al. In-gel digestion of proteins for internal sequence analysis after one- or two-dimensional gel electrophoresis // Anal. Biochem. 1992. Vol. 203 (1). P. 173–179.
15. Rabilloud T. Membrane proteins and proteomics: love is possible, but so difficult // Electrophoresis. 2009. Vol. 30 (Suppl. 1). S. 174–180.
16. Wilkins M.R., Gasteiger E., Sanchez J.C. et al. Two-dimensional gel electrophoresis for proteome projects: the effects of protein hydrophobicity and copy number // Electrophoresis. 1998. Vol. 19 (8–9). P. 150.
17. Yu H.K., Kim J.S., Lee H.J. et al. Suppression of colorectal cancer liver metastasis and extension of survival by expression of apolipoprotein(a) kringles // Cancer Res. 2004. Vol. 64. P. 7092–7098.
18. Yu H.K., Ahn J.H., Lee S.K. et al. Expression of human apolipoprotein(a) kringles in colon cancer cells suppresses angiogenesis-dependent tumor growth and peritoneal dissemination // J. Gene Med. 2005. Vol. 7. P. 39–49.

Поступила 8.10.12

---

---

# ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

---

---

УДК: 618.19-006.6-089

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ «РАННЕГО» РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ? (ОПЫТ МЕЖДУНАРОДНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА)

**И.В. Колядина<sup>1,2</sup>, И.В. Поддубная<sup>1,2</sup>, С.Ж.Н. van de Velde<sup>3</sup>, Р.Ж.К. Kuppen<sup>3</sup>,  
G.J. Liefers<sup>3</sup>, N.G. Dekker-Ensink<sup>3</sup>, E. Bastiaannet<sup>3</sup>, A. van As-Sajet<sup>3</sup>,  
E. de Kruijf<sup>3</sup>, Д.В. Комов<sup>2</sup>, О.П. Трофимова<sup>2</sup>, К.А. Тетерин<sup>4</sup>, С.М. Банов<sup>4</sup>**

*Кафедра онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ, г. Москва<sup>1</sup>*

*РОИЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, г. Москва<sup>2</sup>*

*Лейденский Университетский медицинский центр, LUMC, г. Лейден, Нидерланды<sup>3</sup>*

*Клиника ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ, г. Москва<sup>4</sup>*

*115448, г. Москва, Каширское шоссе, 24,*

*e-mail: irinakolyadina@yandex.ru1; c.j.h.van\_de\_velde@lumc.nl<sup>3</sup>*

В исследование включены пациентки с неинвазивным раком и раком молочной железы с T<sub>1a-b-c</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадией, получившие лечение с 1985 по 2009 г. в России (РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Клиника РМАПО – 1036 больных) и в Нидерландах (LUMC – 560 пациенток, Национальный Канцрегистр – 22196 больных). Проведен сравнительный анализ типов выполненных операций по странам, а также во временных подгруппах. Частота органосохраняющего лечения при «раннем» раке молочной железы в России и Нидерландах идентична – 53,7 % и 52,5 %. Доля органосохраняющих операций в течение 20 лет в России существенно не изменилась, тогда как в Нидерландах отмечено уменьшение доли органосохраняющего лечения с 56,2 % до 41,2 %, что, вероятнее всего, объясняется увеличением числа пациенток, находящихся в постменопаузе (>60 лет) с 53,1 % до 63,8 %. Основным вариантом органосохраняющего лечения в России является радикальная резекция молочной железы, в Нидерландах – лампэктомия с БСЛУ или аксиллярной лимфодиссекцией, причем БСЛУ и в настоящее время не является «рутинной» операцией во всей стране.

Ключевые слова: рак молочной железы, радикальная мастэктомия, радикальная резекция молочной железы, лампэктомия, биопсия сторожевого лимфатического узла.

SURGICAL TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER: WHAT HAS CHANGED?

(EXPERIENCE OF INTERNATIONAL COOPERATION)

I.V. Kolyadina<sup>1,2</sup>, I.V. Poddubnaya<sup>1,2</sup>, C.J.H. van de Velde<sup>3</sup>, P.J.K. Kuppen<sup>3</sup>, G.J. Liefers<sup>3</sup>, N.G. Dekker-Ensink<sup>3</sup>,  
E. Bastiaannet<sup>3</sup>, A. van As-Sajet<sup>3</sup>, E. de Kruijf<sup>3</sup>, D.V. Komov<sup>2</sup>, O.P. Trofimova<sup>2</sup>, K.A. Teterin<sup>4</sup>, S.M. Banov<sup>4</sup>

*Oncology Chair of Russian Medical Academy for Postgraduate Education Ministry of Health of Russia, Moscow<sup>1</sup>*

*N.N. Blokchin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Science, Moscow<sup>2</sup>*

*Leiden University Medical Center; LUMC, Leiden, the Netherlands<sup>3</sup>*

*Clinic of Russian Medical Academy for Postgraduate Education Ministry of Health of Russia, Moscow<sup>4</sup>*

*24, Kashirskoye Shosse, 115448-Moscow, Russia<sup>1</sup>*

*e-mail: irinakolyadina@yandex.ru1; c.j.h.van\_de\_velde@lumc.nl<sup>3</sup>*

The study included patients with noninvasive cancer and stage T<sub>1a-b-c</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> invasive breast cancer who were treated between 1985 to 2009 in Russia (at the N.N. Blokchin Russian Cancer Research Center and at the Clinic of the Russian Medical Academy of Postgraduate Training, 1036 patients), and in the Netherlands (LUMC, 560 patients, National Cancer Register, 22196 patients). The comparative analysis of surgery types between countries was carried out. The frequency of organ-preserving surgeries for early breast cancer in Russian and in the Netherlands was identical (53.7 % and 52.5 %). The percentage of organ-preserving surgeries over the past 20 years in Russia was not significantly changed, whereas the decrease in the rate of organ-preserving treatment from 56.2 % to 41.2 % was observed in the Netherlands.

This is most likely due to an increase in the number of patients in postmenopause (>60 years) from 53.1 % to 63.8 %. The main type of organ-preserving treatment in Russia is radical resection of the breast. In the Netherlands, lumpectomy with sentinel lymph node biopsy or axillary lymphodissection is the most common form of breast-conserving surgery today.

Key words: breast cancer, radical mastectomy, radical resection of the breast, lumpectomy, sentinel lymph node biopsy.

Активное использование скрининга для выявления «ранних» форм рака молочной железы (неинвазивного рака и инвазивных микрокарцином) изменило диагностические и лечебные подходы при данной онкопатологии. Во всем мире хирургическое лечение «раннего» рака молочной железы включает 2 типа операций: радикальные мастэктомии и органосохраняющие операции (со стандартной лимфодиссекцией или биопсией сторожевого лимфатического узла). Уменьшение размеров выявляемой первичной опухоли неминуемо должно было бы привести к росту органосохраняющего лечения и уменьшению доли радикальных мастэктомий. Для оценки динамики изменения хирургического лечения и подтверждения данной теории мы проанализировали 20-летний опыт хирургического лечения «раннего» рака молочной железы в России и Нидерландах.

#### Материал и методы

В международный анализ включены больные с неинвазивным раком и раком молочной железы (РМЖ) с T<sub>1a-b-c</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадией, которые получили лечение с 1985 по 2009 г. в России (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и клиника РМАПО – 1036 больных) и Нидерландах (Лейденский медицинский университетский центр, LUMC – 560 пациенток). Для сравнения представлены данные Канцрегистра Нидерландов – 22196 больных РМЖ, включенных в национальный архив с 1989 по

2009 г. Мы сравнили виды хирургического лечения при «раннем» раке молочной железы в России и Нидерландах, оценили динамику изменений в течение 20 лет. Для временного анализа больные были разделены на несколько групп в соответствии со сроком проведения хирургического лечения: 1) до 1995 г.; 2) группа 1995–1999 гг.; 3) 2000–2004 гг.; 4) позже 2005 г. Статистический анализ осуществлен международной статистической программой SPSS 16.0, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

В российских клиниках доля выполненных органосохраняющих операций несколько преобладала (556 случаев, 53,7 %) над радикальными мастэктомиями (480 случаев, 46,3 %), причем доля органосохраняющего лечения с течением времени практически не изменилась: до 1995 г. – 55,2 %, после 2005 г. – 53,3 % ( $p > 0,05$ ) (рис. 1). При анализе архивных данных Лейденского университетского медицинского центра (LUMC) отмечено, что доля пациенток, перенесших органосохраняющее лечение, выше, чем в России, – 63,2 %, радикальные мастэктомии перенесли 36,8 % больных ( $p < 0,05$ ). Кроме того, при временном анализе отмечена необычная динамика среди пациенток, получивших лечение в LUMC: доля органосохраняющих операций до 1995 г. была высока (71,1 %), затем в течение 15 лет отмечено снижение частоты вы-

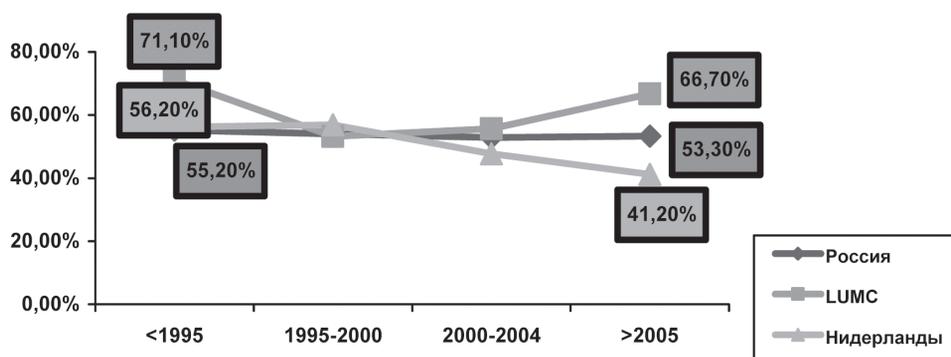


Рис. 1. Динамика частоты выполнения органосохраняющих операций среди российских и голландских пациенток

полнения органосохраняющих операций до 53,2 %, после 2005 г. снова отмечен рост – 66,7 %. При анализе данных всех пациенток, включенных в Нидерландский Национальный Канцрегистр, отмечено, что частота органосохраняющего лечения и радикальных мастэктомий в Нидерландах практически идентична – 52,5 % и 47,5 % ( $p>0,05$ ), а с течением времени отмечено неожиданное сокращение на 15 % (рис. 1) доли органосохраняющих операций – с 56,2 % (до 1995 г.) до 41,2 % (после 2005 г.) ( $p<0,05$ ).

Возможное объяснение этого феномена открывается при анализе возраста российских и голландских пациенток. Основным лимитирующим фактором для выполнения органосохраняющего лечения при РМЖ T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадии является нежелательность проведения адъювантной лучевой терапии на оставшуюся часть молочной железы у пациенток в постменопаузе ввиду сопутствующей сердечно-сосудистой или легочной патологии. Суммарная доля пациенток старше 60 лет значительно выше в Нидерландах (LUMC –

39,9 %, Нидерланды – 55,6%, Россия – 24,1 %,  $p<0,05$ ). При временном анализе (рис. 2) отмечен «прирост» доли пациенток >60 лет и в России (с 19,2 до 29,8 %,  $p<0,05$ ), и в Нидерландах (с 53,1 до 63,8 %,  $p<0,05$ ).

Российским пациенткам выполнялись радикальные резекции молочной железы – вид органосохраняющего хирургического вмешательства, при котором удаляется сектор молочной железы и из одного (или раздельного разреза) выполняется стандартная лимфодиссекция, при которой единым блоком удаляется клетчатка подмышечной, подлопаточной и подключичных зон. Частота выполнения радикальных резекций молочной железы составила 53,7 % и с течением времени существенно не изменилась (таблица).

Основным видом органосохраняющего лечения в Нидерландах является лампэктомия – удаление части молочной железы, значительно меньшей по объему, чем при радикальной резекции. В мировой практике лампэктомия является вариантом радикального хирургического лечения при

Таблица

### Динамика хирургического лечения больных ранним раком молочной железы в России и Нидерландах

Объем операции	До 1995 г.	1995–1999 гг.	2000–2004 гг.	После 2005 г.	Всего
Россия, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и клиника РМАПО					
Радикальная мастэктомия	91 (44,8 %)	93 (46,0 %)	155 (47,1 %)	141 (46,7 %)	480 (46,3 %)
Радикальная резекция	112 (55,2 %)	109 (54,0 %)	174 (52,9 %)	161 (53,3 %)	556 (53,7 %)
LUMC, г. Лейден, Нидерланды					
Радикальная мастэктомия	52 (28,9 %)	51 (46,8 %)	51 (44,3 %)	52 (33,3 %)	206 (36,8 %)
Органосохраняющие операции (лампэктомия), всего	128 (71,1 %)	58 (53,2 %)	64 (55,7 %)	104 (66,7 %)	354 (63,2 %)
Только лампэктомия	0	0	11 (9,6 %)	4 (2,6 %)	15 (2,7 %)
Лампэктомия+БСЛУ+лимфодиссекция	128 (71,1 %)	58 (53,2 %)	0	0	186 (33,2 %)
Лампэктомия+лимфодиссекция	0	0	9 (7,8 %)	8 (5,1 %)	17 (3,0 %)
Лампэктомия+БСЛУ	0	0	44 (38,3 %)	92 (59,0 %)	136 (24,3 %)
Канцрегистр Нидерландов					
Радикальная мастэктомия	3220 (43,8 %)	2669 (43,1 %)	2173 (52,3 %)	1831 (58,8 %)	9893 (47,5 %)
Органосохраняющие операции (лампэктомия), всего	4130 (56,2 %)	3529 (56,9 %)	1981 (47,7 %)	1285 (41,2 %)	10925 (52,5 %)
Только лампэктомия	2 (0,03 %)	18 (0,3 %)	57 (1,4 %)	33 (1,1 %)	110 (0,5 %)
Лампэктомия+БСЛУ+лимфодиссекция	0	88 (1,4 %)	248 (5,9 %)	474 (15,2 %)	810 (3,9 %)
Лампэктомия+лимфодиссекция	4128 (56,2 %)	3414 (55,1 %)	1478 (35,6 %)	455 (14,5 %)	9475 (45,5 %)
Лампэктомия+БСЛУ	0	9 (0,1 %)	198 (4,8 %)	323 (10,4 %)	530 (2,6 %)

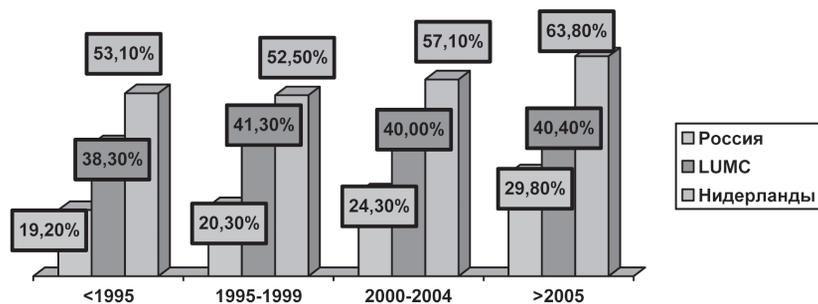


Рис. 2. Доля пациенток &gt;60 лет в России, LUMC и Нидерландах



Рис. 3. Дозное распределение дополнительной лучевой терапии на ложе удалённой опухоли. На компьютерной томограмме видна рентгеноконтрастная клипса, являющаяся ориентиром для определения объёма лучевого воздействия

условии морфологического контроля «чистоты» краев резекции и дополнения ее аксиллярной лимфодиссекцией или биопсией сторожевого лимфатического узла (БСЛУ). Лампэктомия с БСЛУ стали применять в LUMC (Лейден, Нидерланды) с 1985 г. (71,1 % операций), причем до 2000 г. у всех пациенток БСЛУ дублировалась стандартной аксиллярной лимфодиссекцией. После 2000 г. пациенткам LUMC выполнялась лампэктомия или с БСЛУ, или с аксиллярной лимфодиссекцией. Выбор объема операции на лимфатическом коллекторе определялся данными предоперационного клинического исследования: при клинически негативных лимфатических узлах пациентке выполнялась биопсия сторожевого лимфатического узла; в сомнительных случаях – стандартная аксиллярная лимфодиссекция.

При анализе данных Канцрегистра Нидерландов отмечено, что, в отличие от LUMC, лампэктомия + БСЛУ не является «рутинной» операцией во всех клиниках Нидерландов, большинству пациенток (45,5 %) выполнена лампэктомия с аксиллярной

лимфодиссекцией (таблица). В других клиниках Нидерландов, в отличие от LUMC, и после 2000 г. лампэктомия и БСЛУ дублировались аксиллярной лимфодиссекцией, что говорит об отсутствии единого стандарта органосохраняющего лечения в Нидерландах.

Следует отметить, что среди голландских пациенток выделена небольшая группа, которой выполнена только лампэктомия без какого-либо вмешательства на лимфатическом коллекторе (в LUMC – 2,7 %, в Нидерландах – 0,5 %). Эта ситуация допустима в Нидерландах для пациенток пожилого возраста с серьезной сопутствующей патологией, при которой проведение стандартной операции не представляется возможным. Секторальная резекция молочной железы без лимфодиссекции в России считается нерадикальным хирургическим лечением и среди российских пациенток, включенных в исследование, не выполнялась.

В последние годы как в России (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН), так и в Нидерландах

(LUMC) органосохраняющее лечение стало дополняться клипированием ложа удаленной опухоли путем наложения танталовых клипс, инертных для биологических тканей, по контуру ложа удаленной опухоли. Целью манипуляции является рентгенологическая визуализация ложа удаленной первичной опухоли для подведения к этой зоне более высокой дозы облучения – «буста» (рис. 3). Кроме того, клипирование ложа удаленного новообразования позволяет более точно выполнять локальный рентгенологический контроль на протяжении всей жизни пациентки.

Таким образом, несмотря на различие в возрасте пациенток и типов выполняемых операций, частота органосохраняющего лечения при раке молочной железы T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадии в России и Нидерландах

идентична – 53,7 % и 52,5 %. Причем с течением времени доля органосохраняющего лечения в России существенно не изменилась, а в Нидерландах отмечено уменьшение доли органосохраняющих операций с 56,2 % до 41,2 %, что, вероятнее всего, объясняется увеличением доли пациенток в постменопаузе (>60 лет, с 53,1 % до 63,8 %). Основным вариантом органосохраняющего лечения в России является радикальная резекция молочной железы, в Нидерландах – лампэктомия с БСЛУ или аксиллярной лимфодиссекцией. Биопсия сторожевого лимфатического узла стала применяться в некоторых клиниках Нидерландов (LUMC) начиная с 1985 г., но и в настоящее время не является «рутинной» операцией во всей стране.

Поступила 4.02.13

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ ВТОРИЧНЫМ ЛИМФОСТАЗОМ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

**В.В. Пасов, А.Е. Червякова**

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздравсоцразвития, г. Обнинск  
249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: pasov@mrrc. obninsk.ru*

Представлен анализ отдаленных результатов кожно-пластических операций у больных вторичным лимфостазом верхних конечностей. При неэффективности консервативных мероприятий у больных с данной патологией методом выбора является оперативное лечение, объем которого зависит от степени отека (от лимфовенозного шунтирования до тотальной дермосубдермофасциэктомии всей конечности с одномоментным восстановлением кожных покровов расщепленным кожным лоскутом).

Ключевые слова: вторичный лимфостаз конечностей, частичная дермолимпофасциэктомия, лимфовенозное шунтирование, радикальная дермосубдермофасциэктомия.

### LONG-TERM RESULTS OF RECONSTRUCTIVE-PLASTIC SURGERIES IN PATIENTS WITH SECONDARY LYMPHOSTASIS OF UPPER EXTREMITIES

V.V. Pasov, A.E. Chervyakova

*Medical Radiological Research Center, Obninsk  
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, e-mail: pasov@mrrc. obninsk.ru*

The analysis of long-term results of reconstructive-plastic surgeries in patients with secondary lymphostasis of upper extremities has been presented. When conservative treatment is ineffective, surgery is a method of choice for these patients. The extent of surgery depends on the extent of edema (from lymphovenous bypass to the total dermosubdermofasciectomy of the whole extremity with single-stage split thickness skin graft reconstruction).

Key words: secondary lymphostasis of extremities, partial dermolipofasciectomy, lymphovenous bypass, radical dermosubdermofasciectomy.

В последние годы отмечается улучшение результатов лечения онкологических больных. В связи с этим перед современной онкологией встала проблема, заключающаяся в улучшении качества жизни пациентов в ранние и отдаленные периоды после завершения радикального лечения [3, 6]. К сожалению, качественные характеристики жизни не всегда могут быть обеспечены усовершенствованными и модифицированными методами лечения опухолевого процесса. Это связано с тем, что большинство лиц, избавленных от рака, страдают от различных заболеваний, обусловленных терапией злокачественных новообразований. Прежде всего, это относится к пациентам, перенесшим лучевую терапию в составе комбинированных методов лечения [1, 4].

Поздние лучевые повреждения, формирующиеся на постгоспитальном этапе лечения злокачественных новообразований, значительно снижают качество жизни пациента. Они могут стать причиной страданий, глубокой инвалидности

и смерти больного. Поэтому благоприятный исход основного заболевания еще не означает полного выздоровления. Учитывая, что большинство пациентов находится в трудоспособном возрасте, проблема местных лучевых повреждений приобретает социальную значимость и требует поиска эффективных методов профилактики и реабилитации, которые позволят обеспечить приемлемые условия их жизни и деятельности [7]. Одним из наиболее частых осложнений комбинированного лечения злокачественных новообразований является вторичный лимфостаз конечностей и крайнее проявление его прогрессирующего течения – слоновость [2, 5, 8].

#### **Материал и методы**

В настоящем исследовании у 128 пациентов с фибредемой верхней конечности выполнено 137 операций. Несоответствие количества больных и операций связано с повторными вмешательствами в случаях прогрессирования отека. Сочетание

частичной дермолипофасцэктомии (ЧДЛФЭ) и лимфовенозного шунтирования (ЛВШ) рассматривалось как одно вмешательство. Вследствие частых рожистых воспалений и резкого увеличения конечности в объеме дополнительно выполнено 8 (5,9 %) кожно-пластических операций и 1 (0,7 %) лимфовенозное шунтирование в связи с тромбозом анастомоза (табл. 1).

### Результаты и обсуждение

После первого оперативного вмешательства ЧДЛФЭ перенесли 6 (6,9 % от 87 больных, оперированных первично) пациентов и 1 – ЛВШ. Уровень оперативного вмешательства и его объем определялись при клиническом осмотре. В 2 (2,3 %) наблюдениях выполнена паллиативная операция на предплечье по поводу локального отека этого сегмента конечности. В прошлом этим пациентам была произведена частичная дермолипофасцэктомия на уровне плеча, причем одному из них в сочетании с ЛВШ. В одном случае развитие изо-

лированного лимфоцеле плеча больших размеров (после ЧДЛФЭ всей руки) ограничило операцию этим уровнем. Повторное паллиативное вмешательство на всей конечности подразумевало наличие диффузного увеличения отека. Эти операции были выполнены по настоятельной просьбе больных. В наших наблюдениях таких пациентов оказалось 3 (3,4 %). Ранее двое из них перенесли оперативное вмешательство на всей руке и один – на уровне плеча (табл. 2).

Представленная табл. 2 демонстрирует количество, объем и соотношение повторных операций, однако не отражает общие результаты паллиативных вмешательств. Принципы и приемы проведения таких операций были прежними и, как правило, предполагали иссечение послеоперационного рубца. Анализ эффективности повторных оперативных вмешательств показал, что стабилизация отека наступила при операциях на одном из сегментов конечности (плечо, предплечье), а

Таблица 1

### Распределение больных в зависимости от первичных и повторных операций

Метод операции	Характер операции		Всего
	Первичная	Повторная	
ЧДЛФЭ:	87 (63,5 %)	7 (5,1 %)	94 (68,6 %)
вся рука	69 (50,4 %)	3 (2,2 %)	72 (52,6 %)
плечо	6 (4,4 %)	1 (0,7 %)	7 (5,1 %)
плечо + ЛВШ	12 (8,7 %)	1 (ЛВШ) (0,7 %)	13 (9,4 %)
предплечье	-	2 (1,5 %)	2 (1,5 %)
РДЛФЭ:	41 (29,9 %)	2 (1,5 %)	43 (31,4 %)
до кисти	24 (17,5 %)	2 (кисть) (1,5 %)	26 (19,0 %)
включая кисть	17 (12,4 %)	-	17 (12,4 %)
Итого	128 (93,4 %)	9 (6,6 %)	137 (100 %)

Примечание: РДЛФЭ – радикальная дермолипофасцэктомия.

Таблица 2

### Распределение больных в зависимости от объема первой и повторных паллиативных операций

Объем первой операции, n=87	Объем повторных операций				Всего
	Вся рука	Плечо	Предплечье	ЛВШ	
Вся рука	2	1	-	-	3
Плечо	1	-	1	-	2
Плечо + ЛВШ	-	-	1	1	2
Итого	3	1	2	1	7

также после ЛВШ. В остальных случаях отмечено постепенное увеличение отека руки, которая в результате формирования гипертрофированных и келоидных рубцов приобрела гофрированный, волнообразный вид.

Показаний к применению РДЛФЭ после паллиативных операций не было. В 2 (4,8 %) наблюдениях, в связи с выраженным отеком кисти, а также настоятельной просьбой больных, выполнено частичное и радикальное (соответственно) удаление гипертрофированной клетчатки на тыле кисти и пальцах с последующей пластикой дефекта свободным кожным лоскутом. В дальнейшем от таких манипуляций отказались ввиду резкого отека пальцев.

Неприятным, а иногда изматывающим последствием кожно-пластических операций является рожистое воспаление. В наших наблюдениях они рецидивировали с различной частотой и развивались несколько (1–6) раз в год. В таких случаях (после антибактериальной терапии) больным назначался профилактический курс бициллина-5 и рекомендовался охранительный режим верхней конечности, который исключает микротравмы. В то же время почти у всех пациентов атаки рожистого воспаления были и раньше, то есть до оперативного лечения. Отдаленные результаты операций (в пределах 2 лет) удалось оценить у всех женщин (n=41) после радикальных вмешательств и у большей части после паллиативных (n=71). Развитие рожистых воспалений у этих больных констатировано в 34 (82,9 %) и 52 (73,2 %) наблюдениях соответственно.

Формирование гипертрофированных и келоидных послеоперационных рубцов ухудшает косметические результаты кожно-пластических операций, но не сказывается на результатах лечения в целом. Развитие грубой рубцовой ткани объясняется частичным некрозом трансплантата, раневой инфекцией, лимфореей и вертикальным разрезом (вне естественных складок кожи). Отличный или близкий к нему косметический результат после РДЛФЭ был отмечен в 3 (7,3 %) наблюдениях и у 31 (43,6 %) больного после ЧДЛФЭ. Среди них все пациенты, которые перенесли сегментарные и сочетанные операции. Эффективность последних доказывает отсутствие рожистых воспалений и высокий процент стабилизации патологического процесса. Из 12 женщин, перенесших сочетанное

вмешательство, только 2 (16,7 %) понадобилась повторная операция, включая ЛВШ.

Результаты кожно-пластических операций оценивали как отличные, хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные. Однако критерии при радикальных и паллиативных вмешательствах были разными. В качестве косвенного критерия использовали частоту рожистых воспалений. Эффект от операции считали сниженным при нескольких рецидивах атак рожистого воспаления в течение года, также учитывали увеличение в объеме кисти и ее функцию.

Критерии оценки отдаленных результатов паллиативных операций:

1) неудовлетворительный результат – прогрессирование отека и частые рожистые воспаления всей конечности;

2) удовлетворительный результат – медленный локальный рост отека на фоне рожистых воспалений;

3) хороший результат – стабилизация отека плеча и предплечья, незначительное увеличение объема кисти;

4) отличный результат – стабилизация отека всей конечности, рожистых воспалений нет.

Критерии оценки отдаленных результатов радикальных операций:

1) неудовлетворительный результат – увеличение объема кисти (слоновость) с нарушением функции, лимфорей, частые рожистые воспаления конечности;

2) удовлетворительный результат – увеличение объема кисти с ограничением функции;

3) хороший результат – улучшение функции конечности, незначительное увеличение объема кисти без нарушения функции;

4) отличный результат – выздоровление, улучшение функции конечности, отек кисти отсутствует или на прежнем уровне.

Неудовлетворительные результаты ЧДЛФЭ были получены у 4 (5,6 %) больных и связаны с частыми рожистыми воспалениями, на фоне которых постоянно прогрессировал отек всей конечности. Трое из них перенесли повторные операции, которые успеха не имели. Неудовлетворительные результаты радикальных вмешательств вызваны развитием выраженного отека кисти (фактически слоновости), в итоге страдала ее функция. Формирование отека таких размеров является

крайне негативным и до настоящего времени не решенным моментом РДЛФЭ. Данную ситуацию мы наблюдали у 5 (12,2 %) женщин. В результате иссечения гипертрофированной клетчатки на плече и предплечье кисть приобрела вид «боксерской перчатки». В таких случаях отек был очень плотным, сопровождался пропотеванием лимфы через кожу и рожистыми воспалениями. Попытка повторных операций в этой области окончилась неудачей, о которой мы сообщали выше. Интересными представляются 8 (19,5 %) случаев восстановления активных движений локтевого и плечевого суставов (мышечная сила М-3 – полезная степень восстановления) вследствие уменьшения веса руки после удаления гипертрофированной клетчатки весом около 10–15 кг. В связи с этим у 1 больной, несмотря на увеличение кисти в объеме, результат лечения был расценен как хороший.

Отдаленные результаты кожно-пластических операций представлены в табл. 3, отражающей результаты лечения, которые основываются на трех критериях, определяющих эффективность оперативного вмешательства: прогрессирование отека, его стабилизация и выздоровление. Стабилизация патологического процесса является основной целью паллиативных операций. Оценивая конечный результат ЧДЛФЭ, в первую очередь надо учитывать именно этот факт. Задачи радикальной операции более сложные и предполагают разрешение слоновости, то есть выздоровление. Быстрое или медленное нарастание отека конечности с частыми рожистыми воспалениями и ограничением движений в суставах кисти необходимо рассматривать как неудачу оперативного вмешательства. Несмотря на то, что косметический результат операций не всегда был благоприятным (келоидные и гипертрофические рубцы), мы его не учитывали и ори-

ентировались на функцию руки. Для большинства женщин наиболее значимыми оказались: ликвидация избыточного веса конечности, возможность носить обычную одежду и самообслуживание. Исходя из вышесказанного, успешными следует признать 82 (73,2 %) кожно-пластические операции (отличный и хороший результаты) (табл. 3). Паллиативные вмешательства были эффективны у 50 (70,4 %) больных, радикальные – у 32 (78 %).

Для более подробного анализа результатов оперативного лечения слоновости целесообразно рассмотреть их эффективность в зависимости от метода и объема операции (табл. 4). Рассматривать эффективность ЧДЛФЭ и РДЛФЭ следует отдельно, так как задачи и критерии оценки лечения у каждой из оперативных методик различные и не подлежат сравнению. Следует отметить высокую эффективность сочетания ЧДЛФЭ и ЛВШ. Отдаленные результаты кожно-пластических операций у больных вторичной слоновостью верхней конечности показывают, что в зависимости от характера оперативного вмешательства (ЧДЛФЭ или РДЛФЭ) стабилизация патологического процесса или выздоровление наступают у 70 % и 78 % больных соответственно. Радикальное вмешательство при гигантской слоновости является единственно оправданным и эффективным методом лечения. К сожалению, до настоящего времени не решена проблема коррекции отека кисти, который развивается в 22 % и приводит к нарушению ее функции. С другой стороны, удаление гипертрофированной клетчатки в области плеча и предплечья в значительной степени снижает вес конечности и увеличивает полезный объем активных движений в суставах. Следует отметить высокую эффективность паллиативных операций в сочетании с ЛВШ. При слоновости плеча и лимфедеме дис-

Таблица 3

**Отдаленные результаты кожно-пластических операций**

Результат операции	Метод операции		Всего
	ЧДЛФЭ	РДЛФЭ	
Неудовлетворительный	4 (5,6 %)	5 (12,2 %)	9 (8,0 %)
Удовлетворительный	17 (54,0 %)	4 (9,8 %)	21 (18,8 %)
Хороший	39 (54,9 %)	25 (60,9 %)	64 (57,1 %)
Отличный	11 (15,5 %)	7 (17,1 %)	18 (16,1 %)
Итого	71 (100 %)	41 (100 %)	112 (100 %)

Таблица 4

**Отдаленные результаты лечения в зависимости от метода и объема операции**

Метод и объем операции	Отдаленные результаты			Всего
	Прогрессирование	Стабилизация	Выздоровление	
<b>ЧДЛФЭ:</b>				
вся рука	18 (25,4 %)	35 (49,2 %)	-	53 (74,6 %)
плечо	2 (2,8 %)	4 (5,7 %)	-	6 (8,5 %)
плечо + ЛВШ	1 (1,4 %)	11 (5,5 %)	-	12 (16,9 %)
Итого	21 (29,6 %)	50 (70,4 %)	-	71 (100 %)
<b>ЧДЛФЭ:</b>				
до кисти	7 (17,1 %)	-	17 (41,4 %)	24 (58,5 %)
включая кисть	2 (4,9 %)	-	15 (36,6 %)	17 (41,5 %)
Итого	9 (22,0 %)	-	32 (78,0 %)	41 (100 %)
ВСЕГО	30 (26,7 %)	50 (44,7 %)	32 (28,6 %)	112 (100 %)

тальных отделов руки она составила 91,7 %. При прогрессировании лимфостаза повторная ЧДЛФЭ на протяжении всей конечности успеха не имеет и может стать причиной формирования грубых послеоперационных рубцов, а также волнообразной деформации. Развитие келоидных рубцов значительно ухудшает косметический результат кожно-пластических операций, а частые рожистые воспаления отягощают течение послеоперационного периода. Применение комплекса лечебных и профилактических мероприятий на протяжении многих месяцев и лет повышает эффективность оперативного вмешательства, поэтому в предоперационном периоде все больные должны быть информированы о возможных результатах и последствиях таких операций. Настрой больного на длительное и активное лечение является составной частью успеха.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абалмасов К. Г., Егоров Ю. С. Хирургические методы лечения постмастэктомического синдрома // Российский онкологический журнал. 1997. № 4. С. 7–11.
2. Гусева Л. И., Бардычев М. С. Хирургическая коррекция лучевых нарушений лимфообращения // Актуальные проблемы лимфологии и ангиологии. М.: Медицина, 1981. С. 79–82.
3. Давыдов М. И., Лелягина В. П., Кузнецова В. В. Опухоли женской репродуктивной системы. М.: МИА., 2007. С. 196, 208–227.
4. Комбанцев Е. А., Смагин М. А., Любарский М. С. и др. Консервативные способы лечения постмастэктомической лимфедемы верхних конечностей // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 6 (36). С. 54–57.
5. Шматков И. П. Основы и техника дренирующих операций // Вестник лимфологии. 2007. № 4. С. 27–35.
6. Штин В. И., Новиков В. А., Балацкая Л. Н., Красавина Е. А. Качество жизни как критерий эффективности лечения и реабилитации больных опухолевыми процессами полости носа и придаточных пазух // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 1 (55). С. 22–27.
7. Avarahami R., Haddad M., Zelikovski A. Combined surgical correction of bilateral congenital lower limb lymphedema with associated anomalies // Lymphology. 1998. Vol. 31 (2). P. 65–67.
8. Ko D. S., Lerner R., Klose G., Cosimi A. B. Effective treatment of lymphedema of the extremities // Arch. Surg. 1998. Vol. 133 (4). P. 452–458.

Поступила 30.06.12

---

---

# ОБЗОРЫ

---

---

УДК: 618.1-006-073.756.8

## ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

**Д.В. Рыжкова<sup>1</sup>, В.Л. Винокуров<sup>1</sup>, В.С. Павлова<sup>2</sup>, М.В. Рогачев<sup>3</sup>**

*ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»  
Министерства здравоохранения России, г. Санкт-Петербург<sup>1</sup>*

*ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения России, г. Санкт-Петербург<sup>2</sup>*

*ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения России, г. Санкт-Петербург<sup>3</sup>  
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70,  
e-mail: ryjkova@mail.ru<sup>1</sup>*

Представленный обзор литературы посвящен анализу радиофармацевтических препаратов и эффективности применения позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) для диагностики, оценки распространенности и оценки эффективности злокачественных новообразований женских половых органов. На основании результатов клинических исследований продемонстрированы диагностические возможности ПЭТ с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой в определении первичного опухолевого очага, оценке распространенности опухолевого процесса и эффективности противоопухолевого лечения при раке шейки и тела матки, яичников и вульвы.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, злокачественные опухоли женской половой сферы.

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN GYNECOLOGIC ONCOLOGY

D.V. Ryzhkova<sup>1</sup>, V.L. Vinokurov<sup>1</sup>, V.S. Pavlova<sup>2</sup>, M.V. Rogachev<sup>3</sup>

*Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, St-Petersburg<sup>1</sup>,*

*V.A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St-Petersburg<sup>2</sup>, N.N. Petrov Research Institute of Oncology<sup>3</sup>  
70, Leningradskaya Street, 197758-St Petersburg, e-mail: ryjkova@mail.ru<sup>1</sup>*

The literature review is devoted to the analysis of radiopharmaceutical agents and the efficiency of positron emission tomography (PET) for diagnosis, evaluation of tumor spread and assessment of treatment response in patients with gynecological cancer. Diagnostic value of PET using <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose was demonstrated in the diagnosis of primary tumor, assessment of the extent of tumor involvement and treatment response in patients with cancer of the cervix and body of the uterus, ovaries and vulva.

Key words: positron emission tomography, gynecological cancer.

### **Физические основы ПЭТ и радиофармацевтические препараты**

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – технология радионуклидной визуализации – основана в 70-х гг. прошлого столетия, а с 80-х гг. стала доступна для клинической медицины. Метод основан на явлении спонтанного излучения позитрона, характерного для неустойчивых ядер некоторых ультракороткоживущих изотопов (<sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>82</sup>Rb), в которых количество протонов превышает количество нейтронов. При переходе в устойчивое состояние происходит излучение позитрона, свободный пробег которого заканчивается стол-

кновением с электроном – частицей, имеющей одинаковую с ним массу, но противоположный заряд, и их аннигиляцией. Длина траектории свободного пробега позитрона не превышает 8 мм (в среднем – 3–4 мм) и зависит от энергии изотопа и плотности среды. При взаимодействии позитрона с электроном происходит аннигиляция с образованием двух равных по энергии (511 кэВ) и противоположно направленных гамма-квантов. Регистрирующая система позитронного эмиссионного томографа установлена в форме колец и позволяет с высокой точностью определять координаты источника излучения по совпадению сигналов. Сигналы,

вызванные одновременным взаимодействием гамма-квантов с двумя расположенными друг напротив друга детекторами, свидетельствуют о расположении точки аннигиляции на линии, соединяющей детекторы. Взаимодействие гамма-кванта с кристаллом детектора ПЭ-томографа вызывает свечение – сцинтилляцию, которая усиливается расположенными за кристаллами фотоумножителями и превращается в электромагнитный импульс при помощи системы преобразователей. Электромагнитный импульс записывается электронно-вычислительным комплексом ПЭ-томографа в виде синопаммы – графика, отображающего число зарегистрированных событий для каждой линии совпадений. Далее производится компьютерная обработка синопаммы, результатом которой является трехмерное отображение распределения радиофармацевтического препарата (РФП) в исследуемых органах и тканях.

Радиофармацевтические препараты, используемые при выполнении ПЭТ, являются естественными питательными веществами для клеток живого организма, их метаболитами или синтетическими аналогами, а включение в их состав радионуклидов не влияет на биохимические свойства. Радиофармацевтические препараты, используемые для ПЭТ исследований в онкологии, предназначены для оценки перфузии и обмена веществ в злокачественных клетках:  $^{15}\text{O}$ -вода – для регистрации кровотока в опухоли,  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза является маркером углеводного обмена,  $^{11}\text{C}$ -L-метионин и  $^{18}\text{F}$ -этилтирозин – отражают трансмембранный транспорт аминокислот и белковый обмен,  $^{18}\text{F}$ -L-тимидин – синтез нуклеиновых кислот, который служит индикатором пролиферации атипичных клеток,  $^{18}\text{F}$ -мизонидазол – степень гипоксии опухолевого очага. Злокачественные опухоли и метастазы при ПЭТ визуализируются на фоне здоровых тканей как «горячие» очаги. В доброкачественных новообразованиях, так же как и неизмененных тканях, повышенного накопления вышеперечисленных РФП не наблюдается. Наиболее широко в онкологической практике применяется аналог глюкозы –  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ). В основе захвата  $^{18}\text{F}$ -ФДГ опухолевой тканью лежит более интенсивный гликолиз в опухолевых клетках по сравнению с интактной тканью, обусловленный увеличением числа переносчиков глюкозы в клеточной мембране и активностью основных фермен-

тов гликолитического каскада. Продолжительный период полураспада радионуклида  $^{18}\text{F}$  (109 мин) и длительная ретенция  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в тканях позволяют проводить исследования всего тела («Whole body»), которое состоит в последовательном сканировании одинаковых по размеру анатомических зон, с последующим соединением их в единое изображение всего тела. Методика дает возможность определять распространенность злокачественного процесса и имеет большое значение в корректном стадировании опухолей, выборе адекватного метода лечения. Проведение ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ с этой целью возможно при любой локализации опухоли.

Основными показаниями для ПЭТ-диагностики с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ служат: диагностика первичных опухолей различных локализаций, определение распространенности метастатического поражения, планирование лучевой терапии, прогнозирование течения заболевания, оценка эффективности противоопухолевого лечения. Динамика стандартного уровня поглощения изотопа (SUV – отношение аккумуляции РФП в опухолевом очаге к общей введенной в организм пациента активности) определяет эффективность проведенного лечения.

#### Подготовка пациента к исследованию

Обязательным условием при подготовке к ПЭТ является голодание в течение не менее 6 ч, т.к. высокий уровень инсулина, вызванный употреблением пищи, приводит к гиперфиксации  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в мышечной и жировой ткани, что ухудшает качество сцинтиграфического изображения и делает его непригодным для интерпретации. Перед исследованием пациенту разрешается употреблять только воду или не содержащие углеводы напитки (чай или кофе) для обеспечения гидратации и увеличения диуреза. Непосредственно перед инъекцией  $^{18}\text{F}$ -ФДГ необходимо измерить уровень глюкозы крови, который не должен превышать 11 ммоль/л. При гипергликемии существенно снижается аккумуляция  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в опухолевом очаге, что приводит к ложноотрицательным результатам исследования.

#### Физиологическое распределение $^{18}\text{F}$ -ФДГ в органах и тканях человека. Анализ ложноположительных результатов

Физиологический захват  $^{18}\text{F}$ -ФДГ наблюдается в коре головного мозга, миокарде левого желудочка, лимфоидной ткани кольца Вальдейера и кишечника, а также в мочевом пузыре. В меньшей степени

физиологическая гиперфиксация отмечается в печени, костном мозге и почках. Проблема визуализации новообразований органов таза, в первую очередь, связана с экскрецией  $^{18}\text{F}$ -ФДГ почками и, как следствие, высоким накоплением РФП в мочевом пузыре. Поэтому некоторые исследователи для улучшения визуализации первичного очага предлагают использовать катетеризацию мочевого пузыря во время исследования, а также прием мочегонных препаратов для быстрого выведения РФП [1].

Гиперфиксация  $^{18}\text{F}$ -ФДГ может наблюдаться в доброкачественных новообразованиях, а именно в эпителиальных доброкачественных опухолях (серозных и муцинозных цистаденомах), в дермоидных кистах, в кистах желтого тела, в тератомах, в шванномах, при эндометриозе и воспалении внутренних половых органов [14, 37]. Кроме того, в различные фазы менструального цикла (в овуляцию и период менструации) у некоторых пациенток регистрируется высокое накопление РФП в теле матки [6, 23]. Повышенная аккумуляция РФП в яичниках в норме отмечается в середине менструального цикла [14, 23].

Женские половые гормоны (эстрогены и прогестерон) оказывают непосредственное влияние на пролиферацию и дифференцировку клеток влажной эпителии и эндометрия в различные фазы менструального цикла. В первой половине цикла, благодаря стимулирующему действию гормонов на активность фермента гликоген-синтазы, в клетках эндометрия активизируются процессы образования гликогена. Для второй половины цикла, наоборот, характерен гликогенолиз, приводящий к значительному уменьшению запасов гликогена к моменту окончания цикла. Дисбаланс синтеза и распада гликогена проявляется гиперфиксацией  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в теле матки и наблюдается у пациенток с различными нарушениями менструального цикла [17]. Кроме того, умеренный гиперметаболизм глюкозы в теле матки может наблюдаться у женщин в постменопаузе или у пациенток детородного возраста, принимающих пероральные контрацептивные препараты.

#### **Рак шейки матки**

Учитывая, что кольпоскопия обладает высокой точностью в диагностике первичного опухолевого узла при раке шейки матки, привлечение дорогостоящих лучевых технологий не всегда оправдано. Этим фактом объясняется немногочисленность

литературных сведений в отношении диагностической точности ПЭТ при определении первичного опухолевого очага. В исследовании К. Grit et al. [13] продемонстрирована высокая аккумуляция  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в первичной опухоли, причем показатели метаболической активности при различных гистологических типах рака существенно не различались: при плоскоклеточном раке SUV составил  $7,9 \pm 5,7$ , при аденокарциноме –  $8,2 \pm 5,7$ . Т.С. Yen et al. [44], в свою очередь, отметили тесную взаимосвязь между интенсивностью захвата  $^{18}\text{F}$ -ФДГ первичной опухолью, степенью дифференцировки рака шейки матки и экспрессией в опухолевых клетках рецепторов GLUT 1. Уровень аккумуляции  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в первичном очаге определяет прогноз заболевания. Так, в работе Н.Я. Jang et al. [18] сообщается, что высокая метаболическая активность опухоли отрицательно влияет на продолжительность жизни больных плоскоклеточным раком шейки матки.

ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ обладает высокой информативностью в отношении диагностики рецидива заболевания. По данным разных авторов, чувствительность и специфичность метода составляют 80–90,3 % и 76,1–100 % соответственно. При этом чувствительность компьютерной томографии достигает 47 %. Позитронная эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ с точностью 94 % позволяет определить локализацию опухолевого процесса у больных с высоким титром SCC-антигена и отрицательными результатами компьютерной или магнитно-резонансной томографии [7].

В многочисленных исследованиях отмечена исключительно высокая диагностическая эффективность ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ по сравнению с традиционными лучевыми методами и технологиями в оценке распространенности рака шейки матки. Чувствительность ПЭТ, по данным многоцентровых исследований, варьирует в пределах 83–100 %, специфичность – 89–100 % [35]. Между тем чувствительность КТ и МРТ, по данным тех же авторов, составляет всего 50–73 %. Т.З. Wong et al. [43] установлена диагностическая точность ПЭТ, близкая к 100 %, при оценке распространенности опухолевого процесса, при рестадировании заболевания чувствительность метода составила 82 % и специфичность – 97 %. W. Park et al. [26], сопоставляя результаты МРТ с данными ПЭТ, отметили преимущество последней в определении

метастатического поражения тазовых лимфатических узлов. Метаанализ результатов 15 исследований, посвященных изучению диагностической точности ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при стадировании рака шейки матки, показал чувствительность 84 % и специфичность 95 % при диагностике метастазов в забрюшинных лимфатических узлах и 79 % и 99 % – при поражении лимфоузлов таза [15].

Методика отсроченного сканирования через 3–4 ч после инъекции  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволяет улучшить диагностическую точность ПЭТ при диагностике первичного опухолевого очага, местного рецидива заболевания и метастатического поражения тазовых, подвздошных и забрюшинных лимфатических узлов [20, 24]. На основании результатов ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, выполненной по методике отсроченного сканирования, тактика лечения была изменена у 30 % больных [45].

Как известно, прогноз онкологического заболевания в первую очередь определяется его стадией и чувствительностью опухоли к лучевой или химиотерапии [3]. Учитывая высокую диагностическую точность ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при стадировании и оценке эффективности лечения, метод обладает большим прогностическим значением. Трехлетняя выживаемость больных раком шейки матки IIIВ стадии (по классификации FIGO) при отсутствии по данным ПЭТ лимфогенной и гематогенной диссеминации опухоли составила 73 %. Вовлечение в процесс тазовых лимфатических узлов приводило к уменьшению выживаемости до 58 %, метастатическое поражение парааортальных лимфатических узлов – до 29 % [32]. P.W. Grigsby et al. [12] сообщают о высокой 5-летней выживаемости (80 %) больных раком шейки матки с полным метаболическим ответом на лучевую или химиотерапию по данным ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

Для выбора тактики лечения у больных с рецидивом рака шейки матки T.C. Yen et al. [45] предложили использовать ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в совокупности с разработанной авторами системой стратификации риска, основанной на трех прогностически неблагоприятных факторах: лучевая терапия в анамнезе, титр SCC-антигена выше 4 нг/мл и наличие клинических симптомов заболевания. По мнению авторов ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ следует выполнять пациенткам с индексом риска 1 и 2, так как именно у данной категории лиц возможно осуществление радикальной схемы лечения.

Гипоксия является прогностически неблагоприятным фактором, уменьшающим чувствительность опухоли к лучевому лечению. Внедрение в клиническую практику новых РФП для оценки оксигенации опухоли:  $^{18}\text{F}$ -мизонидазола и  $^{62}\text{Cu}$ -диацетил-би-N4-метилтиосемикарбазона позволит расширить диагностические возможности ПЭТ. F. Dehdashty et al. [9] сообщают об успешных результатах ПЭТ с  $^{62}\text{Cu}$ -диацетил-би-N4-метилтиосемикарбазоном в прогнозировании продолжительности жизни больных раком шейки матки.

Радиофармацевтические препараты, меченные  $^{11}\text{C}$ :  $^{11}\text{C}$ -холин,  $^{11}\text{C}$ -метионин и  $^{11}\text{C}$ -ацетат, не нашли широкого применения в онкогинекологии в связи с их низкой тумороспецифичностью. Немногочисленные публикации, посвященные этому вопросу, свидетельствуют о сопоставимой чувствительности ПЭТ  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и меченных  $^{11}\text{C}$  РФП [22, 38].

#### **Рак эндометрия**

Анализ литературных источников, касающихся проблемы ПЭТ диагностики рака эндометрия свидетельствует о высокой эффективности метода при стадировании заболевания, ранней диагностике рецидивов и оценке результатов лечения. Установлено, что ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволяет с чувствительностью 96 % диагностировать рецидив рака эндометрия, в том числе у женщин без клинико-инструментальных признаков заболевания [2]. Доказано диагностическое превосходство ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (точность – 93 %) над традиционными методами лучевой визуализации (точность – 85 %) и биохимическими показателями рецидива рака тела матки (точность – 83 %). На основании данных ПЭТ у одной трети больных изменяется схема лечения заболевания, а отрицательные результаты исследования увеличивают безрецидивный период [29].

В разделе, посвященном злокачественным новообразованиям тела матки, следует упомянуть и о саркоме матки, которая является редким заболеванием, составляя 5 % от всех злокачественных новообразований данной локализации. Литературные сведения, касающиеся ПЭТ диагностики саркомы матки, весьма немногочисленны. N. Umehaki et al. отметили высокий уровень аккумуляции  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в опухолевом узле [40]. Этой же группой авторов был сделан вывод о высокой точности ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, сопоставимой с МРТ [41]. В практической работе отделения ПЭТ ФГУ РНЦРХТ было лишь одно наблюдение пациентки с миосаркомой тела матки.

В заключение следует отметить, что ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является чувствительным методом диагностики первичного опухолевого очага при раке эндометрия, с высокой точностью позволяет оценить метастатическую диссеминацию, установить рецидив опухоли, способствуя прогнозированию течения заболевания и выбору оптимального способа лечения.

#### **Рак яичников**

К настоящему времени накоплен определенный опыт диагностического применения ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у больных раком яичников, однако результаты многочисленных исследований неоднозначны. Положительная прогностическая ценность метода при первичной диагностике и оценке распространенности опухоли составляет 86 %, отрицательная прогностическая ценность – 76 % [16]. Показатели чувствительности и диагностической точности ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ достигают 96 % и 90 % соответственно [30, 31].

Среди причин ложноотрицательных результатов при определении первичного очага и распространенности опухолевого процесса в первую очередь следует указать кистозный тип аденокарциномы. Отличительной чертой метастазирования рака яичников является множественный мелкоочаговый карциноматоз брюшины. Очаги, по размеру не достигающие 5 мм, не доступны ПЭТ визуализации, что существенно уменьшает диагностический вклад метода в определение метастатического поражения брюшины по сравнению с лапароскопией [28]. Тем не менее, по данным многих авторов, очаги размером более 5 мм успешно диагностируются  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ [11, 33, 39]. При аналитическом сопоставлении результатов диагностической лапароскопии и ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ показана высокая положительная прогностическая точность последней в определении метастатического поражения брюшины, равная 93 % [19].

Многочисленные исследования продемонстрировали объективные доказательства диагностического преимущества ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ над традиционными методами лучевой визуализации для подтверждения рецидива рака яичников, особенно у лиц с высоким титром онкомаркера СА-125. Чувствительность ПЭТ в диагностике рецидива составила 83–91 %, тогда как чувствительность КТ и МРТ находилась в пределах

45–91 %. Аналогичная тенденция отмечена в отношении показателя специфичности, для ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ он составил 66–93 %, для традиционных методов лучевой диагностики – 46–84 % [10, 25, 34, 36].

Позитронная эмиссионная томография не нашла широкого применения для оценки эффективности лечения рака яичников, литературные сведения, касающиеся этого вопроса, немногочисленны [30]. Исследование М. Picchio et al. [27] продемонстрировало существенный вклад ПЭТ в определение остаточной жизнеспособной опухолевой ткани после полихимиотерапии.

Таким образом, ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ предоставляет надежную информацию, касающуюся диагностики первичного рака, метастатической диссеминации, выявления и локализации рецидива рака яичников.

#### **Рак вульвы и рак влагалища**

Литературные сведения, касающиеся проблемы ПЭТ диагностики рака влагалища и рака вульвы, немногочисленны. В них продемонстрирована высокая эффективность метода в определении локализованного и местнораспространенного рака, в стадировании опухолевого процесса, в выборе стратегии противоопухолевого лечения и оценке его эффективности. D.E. Cohn et al. [8] продемонстрировали высокие показатели чувствительности – 80 %, специфичности – 90 %, положительной и отрицательной прогностической ценности – 80 % и 90 % при применении ПЭТ  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Кроме того, убедительно показан диагностический вклад метода в определение экстранодальных метастазов [5]. A. Viswanathan et al. [42] опубликованы результаты шестилетнего наблюдения (2002–2008 гг.) за 57 больными раком вульвы. Авторами установлена высокая положительная прогностическая ценность ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при плоскоклеточном раке (95 %), а в случае аденокарциномы вульвы ценность метода оказалась ниже (71 %). Указано, что высокая диагностическая точность ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в оценке распространенности рака вульвы способствовала изменению тактики лечения более чем у половины пациенток в сторону увеличения объема оперативного вмешательства, назначения комбинированного лечения или отказа от операции в пользу лучевой терапии. W.T. Lamoreaux et al. [21], сопоставляя результаты КТ с данными ПЭТ, отметили преимущество последней в определении

локализованного и местнораспространенного рака влагалища – 100 % против 43 %. Тем не менее ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ для ранней диагностики злокачественного поражения регионарных лимфатических узлов при раке влагалища оказалась неэффективной [4]. Причиной ложнонегативных результатов могут служить малые размеры патологических новообразований, а также их низкая метаболическая активность.

Подводя итог, следует отметить значимый вклад ПЭТ в определение метастатической диссеминации, диагностику рецидива опухоли, выбор стратегии и тактики лечебных мероприятий и оценку их эффективности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гранов А.М., Тютин Л.А. Позитронная эмиссионная томография. СПб.: Фолиант, 2008. 368 с.
2. Belhocine T., De Barys C., Hustinx R., Willems-Foidart J. Usefulness of (18)F-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2002. Vol. 29. P. 1132–1139.
3. Benedet J.L., Bender H., Jones H. et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancer // Int. J. Gynecol. Obstet. 2000. Vol. 70. P. 209–262.
4. Bentivegna E., Uzan C., Gouy S. et al. The accuracy of FDG-PET/CT in early-stage cervical and vaginal cancers // Gynecol. Obstet. Fertil. 2011. Vol. 39 (4). P. 193–197.
5. Cancer Facts & Figures. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2005.
6. Chander S., Meltzer C.C., McCook B.M. Physiologic uterine uptake of FDG during menstruation demonstrated with serial combined positron emission tomography and computed tomography // Clin. Nucl. Med. 2002. Vol. 27. P. 22–24.
7. Chang T.C., Law K.S., Hong J.H. et al. Positron emission tomography for unexplained elevation of serum squamous cell carcinoma antigen levels during follow-up for patients with cervical malignancies: a phase II study // Cancer. 2004. Vol. 101. P. 164–171.
8. Cohn D.E., Dehdashti F., Gibb R.K. et al. Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer // Gynecol. Oncol. 2002. Vol. 85. P. 179–184.
9. Dehdashti F., Grigsby P.W., Mintun M.A. et al. Assessing tumor hypoxia in cervical cancer by positron emission tomography with  $^{62}\text{Cu}$ -ATSM: relationship to therapeutic response – a preliminary report // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003. Vol. 55. P. 1233–1238.
10. Delbeke D., Martin W.H. Positron emission tomography imaging in oncology // Radiol. Clin. North. Am. 2001. Vol. 39. P. 883–917.
11. Drieskens O., Stroobants S., Gysen M. et al. Positron emission tomography with FDG in the detection of peritoneal and retroperitoneal metastases of ovarian cancer // Gynecol. Obstet. Invest. 2003. Vol. 55. P. 130–134.
12. Grigsby P.W., Siegel B.A., Dehdashti F. et al. Posttherapy [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in carcinoma of the cervix: response and outcome // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. P. 2167–2171.
13. Grit K., Horn L.C., Fisher U. et al. 18F-FDG positronen-Emissions-Tomographie bei Zervixkarzinom: Erste Ergebnisse // Zbl. Gynecol. 2001. № 4. P. 123.
14. Gorospe L., Jover-Diaz R., Vicente-Bartulos A. et al. Spectrum of PET-CT pelvic pitfalls in patients with gynecologic malignancies // Abdom. Imaging. 2012. Vol. 37 (6). P. 1041–1065.
15. Havrilesky L.J., Kulasingam S.L., Matchar D.B., Myers E.R. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2005. Vol. 97. P. 183–191.
16. Hubner K.F., McDonald T.W., Niethammer J.G. et al. Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[18F]deoxyglucose (2-[18F]FDG) // Gynecol. Oncol. 1993. Vol. 51. P. 197–204.
17. Hughes E.C. The effect of enzymes upon metabolism, storage and release of carbohydrates in normal and abnormal endometria // Cancer. 1976. Vol. 38. P. 487–502.
18. Jang H.J., Lee K.H., Kim Y.H. et al. The role PET for predicting prognosis in squamous cell type uterine cervical carcinoma patients // J. Nucl. Med. 2002. Vol. 43 (3). Suppl. P. 28.
19. Kim S., Chung J.K., Kang S.B. et al. [18F]FDG PET as a substitute for second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2004. Vol. 31. P. 196–201.
20. Lai C.H., Huang K.G., See L.C. et al. Restaging of recurrent cervical carcinoma with dual-phase [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography // Cancer. 2004. Vol. 100. P. 544–552.
21. Lamoreaux W.T., Grigsby P.W., Dehdashti F. et al. FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. Vol. 62. P. 733–737.
22. Lapela M., Leskinen-Kallio S., Varpula M. et al. Imaging of uterine carcinoma by carbon-11-methionine and PET // J. Nucl. Med. 1994. Vol. 35. P. 1618–1623.
23. Lerman H., Metser U., Grisaru D. et al. Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients: assessment by PET/CT // J. Nucl. Med. 2004. Vol. 45. P. 266–271.
24. Ma S.Y., See L.C., Lai C.H. et al. Delayed (18)F-FDG PET for detection of paraaortic lymph node metastases in cervical cancer patients // J. Nucl. Med. 2003. Vol. 44. P. 1775–1783.
25. Nanni C., Rubello D., Farsad M. et al. (18)F-FDG PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study on forty-one patients // Eur. J. Surg. Oncol. 2005. Vol. 31. P. 792–797.
26. Park W., Park Y.J., Huh S.J. et al. The usefulness of MRI and PET imaging for the Detection of parametrial involvement and lymph node metastasis in patients with cervical cancer // Jpn. J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 35. P. 260–264.
27. Picchio M., Sironi S., Messa C. et al. Advanced ovarian carcinoma: usefulness of [(18)F]FDG-PET in combination with CT for lesion detection after primary treatment // J. Nucl. Med. 2003. Vol. 47. P. 77–84.
28. Rose P.G., Faulhaber P., Miraldi F., Abdul-Karim F.W. Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy // Gynecol. Oncol. 2001. Vol. 82. P. 17–21.
29. Saga T., Higashi T., Ishimori T. et al. Clinical value of FDG-PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer // Ann. Nucl. Med. 2003. Vol. 17. P. 197–203.
30. Schroder W., Zimny M., Rudlowski C. et al. The role of 18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diagnosis of ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 1999. Vol. 9. P. 117–122.
31. Schroder W., Zimny M., Rudlowski C. The role of 18-F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography 18-F-FDG PET in ovarian carcinoma // Int. J. Gynecol. Cancer. 1999. Vol. 9. P. 117–122.
32. Singh A.K., Grigsby P.W., Dehdashti F. et al. FDG-PET lymph node staging and survival of patients with FIGO stage IIb cervical carcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003. Vol. 56. P. 489–493.
33. Smith G.T., Hubner K.F., McDonald T., Thie J.A. Cost analysis of FDG PET for managing patients with ovarian cancer // Clin. Positron Imaging. 1999. Vol. 2. P. 63–70.
34. Son H., Khan S.M., Rahaman J. Role of FDG PET/CT in Staging of Recurrent Ovarian Cancer // J. RadioGraphics. 2011. Vol. 31. P. 569–583.
35. Son H., Kositwattanarak A., Hayes M.P. et al. PET/CT Evaluation of Cervical Cancer: Spectrum of Disease // J. RadioGraphics. 2010. Vol. 30. P. 1251–1268.
36. Takekuma M., Maeda M., Ozawa T. et al. Positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer // Int. J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 10. P. 177–181.

37. Tjalma W.A., Carp L., De Beeck B.O. False-positive positron emission tomographic scan and computed tomography for recurrent vaginal cancer: pitfalls of modern imaging techniques // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 92. P. 726–728.
38. Torizuka T., Kanno T., Futatsubashi M., et al. Imaging of gynecologic tumors: comparison of (11)C-choline PET with (18)F-FDG PET // *J. Nucl. Med.* 2003. Vol. 44. P. 1051–1056.
39. Turlakow A., Yeung H.W., Salmon A.S. et al. Peritoneal carcinomatosis: role of (18)F-FDG PET // *J. Nucl. Med.* 2003. Vol. 44. P. 1407–1412.
40. Umesaki N., Tanaka T., Miyama M. et al. Positron emission tomography using 2-[(18)F] fluoro-2-deoxy-D-glucose in the diagnosis of uterine leiomyosarcoma: a case report // *Clin. Imaging.* 2001. Vol. 25. P. 203–205.
41. Umesaki N., Tanaka T., Miyama M. et al. Positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose of uterine sarcoma: a comparison with magnetic resonance imaging and power Doppler imaging // *Gynecol. Oncol.* 2001. Vol. 80. P. 372–377.
42. Viswanathan A., Kirisits C., Erickson B.E., Pötter R. *Gynecologic Radiation Therapy – Novel Approaches to Image-Guidance and Management.* Springer Verlag, 2010. 308 p.
43. Wong T.Z., Jones E.L., Coleman R.E. Positron emission tomography with 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose for evaluating local and distant disease in patients with cervical cancer // *Mol. Imaging Biol.* 2004. Vol. 6. P. 55–62.
44. Yen T.C., Lai C.H., Wu Y.H. et al. Glut-1 expression in invasive cervical cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Biol.* 2002. Vol. 29 (Suppl). P. 266.
45. Yen T.C., See L.C., Chang T.C. et al. Defining the priority of using 18F-FDG PET for recurrent cervical cancer // *J. Nucl. Med.* 2004. Vol. 45. P. 1632–1639.

Поступила 16.11.12

## ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А.С. Белохвостова, И.А. Смирнова, А.А. Енилеева**

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздравсоцразвития, г. Обнинск  
249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: anna.belokhvastova@gmail.com*

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения во всем мире. Особое место занимают опухоли с избыточной экспрессией HER2-фактора, который определяется у 25–30 % больных. Интерес к таким пациентам обусловлен агрессивным течением болезни, ранним метастазированием, резистентностью к химио- и гормонотерапии. Основным таргетным препаратом, зарегистрированным в РФ для лечения HER2-позитивного РМЖ, является Трастузумаб (герцептин®). В представленном обзоре содержатся данные исследований по применению препарата герцептин в различных схемах химиотерапии. Продолжается изучение комбинирования Трастузумаба с цитостатиками, другими таргетными препаратами при различных стадиях опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2, Трастузумаб (герцептин®).

### TARGET THERAPY IN TREATMENT OF HER2-POSITIVE BREAST CANCER

A.S. Belokhvastova, I.A. Smirnova, A.A. Enileeva

*Medical Radiological Research Center of the Russian Ministry of Health and Social Development  
4, Koroleva str., Obninsk, Kaluga reg., 249036-Russia,  
e-mail: anna.belokhvastova@gmail.com*

The breast cancer (BC) wins first place in structure of oncological incidence of the female population around the world. The special place is occupied by tumors with a superfluous expression of HER2 of a factor which is defined at 25–30 % of patients. Interest to such patients is defined by an aggressive course of disease, an early metastasis, resistance to chemo-and hormonotherapy. The main targeted drugs registered in the Russian Federation for treatment of HER2-positive BC is Trastuzumab (herceptin®). The presented review contains data of researches on application of a preparation of herceptin in various schemes of chemotherapy. Studying of a combination of trastuzumab with cytostatics, other targeted drugs proceeds at various stages of tumoral process.

Key words: breast cancer, HER2, Trastuzumab (herceptin®).

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее изученных онкологических заболеваний. Несмотря на успехи в его лечении, проблемы резистентности РМЖ к методам терапии остаются нерешенными. Известно, что лучевая терапия, а также химио- и гормонотерапия могут инициировать или усиливать экспрессию белков и связанные с ними механизмы, защищающие злокачественную клетку от гибели [5]. Одним из таких белков является рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). В норме он регулирует межклеточное и клеточно-стромальное взаимодействие через трансдуктальную систему, контролирует клеточную выживаемость и пролиферацию, ангиогенез, адгезию [3]. Главный интерес вызывает EGFR тип 2 (HER2). Опухоли молочной железы с явлениями гиперэкспрессии HER2 фактора отличаются агрессивным течением, ранним ме-

тастазированием, в том числе и в головной мозг, резистентностью к химио- и гормонотерапии [2]. Первым таргетным препаратом, эффективно используемым для лечения HER2-позитивного РМЖ, стал Трастузумаб (герцептин). Герцептин – гуманизированное моноклональное антитело, которое высокоизбирательно связывается с внеклеточным доменом рецептора HER2.

В настоящее время в России разрешено применение герцептина при метастатическом раке молочной железы (МРМЖ) с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в виде монотерапии после одной или более схем химиотерапии, в комбинации с паклитакселом или доцетакселом. Комбинация герцептина и ингибиторов ароматазы одобрена для лечения больных МРМЖ с положительным статусом HER2 и гормональных рецепторов в постменопаузе. При ранних стадиях заболевания

Трастузумаб может применяться после стандартной (адьювантной) химиотерапии.

Проведено большое количество исследований по оценке эффективности герцептина при МРМЖ в монорежиме, в комбинации с химио- и гормонотерапией. N0649g – одно из первых исследований по изучению монотерапии Трастузумабом, в которое были включены 222 пациентки. Независимой экспертной комиссией зарегистрировано 8 (4 %) случаев полной и 26 (12 %) случаев частичной ремиссии. Медиана времени до прогрессирования составила 3,1 мес, до развития резистентности – 2,4 мес, медиана выживаемости – 13 мес. В случаях положительного ответа на герцептин медиана времени до развития резистентности среди 34 пациенток составила 11 мес [7].

В ходе рандомизированного многоцентрового исследования N0648g выделено 469 больных, которым назначалась либо изолированная химиотерапия, либо в сочетании с Трастузумабом. Схема химиотерапии зависела от наличия или отсутствия предшествующей адьювантной терапии антрациклинами. При добавлении Трастузумаба к химиотерапии наблюдалось увеличение времени до прогрессирования – 7,4 против 4,6 мес ( $p < 0,001$ ), времени до развития резистентности – 6,9 против 4,5 мес ( $p < 0,001$ ), медианы выживаемости – 25,1 против 20,3 мес ( $p = 0,046$ ) [24].

Эффективность и безопасность комбинации Трастузумаба и таксанов подтверждены в исследованиях III фазы (M77001). В сравнительном исследовании изучена эффективность комбинации Трастузумаба + доцетаксел и монотерапии доцетакселем в качестве первой линии лечения. При использовании комбинации герцептин + доцетаксел наблюдалось улучшение следующих показателей (по сравнению с монотерапией доцетакселем): медиана времени до прогрессирования – 10,6 против 5,7 мес ( $p = 0,0001$ ), медиана выживаемости – 30,5 против 22,1 мес ( $p = 0,0062$ ). Медиана выживаемости в группе Трастузумаб + доцетаксел составила 30,5 мес, в группе доцетаксела с последующим назначением Трастузумаба после прогрессирования – 24,5 мес (48 % пациенток перешли на терапию герцептином), в группе монотерапии доцетакселем – 19,1 мес [24].

Доказано увеличение кардиотоксичности при совместном применении Трастузумаба с антрациклинами, в связи с чем данная комбинация не

разрешена FDA. Однако частота ответа достаточно высока, поэтому проведена серия исследований по изучению эффективности и безопасности данной комбинации препаратов. В аспекте безопасности для сердечной деятельности липосомальный доксорубин обладает неоспоримым преимуществом по сравнению с обычным доксорубином, что позволяет использовать его в комбинации с герцептином [27]. Высокоэффективным оказался режим комбинации винорелбина и герцептина в I линии терапии МРМЖ. Частота объективного ответа составила 78 % (82 % – у HER3+, 58 % – у HER2+) [14].

Кроме того, была изучена эффективность комбинации герцептина и кселоды. Время до прогрессирования составило 8,2 мес, в сравнении с применением кселоды в монорежиме – 5,6 мес, общая выживаемость – 25,5 и 20,4 мес, эффективность – 48,1 % и 27 % соответственно [19]. Международная группа по исследованию РМЖ (BCIRG) изучила эффективность комбинации доцетаксел + Трастузумаб с цисплатином или карбоплатином у больных с РМЖ HER2+. Больные получали в среднем по 6 курсов лечения, включающего доцетаксел и цисплатин или карбоплатин в стандартном режиме. Частота объективного ответа составила 79 % и 56 %, медиана времени до прогрессирования – 9,9 и 12,7 мес соответственно [20].

Эффективность Трастузумаба при одновременном назначении с анастрозолом по сравнению с монотерапией анастрозолом (в качестве терапии I линии или гормональной терапии II линии) оценивали у больных с МРМЖ в рандомизированном открытом мультицентровом исследовании III фазы TAnDEM. Медиана выживаемости без прогрессирования была значительно выше среди больных, получавших Трастузумаб + анастрозол, по сравнению с теми, кто получал монотерапию анастрозолом – 4,8 мес по сравнению с 2,4 мес ( $p = 0,0016$ ). У больных ( $n = 103$ ), получавших Трастузумаб + анастрозол, отмечалось значительное увеличение медианы общей выживаемости (на 11,3 мес) по сравнению с теми, кто получал только анастрозол [15]. Таким образом, полученные результаты позволили продолжить изучение использования герцептина в других режимах.

Следующим этапом в изучении таргетной терапии стало применение Трастузумаба в адьювантном режиме. Следует отметить 4 исследования:

NSABPB-31, BCIRG 006, NCCTG 9831, HERA Trial [10, 22, 23, 26]. Последнее является самым крупным, в него было включено 5102 больных. Это женщины с ранними стадиями HER2-позитивного РМЖ после оперативного лечения в комбинации с лучевой терапией или без нее и проведения не менее 4 курсов неoadъювантной или адъювантной химиотерапии. Целью исследования была оценка преимуществ использования герцептина в качестве адъювантной терапии больных ранними стадиями РМЖ с гиперэкспрессией HER2. Комбинированный промежуточный анализ исследований NSABR B-31 и NCCTD № 9831 основан на 619 событиях (3969 пациенток) [23]. В исследовании B-31 сравнивалась эффективность и безопасность режима AC, 4 курса, с последующим назначением паклитаксела каждые 3 нед, 4 курса (1-я группа), против аналогичного режима химиотерапии в комбинации с герцептином (еженедельный режим в течение года) (2-я группа). В исследовании NCCTD 9831 сравнивались три режима: группа А – комбинация AC, 4 курса, с последующим назначением паклитаксела еженедельно, 12 нед; группа В – аналогичный режим химиотерапии с последующим назначением герцептина в еженедельном режиме в течение года; группа С – аналогичный режим химиотерапии, однако герцептин назначался одновременно с паклитакселом (в еженедельном режиме 1 год). При комбинированном анализе 1-я группа и группа А входили в контрольную группу, 2-я группа и группа С – в группу терапии герцептином [21]. В международном многоцентровом рандомизированном исследовании BCIRG 006 (n=3222) контрольная группа получала адъювантную химиотерапию в режиме AC, 4 курса, с последующим назначением доцетаксела, 4 курса (AC-Д); 2 группы – терапию с герцептином – AC, 4 курса, с последующим назначением доцетаксела и герцептина в течение года (AC-ДГ) или доцетаксел + карбоплатин + герцептин (ДКГ) в течение года у больных с N+ или N– высокого риска [1, 4]. Проведенные ис-

следования показали, что применение Герцептина в адъювантном режиме позволяет достоверно увеличить общую и безрецидивную выживаемость (таблица).

Нерешенными остаются вопросы оптимизации схем химиотерапии в комбинации с герцептином, назначение его параллельно либо последовательно с цитостатическими препаратами, длительность адъювантного применения Трастузумаба, проблемы резистентности. Таким образом, полученные результаты позволили продолжить исследования по изучению использования Герцептина в лечении ранних форм РМЖ.

Актуальным остается вопрос неoadъювантного применения Герцептина в лечении раннего РМЖ. В 2007 г. на ASCO доложены предварительные результаты международного рандомизированного исследования NOAH (NeOAdjuvantHerceptin). В исследование включены 228 больных местнораспространенным РМЖ с гиперэкспрессией HER2 (ИГХ – 3+ или FISH+), подтвержденной в центральной лаборатории. Больные с гиперэкспрессией HER2 получали 3 курса химиотерапии АТ (доксорубицин + паклитаксел) + 4 курса монотерапии паклитакселом + 3 курса CMF с (n=115) или без (n=113) герцептина, каждые 3 нед в течение года) до операции. Кроме того, в исследовании была контрольная группа больных (n=99) с местнораспространенным HER2-отрицательным РМЖ (с аналогичной химиотерапией). Добавление Герцептина к химиотерапии при местнораспространенном РМЖ с гиперэкспрессией HER2 позволило значительно увеличить не только общую эффективность – 81 % против 73 %, но и частоту полной морфологической ремиссии – 43 % против 23 % (p=0,002). У больных с HER2-отрицательным РМЖ общая эффективность составила 66 %, частота полной морфологической ремиссии – 17 % [10–12].

Проведено исследование по изучению тройной комбинации с включением доцетаксела, карбоплатина и герцептина в стандартных дозах каждые 3

Таблица

### Результаты адъювантного применения Трастузумаба

Показатели	HERA Trial	NSABDB-31 NCCTD 9831	BCIRG 006
Относительное сокращение риска рецидива	46 %	52 %	51 %
Относительное сокращение риска отдаленных метастазов	51 %	53 %	51 %
Уменьшение риска смерти	24 %	33 %	-

нед при местнораспространенном РМЖ с гиперэкспрессией HER2 у 40 больных. Все больные получали 6 курсов химиотерапии. Частота полной морфологической ремиссии в первичной опухоли и аксиллярных лимфоузлах составила 41 % [9]. В исследование W. Lybaert et al. [18] включена 71 больная местнораспространенным РМЖ с гиперэкспрессией HER2. В режим лечения входило проведение 6 курсов химиотерапии: капецитабин + доцетаксел ± герцептин каждые 3 нед (46 больных получали лечение без герцептина, 25 – с герцептином). Клиническая эффективность в группе терапии без герцептина составила 91 %, в группе с герцептином – 100 %. Частота полной морфологической ремиссии в группе без герцептина – 9 %, в группе с герцептином – 45 %.

Активно изучается необходимость интенсификации режимов неoadъювантной химиотерапии в комбинации с герцептином при местнораспространенном РМЖ с гиперэкспрессией HER2. В клинике MD Anderson проведено небольшое рандомизированное исследование, в котором больные получали паклитаксел 4 цикла, затем 4 цикла FECs/без трастузумаба в еженедельном режиме. Первый промежуточный анализ выполнен после набора 42 больных, частота полной морфологической ремиссии в группе терапии с герцептином составила 65 % против 23 % в контрольной группе. С учетом впечатляющих результатов, полученных в группе с герцептином, набор пациентов в контрольную группу был закрыт из этических соображений. В дальнейшем были включены еще 22 больные, получавшие химиотерапию в комбинации с герцептином. Общая частота полного морфологического регресса опухоли у больных, получавших химиотерапию в комбинации с герцептином, составила 60 % [6]. В другом исследовании изучалась комбинация доцетаксела и винорелбина каждые 2 нед с профилактикой Г-КСФ и антибиотиками + герцептин в еженедельном режиме. В исследование была включена 31 больная РМЖ II–III стадий с гиперэкспрессией HER2, которые получали 6 циклов химиотерапии, затем выполнялась операция, в качестве адъювантной химиотерапии применялся режим AC 4 курса. Лучевая терапия назначалась после завершения адъювантной химиотерапии по клиническим показаниям. Общая клиническая эффективность составила 94 %, полный морфологический регресс опухоли – 39 %. При медиане

наблюдения 25 мес безрецидивная и общая выживаемость составила 83,9 % и 96,8 % соответственно [16]. Также проведено исследование по изучению эффективности комбинации Трастузумаба (еженедельно) с винорельбином при РМЖ II–III стадий с гиперэкспрессией HER2. Лечение получали 39 больных в течение 12 нед. Частота объективного клинического эффекта составила 88 %, полная морфологическая ремиссия – 19 % [13].

В настоящее время таргетная терапия является наиболее перспективным направлением в онкологии, так как с ее помощью удается реализовать воздействие на определяющие механизмы развития опухолевого процесса с минимизацией повреждений здоровых тканей. В мире разработан ряд новых таргетных препаратов для лечения РМЖ, среди них лапатиниб, пертузумаб, T-DM1, нератиниб, афатиниб. В настоящее время продолжается одно из крупных исследований Cleopatra по мультитаргетной терапии герцептина в сочетании с пертузумабом [25]. Промежуточный анализ показал высокую эффективность данной схемы в лечении РМЖ в первой линии химиотерапии. Продолжаются исследования по изучению T-DM1 в сочетании с пертузумабом, лапатиниб + капецитабин в исследовании EMILIA [8, 17]. Продолжаются исследования I и II фазы по изучению нератиниба и афатиниба в сочетании с химио-, гормоно- и таргетной терапией. С учетом тяжести патологии РМЖ эти исследования имеют огромное значение, и их результатов ждут тысячи пациентов и врачей. В рамках исследований, проводимых в центре, разрабатываются оптимальные схемы полихимиотерапии в комбинации с Трастузумабом для лечения больных местнораспространенным РМЖ, исследуется рациональность длительного использования герцептина в адъювантном режиме, комбинации его с другими таргетными препаратами. Одним из основных направлений выбрана разработка высокоэффективных схем лечения местнораспространенных HER2-позитивных форм РМЖ с применением химиотерапии, Трастузумаба и нетрадиционных схем лучевой терапии. Надеемся, что полученные результаты позволят улучшить показатели безрецидивной, общей выживаемости, повысить качество жизни пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ганьшина И.П. Применение Герцептина в неoadъювантном и адъювантном лечении больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 // Онкология. ASCO. 2007. № 1. С. 13–17.

2. Завьялова М.В., Телегина Н.С., Вторушин С.В. и др. Особенности морфологического строения люминального А типа рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2013 № 1 (55). С. 38–41.
3. Иванов В.Г., Коларькова В.В., Кочетова И.А. и др. Биологически направленная (таргетная) терапия рака молочной железы // Российский медицинский журнал. 2007. № 25. Абстр. 1912.
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Значение Герцептина в таргетной адьювантной терапии рака молочной железы // Фарматека. 2007. № 18. С. 8–11.
5. Чурилова Л.А., Лазарев А.Ф. Герцептин в комбинированных режимах химиотерапии рака молочной железы // Материалы X Российского онкологического конгресса. М., 2006.
6. Buzdar A.U., Valero V. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-FU, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen // Clin. Cancer Res. 2007. Vol. 13. P. 228–233.
7. Coleigh M.J., Vogel C.L., Tripathy D. Multinational Study of the Efficacy of Humanized Anti-Her2 Monoclonal Antibody in Women Who Have Her2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic diseases // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17. P. 2659–2669.
8. Dieras V., Harbeck N., Albain K. et al. A phase Ib/II trial of trastuzumab-DM1 with pertuzumab for patients with HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: interim efficacy and safety results // Ann. 33<sup>rd</sup> Breast Cancer Symposium. San Antonio, 2010.
9. Dirix L.Y., Prove A., Sweldens C. Phase II study of docetaxel, carboplatin and trastuzumab (THC) in patients with locally advanced breast cancer // ASCO, 2007. Abstr. 1062.
10. Gianni L., Dafni U., Gelber R.D. et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial // Lancet Oncol. 2011. Vol. 12 (3). P. 236–244.
11. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER-2-negative cohort // Lancet. 2010. Vol. 375 (9712). P. 349–350.
12. Gianni L., Semiglazov V., Manikhas G.M. et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis // ASCO, 2007. Abstr. 532.
13. Harris L.N., Burstein H.J. Preoperative trastuzumab and vinorelbine is a highly active, well-tolerated regimen for HER2+/FISH+ stage II/III breast cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003. Vol. 22. P. 22. Abstr. 86.
14. Jahanzeb M., Mortimer J.E., Yunus F. et al. Phase II Trial of Weekly Vinorelbine and Trastuzumab as First-Line Therapy in Patients with HER2+ Metastatic // Breast Cancer Oncol. 2002. Vol. 7. P. 410–417.
15. Kaufman B., Mackey J., Clemens M. et al. Trastuzumab plus anastrozole prolongs progression-free survival in postmenopausal women with HER2-positive, hormone-dependent metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 17 (Suppl. 9).
16. Limentani S.A., Brufsky A.M., Erban J.K. et al. Phase II study of neoadjuvant Docetaxel, Vinorelbine, and Trastuzumab followed by surgery and Adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (10). P. 1232–1238.
17. Lin N.U., Mayer I.A., Najita J.S. et al. TBCRC 003: Phase II trial of trastuzumab (T) and lapatinib (L) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (MBC) // J. Clin. Oncol. Vol. 29. Abstr. 527.
18. Lybaert W., Wildiers H., Neven P. et al. Docetaxel (T) + capecitabine (X) with or without trastuzumab (H) neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer (BC): Phase II study // ASCO, 2007. Abstr. 11042.
19. Minckwitz G. Trastuzumab beyond progression in epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer a German breast group 26/ breast international group 03-05 study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. P. 1999–2006.
20. Nabholz J.M., Crown J., Yonemoto L. et al. Results of two open-label multicentre pilot phase II trials of Herceptin in combination with docetaxel and platinum salts as therapy for advanced breast cancer in women overexpressing with docetaxel and platinum salts as therapy for advanced breast cancer in women overexpressing HER-2 // Breast Cancer Res. Treat. 2000. Vol. 64. P. 83.
21. Perez E., Suman V., Davidson N. et al. Interim cardiac safety analysis of NCCTG N9831 Intergroup adjuvant trastuzumab trial // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. Abstr. 556.
22. Piccart-Gebhart M., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. P. 1659–1672.
23. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. P. 1673–1684.
24. Rueckert S., Ruehl I., Kahlert S. et al. A monoclonal antibody as an effective therapeutic agent in breast cancer. P. Trastuzumab // Biological. Ther. 2005. Vol. 5 (6). P. 853–866.
25. Tsang R.Y., Finn R.S. Beyond trastuzumab. P. novel therapeutic strategies in HER2-positive metastatic breast cancer // Br. J. Cancer. 2012. Vol. 106 (1). P. 6–13.
26. Untch M., Gelber R.D., Jackisch C. et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19 (6). P. 1090–1096.
27. Winkler N., O'Brien M., Rosso R. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx/Doxil) vs. doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer // ASCO, 2002. Vol. 21. P. 1.

Поступила 21.08.12