
ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

*Под редакцией
М.И. Давыдова, В.П. Летягина,
В.В. Кузнецова*



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Под редакцией
академика РАН, академика РАМН, профессора
М. И. Давыдова, профессора *В. П. Летягина*
и профессора *В. В. Кузнецова*



Медицинское информационное агентство
Москва
2007

УДК 616-006

ББК 55.6

063

Коллектив авторов:

В. В. Баринов, д-р мед. наук, профессор;
А. Г. Блюменберг, д-р мед. наук;
В. Н. Богатырев, д-р мед. наук, профессор;
И. В. Высоцкая, д-р мед. наук, профессор;
И. А. Гладилина, д-р мед. наук;
А. Н. Грицай, д-р мед. наук;
И. Ю. Давыдова, канд. мед. наук;
В. Д. Ермилова, канд. мед. наук;
К. И. Жордания, д-р мед. наук, профессор;
В. М. Иванов, д-р мед. наук;

Е. В. Коржевская, канд. мед. наук;
Н. Е. Кушлинский, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН;
Н. И. Лазарева, д-р мед. наук;
А. И. Лебедев, д-р мед. наук;
Л. А. Мещерякова, д-р мед. наук;
К. Ю. Морхов, канд. мед. наук;
В. М. Нечушкина, канд. мед. наук;
С. О. Никогосян, д-р мед. наук;
Е. М. Погодина, д-р мед. наук.

063 **Опухоли женской репродуктивной системы** / В. В. Барин, А. Г. Блюменберг, В. Н. Богатырев и др.; Под ред. М. И. Давыдова, В. П. Летягина, В. В. Кузнецова. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 376 с.: табл.

ISBN 5-89481-429-4

В книге представлены современные сведения по эпидемиологии, факторам риска, биологическим особенностям рака молочной железы и опухолей женской репродуктивной системы. Приведены наиболее эффективные диагностические возможности, основные международные классификации. Определены показания к хирургическому, комбинированному и комплексному методам лечения в зависимости от стадии болезни, основных прогностических критериев, иммунного, рецепторного статуса и сопутствующих заболеваний. Показана эффективная роль современных лекарственных средств в неoadъювантном и адъювантном режимах лечения. Представлены отдаленные результаты лечения данной категории больных, лечившихся в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН на протяжении последних 20 лет.

Для врачей — онкологов, гинекологов, хирургов, терапевтов и студентов старших курсов медицинских вузов.

УДК 616-006

ББК 55.6

ISBN 5-89481-429-4

© Авторский коллектив, 2007
© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2007

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Оглавление

Предисловие.....	5
ЧАСТЬ I. Рак молочной железы	6
Глава 1. Эпидемиология	7
Глава 2. Факторы риска.....	9
Глава 3. Методы диагностики	15
Глава 4. Доброкачественные и филоидные опухоли молочных желез.....	22
Глава 5. Прогностические факторы.....	44
Глава 6. Классификация рака молочной железы	55
Глава 7. Хирургическое лечение рака молочной железы	65
7.1. Виды оперативного вмешательства	65
7.2. Лимфодиссекция.....	69
7.3. Реконструктивно-пластические операции	73
Глава 8. Лучевая терапия.....	79
Глава 9. Лекарственная терапия.....	86
9.1. Химиотерапия первичного рака молочной железы	86
9.2. Гормонотерапия рака молочной железы	92
9.3. Молекулярная таргетная терапия.....	107
Глава 10. Стандарты лечения рака молочной железы.....	113
10.1. Преинвазивный рак.....	113
10.2. Рак T ₁₋₄ N ₀₋₂ M ₀ стадии	117
10.3. Метастатический рак.....	126
Глава 11. Восстановительное лечение	148

Глава 12. Рак молочной железы и беременность.....	151
Глава 13. Рак Педжета молочной железы	156
Глава 14. Рак молочной железы у женщин пожилого и старческого возраста	161
Литература	165
ЧАСТЬ II. Онкогинекология	176
Глава 15. Злокачественные опухоли вульвы	177
Глава 16. Злокачественные опухоли влагалища	190
Глава 17. Рак шейки матки	197
Глава 18. Рак тела матки	228
Глава 19. Рак яичников.....	225
Глава 20. Неэпителиальные опухоли яичников	283
Глава 21. Рак маточной трубы	324
Глава 22. Саркомы матки, яичников и маточных труб	328
Глава 23. Трофобластические опухоли	346
Литература	365

ПРЕДИСЛОВИЕ

Постоянный рост заболеваемости опухолями женской репродуктивной системы, наблюдаемый в большинстве развитых стран земного шара, требует разработки оптимальных и эффективных лечебных программ с учетом возрастных параметров, коррекции целого ряда сопутствующих заболеваний, а также социально-психологических требований сегодняшнего дня.

Важное значение имеет поиск так называемых биологических особенностей течения болезни, будь то рак молочной железы, яичников, шейки и тела матки или их сочетание, которые в значительной мере определяют лечебную тактику и прогноз в каждом конкретном случае. Особое место в этом ряду занимают первично-множественные опухоли, требующие комплексного подхода и лечения.

Бурное развитие лекарственных и лучевых методов привело к возможности модифицировать и сами оперативные вмешательства на органах женской репродуктивной системы. Значительные успехи достигнуты в использовании профилактических (адьювантных) методов, к которым относится химио- и гормонотерапия. Использование реконструктивно-пластических и органосохраняющих методик составляет отличительную черту современных лечебных программ.

Основные литературные сведения, представленные в настоящем издании, подтверждаются собственными наблюдениями авторов.

Данная книга чрезвычайно важна и полезна для широкого круга врачей.

ЧАСТЬ I

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Akusher-Lib.ru

Глава 1

Эпидемиология

- Заболеваемость раком молочной железы в России, как и в большинстве стран Европы и Северной Америки, растет.
- В структуре онкологической заболеваемости России раку этой локализации принадлежит 1-е место с 1985 г.
- Во всем мире в 2000 г. впервые выявлено более 796 000 случаев рака молочной железы, в т. ч.:
 - в Соединенных Штатах Америки — более 183 000;
 - в Великобритании — около 26 000.
- В 2004 г. в России выявлено 47 805 пациенток со злокачественными новообразованиями молочных желез.
- Ежегодный прирост заболеваемости составил в 2004 г. 8,5 %, что на 0,3 % ниже по сравнению с 2003 г.
- В 19,7 % случаев выявляемость связана с профилактическими осмотрами.
- В России у 61,6 % больных рак молочной железы выявлен в I–II стадии, у 25,4 % — в III стадии и у 11,9 % — в IV стадии болезни.
- Наиболее высокий уровень заболеваемости и темпы прироста отмечены в возрастных группах 60–64 года (136,5 на 100 тыс. населения) и 65–69 лет (133,2 на 100 тыс. населения).
- В более молодом возрасте 20–24, 25–29, 30–34, 35–39 лет показатели заболеваемости стабилизировались, составляя 0,59 и 0,67; 3,42 и 3,9; 13,12 и 13,5; 31,59 и 32,5 на 100 тыс. населения соответственно.
- Наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости зарегистрированы в Хабаровском крае (49,7), Санкт-Пе-

- тербурге (48,3) и Москве (46,4).
- Злокачественные новообразования молочных желез имеют наибольший удельный вес в структуре смертности — 16,5 %.
 - В России от рака молочной железы в 2004 г. умерли 22 054 пациентки.
 - Наибольший по возрастной показатель смертности приходится на 75 лет и более — 86,2 случаев на 100 тыс. населения и 70–74 года — 75,8.
 - Самые высокие показатели смертности характерны для Санкт-Петербурга (23,0), Москвы (22,6) и Камчатской области (22,8).
 - Более чем у 66 % женщин, заболевших раком молочной железы, отсутствовали важнейшие факторы риска заболеваемости.
 - В России из 480 399 находившихся под наблюдением в 2004 г. больных раком молочной железы 225 048 женщин наблюдались 5 лет и более.
 - Средний показатель выживаемости при данной патологии составил 55 %.

Наиболее значимые исследования:

Давыдов М. И., Аксель Е. М., 2005.

Landis S. H. CA Cancer J Clin 1999; 49: 8–11.

Mettlin C. CA Cancer J Clin 1999; 49: 138–44.

Moormeier J. Ann Int Med 1996; 124(10): 897–905.

Weiss M. A. Cancer Causes Control 1996; 7: 539–41.

Глава 2

Факторы риска

- Около 66 % женщин, страдающих раком молочной железы, не подозревают о существовании факторов риска [Harris J. R., 1999].

Факторы, повышающие риск

- Пол
 - соотношение заболевших женщин и мужчин 135:1.
- Возраст
 - наибольший риск рака молочной железы в возрастной группе 55–65 лет;
 - лишь около 10 % пациенток относятся к возрасту менее 30 лет.
- Менструальный статус
 - раннее менархе (ранее 13 лет) — риск возрастает в 2–2,5 раза;
 - поздняя менопауза (после 55 лет);
 - длительный период климактерии (78 % пациенток имеют различные климактерические нарушения).
- Состояние репродуктивной сферы
 - поздние первородящие (риск повышается в 2 раза в группе, где первая беременность и роды были в возрасте после 30 лет);
 - наличие в анамнезе аборт, особенно до первых родов.
- Гормональные факторы
 - использование во время беременности гормональных препаратов, особенно эстрогенов;
 - применение заместительной гормонотерапии в постменопаузе — спорный фактор риска;

- ◆ заместительная гормонотерапия несколько увеличивает риск рака молочной железы лишь во время ее использования (приблизительно в 2,1 раза);
- ◆ по окончании ее применения риск снижается;
- ◆ срок использования с минимальным риском — 2 года;
- ◆ резко увеличивается при приеме после 60 лет;
- ◆ семейный анамнез не имеет большого значения;
 - оральные контрацептивы:
- ◆ риск минимален;
- ◆ некоторое увеличение процента женщин, заболевших раком молочной железы, отмечается при непрерывном приеме их более 10 лет.
- Мастопатия
 - риск увеличения заболеваемости минимален при низкой пролиферативной активности;
 - возрастает более чем в 3 раза при атипической пролиферации эпителия;
 - возрастает при сочетании атипической гиперплазии и семейного анамнеза.
- Анамнестические данные о другой онкологической патологии
 - в 2 раза выше риск развития рака молочной железы среди пациенток, страдающих карциномой эндометрия или яичников;
 - наличие преинвазивных форм рака молочной железы (протокового или долькового).
- Ионизирующая радиация
 - риск развития рака молочной железы увеличивается при облучении в возрасте 15–18 лет;
 - экспозиционная доза 100 рад увеличивает риск рака молочной железы в 3 раза;
 - лучевая терапия ходжкинских лимфом увеличивает риск рака молочной железы, особенно у молодых пациенток с тенденцией к билатеральному поражению.
- Алкоголь
 - потребление алкоголя в дозе 50 мл ежедневно повышает риск рака молочной железы в 1,4–1,7 раза, особенно при отягощенном семейном анамнезе.
- Генетический фактор
- Семейный анамнез отсутствует в 85 % случаев.
- Потенциальный риск рака молочной железы возрастает в 2 раза,

если по материнской линии кровные родственницы страдали данной патологией.

- О наследственном характере рака молочной железы было сделано предположение после изучения клинических особенностей возникновения процесса:
 - средний возраст пациенток с наследственной формой рака — 44 года, что приблизительно на 10–16 лет больше, чем в популяции;
 - кумулятивный риск возникновения рака второй молочной железы за 20-летний период наблюдения при наследственной форме достигает 46 %;
 - наследственный рак молочной железы может сочетаться с другими типами опухолей (интегральный специфический наследственный синдром рака молочной железы).
- Сейчас установлен генетический субстрат — гены BRCA-1 и BRCA-2.
 - BRCA-1 — цитосомально-доминантный ген, локализованный в хромосоме 17:
 - ◆ экспрессия его увеличивает общий риск до 50–80 %, причем на 33–50 % в возрасте до 50 лет и на 56–87 % в возрасте до 70 лет. Общий риск в популяции по соответствующим возрастам — 2 и 7 % соответственно;
 - ◆ на 28–44 % увеличивает риск рака яичников независимо от возраста.
 - BCRA-1 ассоциированный рак молочной железы характеризуется:
 - ◆ низкой степенью дифференцировки;
 - ◆ высокой митотической активностью;
 - ◆ частой рецептор-отрицательностью;
 - ◆ сверхэкспрессией циклина E и p53.
 - BCRA-2 локализован в хромосоме 13:
 - ◆ экспрессия его увеличивает риск до 40–70 %;
 - ◆ экспрессия данного гена — фактор риска высокодифференцированного рака молочной железы с низким митотическим индексом;
 - ◆ риск рака яичников при экспрессии BCRA-2 несколько ниже — 15–20 %;
 - ◆ экспрессия данного гена увеличивает риск:
 - карциномы эндометрия — в 4 раза;
 - мужского рака молочной железы — в 4 раза;

рака простаты — в 4 раза, причем у более молодых пациентов;

рака поджелудочной железы — в 3 раза;

рака желудка — в 2 раза.

- BCRA-2-ассоциированный рак молочной железы отличается:

◆ более высокой степенью дифференцировки;

◆ низкой митотической активностью;

◆ частой рецептор-положительностью.

- Генетически обусловленные синдромы:

◆ рак молочной железы + опухоль мозга;

◆ рак молочной железы + саркома;

◆ рак молочной железы + рак легкого + рак гортани + лейкоз;

◆ SBLA-синдром + саркома + рак молочной железы + лейкоз + карцинома коры надпочечников;

◆ болезнь GOWDEN + рак щитовидной железы + аденоматозный полип + рак толстой кишки + рак молочной железы;

◆ болезнь BLOOM + рак молочной железы;

◆ атаксия-телеангиэктазия + рак молочной железы.

Заключение

• Рекомендации для группы повышенного риска:

- регулярное самообследование;

- обследование у специалиста, начиная с 20-летнего возраста;

- ежегодная маммография с 25–35 лет;

- УЗКТ, доплерография малого таза и определение СА-125;

- профилактическую мастэктомию можно рекомендовать при соблюдении определенных принципов:

◆ это не экстренное мероприятие;

◆ возможно в менопаузе или у молодой женщины, имеющей ребенка;

◆ профилактическая мастэктомия снижает, но не исключает полностью риск рака молочной железы.

Наиболее значимые исследования:

Carber I. E. J Clin Oncol 2005; 23: 276–92.

Chey J. Clin Cancer Res 2001; 7: 1739–42.

Clavel-Chapelon F. Presse Med 2000; 29: 1688–93.

Davidson N. N Engl J Med 2002; 346: 2078–9.

Kauff N. D. N Engl J Med 2002; 346: 1609–15.

Krainer M. N Engl J Med 1997; 336: 1416–21.

Lancet 1997; 349: 1505–10.

- Mahavni V. Curr Opin Oncol 2001; 13: 384–9.
Manson J. E. N Engl J Med 2001; 345: 34–40.
Martin A.-M. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1126–35.
Naroel S. A. Natl Rev Cancer 2004; 4: 665–76.
Rebbeck T. R. N Engl J Med 2002; 346: 1616–22.
Rich H. A. Am J Hum Genet 2001; 68: 700–10.
Rubin S. C. N Engl J Med 1996; 335: 1413–6.
Schlvab M. Cancer Lett 2002; 175: 1–8.

Потенциальные факторы риска

- Диета
 - существует корреляция между низкокалорийной диетой и низким риском рака молочной железы.
- Ожирение
 - в большей степени является фактором риска в группе больных в постменопаузе.
- Гипотиреоз
- Заболевания печени
- Гипертоническая болезнь
- Сахарный диабет

Факторы, снижающие риск заболеваемости раком молочной железы

- Ранние первые роды
 - появление первого ребенка в возрасте до 18 лет.
- Активная обращаемость
 - у 37 % пациенток снижался риск заболеваемости раком молочной железы при регулярном осмотре специалистов.
- Лактация
 - кормление грудью в молодом возрасте позволяет снизить риск рака молочной железы в период менопаузы.

Наиболее значимые исследования:

- Brewster A. Curr Opin Oncol 2001; 13: 420–5.
CASH 1986.
Chi W. C. Am J Epidemiol 2000; 151: 715–22.
Ginsberg J. Lancet 2003; 355: 16.
Hartmann L. N Engl J Med 1999; 340: 77–84.
Horn-Ross P. L. Am J Epidemiol 2001; 154: 434–41.
Huang Z. JAMA 1997; 278: 1407–11.

- Hunter D. J. N Engl J Med 1996; 334: 354–61.
Lancet 1996; 347: 1713–27.
Med Lett 2000; 42(1072): 17–8.
Menendez J. A. Am Oncol Online 2005; January 10.
Parker L. Eur J Cancer 2001; 37: 155–8.
Rockhill B. J Natl Cancer Inst 1998; 90(15): 1155–60.
Singletary K. JAMA 2001; 286: 2143–51.
Vachon C. Cancer 2001; 92: 240–8.
Weiss H. A. Epidemiology 1997; 8: 181–7.
Willett W. C. Oral Presentation SABCs 2003

Глава 3

Методы диагностики

Оценка местной распространенности процесса

- Пальпация
 - Инициальный момент в диагностическом поиске различной патологии молочных желез.
 - Проводится по определенному плану:
 - ◆ рекомендации American Cancer Society: 20–40 лет — осмотр 1 раз в 3 года; 40 лет и более — ежегодный осмотр;
 - ◆ молодые женщины с сохранным менструальным циклом осматриваются на 5–7-й день цикла (исключая случаи наличия в молочной железе опухолевых образований);
 - ◆ женщины в период менопаузы — в определенный день месяца.
 - Пальпаторный метод может считаться ориентировочным в отношении оценки истинного размера опухоли.
- Маммография
 - Диагностическая точность метода соответствует 75–95 %.
 - Может быть использована в программах скрининга опухолей молочных желез:
 - ◆ разрешающая способность метода позволяет визуализировать опухолевые образования диаметром ≤ 1 см;
 - ◆ позволяет выявить инфильтративный протоковый рак I стадии в 50–70 % случаев;
 - ◆ визуализация микрокальцинатов на рентгенограммах во многом способствует диагностике преинвазивного рака молочной

железы.

- Сочетание стандартной методики с контрастированием (дуктография), рекомендуемое при наличии серозных или кровянистых выделений из сосков, позволяет:

- ◆ определить деструкцию протока (расширение, дефект наполнения) при внутрипротоковой папилломе и внутрипротоковом раке молочной железы.

Наиболее значимые исследования:

Vjurstam N. *Cancer* 1997; 80(11): 2091–9.

Kopans D. B. *Breast Imaging*. — Philadelphia: J. B. Lippincott, 1988.

Rubin E. *Breast Specimen Radiography*. — Philadelphia: Lippincott — Raven Publishers, 1998.

• Ультразвуковое исследование

- Не отвечает требованию скрининговой диагностики:

- ◆ разрешающая способность метода не более 85 %;
- ◆ опухоли ≤ 1 см плохо диагностируются при УЗКТ;
- ◆ при выявлении микрокальцинатов полученные данные уступают рентгенологическим.
- Информация, получаемая при УЗКТ, может считаться предпочтительной при:
 - ◆ оценке состояния регионарных лимфатических узлов (подмышечных, над-, подключичных);
 - ◆ дифференцировке солидных и кистозных образований;
 - ◆ визуализации внутрикистозных разрастаний;
 - ◆ поликистозе молочных желез.
- Дополнительная цветная доплерография повышает значимость исследования при оценке:
 - ◆ степени развития сосудистого русла (патологические сосуды);
 - ◆ выраженности сосудистого кровотока.

Наиболее значимые исследования:

Buchberger W. *AIR Am J Roentgenol* 1999; 173(4): 921–7.

Kolb T. M. *Radiobiology* 1998; 207(1): 191–9.

• Компьютерная томография

- Обычно используется как вспомогательный метод, т. к.:

- ◆ значительно уступает стандартной маммографии в оценке микрокальцинатов, внутрипротоковых разрастаний и непальпиру-

емых образований.

- В отдельных случаях высокоинформативна:

- ◆ при локализации опухоли на границе внутренних квадрантов, около грудины;
- ◆ при диффузных формах рака молочной железы.
 - Методику следует рекомендовать при крупных несмещаемых опухолях.
 - Однако необходимо учитывать достаточно большую лучевую нагрузку, сопряженную с использованием компьютерной томографии.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ)
 - Стала особенно популярной в последние несколько лет.
 - Целесообразно использовать при:
 - ◆ отчетливо определяемых (на маммограммах) изменениях не вполне ясной клинической значимости;
 - ◆ неотчетливо определяемых (на маммограммах) изменениях, в частности при подозрении на наличие опухоли у молодых женщин, имеющих плотную структуру ткани;
 - ◆ уточнении причин локальной симптоматики в молочной железе;
 - ◆ выявлении участков микрокальцинатов;
 - ◆ дифференциальной диагностике узловых форм рака и фиброзно-кистозной болезни при категорическом отказе пациентки от пункционной биопсии;
 - ◆ поиске скрытых форм рака молочной железы у пациенток с множественными метастазами из неустановленного первичного очага;
 - ◆ уточнении местной распространенности процесса;
 - ◆ дифференциальной диагностике локальных рецидивов и постлучевых рубцовых изменений после комбинированного лечения (радикальная резекция + лучевая терапия);
 - ◆ дифференциальной диагностике злокачественной опухоли и жирового некроза;
 - ◆ оценке состояния имплантатов в протезированной молочной железе.

Наиболее значимые исследования:

Bassett L. W. Disease of the Breast. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1997.

Bone V. Acta Radiol 1997; 38: 489–96.

Lee C. H. AJR 1999; 173: 1323–9.

Nunes L. W. Radio Graphics 1999; 19: 79–92.

- **Позиционно-эмиссионная томография (ПЭТ)**
 - Самый современный вариант диагностики.
 - Более информативным считается исследование с ISF-фтордезоксиредуктазой (18J-ФДГ).
 - Чувствительность метода соответствует 76–81,5 %, специфичность — 94 %.
 - Исследование рекомендуется производить:
 - ◆ после стандартной комбинации (маммография + УЗИ);
 - ◆ при отсутствии уточняющей информации после выполнения МРТ.
 - Современные рекомендации применения позиционно-эмиссионной томографии:
 - ◆ скрининг в группах риска;
 - ◆ уточнение степени локорегионарного прогрессирования:
 - при медиальной локализации первичной опухоли;
 - при «минимальном» раке для обсуждения вопроса о лимфодиссекции.
 - Считается, что в визуализации лимфатических узлов ПЭТ-сканирование может быть альтернативой хирургической диагностике:
 - ◆ диагностика отдаленных метастазов.

Наиболее значимые исследования:

Almo K. M., Williams C. M., Waxman A. D. J Nucl Med 2002; 43(5): 74(P).

Feng Q., Zhuang H. M., Alavi A. J Nucl Med 2002; 43(5): 74P.

Goerres G. W., Michel C. A. Fehr M. K. Eur Radiol 2003; 13(17): 1635–44.

Lomena F., Simo M., Setoain X. Eur J Nucl Med Mol Imag 2002; 29: 47.

Qwalter C., Scheidhaner K., Sharl A. Eur Radiol 2003; 13(17): 1651–6.

- **Сцинтимаммография**
 - Применяемый препарат — ^{99m}Tc сестамиби:
 - ◆ радионуклид;
 - ◆ в тканях накапливается пропорционально васкуляризации и метаболической активности;
 - ◆ избирательно повышено накапливается в опухолевой ткани.
 - Сцинтимаммография рекомендована:
 - ◆ как дополнительно уточняющая процедура после рентгенологического исследования;
 - ◆ информативнее при опухолях более 1 см в диаметре;

- ◆ для дифференцировки специфических и постлучевых изменений в облученной молочной железе;
- ◆ для оценки эффекта неoadьювантной терапии;
- ◆ при клинических ситуациях, когда рентген-контроль необходим ранее, чем через 6 мес.
 - Значительное снижение диагностических возможностей скинтимаммографии связано с:
- ◆ размером патологического очага менее 1 см;
- ◆ микрокальцинатами, не связанными в массив.

Наиболее значимые исследования:

Медведева А. А., Величко С. А., Ряннель Ю. Э. Лечение рака в XXI веке / Сб. науч. трудов молодых ученых Уральского федерального округа 2003; 51–2.

Bianchi E., Grosso V. Eur J Nucl Med Mol Imag 2002; 29(1): 69.

Bombarelieri E. Tumori 2001; 87(5): 277–87.

Jaflefer R. Semin Nucl Med 1999; 29(1): 16–40.

Pani R., Pellegrini R., De Vinsentis G. Nucl Instrum Meth Phys Res 2003; 497(1): 90–7.

Sumpalis F., Picard D., Picard M. Eur J Med Mol Imag 2002; 29(1): 69.

Wang H.-Ch., Chen D.-K., Kao Ch.-H. Cancer Invest 2002; 20(7): 932–8.

Zhu H.-Q., Zin X.-T., Lin I.-Ch. Nucl Sci Tech 2000; 11(4): 213–7.

- Термография
 - Может использоваться как вспомогательный метод в комплексе с маммографическим и ультразвуковым.
- Ретростерноскопия
 - Позволяет визуализировать состояние парастеральных лимфатических узлов, что принципиально значимо при центральной и внутренней локализации опухоли.
- Цитологический метод
 - Выполняется при всех узловых образованиях, определяемых в ткани молочной железы.
 - Пункционную биопсию следует проводить после любого из выбранных неинвазивных методов обследования.
 - Достоверность метода при оценке клеточного состава пункта максимально соответствует 98 %.
 - Современные методики (ДНК-проточная цитофлуорометрия, определение уровня стероидных гормонов) позволяют

определить при подобном исследовании ряд прогностических факторов до начала специфической терапии:

- ◆ плоидность и S-фаза;
- ◆ содержание рецепторов к эстрогену;
- ◆ степень злокачественности.
- Трепанобиопсия
 - Используется в основном при III стадии рака молочной железы до начала комплексной терапии.
 - Позволяет:
 - ◆ морфологически подтвердить диагноз;
 - ◆ установить гистологический тип опухоли и степень ее злокачественности;
 - ◆ определить уровень рецепторов в опухолевой ткани;
 - ◆ оценить наличие благоприятных или неблагоприятных прогностических факторов в целях интенсификации (при необходимости) последующей лечебной тактики.

Оценка общей распространенности процесса

- Диагностический алгоритм включает ряд методик, позволяющих оценить наличие отдаленных проявлений болезни.
- Сканирование костей скелета
 - Информативный скрининговый тест, особенно при бессимптомном течении костного метастазирования.
 - Выявляемость в подобных клинических случаях до 30 %.
 - Позволяет визуализировать очаг более 1,5 см.
 - Однако при ранних (I, IIА) стадиях без поражения регионарных лимфатических узлов точность диагностики снижается.
 - Характер метастатического поражения (литический, пластический, смешанный) во всех случаях должен уточняться прицельной рентгенографией очагов патологического накопления радиофармпрепарата.
- Сканирование и/или УЗИ печени
 - Позволяет визуализировать не просто наличие патологических объемных образований в паренхиме органа, но:
 - ◆ установить их природу и связь с первичным процессом;
 - ◆ уточнить характер (множественность) поражения и снижение функциональных возможностей.
- УЗИ малого таза
 - Для визуализации метастатического поражения придатков матки, а также сопутствующей гинекологической патологии (гиперплазия и полипоз эндометрия, кисты яичников, аденомиоз и т. д.):

- ◆ подобная информация становится значимой при выборе тактики лечения, особенно овариэктомии у молодых женщин с сохранным менструальным циклом и положительным статусом опухолей по стероидным рецепторам.
- Определение опухолевых маркеров
 - Целесообразно определять СА 15-3, в некоторых случаях СА 15-3 + РЭА (раково-эмбриональный антиген).
 - Это нескрининговые тесты.
 - Специфичность СА 15-3 около 85 % и возрастает с нарастанием стадии процесса (около 90 % при III стадии).
 - Хороший мониторинговый показатель, свидетельствующий об:
 - ◆ эффективности проводимого лечения (динамически стабильный уровень);
 - ◆ клиническом прогрессировании (достоверное увеличение уровня за 4–6 мес. до метастатического поражения).

Глава 4

Доброкачественные и филоидные опухоли молочных желез

- За последние годы отмечается резкое возрастание числа пациентов, обращающихся в лечебные учреждения по поводу доброкачественных заболеваний молочных желез.
- Наиболее частыми среди них являются различные формы мастопатии, которыми страдают 20–60 % женщин.
- Классическое описание мастопатии относится к 1838 г. (J. Velpeau).
- Несмотря на длительную историю, ряд причин зачастую не позволяет подбирать адекватный терапевтический алгоритм:
 - расхождение во мнении относительно основных этиологических факторов;
 - нечеткая диагностика;
 - неадекватная трактовка данных лабораторно-инструментальных методов, используемых для подтверждения той или иной формы мастопатии;
 - гипердиагностика, когда различные формы масталгии относят к мастопатии:
 - ◆ при остеохондрозе;
 - ◆ связанные с миозитом;
 - ◆ сопровождающие плексит.
- Интерес онкологов к мастопатии связан с фоновостью данного процесса для последующего возникновения и развития рака молочной железы:

► Глава 4. Доброкачественные и филоидные опухоли молочных желез

- частота рака молочной железы в данной группе в 3–5 раз выше, чем в общей популяции.

- Классическое определение мастопатии (ВОЗ): дисгормональный гиперпластический процесс, характеризующийся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов.
- К этиологическим факторам возникновения мастопатии относятся:
 - состояние длительного, затяжного стресса:
 - ◆ неудовлетворенность семейным положением;
 - ◆ бытовые конфликты;
 - ◆ конфликтные ситуации на работе;
 - ◆ неблагоприятные сексуальные факторы;
 - гинекологический статус пациентки:
 - ◆ время наступления нормального менструального цикла и менопаузы (раннее менархе и поздняя менопауза);
 - ◆ воспалительные заболевания органов малого таза (аднексит, сальпингоофорит и др.);
 - ◆ количество искусственных и самопроизвольных абортов;
 - состояние эндокринной системы:
 - ◆ гиперэстрогения;
 - ◆ гиперпролактинемия;
 - ◆ недостаток гестагенов;
 - ◆ гипофункция щитовидной железы.
- Более чем у 48 % женщин с дисгормональными дисплазиями имеются различного рода гепатопатии, приводящие к гормональным нарушениям.
- Важна также наследственная предрасположенность:
 - риск мастопатии в 11 раз выше у женщин, имеющих кровных родственниц, страдающих опухолевым заболеванием молочных желез.
- Как правило, к развитию заболевания приводит не один из перечисленных выше факторов, а комплекс.
- Гистологическая классификация доброкачественных опухолей (ВОЗ, 1984):

I. Эпителиальные опухоли:

 - внутрипротоковая папиллома;
 - аденома соска;
 - аденома молочной железы;

- ◆ тубулярная;
- ◆ с признаками лактации;
 - прочие.

II. Смешанные (соединительнотканно-эпителиальные) опухоли:

- фиброаденома;
- листовидная опухоль.

III. Другие типы опухолей:

- опухоли кожи;
- опухоли мягких тканей.

IV. Неклассифицируемые опухоли.

V. Фиброзно-кистозная болезнь (дисплазия молочной железы).

VI. Опухолеподобные процессы:

- эктазия протоков;
 - воспалительные псевдоопухоли;
 - гамартома;
 - другие.
- Наиболее частым представителем группы эпителиальных опухолей является внутрипротоковая папиллома;
 - в литературе встречается под названием «кровотокающая молочная железа», болезнь Шимельбуша, болезнь Минца.
 - Морфологически представляет собой папиллярные разрастания, поверхностно расположенные в протоках;
 - может быть единичной или множественной:
 - ◆ одиночные располагаются чаще всего субареолярно;
 - ◆ множественные — в периферических отделах молочной железы. Они чаще малигнизируются.
 - Клинически проявляются кровянистыми выделениями из соска молочной железы, возникающими при отрыве папиллярных разрастаний внутри протока из-за травматизации.
 - Данная клиника характерна как для периферически расположенных образований, так и при локализации внутрипротоковых папиллом в субареолярной зоне.
 - Пальпаторно папиллому удастся обнаружить только при локализации в главных протоках (I порядок).
 - При цитологическом исследовании чаще всего обнаруживаются эритроциты, элементы воспаления, клетки пролиферирующего эпителия.
 - Уточняющей методикой лабораторной диагностики следует считать маммографию с контрастированием (дуктография), которая уточняет:

- ▶ Глава 4. Доброкачественные и филоидные опухоли молочных желез
 - множественность процесса;
 - локализацию папиллом.
- Характерные рентгенологические характеристики:
 - дефект наполнения;
 - расширение протока в зоне локализации папилломы.
- Лечение хирургическое — секторальная резекция с обязательным срочным гистологическим исследованием.
- Фиброаденома молочной железы — наиболее частый представитель группы смешанных соединительнотканно-эпителиальных опухолей.
- Чаще встречается в молодом возрасте (30 лет и менее).
- Фиброаденомы могут быть единичными или множественными (10 % клинических случаев).
- Морфологически выделяют интра- и периканкулярные фиброаденомы;
 - могут наблюдаться признаки апокриновой метаплазии.
- Малигнизация фиброаденом происходит в 0,5–1,5 % случаев, чаще всего по типу дольчатого рака *in situ*.
- Клинически (при пальпации) определяется плотный узел с четкими границами, подвижный в окружающих тканях, безболезненный, без кожных симптомов;
 - положительный симптом Кенига (пальпируется лежа).
- Рентгенологическая и ультразвуковая диагностика во всех случаях позволяет правильно верифицировать диагноз.
- Однако пункционная биопсия необходима, причем из разных мест опухолевого узла.
- Тактика лечения — секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием.
- Листовидная опухоль
 - Встречается в любом возрасте, но чаще в молодом.
 - Морфологически выделяют:
 - ◆ доброкачественную листовидную опухоль;
 - ◆ пограничную листовидную опухоль;
 - ◆ злокачественную листовидную опухоль.
- Озлокачествление листовидной опухоли происходит по типу любой саркомы (нейрогенная, липо-, миосаркома, злокачественная гистиоцитома);
 - на разрезе опухоль дольчатого вида с сетевидным рисунком, напоминающим лист.
- Склонна к рецидивированию.

- Отличается быстрым ростом, часто достигая больших размеров, что приводит к:
 - деформации молочной железы;
 - иногда — полному замещению ткани молочной железы опухолью.
- Клинически сходна с фиброаденомой, но иногда пальпаторно имеет крупнобугристый контур.
- Лабораторная диагностика листовидной опухоли складывается из данных рентгенологического обследования (маммография) и УЗИ с доплерографией.
- Тактический подход — оперативное вмешательство в объеме секторальной резекции со срочным гистологическим исследованием.
- Фиброзно-кистозная болезнь (дисплазия молочной железы)
 - Авторитетные морфологи считают, что патологические изменения при этом развиваются в пределах протоково-дольковой единицы:
 - ◆ участки фиброзной ткани сочетаются с кистозными полостями;
 - ◆ кисты выстланы или атрофическим эпителием, или эпителием, подвергшимся апокриновой метаплазии (иногда метаплазия слизистая).
 - Выделяют пролиферативную и непролиферативную форму дисплазии;
 - ◆ считается, что степень риска рака молочной железы нарастает в зависимости от выраженности протоковой, дольковой или внутрикистозной пролиферации.
 - По степени пролиферативной активности эпителия выделяют:
 - ◆ мастопатию без пролиферации (риск развития рака увеличивается в 1,5 раза);
 - ◆ мастопатия с пролиферацией эпителия (риск малигнизации возрастает до 1,9);
 - ◆ мастопатия с атипической пролиферацией эпителия (увеличение риска в 3 раза, а по некоторым данным — в 25).
- Частота развития рака на фоне пролиферативных форм мастопатии зависит от:
 - длительности заболевания и периода наблюдения за больной;
 - особенностей трактовки пограничных состояний — предрака и рака молочных желез;
 - гормонально-иммунного статуса и индивидуальных взаимоотношений в системе «организм — пролиферативная ткань молочной железы».

- Клинически развитие мастопатии проходит несколько этапов:

I фаза — масталгия (за 5–7 дней до менструации + 1–2 дня в начале менструации)	→	II фаза — масталгия + дискомфорт в молочных железах + нагрубание и отек молочных желез (вся II фаза) + фаза менструации	→	III фаза — I + II + пальпаторно определяемые фиброзно-уплотненные очаги по всей ткани практически весь менструальный цикл
--	---	---	---	---

- Диагноз фиброзно-кистозной мастопатии базируется на данных маммографического исследования.
- Клинико-рентгенологически различают (по Н. И. Рожковой, 1998):
 - диффузную мастопатию с преобладанием железистого компонента (аденоз);
 - диффузную мастопатию с преобладанием фиброзного компонента;
 - мастопатию с преобладанием кистозного компонента;
 - склерозирующий аденоз.
- Лечение диффузной формы фиброзно-кистозной мастопатии всегда консервативное. Оперативное вмешательство в объеме секторальной резекции молочной железы со срочным гистологическим исследованием адекватно только при узловой форме фиброзно-кистозной мастопатии.
- Комплекс лечебных мероприятий зависит от выраженности клинической симптоматики и данных рентгенологического исследования, а также данных обследования гормонального статуса больной.
- При I фазе фиброзно-кистозной мастопатии под наблюдением опытного онколога допустимо применение легких физиотерапевтических процедур: электрофорез КI или новокаина, ретромаммарная новокаиновая блокада, кратковременное (с 16-го по 25-й день) применение нестероидных противовоспалительных препаратов в комбинации с витаминотерапией (А, В и Е) в течение 1–2 мес.;
 - рационально использование пищевых добавок (клармин, маммолептин и др.).
- Во II фазе фиброзно-кистозной болезни чрезвычайно актуальным становится установление первопричины патологического состояния.
- В отсутствие гормональных нарушений целесообразны фитотерапия или гомеопатические средства:
 - травяные сборы (фитотерапия) подбирают по принципу воздействия на основные звенья патогенеза клинической симпто-

матики. Травяные компоненты должны обладать следующими свойствами:

- ◆ противовоспалительным;
- ◆ легким диуретическим;
- ◆ антипролиферативным;
- ◆ седативным.

Предлагаемые травы представлены в табл. 1.

Таблица 1

Лекарственные растения, сырье и препараты из них

Торговое название	Фармакологическое действие	Форма выпуска	Регистрационный номер
Женьшень настойка	Адаптогенное средство растительного происхождения	Настойка (флаконы темного стекла) 50 мл	67/554/134
Череды плоды брикеты	Диуретическое, противовоспалительное, противоаллергическое, антисептическое	Сырье — брикеты круглые (упаковка яичковая контурная) 7 г. Сырье — брикеты плиточные (бандероли) 75 г	73/4461/4
Лимонника плодов настойка	Адаптогенное, стимулирующее ЦНС	Настойка (флаконы) 50 мл	73/461/16
Элеутерококка экстракт жидкий	Общетонизирующее, адаптогенное	Экстракт жидкий для приема внутрь (флаконы темного стекла) 50 мл	74/331/72
Душицы травы брикеты	Диуретическое, спазмолитическое, желчегонное, отхаркивающее, ускоряющее моторику ЖКТ	Сырье — брикеты круглые (упаковка яичковая контурная) 8 г. Сырье — брикеты плиточные (бандероли) 75 г	74/762/1
Малины плоды	Противорвотное, противовоспалительное, анальгетическое, жаропонижающее, гиполепидемическое	Сырье измельченное (пачки картонные)	71/609/22
Зверобоя травы брикет	Противовоспалительное местное, вяжущее, антибактериальное	Сырье — брикеты круглые (упаковка яичковая контурная) 8 г. Сырье — брикеты плиточные (бандероли) 75 г	74/762/2

Продолжение табл. 1

Торговое название	Фармакологическое действие	Форма выпуска	Регистрационный номер
Календулы цветков брикет круглый	Желчегонное, антисептическое, противовоспалительное местное, седативное, спазмолитическое	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная) 8 г	89/85/4
Бессмертника песчаного цветки резано-прессованные	Желчегонное, противовоспалительное, холекинетиическое, холеретическое	Сырье — брикеты	79/1041/10
Спорынья	α -адреноблокирующее, утеротонизирующее, спазмомиметическое, седативное	Сырье	71/946/37
Ромашки цветков брикеты круглые	Антисептическое, противовоспалительное местное, спазмолитическое	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная) 7 г	84/1394/6
Крушины кора	Слабительное, местно-раздражающее	Сырье измельченное (пакеты бумажные) 50, 75, 100 г	70/730/28
Кукурузные столбики с рыльцами резано-прессованные	Желчегонное, гемостатическое, выводят мелкие камни почек	Сырье измельченное (пачки бумажные) 100 г	79/1041/8
Шиповника плоды	Стимулирующее регенерацию, витаминное, метаболическое, адаптогенное, общестимулирующее	Сырье (пачки бумажные, картонные) 50, 75, 100 г	71/609/29
Мяты перечной листа брикет круглый	Спазмолитическое, противорвотное, местно-раздражающее, седативное, желчегонное	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная) 0,5, 8 г	84/1394/3
Валерианы корневища с корнями брикет круглый	Седативное, спазмолитическое	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная) 0,5, 7,5 г	74/762/4
Тысячелистника травы брикет круглый	Гемостатическое, противовоспалительное	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная) 0,5, 7 г	84/1394/5

Торговое название	Фармакологическое действие	Форма выпуска	Регистрационный номер
Хвоща полевого травы брикет	Диуретическое	Сырье — брикеты круглые (упаковка яичковая контурная) 7 г. Сырье — брикеты плиточные (бандероли) 70 г	76/1103/4
Можжевельника плоды	Диуретическое, противомикробное, отхаркивающее, желчегонное, сокогонное, повышающее тонус кишечника	Сырье (пачки картонные) 50, 100 г	71/609/23
Подорожника большого листа брикет	Противовоспалительное, стимулирующее регенерацию, отхаркивающее, сокогонное	Сырье — брикеты круглые (упаковка яичковая контурная) 7,5 г. Сырье — брикеты плиточные (бандероли) 75 г	76/1103/3
Шалфея листья	Противовоспалительное местное, вяжущее	Сырье (пачки картонные) 50 г	71/145/64
Крапивы листьев брикет	Гемостатическое, гемопозитическое, вазоконстрикторное, стимулирующее регенерацию, С-, К-витаминное, улучшающее питание волос, гиполипидемическое, желчегонное, противовоспалительное, утеротоническое, спазмомиметическое	Сырье — брикеты круглые (упаковка яичковая контурная) 7,5, 8 г. Сырье — брикеты плиточные (бандероли) 75 г	76/393/1
Полыни горькой травы брикет круглый	Повышающее аппетит, сокогонное, желчегонное	Сырье — брикеты круглые (упаковка яичковая контурная) 8 г	91/194/9
Золототысячника трава	Повышающее аппетит, сокогонное, ЖКТ ускоряющее моторику, слабительное, противогельминтное	Сырье измельченное (пакеты бумажные) 100 г	72/736/1/9

- из гомеопатических средств наиболее широкое распространение получил мастодион (табл. 2), дающий помимо прочего быстрый антиангиальный эффект.

Таблица 2

Гомеопатические препараты

Торговое название	Фармакологическое действие	Форма выпуска	Фирма (страна)	Регистрационный номер, дата
Мастодинон	Стимулирующее секрцию пролактина, дофамин-стимулирующее; лечение мастопатии, предменструального синдрома	Капли оральные	Biologische GmbH (Германия)	005327, 15.09.94

- При наличии гормональных нарушений (устанавливается при двухфазном исследовании гормонального гомеостаза) наиболее адекватным способом лечения является корригирующая гормонотерапия (гестагены, эстроген-гестагенные препараты, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, антиэстрогены, ингибиторы синтеза пролактина и др.):

- гестагены (дюфастон, норколут и др.) используются чаще при дефиците II фазы (недостаточное количество прогестерона на фоне повышенного содержания эстрогенов), а также при сочетании фиброзно-кистозной мастопатии и эндометриоза;

- эстроген-гестагенные препараты (марвелон, фемаден и др.) применяются у молодых женщин не только в лечебных целях, но и для профилактики нежелательной беременности;

- ◆ принципиально выбранный препарат должен содержать минимальное количество эстрогенов и максимальное гестагенов;

- антигонадотропины (даназол, деновал и др.) чаще используются при сочетании фиброзно-кистозной мастопатии с генитальным эндометриозом;

- агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (синарел, нафарелин, гозерелин и др.) применяются в тех же случаях, что и антигонадотропины;

- ингибиторы пролактина (парлодел, бромэргон, бромкриптин) показаны при гиперпролактинемии и галактореи в условиях нормального или слегка повышенного уровня пролактина;

- антиэстрогены (тамоксифен, зитазониум, нолвадекс и др.) чаще используются при повышенном уровне эстрогенов у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией на фоне климакса или менопаузы.

Наиболее широко употребляемые препараты представлены в табл. 3.

Лекарственные препараты

Торговое название (международное название)	Фармакологическая группа (код АТС)	Форма выпуска	Фирма (страна)	Регистрационный номер, дата
Дюфастон (дидрогестерон)	Прогестаген (G03DB01)	Таблетки 10 мг	Solvay Duphar B. V. (Нидерланды)	009298, 13.03.97
Провера (медроксипрогестерон)	Прогестаген (G03DA02)	Таблетки 250, 500 мг	Pharmacia & Upjohn (Великобритания)	008377, 24.12.97
Провера (медроксипрогестерон)	Прогестаген (G03DA02)	Таблетки 100 мг	Upjohn (Индонезия)	005743, 14.02.95
Норколут (норэтистерон)	Прогестаген (G03DC02)	Таблетки 5 мг	Gedeon Richter (Венгрия)	008088, 18.12.96
Прегнин (хорионический гонадотропин)	Лютеинизирующее средство (G03GA01)	Лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора (ампулы) 500, 1500, 5000 МЕ в комплексе с растворителем (ампулы) 1 мл	Organon (Нидерланды)	007267, 30.07.96
Ригевидон (этинилэстрадиол 0,03 мг + норгестрел 0,15 мг)	Контрацептивное средство (эстроген + прогестаген) (G03AA06)	Таблетки	Gedeon Richter (Венгрия)	2692, 26.02.82, 01.12.94
Марвелон (этинилэстрадиол 0,03 мг + дезогестрел 0,15 мг)	Контрацептивное средство (эстроген + прогестаген) (G03AA09)	Таблетки	N. V. Organon (Нидерланды)	008196, 21.05.97
Фемоден (этинилэстрадиол 30 мкг + гестоген 75 мкг)	Контрацептивное средство (эстроген + прогестаген) (G03AA10)	Драже 0,03мг/0,075 мг	Schering AG (Германия)	011455/ 01-1999, 29.10.99

Продолжение табл. 3

Торговое название (международное название)	Фармакологическая группа (код АТС)	Форма выпуска	Фирма (страна)	Регистрационный номер, дата
Оврет (норгестрел)	Прогестаген (G03AC)	Таблетки	Wyeth Ayerst (США)	005162, 21.07.94
Метилтестостерона таблетки 0,01 г (метилтестостерон)	Андроген (G03BA02)	Таблетки 10 мг	Россия	67/85/36
Метилтестостерона таблетки 0,05 г (метилтестостерон)	Андроген (G03BA02)	Таблетки (упаковки безъячейковые контурные) 5 мг, таблетки (упаковки ячейковые контурные) 5 мг	Россия	71/273/36
Тестобромлецид (метилтестостерон) 5 мг, бромизовал 0,1 г, лецитин 50 мг)	Андроген (G03BA)	Таблетки, покрытые оболочкой (банки), таблетки, покрытые оболочкой (флаконы)	Россия	71/945/15
Данол (даназол)	Ингибитор секреции гонадотропных гормонов (G03XA01)	Капсулы 100, 200 мг	Sanofi- Winthrop (Великобритания)	008083, 17.12.96
Дановал (даназол)	Ингибитор секреции гонадотропных гормонов (G03XA01)	Капсулы 100, 200 мг	Krka (Словения)	007306, 10.09.96
Синарел (нафарелин)	Фолликуло- стимулирующее средство (H01CA02)	Аэрозоль назальный дозированный 200 мкг/доза 0,2%, флаконы 12 мл	Syntex (Великобритания)	003745, 04.03.94

Торговое название (международное название)	Фармакологическая группа (код АТС)	Форма выпуска	Фирма (страна)	Регистрационный номер, дата
Золадекс (гозерелин)	Противоопухолевое средство, агонист гонадотропин-рилизинг гормона (L02AE03)	Капсулы-депо (шприцы) 10,8 мг	Zeneca Ltd (Великобритания)	006193, 16.06.95
Золадекс (гозерелин)	Противоопухолевое средство, агонист гонадотропин-рилизинг гормона (L02AE03)	Капсулы-депо (шприцы) 3,6 мг	Zeneca Pharma PT (Индонезия)	006193, 16.06.95
Золадекс (гозерелин)	Противоопухолевое средство, агонист гонадотропин-рилизинг гормона (L02AE03)	Капсулы-депо (шприцы) 3,6 мг	Zeneca Ltd (Великобритания)	008728, 08.12.98
Парлодел (бромокриптин)	Дофаминовых рецепторов агонист (N04BC01)	Таблетки 2,5 мг	Sandoz Ltd (Индия)	007733, 15.08.96
Бромэргон (бромокриптин)	Дофаминовых рецепторов агонист (N04BC01)	Таблетки 2,5, 10 мг	Lek D.D. (Словения)	008603, 16.04.98
Бромокриптин (бромокриптин)	Дофаминовых рецепторов агонист (N04BC01)	Таблетки 2,5 мг	Gedeon Richter (Венгрия)	002723, 02.12.92
Достинекс (каберголин)	Дофаминовых рецепторов агонист (G02BA01)	Таблетки 10, 20, 30, 40 мг	Pharmacia & Upjohn (Италия)	009400, 21.04.97

Продолжение табл. 3

Торговое название (международное название)	Фармакологическая группа (код АТС)	Форма выпуска	Фирма (страна)	Регистрационный номер, дата
Тамоксифен (тамоксифен)	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10, 20, 30, 40 мг	Teva Pharmaceutical Industries Ltd (Израиль)	011161, 21.06.99
Тамоксифен (тамоксифен)	Антиэстроген (L02BA01)	Филм-таблетки 10, 20, 30, 40 мг	Hexal Pharma GmbH (Германия)	003825, 05.04.94
Тамоксифен (тамоксифен)	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10, 20, 40 мг	Novon Healthcare Ltd Великобритания)	002645, 06.10.92
Тамоксифен (тамоксифен)	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10 мг	Lachema (Чехия)	002932, 30.03.93
Тамоксифен (тамоксифен)	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10, 20 мг	Leiras (Финляндия)	006505, 18.09.95
Тамоксифен (тамоксифен)	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10 мг	Wave International (Индия)	003096, 28.06.98
Тамоксифен (тамоксифен)	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10, 20, 40 мг	Orion Corporation (Финляндия)	008975, 07.06.99
Тамоксифен (тамоксифен)	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10, 20, 30, 40 мг	Mir Pharmaceutical Inc/Pharmachemie B. V. (Netherlands) (США)	007667, 23.07.96

Торговое название (международное название)	Фармакологическая группа (код АТС)	Форма выпуска	Фирма (страна)	Регистрационный номер, дата
Зитазониум (тамоксифен)	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10, 20, 30, 40 мг	Egis (Венгрия)	009495, 30.05.97
Нолвадекс (тамоксифен)	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10, 20, 40 мг	Zeneca Ltd (Великобритания)	008344, 29.10.97
Ретинола ацетата драже 0,0014 г (витамин А 3300 МЕ) (ретинол)	Витамин (A11CA01)	Драже (банки полимерные) 3300 МЕ, драже (банки темного стекла) 3300 МЕ, драже (флаконы полимерные) 3300 МЕ	Россия	73/941/3
Ретинола ацетата раствор для инъекций в масле (ретинол)	Витамин (A11CA01)	Раствор для инъекций в масле 25 000, 50 000, 100 000 МЕ, ампулы 1 мл	Россия	73/461/34
Тиамин хлорида раствор для инъекций (тиамин)	Витамин (A11DA01)	Раствор для инъекций 2,5 и 5%, ампулы 1 мл; раствор для инъекций 2,5 и 5%, ампулы 2 мл	Россия	73/636/9
Тиамин хлорида таблетки (тиамин)	Витамин (A11DA01)	Таблетки (банки темного стекла) 2, 5, 10 мг; таблетки, упаковки ячеистые контурные) 2, 5, 10 мг	Россия	73/941/45
Токоферол (витамин Е)	Витамин (A11HA03)	Капсулы 100, 200, 400 мг	Torrent Export Ltd (Индия)	002671, 27.10.92

Торговое название (международное название)	Фармакологическая группа (код АТС)	Форма выпуска	Фирма (страна)	Регистрационный номер, дата
Калия йодида раствор 3% (калия йодид)	Отхаркивающее средство (R05CA02)	Раствор для приема внутрь 3%, флакон темного стекла 200 мл	Россия	79/787/7

- При выборе различных вариантов лечения необходимо руководствоваться следующим:
 - установление основной причины, ведущей к возникновению патологического состояния;
 - лечение должно быть длительным и непрерывным;
 - окончание его возможно только при исчезновении субъективных жалоб больной и нормализации объективных данных обследований (пальпация, УЗИ, маммография);
 - в комплексном лечении особое внимание должно уделяться решению конфликтных ситуаций различного генеза.
- Эффективность применяемых средств при различных вариантах фиброзно-кистозной болезни без нарушения гормональной сферы следующая:
 - наибольшее количество субъективных и объективных эффектов при лечении аденоза зарегистрировано при терапии мастодиномом (79,4 против 54,1 % при фитотерапии);
 - при кистозной форме фиброзно-кистозной болезни наиболее эффективной оказалась фитотерапия — 65,7 % (против 61 % при использовании мастодиномона);
 - результативность лечения фиброзных форм мастопатии невысока практически при всех вариантах терапии (сборы трав — 32,4 %, мастодином — 40,8 %).
- Наибольшей эффективностью при лечении диффузной мастопатии, возникшей на фоне гормонального дисбаланса, обладают комбинированные оральные контрацептивы (88–90 %), гестагены — 76 %, даназол — 77 %.
- Эктазия протоков (плазмноклеточный или перидуктальный мастит) — прогрессирующее расширение протоков молочной железы преимущественно подсосковой зоны.

- Морфологически — скопление расширенных жгутиковидных протоков с жидким или мазеобразным содержимым.
- Клинически характеризуется наличием уплотнения в подсосковой зоне:
 - иногда при этом процессе отмечаются изменения кожи, сходные с таковыми при раке молочной железы (морщинистость и др.);
 - часто в подмышечной области определяются плотные увеличенные лимфатические узлы.
- Диагноз подтверждают рентгенологически или с помощью УЗКТ;
 - наиболее точная информация о процессе связана с данными срочного морфологического исследования.
- Лечение — секторальная резекция молочной железы со срочным гистологическим исследованием.
- Воспалительные псевдоопухоли представляют собой узловые изменения, возникающие в результате травм, инфицирования, внедрения инородного тела.
- Микроскопически обнаруживаются гранулемы инородных тел с гигантскими клетками, фиброз.
- Лечение — секторальная резекция с морфологическим (срочным) подтверждением характера процесса.
- Гинекомастия — увеличение ткани молочных желез диффузного или узлового характера у мужчин.
- Морфологически процесс представлен расширенными протоками с пролиферацией эпителия, иногда с образованием мелких сосочков, эпителий апокринизирован;
 - могут быть очаги протоковой (реже дольковой) пролиферации, склерозирующего аденоза.
- Этиологические факторы, влияющие на возникновение гинекомастии, сходны с таковыми при развитии мастопатии у женщин.
- Диагностический и лечебный алгоритм, применяемый при лечении гинекомастии, сходен с вариантами диагностики и лечения мастопатии у женщин:
 - консервативное (фито-, витаминно-, гормонотерапия и др.) при диффузном процессе;
 - оперативное вмешательство в объеме подкожной мастэктомии при узловом варианте гинекомастии.
- К необходимым диспансерным мероприятиям, проводимым пациентам с фиброзно-кистозной мастопатией, относятся:

- регулярные (1 раз в 6–8 мес.) контрольные осмотры в течение всей жизни, проводимые у молодых женщин на 7–10-й день менструального цикла; у пациенток в менопаузе выбирается определенный день месяца;
 - регулярные консультации гинеколога, эндокринолога и, при необходимости, онколога;
 - у женщин в возрасте до 35 лет 1 раз в 6 мес. необходимо УЗИ молочных желез;
 - у женщин старше 35 лет — ежегодная маммография;
 - в группе пациенток с отягощенным семейным анамнезом (опухолевая патология) профилактические мероприятия начинаются с 20-летнего возраста;
 - пациентки после перенесенного оперативного вмешательства по поводу доброкачественных опухолей наблюдаются у хирурга с обязательной консультацией онколога не реже 2 раз в год;
 - помимо осмотра специалистом и наблюдения в амбулаторных условиях каждая женщина может самостоятельно осматривать свои молочные железы.
- К способам профилактики рака молочной железы относятся:
 - соблюдение диеты: есть меньше жирного, обогатить пищевой рацион фруктами и овощами;
 - использование хлеба грубого помола;
 - потребление, по возможности, экологически чистых продуктов;
 - обязательный контроль массы тела.

Наиболее значимые исследования:

- Климачева Т. Б. Научно-практ. конф. Барнаул 1996; 23–5.
- Лазарев А. Ф. Предопухолевые заболевания молочных желез. — Барнаул, 1997. — С. 16–20.
- Летягин В. П. Опухоли молочных желез, 2000.
- Сидоренко Л. Н. Гормонотерапия предрака и рака молочных желез. — М.: Медицина, 1996. — С. 224–227.
- Bruzzi P. Br Med J 1997; 314: 925–8.
- Dixon I. M. Br J Surg 1996; 83: 820–2.
- Dupont W. D. N Engl J Med 1985; 312: 146–51.
- Dupont W. D. N Engl J Med 1994; 331: 10–5.
- Harris J. R. Diseases of the breast, 1996.

Филлоидные опухоли

- Редкая группа опухолей, составляющих не более 2 % всех злокачественных опухолей молочных желез.
- К филлоидным опухолям относятся:
 - листовидные опухоли;
 - саркомы молочной железы.
- Подавляющее большинство листовидных опухолей обнаружено у женщин.
- Лишь в единичных наблюдениях они встречаются у мужчин.
- Морфологически это опухоли с двухкомпонентным строением и преобладающим развитием соединительнотканной составляющей (листовидная опухоль), которая в саркомах является абсолютной.
- Впервые описана в 1838 г. J. Muller под названием *Cystosarcoma phyllodes*.

Листовидная опухоль

- Может возникать в любом возрасте (от 10 до 90 лет);
 - средний возраст больных — 33–45 лет;
 - редко встречается в возрасте до 20 лет;
 - может встречаться у мужчин.
- Наиболее частой локализацией является:
 - верхненаружный квадрант;
 - иногда локализуется в добавочной доле.
- Мультицентрический характер роста отмечается в 32 % клинических случаев.
- В этиологии возникновения имеют большое значение:
 - нарушение гормонального гомеостаза (гиперэстрогенизация, недостаток прогестерона);
 - заболевания щитовидной железы;
 - гепатопатия;
 - сахарный диабет.
- Некоторые авторы отмечают значение предшествующей травмы.
- Существуют три основных варианта:
 - простая листовидная опухоль;
 - пограничная листовидная опухоль;
 - злокачественная листовидная опухоль.
- Характерным морфологическим признаком филлоидной фибroadеномы является преобладание соединительнотканного компонента над эпителиальным.

- Визуально опухоль всегда хорошо отграничена от окружающих тканей, хотя истинной капсулы не имеет;
 - на разрезе — в виде листа.
- Злокачественная форма листовидной опухоли морфологически характеризуется очагами «саркоматозных» изменений, что объясняет случаи метастазирования «доброкачественного» образования.
- Способность к рецидивированию и малигнизации с развитием саркомы — основная особенность листовидной опухоли.
- Метастазы отмечаются приблизительно у 50 % больных.
- Наиболее частая локализация метастазов:
 - кости;
 - легкие.
- У 1/3 пациенток со злокачественной листовидной опухолью отмечалось двухфазное течение:
 - период стабильного существования (иногда до 10 лет);
 - этап бурного роста.
- При клиническом осмотре, даже в случае злокачественной листовидной опухоли, никогда не бывает кожных симптомов.
- Для диагностики различных форм листовидных опухолей предпочтительно использовать комбинацию рентгенологического и ультразвукового методов (+ доплерография).
- Для дифференциальной диагностики листовидных опухолей перспективным можно считать радионуклидное исследование с ^{99m}Tc :
 - при злокачественной листовидной фиброаденоме накопление радиофармпрепарата выявляется на ранних и поздних изображениях;
 - при доброкачественных — только на ранних.
- Информативность цитологического исследования не превышает 30 %:
 - выраженность эпителиальной гиперплазии в биоптате иногда приводит к ошибочному диагнозу «рак молочной железы»;
 - правильный предоперационный диагноз при доброкачественной листовидной опухоли не превышает 10 %;
 - при злокачественной опухоли — 25 %.

Лечение листовидной опухоли

- При небольшом размере — секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием;
 - энуклеация даже небольшой опухоли недопустима!
 - частота местных рецидивов после секторальной резекции — 20 %, после энуклеации — 100 %.

- При больших опухолях, деформирующих молочную железу, показана мастэктомия.
- Лучевая или химиотерапия достоверно не влияет на результативность лечения листовидной опухоли.

Саркома молочной железы

- Очень редкое заболевание — 0,2–0,6 % всех злокачественных заболеваний молочных желез.
- У мужчин практически не встречается.
- Средний возраст заболевших 40–50 лет.
- Гистогенез сарком молочной железы соответствует гистогенезу сарком мягких тканей.
- Характеризуется стремительным ростом, достигая гигантских размеров в течение несколько месяцев.
- Клиника не очень специфична, особенно трудно дифференцируема со злокачественной листовидной опухолью.
- Рентгенологически злокачественную листовидную опухоль и саркому также трудно дифференцировать.
- Дополнительным дифференциально-диагностическим критерием может быть радионуклидное сканирование с ^{99m}Tc .
- Прогноз зависит от:
 - степени дифференцировки;
 - уровня Ki-67 и p53.
- Склонность к локальному рецидивированию в большей степени зависит не от варианта лечения, а от биологических особенностей опухоли.
- В 30–75 % клинических случаев местный рецидив связан с метастазированием:
 - основной путь метастазирования — гематогенный;
 - наиболее частые локализации:
 - ◆ легкие;
 - ◆ печень;
 - ◆ кости;
 - ◆ поражение регионарных лимфатических узлов встречается не более чем в 4 % клинических случаев.
- Наиболее часто метастазируют ангиосаркомы.

Лечение

- Секторальная резекция — неадекватный вариант хирургического вмешательства.

- Адекватным объемом следует считать мастэктомию без лимфодиссекции;
 - целесообразность лимфодиссекции сомнительна, т. к.:
 - ◆ поражение регионарных лимфатических узлов отмечается всего в 4 % случаев;
 - ◆ удаление регионарных лимфатических узлов не увеличивает общую результативность лечения.
- Химиотерапия в адьювантном режиме показана при ангиосаркомах преимущественно низкой степени дифференцировки:
 - схемы с включением винорельбина предпочтительнее в силу большей эффективности;
 - схожей эффективностью обладают антрациклины и таксаны.
- Лучевая терапия показана только в случаях сомнительного радикализма оперативного вмешательства.
- 5-летняя выживаемость больных варьирует в пределах 20 %.

Наиболее значимые исследования:

Breast cancer: A Practical Guide / Orlando E. Silva, Stefano Zurrada (eds.). — Elsevier, 2005. — P. 526–528.

Cristensen L. Eur J Cancer 1995; 29A(13): 1824–31.

Dietrich C. U., Pandis N. Hum Pathol 1997; 28(12): 1379–82.

Roucadin M., Massarut S. Acta Oncologica 1998; 37(2): 209–11.

Rowell M. D. Am J Surg 1993; 165: 376–9.

Заключение

- Филлоидные опухоли — редкая группа со своеобразным клиническим течением.
- Редкость патологии и связанное с этим отсутствие крупных рандомизированных исследований не позволяют однозначно решить все вопросы, касающиеся этого заболевания.
- Из локальных методов лечения при простых и пограничных листовидных опухолях — секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием, энуклеация недопустима.
- При злокачественной листовидной опухоли и саркоме — мастэктомия без лимфодиссекции.
- Системная химиотерапия целесообразна только при чувствительных к ней опухолях (например, ангиосаркоме).

Глава 5

Прогностические факторы

- Знание прогностических особенностей (характеристик) опухоли — ключ к пониманию развития заболевания; оно чрезвычайно важно для:
 - оценки индивидуального прогноза;
 - оценки вероятности ответа на проводимую терапию.
- Список прогностических критериев постоянно пополняется.
- На сегодняшний день наиболее значимыми следует считать определенные клинические и биологические факторы прогноза.
- Статус регионарных лимфатических узлов
 - Принципиально важным является количество пораженных регионарных лимфатических узлов:

Состояние регионарных лимфатических узлов (л/у)	Рецидив в течение 5 лет, %	10-летняя выживаемость, %
Отсутствие метастазов	20	65–80
Метастазы в 1–3 л/у	30–40	35–65
Метастазы в 4 л/у	44	—
Метастазы в 5 л/у и более	54–82	13–24

Наиболее значимые исследования:

Valagussa P. Cancer 1988; 41: 1170–8.

- Иммуногистохимические методики (моноклональные антитела САМ 5.2, ИКО-25, HEA-125) в среднем на 20 % уточняют диа-

- гностику микрометастазов в регионарных лимфатических узлах.
- Этот способ позволяет диагностировать поражение лимфатических узлов при низком содержании (от 1 до 12 млн) миелокарицитов.
- Процент метастазов возрастает ($p < 0,05$) от I до III стадии рака молочной железы.
- Методика позволяет не просто уточнить стадию опухолевого процесса, но и влияет на выбор системной адьювантной химиотерапии.
- **Размер опухоли**
 - Увеличение размера первичной опухоли непосредственно влияет на:
 - ◆ продолжительность жизни (88 % больных переживают 20-летний период без рецидива при размере опухоли до 1 см и около 65 % — при диаметре первичного очага 2 см и более);
 - ◆ степень вовлечения в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов;

Размер опухоли, см	Вовлечение регионарных лимфатических узлов, %
< 1	< 20–30
1–2	27–39
2–3	29–57

Наиболее значимые исследования:

Rosen P. P. J Clin Oncol 1993; 11: 2090–100.

- **Рецепторный статус опухоли**
 - Позитивный статус по стероидным рецепторам достоверно коррелирует с лучшим прогнозом.
 - Помимо прочего рецептор-положительность опухоли (рецепторов к эстрогенам (РЭ+) и/или прогестерону (РП+) влияет на использование в комплексном лечении гормонотерапии (антиэстрогены, ингибиторы ароматазы).
 - Статус РЭ+ влияет в большей степени на безрецидивную, чем на общую выживаемость.
 - Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам не коррелирует с местной распространенностью процесса.
 - Опухоли РЭ+ характеризуются:
 - ◆ чаще встречаются в менопаузе;

- ◆ диплоидностью;
- ◆ высокой степенью дифференцировки;
- ◆ обратной корреляцией с:
 - ◆ HER-2/neu;
 - ◆ EGFR;
 - ◆ p53.
 - Рецептор-положительные опухоли чаще метастазируют в кости, мягкие ткани, органы репродуктивной системы.
 - Рецептор-отрицательные опухоли наиболее вероятно прогрессируют в:
 - ◆ головной мозг;
 - ◆ печень.
 - Опухоли РЭ— ассоциированы с более короткой выживаемостью.

Наиболее значимые исследования:

- Andrulis I. L. J Clin Oncol 1998; 16(4): 1340–9.
 Arisio R. J Clin Pathol 2000; 53(11): 846–50.
 Diab S. G. J Natl Cancer Inst 2000; 5(92Pt7): 550–6.
 Falette N. Cancer Res 1998; 58(7): 1451–5145.
 Hilgenbeck S. G. Breast Cancer Res Treat 1998; 52(1–3): 227–37.

- Морфологические прогностические факторы
 - Степень злокачественности:

Степень злокачественности	Степень формирования тубулярных структур, %	Прогноз
I	> 75	Хороший
II	10–75	
III	< 10	Плохой

Наиболее значимые исследования:

- Kollias J. Br J Cancer 1997; 75: 1318–23.
 Le O. Cancer 1989; 64: 1914–21.

- Клеточная дифференцировка:

Степень	Дифференцировка	Прогноз
I	Высокая	Хороший
II	Средняя	
III	Низкая (плохая)	Плохой

Наиболее значимые исследования:

Hopton D. S. Eur J Surg Oncol 1989; 15: 25–31.

- Гистологический тип опухоли
- Опухоли так называемых благоприятных гистологических форм (тубулярная, слизистая, папиллярная) имеют показатели выживаемости при T2N0M0 лучше, чем инфильтративный протоковый или дольковый рак меньшего размера.
- Инфильтрация окружающих тканей:
- ◆ прогностически благоприятными считают лимфоидную инфильтрацию опухоли, гистиоцитоз синусов лимфатических узлов;
- ◆ к группе неблагоприятных факторов относят отсутствие псевдокапсулы опухоли, опухолевую эмболию кровеносных и/или лимфатических сосудов, а также окружающих опухоль тканей.
- Критерии ДНК-проточной цитофлуорометрии
 - Пloidность:
 - ◆ большинство (50–60 %) рака молочной железы анеуплоидно;
 - ◆ нарастание степени анеупloidии коррелирует с ухудшением прогноза;
 - ◆ диплоидные опухоли отличаются более высокой дифференцировкой, а больные — большей выживаемостью.
 - Число клеток в S-фазе клеточного цикла:
 - ◆ является индикатором клеточной пролиферации;
 - ◆ превышающее 7–14 % ассоциируется с плохим прогнозом;
 - ◆ связано с анеупloidностью;
 - ◆ ассоциировано с низкой степенью дифференцировки.

Наиболее значимые исследования:

ASCO Panel, 2001.

Jones S. J Clin Breast Cancer 2001; 1(4): 310–4.

Jones S. J Clin Breast Cancer 2001; 1(4): 315–7.

Malmstrom P. J Clin Oncol 2001; 19(7): 2010–9.

- HER-2/neu-рецептор (c-erb-2/neu-рецептор)
 - Локализован в хромосоме 17q21.
 - Молекулярная масса 185 кДа.
 - Относится к трансмембранным гликопротеидам с высокой тирозинкиназной активностью.
 - Экспрессируется каждой эпителиальной клеткой, в т. ч. нор-

мальной клеткой молочной железы и раковой клеткой, однако в разных количествах (20 000–50 000 при отсутствии атипии, 90 млн при раке).

- Во всех случаях экспрессия этого фактора коррелирует с плохим прогнозом, низкой степенью дифференцировки, высоким митотическим индексом, отрицательным рецепторным статусом опухоли.
- Около 66 % экспрессируется при камедокарциноме (протоковый инвазивный рак).
- 20–30 % определяется при инфильтративном раке.
- Во всех случаях связан с наличием инфильтративно-отечной формы рака молочной железы (диффузная форма процесса).
- Экспрессия HER-2/neu отмечается в большом проценте случаев при раке Педжета молочной железы.
- Редко встречается при дольковом раке.
- Может определяться иммуногистохимически и FISH-анализом (флюоресцентная гибридизация in situ).

Наиболее значимые исследования:

Di Giovanna M. P. Cancer Principles, Practice of Oncology Update 13(9), Clinical Significance of HER-2-neu expression, Part I, 1999.

Perez E. A. Cancer Control 1999; 6(3): 233–40.

Ravdin P. M. Gene 1995; 159(1): 19–27.

- При наличии HER-2/neu опухоли отличаются:
 - ◆ рецептор-отрицательностью;
 - ◆ локорегионарным прогрессированием;
 - ◆ низкой степенью дифференцировки;
 - ◆ высокой степенью злокачественности;
 - ◆ анеуплоидностью.
- Может считаться маркером лекарственной резистентности и более быстрого метастазирования.
- Блокировка данного фактора может существенно замедлить рост опухоли:
- ◆ герцептин — моноклональное антитело, способное блокировать рецепторы HER-2/neu;
- ◆ применение данного препарата у больных с гиперэкспрессией c-erb-2/neu значительно интенсифицирует системное лекарственное лечение и увеличивает безрецидивный период.

Наиболее значимые исследования:

- Bianco A. R. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 289a.
CALGB 1998; 8541.
Fitzbibbons P. L. Arch Pathol Lab Med 2000; 127(7): 966–78.
GUN1
Klapper N. L. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96(9): 4995–5000.
NSAB B15, 2000.
NSABP B11, 1998.
Paik S. J Natl Cancer Inst 1998; 90(18): 1361–70.
Slamon D. J. Engl J Med 2001; 344(11): 783–92.
Volpi A. J Clin Oncol 2003; 21(14): 2708–12.
Yamanchi H. J Clin Oncol 2001; 19(8): 2334–56.

• Эпидермальные факторы роста

- Относятся к трансмембранным тирозинкиназным рецепторам.
- Их четыре: EGFR, c-erb-2, c-erb-3, c-erb-4.
- Являются рецепторами:
 - ◆ клеточной дифференцировки и пролиферации;
 - ◆ ангиогенеза;
 - ◆ апоптоза;
 - ◆ метастазирования.
- EGFR ассоциирован с плохим прогнозом и низкой выживаемостью.
- Наличие EGFR и c-erb-2 коррелирует с:
 - ◆ устойчивостью к эндокринной терапии;
 - ◆ отсутствием стероидных рецепторов в опухоли;
 - ◆ лекарственной резистентностью.

Наиболее значимые исследования:

- Fox S. B. Breast Cancer Treat 1994; 29: 41–9.
Di Giovanna M. P. J Clin Oncol 2005; 23: 1152–60.

• p53

- Локализован в хромосоме 17q13.
- Отвечает за программированную клеточную гибель (апоптоз):
 - ◆ bcl-2 в отличие от p53 — блокатор апоптоза.
 - Ген-супрессор, регулирующий клеточный цикл.
 - Мутантный p53 экспрессируется при:
 - ◆ метастатическом раке — в 50 % случаев;

- ◆ инвазивном раке молочной железы — в 25 %;
- ◆ преинвазивном раке — в 13–20 % случаев при камедокарциноме (протоковый рак *in situ*).
 - Не экспрессируется при:
- ◆ эпителиальной гиперплазии;
- ◆ наследственных синдромах (рак молочной железы + рак яичников, синдром Ли—Фраумени).
 - Мутантный p53 ассоциирован с лекарственной и лучевой резистентностью.

Наиболее значимые исследования:

ASCO Panel, 2001.

Bergh J. *Nat Med* 1995; 1(10): 1029–34.

Davidoff A. V. *J Surg Oncol* 1991; 48: 260–7.

Markis A. *Lancet* 1995; 345: 1181–2.

- Факторы ангиогенеза (VEGF)
 - VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) — важнейший положительный регулятор ангиогенеза и ингибитор апоптоза.
 - Являясь фактором выживаемости для эндотелиальных клеток, он не только стимулирует их пролиферацию, но и подавляет апоптоз через индукцию bcl-2.
 - Его экспрессия существенно увеличена в опухолевых клетках по сравнению с нормальными:
- ◆ экспрессия VEGF существенно увеличена даже при DCIS;
- ◆ клетки, продуцирующие VEGF, обладают существенными ростовыми преимуществами.
 - Базальная секреция VEGF увеличена в клетках с повышенным уровнем egr-2.
 - В неизменной ткани молочной железы уровень экспрессии VEGF достоверно выше у больных в пременопаузе:
- ◆ при раке подобной закономерности не отмечено.
 - Семейство VEGF состоит из: VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD:
- ◆ VEGFA и B присутствуют в ткани опухоли независимо от стадии;
- ◆ VEGFC выявляется только при метастазировании в лимфатические узлы;
- ◆ VEGFD — при воспалительном раке.
 - Прогноз безрецидивной выживаемости у больных с VEGF-по-

ложительными опухолями достоверно хуже, чем при отсутствии данного критерия, как при раннем, так и распространенном раке молочной железы.

- На фоне лечения уровень VEGF возрастает у 2/3 больных с прогрессированием и менее чем у 10 % с положительной динамикой.

Наиболее значимые исследования:

Griffiths I. Br J Cancer 1997; 76: 689–93.

Jones P. H. Principles and Practices of Oncology Updates 2000; 14(1): 1–9.

Linderholni B. Br J Cancer 1999; 81(4): 727–32e.

- Микрометаастазы в костном мозге
 - Выявляются с помощью моноклональных антител.
 - Могут считаться одним из важнейших уточняющих и прогностических факторов, особенно при раннем раке молочной железы.
 - Их обнаружение свидетельствует о необходимости системной терапии при раннем раке.

Наиболее значимые исследования:

Braun S. N Engl J Med 2000; 342: 525–33.

Funke I. J Clin Oncol 1998; 16: 557–66.

Solomayer E. Proc Am Sol Clin Oncol 2000; 19: 301a.

Vredenburgh J. I. Biol Blood Marron Transpant 1997; 3: 91–7.

- Катепсин D
 - Мукосомный протеолитический фермент, связанный с тканевыми перестройками и белковым обменом.
 - Является маркером инвазии.
 - По последним рекомендациям не может считаться рутинным прогностическим фактором, т. к. не влияет на безрецидивную выживаемость при отрицательном статусе регионарных лимфатических узлов.

Наиболее значимые исследования:

ASCO Panel, 2001.

Bast R. C. J Clin Oncol 2001; 19(6): 1865–78.

Westley B. K. Eur J Cancer 1996; 32(A)1: 15–24.

- Активаторы плазминогена урокиназного типа (uPA, PAL)
 - uPA — активатор плазминогена урокиназного типа — сериловатая протеаза, играющая важную роль в:
 - ◆ инвазии;
 - ◆ метастазировании.
 - PAL (I и II типа) — активатор плазминогена, является ингибитором uPA:
 - ◆ PAL I в высоких концентрациях регистрируется в плазме и ткани опухоли;
 - ◆ PAL II регистрируется в гораздо более низких концентрациях.
 - Высокий уровень uPA — маркер метастазирования, предсказывая его у 39 % из группы низкого риска прогрессии.
 - uPA и PAL I достоверно коррелируют как с общей, так и с безрецидивной выживаемостью.
 - Высокий уровень uPA и PAL I предсказывает низкую общую и безрецидивную выживаемость независимо от статуса регионарных лимфатических узлов.

Наиболее значимые исследования:

- Foekus J. A. *Cancer Res* 2000; 60(3): 636–43.
Harbeck N. *J Clin Oncol* 2002; 20(4): 1000–7.
Janicke F. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(12): 913–20.
Look M. P. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(2): 116–28.
Malmstrom P. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 2010–9.
Stepheus R. W. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52(1–2): 99–111.

- Циклин E
- В норме циклин E является регулятором перехода клетки из G1-фазы к S-фазе клеточного цикла.
- В большей степени его уровень коррелирует с рецидивом заболевания.

Наиболее значимые исследования:

- Keyomarsi K. *N Engl J Med* 2002; 347(20): 1566–75.
Ohtsubo M. *Cell Biol* 1995; 15(5): 2612–24.

- Циркулирующие опухолевые клетки (СТСs)
- Высоко значимый предсказательный фактор безрецидивного и общего периода при метастазирующем раке молочной железы, особенно при смене линий лечения.

Наиболее значимые исследования:

Cristofanilli M. J Clin Oncol 2005; 23(7): 1420–30.

Cristofanilli M. N Engl J Med 2004; 351: 781–91.

- p27
- Является ключевым регулятором смены фаз клеточного цикла (G1 в S);
 - взаимосвязан с системой циклинов.
- При раке молочной железы у людей он мутантный:
 - связан с опухолевой дифференцировкой и гистопатологической степенью злокачественности.
- Низкий уровень p27 отмечается в нормальных эпителиальных клетках молочной железы и при DCIS.
- Повышение уровня p27 регистрируется при инфильтративном раке.
- Ассоциирован с коротким безрецидивным периодом и высокой вероятностью рецидива.
- Коррелирует с отрицательным статусом рецепторов к стероидным гормонам.

Наиболее значимые исследования:

Alkarain A. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2004; 9(1): 67–80.

Reed W. Virchow Arch 1999; 435: 116–24.

Slingerland J. J Cell Physiol 2000; 183: 10–7.

Spataro V. J. Cancer 2003; 97: 1591–600.

Wu J. Br J Cancer 1999; 76: 1572–8.

Заключение

- Список прогностических факторов по мере углубления знаний о биологии опухолевого процесса будет расширяться.
- Перечисленные выше критерии прогноза есть смысл учитывать во всех клинических ситуациях (при возможности определения).
- С практической точки зрения изложенные выше прогностические факторы могут быть распределены на:
 - Параметры, прогнозирующие наличие микрометастазов:
 - ◆ морфологические критерии прогноза;
 - ◆ плоидность опухоли и S-фаза;
 - ◆ гистологический тип и степень злокачественности опухоли.
 - Параметры, прогнозирующие чувствительность к проводимому лечению:
 - ◆ рецепторы к стероидным гормонам;

▶ Часть I. Рак молочной железы

- ◆ рецепторы факторов роста;
- ◆ c-erb-2/neu.
 - Параметры, прогнозирующие прогрессирование и локализацию метастазов:
- ◆ VEGF;
- ◆ p53.

Akusher-Lib.ru

Глава 6

Классификация рака молочной железы

Принципы классификации по системе TNM

- Деление опухолей на группы, называемые стадиями процесса, основано на том, что при локализованных опухолях процент выживаемости выше, чем при поражениях, распространяющихся за пределы органа.
- Стадирование рака основано на традициях, и при анализе групп больных часто необходимо использовать эту методику.
- Клиническое описание и гистологическая классификация (когда она возможна) злокачественных опухолей могут играть существенную роль в следующих случаях:
 - планирование лечения;
 - составление прогноза;
 - оценка результатов лечения;
 - обмен информацией между медицинскими центрами;
 - дальнейшее изучение рака.
- Основная цель Международной классификации злокачественных новообразований по распространенности процесса — разработка методики единообразного представления клинических данных.
- Классификация TNM основывается на клиническом, при возможности гистопатологическом, определении анатомического распространения заболевания.
- Для клинициста крайне важно определить прогноз заболевания и спланировать наиболее эффективный курс лечения, для чего требуется объективная оценка анатомической распространенности поражения.

- С этой целью необходимо иметь классификацию, основные принципы которой были бы применимы ко всем локализациям злокачественных опухолей независимо от планируемого лечения и которую впоследствии можно было бы дополнить сведениями, полученными при патогистологическом исследовании, и/или данными оперативного вмешательства.
- Система TNM отвечает этим требованиям.

Правила классификации

- Классификация применима только для рака.
- Необходимо гистологическое подтверждение диагноза.
- Анатомическая область, где развивается опухоль, фиксируется, но не учитывается при классификации.
- В случае одновременного развития нескольких опухолей в одной железе Т-категория определяется по наибольшей.
- Одновременно возникшие билатеральные опухоли классифицируются отдельно.
- При оценке категорий Т, N и M используются следующие методы:
 - Т-критерий — физикальный осмотр и методы визуализации, включая маммографию;
 - N-критерий — физикальный осмотр и методы визуализации;
 - M-критерий — физикальный осмотр и методы визуализации.
- Дополнительные символы:
 - при необходимости может использоваться S-фактор.

Анатомические части (рис. 1):

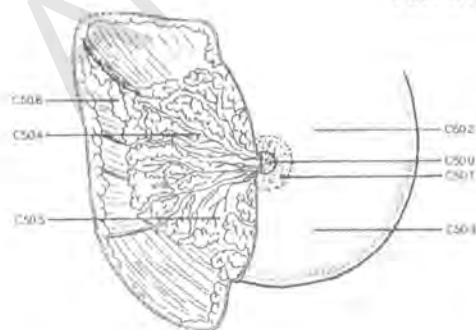


Рис. 1. Анатомические области и части

- Сосок (C50.0).
- Центральная часть (C50.1).
- Верхне-внутренний квадрант (C50.2).
- Нижне-внутренний квадрант (C50.3).
- Верхне-наружный квадрант (C50.4).
- Нижне-наружный квадрант (C50.5).
- Аксиллярный отросток (C50.6).

Регионарные лимфатические узлы (рис. 2):

- Подмышечные (на стороне поражения) и интерпекторальные (лимфатические узлы Роттера). Располагаются вдоль аксиллярной вены и ее притоков и подразделяются на:
 - **уровень I** (нижние подмышечные) — лимфатические узлы, расположенные латерально по отношению к боковой границе малой грудной мышцы;
 - **уровень II** (средние подмышечные) — лимфатические узлы, расположенные между медиальным и латеральным краем малой грудной мышцы, и интерпекторальные (лимфатические узлы Роттера);
 - **уровень III** (апикальные подмышечные) — лимфатические узлы, расположенные медиально по отношению к медиальному краю малой грудной мышцы, включая подключичные и апикальные.
- ◆ интрамаммарные лимфатические узлы кодируются как аксиллярные (подмышечные).
- Подключичные на стороне поражения.
- Внутренние лимфатические узлы молочной железы (на стороне поражения). Располагаются в эндоторакальной фасции межреберных пространств вдоль края грудины.
- Надключичные на стороне поражения.
- Любые другие лимфатические узлы, пораженные метастазами, включая шейные или контралатеральные внутренние лимфатические узлы молочной железы, обозначаются как отдаленные метастазы M1.

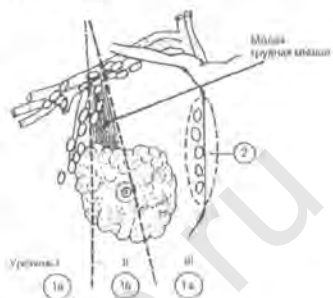


Рис. 2. Регионарные лимфатические узлы

TNM. Клиническая классификация (МКБ-О С50)

T — первичная опухоль

- T_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли,
- T₀ — первичная опухоль не определяется.
- T_{is} — преинвазионная карцинома (карцинома in situ):
 - T_{is} (DCIS) — интродукционная карцинома in situ;
 - T_{is} (LCIS) — лобулярная карцинома in situ;
 - T_{is} (Paget) — болезнь Педжета соска без наличия опухолевого узла.

- ◆ Болезнь Педжета, при которой пальпируется опухолевый узел, классифицируется по его размерам.
- T1 — опухоль до 2 см в наибольшем измерении:
 - T1mic (микроинвазия) — $\leq 0,1$ см;
 - T1a — более 0,1 и до 0,5 см в наибольшем измерении;
 - T1b — до 1 см в наибольшем измерении;
 - T1c — до 2 см в наибольшем измерении.
- T2 — опухоль более 2 и до 5 см в наибольшем измерении.
- T3 — опухоль более 5 см в наибольшем измерении.
- T4 — опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку или кожу:

Грудная клетка включает ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, но без грудных мышц.

- T4a — распространение на грудную стенку;
- T4b — отек (включая «лимонную корочку»), или изъязвление кожи молочной железы, или сателлиты в коже железы;
- T4c — сочетание признаков, перечисленных в T4a и T4b;
- T4d — воспалительная форма рака.

Воспалительная форма рака молочной железы характеризуется диффузным утолщением кожи с плотными краями обычно без подлежащей пальпируемой массы.

Если биопсия кожи отрицательная и нет локализованной опухолевой массы, при патологической классификации применяется категория pTx, а при клинической — T4d.

- При оценке категории pT определяется инвазивный компонент. Если имеется большой плоскостной компонент (до 4 см) и незначительный инвазивный (0,5 см), то опухоль кодируется pT1a.
- Втяжение кожи, ретракция соска или другие кожные изменения, за исключением относящихся к T4, могут оцениваться как T1, T2 и T3, не влияя на классификацию.

N — регионарные лимфатические узлы

- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 — нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов.
- N1 — метастазы в смешанных подмышечных лимфатических узлах(e) на стороне поражения.
- N2 — метастазы в подмышечных лимфатических узлах, фиксированных друг с другом, или клинически^{1*} определяемые метастазы во внутренних лимфатических узлах молочной железы на стороне поражения по ходу внутренней грудной артерии при от-

сутствии клинически определяемых метастазов в подмышечных лимфатических узлах.

- N3 — метастазы в подключичных лимфатических узлах с метастазами или без них в подмышечных лимфатических узлах или клинически* определяемые метастазы во внутренних лимфатических узлах молочной железы на стороне поражения при наличии метастазов в подмышечных лимфатических узлах; либо метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения с метастазами или без них в подмышечных либо внутренних лимфатических узлах молочной железы:
 - N3a — метастазы в подключичных лимфатических узлах;
 - N3b — метастазы во внутренних лимфатических узлах молочной железы на стороне поражения;
 - N3c — метастазы в надключичных лимфатических узлах.

M — отдаленные метастазы

- Mx — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.
- M0 — нет признаков отдаленных метастазов.
- M1 — имеются отдаленные метастазы (включая метастазы в надключичных лимфатических узлах).
 - Категория M1 (pM1) может быть дополнена в зависимости от локализации отдаленных метастазов:

легкое	PUL	костный мозг	MAR
кости	OSS	плевра	PLE
печень	LIV	брюшина	BER
головной мозг	PRA	надпочечники	ADR
лимфатические узлы	LYM	кожа	SKI
другие	OTH		

Патологоанатомическая классификация

pT — первичная опухоль

- Патологоанатомическая классификация требует исследования первичной опухоли; по краю производимой резекции не должно быть опухолевой ткани.

* «Клинически определяемые» означает выявление метастазов в лимфатических узлах при физикальном осмотре или методах визуализации (исключая лимфосцинтиграфию).

- Если по краю резекции имеется лишь микроскопическое распространение опухолевой ткани, то случай может классифицироваться как pT.
- При классификации pT обязательно определяется инвазивный компонент. При наличии большого (4 см) *in situ* и маленького инвазивного (0,5 см) компонентов опухоль оценивается как pT1a.

pN — регионарные лимфатические узлы

- Для патологоанатомической классификации необходимо иссечение и исследование хотя бы нижних подмышечных лимфатических узлов (уровень I). В подобном эксцизионном материале содержится не менее 6 лимфатических узлов.
- Для уточнения патоморфологической классификации исследуют один или несколько сторожевых лимфатических узлов.

Если классификация основывается только на данных биопсии сторожевых лимфатических узлов без дополнительного исследования подмышечных лимфатических узлов, то она кодируется (sn), например, pN1(sn).

- pNx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов (узлы для исследования не удалены).
- pN0 — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.

- При наличии в регионарных лимфатических узлах только изолированных опухолевых клеток (ИОК) данный случай классифицируется как pN0.

◆ ИОК, единичные или в виде небольших скоплений не более 0,2 мм, обычно диагностируются иммуногистохимическими или молекулярными методами.

◆ ИОК обычно не проявляют метастатическую активность (пролиферация или стромальная реакция).

- pN1mic — микрометастазы (более 0,2 мм, но ≤2 мм в наибольшем измерении).

- pN1 — метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах(e) на стороне поражения и/или во внутренних лимфатических узлах на стороне поражения с микроскопическими метастазами, определяемыми при иссечении сторожевого лимфатического узла, но не клинически:

- pN1a — метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах, включая не менее одного более 2 мм в наибольшем измерении;

- pN1b — микроскопические метастазы во внутренних лимфатических узлах молочной железы, выявленные при диссекции сторожевого лимфатического узла, но не клинически.
- pN2 — метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения или клинически определяемых внутренних лимфатических узлах молочной железы при отсутствии метастазов в подмышечных лимфатических узлах:
 - pN2a — метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах, один из которых более 2 мм;
 - pN2b — метастазы в клинически определяемых внутренних лимфатических узлах молочной железы при отсутствии метастазов в подмышечных лимфатических узлах.
- pN3 — метастазы в 10 подмышечных лимфатических узлах и более на стороне поражения или подключичных лимфатических узлах на стороне поражения; или клинически определяемых внутренних лимфатических узлах молочной железы при наличии одного пораженного метастазами подмышечного лимфатического узла и более; или поражение более 3 подмышечных лимфатических узлов с клинически негативными, но микроскопически доказанными метастазами во внутренних лимфатических узлах молочной железы; или метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения:
 - pN3a — метастазы в 10 подмышечных лимфатических узлах и более (один из которых более 2 мм) или подключичных лимфатических узлах;
 - pN3b — метастазы в клинически определяемых внутренних лимфатических узлах молочной железы при наличии метастазов в подключичных лимфатических узлах; или метастазы в более чем 3 подмышечных лимфатических узлах и во внутренних лимфатических узлах молочной железы с микроскопически подтвержденными метастазами при лимфодиссекции сторожевого лимфатического узла, клинически не определяемого;
 - pN3c — метастазы в надключичных лимфатических узлах.

pM — отдаленные метастазы

- pM-категории, соответствующие M-категориям.

G — гистопатологическая дифференцировка

- Gx — степень дифференцировки не может быть установлена.
- G1 — высокая степень дифференцировки.
- G2 — средняя степень дифференцировки.

- G3 — низкая степень дифференцировки.
- G4 — недифференцированные опухоли.

R-классификация

- Наличие или отсутствие резидуальных опухолей после лечения обозначается символом R:
 - Rx — недостаточно данных для определения резидуальной опухоли;
 - R0 — резидуальная опухоль отсутствует;
 - R1 — резидуальная опухоль определяется микроскопически;
 - R2 — резидуальная опухоль определяется макроскопически.

Группировка по стадиям (2002)

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1, T1mic	N0	M0
Стадия IIА	T0	N1	M0
	T1, T1mic	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIВ	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIА	T0	N2	M0
	T1, T1mic	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Стадия IIIВ	T4	Любая N	M0
Стадия IIIС	Любая T	N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

- Классификация рака молочной железы и система TNM (2002) не учитывают размер пораженного органа.
- В маленькой молочной железе (диаметр основания менее 15 см) объемное образование даже небольшого размера (до 2 см) занимает значительную часть органа, кроме того, опухоль приближается к регионарным лимфатическим коллекторам и попадает в более интенсивную зону их дренирующего влияния, вследствие чего не исключается ускорение метастазирования.
- Для объективизации критериев определения стадии заболевания при раке молочной железы более целесообразно применять не абсолютное значение размеров опухоли, а относительное. В этой связи была создана математическая модель распространенности

опухолевого процесса по соотношению объемов опухоли и молочной железы.

- Молочная железа по своей конфигурации сходна с полусферой, опухоль же зачастую почти сферическая. Объем молочной железы и опухоли можно определить по общепринятым математическим формулам:

$$V_m = \pi D^3 / 12$$

$$V_o = \pi d^3 / 6,$$

где V_m — объем молочной железы, V_o — объем опухоли, π — константа, равная 3,14, D — диаметр основания молочной железы, d — диаметр опухоли.

- Для определения процентного соотношения объема молочной железы и опухоли следует найти относительное значение вышеуказанных параметров:

$$K = 2d^3 / D^3 \times 100 \%,$$

где K — индекс соотношения объема опухоли и молочной железы (индекс K).

- Для мультицентрического рака молочной железы формула имеет следующий вид:

$$K = 2(d_1^3 + d_2^3 + d_3^3 + \dots + d_n^3) / D^3 \times 100 \%,$$

где d_1, d_2, d_3, d_n — диаметр опухоли.

- При определении пороговых значений индекса K для идентификации критерия T средний диаметр основания молочной железы условно принят за 25 см. В результате получены следующие пороговые значения:

- K_1 — до 0,1 % (соответствует T_1);
- K_2 — до 1,0 % (соответствует T_2);
- K_3 — до 10 % (соответствует T_3 при опухолях до 10 см),
- K_4 — более 10 % (соответствует T_3 при опухолях более 10 см и T_4).

- Исследование регионарных лимфатических узлов показало, что:
 - при K_1 (до 0,1 %) регионарные лимфатические узлы оставались интактными в 100 % случаев;
 - при K_2 (до 1,0 %) поражение лимфатических узлов выявлено у 37,5 % больных;
 - при K_3 (до 10 %) метастазы диагностированы у 86,7 % пациентов.

- При изучении общей 5- и 10-летней выживаемости с учетом значения индекса K получены следующие данные:

► Часть I. Рак молочной железы

- при К1 выживаемость составила соответственно 100 и 100 %;
- при К2 — 86,7 и 74,3 %;
- при К3 — 33,7 и 29,9 %.
- Таким образом, применение математического метода с использованием индекса К позволяет наиболее точно определить стадию процесса и прогнозировать 5- и 10-летнюю выживаемость.

Глава 7

Хирургическое лечение рака молочной железы

7.1. Виды оперативного вмешательства

- 1891 г. — W. Halsted впервые опубликовал данные о хирургическом лечении больных раком молочной железы по предложенной им методике — радикальной мастэктомии с удалением обеих грудных мышц.
- 1894 г. — W. Mayer представил свой опыт применения аналогичной операции.
- В объем удаляемых тканей при операции Halsted—Mayer включаются единым блоком:
 - молочная железа;
 - обе грудные мышцы;
 - лимфодиссекция I—III уровня.
- В настоящее время данный тип оперативного вмешательства выполняется в следующих клинических ситуациях:
 - прорастание опухоли фасций большой грудной мышцы или самой грудной мышцы;
 - большая местная распространенность процесса;
 - при локализации опухоли в переходной складке в сочетании с обширной сосудистой инвазией и/или инфильтрацией опухоли окружающих тканей при интраоперационном выявлении метастатически измененных лимфатических узлов.
- 1948 г. — D. Patey и W. Dysson предложили свой, более функциональный тип операции.
- Объем удаляемых тканей:

- молочная железа вместе с фасцией большой грудной мышцы;
- лимфодиссекция I—III уровня;
- малая грудная мышца.
- Повременные представления о показаниях к данному типу оперативного вмешательства сводятся в основном к следующему:
 - больная предпочитает мастэктомию;
 - мультицентрический характер роста опухоли;
 - множественные микрокальцинаты на рентгенограммах;
 - центральная локализация новообразования в молочной железе;
 - протоковый рак *in situ*;
 - беременность.
- Результаты этой операции:
 - лучшее заживление раны;
 - хорошие функциональные и косметические эффекты;
 - практически полное отсутствие лимфостазов верхней конечности.
- 1965 г. — J. Madden предложил еще более щадящий вариант операции, относимой к функционально-выгодным — радикальную мастэктомию с сохранением обеих грудных мышц.
- При операции удаляют:
 - лимфатические узлы подмышечной и межпекторальной области;
 - молочную железу вместе с фасцией большой грудной мышцы;
 - обе грудные мышцы сохраняются.
- С 1990-х годов в отечественной практике используется модифицированный вариант операции Madden, ставший «золотым стандартом» хирургического лечения рака молочной железы разных стадий [Летягин В. П. и др., 2000].
- В объем удаляемых тканей при модифицированной радикальной мастэктомии с сохранением обеих грудных мышц включается в едином блоке:
 - молочная железа вместе с фасцией большой грудной мышцы;
 - лимфодиссекция I—III уровня;
 - обе грудные мышцы сохраняются.
- Как и операция Pateu, данное вмешательство является функционально-щадящим, позволяющим у определенного процента больных выполнить последующую реконструкцию молочной железы.
- Этот тип операции может быть использован на всех стадиях процесса как самостоятельно, так и в качестве компонента комбинированной и комплексной терапии.

- Для больных с локализацией опухоли в медиальных квадрантах молочной железы в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН разработан вариант радиохирургической радикальной мастэктомии (проф. Н. С. Андросов, М. И. Нечушкин), позволяющий непосредственно воздействовать на парастеральный лимфатический коллектор:
 - проводить внутритканевую лучевую терапию на область окологрудных лимфатических узлов;
 - проводить визуализацию, биопсию и лимфодиссекцию в данной области с использованием эндоскопического этапа.
- Мастэктомия без лимфаденэктомии (простая мастэктомия) включает:
 - удаление молочной железы с фасцией большой грудной мышцы.
- Основные показания к выполнению:
 - осложнения первичного процесса (изъязвление, распад и др.). В данном случае она имеет паллиативный характер;
 - у больных с соматическими осложнениями или пациенток в глубокой менопаузе — как компонент радикального комбинированного лечения.
- Консервативная хирургия (органосохраняющие операции) молочной железы вошла в широкую практику с 70–80-х годов прошлого века (V. Veronesi).
- Эти типы оперативных вмешательств характеризуются:
 - адекватностью и достаточностью с онкологических позиций;
 - блестящими косметическими результатами;
 - возможностью использования практически на всех клинических стадиях независимо от локализации опухоли в молочной железе (исключение составляют опухоли, располагающиеся в центральном отделе железы).
- К органосохраняющим операциям относятся:
 - лампэктомия (туморэктомия)
 - ◆ удаление опухоли в пределах здоровых тканей (отступ 1 см) + лимфодиссекция I–III уровня;
 - ◆ при медиальной локализации выполняется из 2 разрезов;
 - квадрантэктомия (сегментэктомия)
 - ◆ удаление сектора, включающего опухолевый узел (отступ от края 3 см) вместе с фасцией большой грудной мышцы + лимфодиссекция I–III уровня;
 - ◆ при медиальной локализации выполняется из 2 разрезов.

- В отечественной практике органосохраняющие операции терминологически принято называть «радикальной резекцией».
- В объем удаляемых тканей при стандартной радикальной резекции входит:
 - сектор ткани молочной железы с фасцией большой грудной мышцы, включающий опухолевый узел, с морфологическим и рентгенологическим контролем краев резекции;
 - лимфодиссекция I—III уровня.
- Всем ли больным можно сохранить молочную железу?
- Принципиальным в выборе больных — кандидатов на органосохраняющее оперативное вмешательство является стадия опухолевого процесса и локализация новообразования.
- Возраст не имеет принципиального значения.
- Современные противопоказания к выполнению радикальной резекции:
 - центральная локализация опухоли;
 - мужской пол пациента;
 - заведомо неудовлетворительные косметические результаты;
 - истинно отечно-инфильтративный и воспалительный рак молочной железы;
 - мультицентрический характер роста;
 - неблагоприятные рентгенологические признаки (множественные микрокальцинаты, вовлеченность центральных отделов).
- Принципиальным отличием консервативных оперативных вмешательств от радикальной мастэктомии является сохранение части органа с последующим косметическим формированием молочной железы.
- Встает закономерный вопрос: достаточно ли подобной локальной методики или необходима комбинация с лучевой терапией в целях максимального контроля локального рецидивирования?
- Лучевая терапия должна быть неотъемлемым компонентом, дополняющим органосохраняющую операцию, при всех стадиях:
 - в отсутствие адъювантного облучения у больных на стадии T1N0M0 число локальных рецидивов возрастает до 8 % (против 4 % у облученных);
 - при IIА стадии — до 25 %, т. е. у каждой четвертой больной.
- Самым серьезным осложнением комбинированного лечения с использованием органосохраняющих операций являются лучевые изменения:
 - кожные реакции;

- фиброз, иногда значительно нивелирующий косметические результаты.
- Эти осложнения чаще всего связаны с:
 - большой резекцией при небольшой железе;
 - СОД более 50 Гр;
 - РОД более 2 Гр.
- В каких случаях все же можно ограничиться радикальной резекцией без адьювантного облучения?
 - У больных в глубокой менопаузе, особенно при положительных стероидных рецепторах в опухоли, комбинация радикальная резекция + гормонотерапия (тамоксифен) демонстрирует удовлетворительные показатели выживаемости (85%-ная общая и 82,9%-ная безрецидивная 5-летняя выживаемость).
- При выполнении радикальной резекции у первично неоперабельных больных (III стадия: T2N2M0, T3N1M0, исключая T4):
 - лучевая терапия используется как компонент неоадьювантного лечения (вместе с химиотерапией);
 - соответственно необходимость в послеоперационном облучении решается индивидуально.
- Хирургические осложнения после консервативных операций возникают в значительно меньшем проценте случаев, чем после радикальной мастэктомии.
- Крайне редким осложнением при органосохраняющих операциях является некроз лоскута, значительно менее выражена лимфорея.

Наиболее значимые исследования:

Летягин В. П., 2000.

Forrest A. P. Lancet 1996; 348: 708–13.

Harris J. R. 16th Annual. Miami Breast Cancer Conference, Feb. 25–27, 1999, Florida.

Kempel M. M. E.J.C., 2003.

Marchal C. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 113–9.

Milan I–III, Veronesi V. Eur J Cancer 1995; 31A(10): 1574–9.

NSABP-BO6, Fisher B. N Engl J Med 1995; 333: 1456–61.

Romestaing P. J. Natl Cancer Inst 1996; 88: 1659–64.

7.2. Лимфодиссекция

- При неадекватно выполненной лимфодиссекции около 20 % клинических случаев прогрессирования связано с поражением этой зоны.
- Основным путем лимфооттока (95 %) от молочной железы является аксиллярный коллектор.

- Прогностическая значимость поражения регионарных лимфатических узлов несомненна.
- При N+ наблюдается:
 - увеличение числа рецидивов;
 - снижение продолжительности жизни.
- Отмечается четкая корреляция между поражением регионарных лимфатических узлов и размером первичной опухоли:
 - у 3–28 % больных при диаметре опухоли $\leq 0,5$ см отмечаются метастазы в регионарных лимфатических узлах;
 - у 15–25 % пациенток с опухолью ≤ 1 см отмечаются регионарные метастазы.
- При протоковом преинвазивном раке (DCIS) степень поражения регионарных лимфатических узлов также коррелирует с величиной первичного очага:
 - при непальпируемом раке in situ метастазы в регионарные лимфатические узлы практически не наблюдаются;
 - при пальпируемом раке in situ приблизительно 1,8 % больных имели выявленные при диссекции регионарные метастазы.

Наиболее значимые исследования:

Morrison M. Semin Surg Oncol 1996; 12: 321–7.

Silverstain M. J. Cancer 1987; 59: 1819–24.

Winchester D. P. Ann Surg Oncol 1995; 2: 207–13.

- Лимфодиссекция при преинвазивном раке важна, поскольку поражение регионарных лимфатических узлов отмечается в 0–21 % случаев.
- При инфильтративном раке (T1) поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается:
 - при T1a — в 3–10 % случаев;
 - при T1b — в 17–19 % случаев.

Наиболее значимые исследования:

Chontos A. J. J Am Coll Surg 1997; 184: 493–8.

Silverstain M. J. Cancer 1994; 73: 664–7.

White R. E. J Am Coll Surg 1996; 183: 575–82.

- Для пациенток с инвазивным раком молочной железы или пальпаторно определяемым преинвазивным раком ($> 2,5$ см в диаметре) лимфодиссекция должна быть стандартом хирургического лечения:

Стадия	Поражение сигнального лимфатического узла, %
DCIS	7,5
$T_{1a}, T_{1b} < 1$ см	20
T_{1c} 1–2 см	28,2
T_2 2–5 см	44
$T_3 > 5$ см	75

Наиболее значимые исследования:

Bass S. S. Amer Surg 1999; 65(9): 857–62.

Rentgen D. 16th Annual. Miami Breast Cancer Conference, Feb. 25–27, 1999.

- Лимфодиссекция сопряжена с возможностью таких осложнений, как:
 - флебит;
 - лимфорей;
 - нарушение функции верхней конечности;
 - отек руки или молочной железы.
- Вопрос, связанный с уровнем лимфодиссекции, в связи с возможностью послеоперационных осложнений чрезвычайно важен.
- Решением проблемы, возможно, будет биопсия сигнальных лимфатических узлов.
- Подобная методика не может считаться лечебным стандартом.
- Сигнальный, или сторожевой, лимфатический узел — это тот барьер, который первым поражается при локорегионарном прогрессировании. Поэтому:
 - исследование его (при положительных данных) свидетельствует о необходимости выполнения стандартной лимфодиссекции во всех случаях;
 - определение в данной зоне микрометастазов свидетельствует о большой распространенности заболевания.
- В случае вовлеченности сигнальных лимфатических узлов необходимо комбинированное исследование, включающее контрастирование (синька) и радионуклиды:
 - при этом чувствительность метода составляет 93–95 %, специфичность — 100 %;
 - применение только контраста (синьки) выявляет лимфатические узлы в 59–75 % случаев;

- при радионуклидном исследовании — в 98,7 %.
- Необходимость исследования сигнального лимфатического узла сомнительна при:
 - мультицентрическом характере роста первичной опухоли;
 - пальпаторно определяемых аксиллярных лимфатических узлах;
 - местнораспространенном раке молочной железы;
 - предшествующей биопсии аксиллярных лимфатических узлов.
- При вовлеченности сигнального лимфатического узла вопрос о необходимости лимфодиссекции не стоит.
- Всегда ли при отсутствии метастатических изменений в сторожевом лимфатическом узле дальнейшая лимфодиссекция не показана?
 - Согласно одному исследованию [IEO Trial 185; Veronesi V., 2000], из 516 больных раком молочной железы T1N0 в 1-й группе лимфодиссекция выполнена независимо от данных биопсии сторожевого лимфатического узла (т. е. всем), во 2-й группе — только при наличии изменений (mts) в сигнальном лимфатическом узле:
 - ◆ результат: в 1-й группе гистологическое подтверждение mts в лимфатических узлах получено в 36 % случаев, во 2-й группе — тоже в 36 %.
- Появившаяся в последнее время методика иммуногистохимического исследования удаленных лимфатических узлов, несомненно, значима и перспективна, поскольку позволяет:
 - точнее и качественнее оценить состояние лимфатических узлов;
 - выявить неопределяемые стандартными морфологическими методами микрометастазы, что позволяет более правильно оценить степень регионарного процесса.
- Данная методика, несомненно, требует дальнейших подтверждений.
- В настоящий момент можно сказать, что необходимость адекватной лимфодиссекции связана с уточнением степени распространенности процесса (при раннем раке) и не теряет своей лечебной значимости при более распространенных формах.

Наиболее значимые исследования:

Семиглазов В. Ф., 2001.

Giuliano A. E. J Clin Oncol 1997; 15: 2345–50.

Hartobagyi G. N. N Engl J Med 1998; 339(14): 974–84.

Krug D. N Engl J Med 1998; 339: 941–6.

Milan, 2000.

Milan, 2002.

Milan, 2003.

Veronesi V. 1st Milan Breast Cancer Conference, June 17–19, 1999.

Заключение

- Биопсия сигнальных лимфатических узлов является ключевым направлением точных методов оценки состояния лимфатических коллекторов.
- Современные методы исследования состояния регионарных зон позволяют более точно установить стадию заболевания, а следовательно, более адекватно подобрать индивидуальную схему лечения.

7.3. Реконструктивно-пластические операции

- Необходимость подобного типа операций сопряжена с тем, что в определенных клинических ситуациях органосохраняющее лечение становится невозможным:
 - центральная локализация опухоли;
 - первично-множественный рак (мультицентрический);
 - заведомо неудовлетворительные результаты (маленькая молочная железа);
 - диффузные формы рака молочной железы.
- Вопрос реконструкции непосредственно связан с реабилитационной программой, позволяющей избегать тяжелых эмоциональных и физических последствий, особенно в группе молодых пациенток, перенесших радикальную мастэктомию:
 - это также актуально для тех больных, косметические результаты сохраненных операций у которых нельзя считать удовлетворительными.
- Во временном аспекте реконструкция молочной железы может осуществляться:
 - одномоментно;
 - отсрочено (через 6–12 мес. после радикальной мастэктомии).
- К преимуществам одномоментной реконструкции молочной железы относятся:
 - резкое снижение выраженности эмоциональной травмы, ког-

- да отсутствует временной интервал жизни пациентки без молочной железы;
- более часто формирующееся позитивное восприятие протезированной железы как части собственного тела;
- более быстрое восстановление кожной чувствительности;
- выполнение операции на неизмененных рубцовыми деформациями тканях:
- ◆ лучшие эстетические результаты;
 - уменьшение количества оперативных вмешательств;
 - уменьшение количества койко-дней и себестоимости реконструкции в целом.
- Существующая точка зрения о предпочтительности отсроченных реконструкций руководствуется следующим:
 - одномоментно выполненное двойное хирургическое вмешательство может отодвинуть срок начала специфической адъювантной терапии;
 - больная чаще довольна результатами реконструкции, когда сравнивает реконструированную молочную железу с пустой грудной клеткой, а не с собственной молочной железой.
- Однако выбор времени реконструкции во всех случаях индивидуален и учитывает все нюансы конкретной клинической ситуации.
- Основные методы реконструкции молочной железы включают использование силиконовых имплантатов или собственных тканей, а также их комбинацию.
- Не существует оптимального метода реконструкции, который с одинаковым успехом мог бы использоваться у любой пациентки.
- Несмотря на длительную историю, только к концу XX в. сложились полноценные методики реконструкции молочной железы, продемонстрировавшие несомненную эстетическую ценность.
- Основные практические цели реконструкции молочной железы:
 - восстановление объема;
 - реконструкция формы;
 - реконструкция сосково-ареолярного комплекса.
- Выбор метода реконструкции зависит от:
 - онкологической ситуации:
 - ◆ стадия заболевания;
 - ◆ планируемый или выполненный тип оперативного вмешательства;
 - ◆ возможности проведения лучевой терапии;

- состояния области реконструкции:
- ◆ расположение и площадь рубцов;
- ◆ состояние мягких тканей (кожи, клетчатки и мышц);
 - пожеланий пациентки с учетом, возможно, необходимого вмешательства на противоположной молочной железе для достижения симметрии, которая может быть:
- ◆ редукционной маммопластикой;
- ◆ увеличительной маммопластикой;
- ◆ мастопексией.
- Следует учитывать:
 - состояние здоровья пациентки;
 - состояние возможной донорской зоны;
 - степень оснащенности клиники (если речь идет об использовании микрохирургической техники).
- В любом случае на первом месте всегда стоят вопросы онкологические, а не пластические.

Реконструкция молочной железы с использованием силиконовых имплантатов

- Это одна из самых широкоприменяемых методик.
- Основные преимущества: более короткое по протяженности и простое технически оперативное вмешательство с небольшой кровопотерей и количеством койко-дней.
- Возможно формирование разнообразных анатомических конфигураций молочной железы.
- При такой реконструкции возможны три варианта имплантатов:
 - эндопротез, заполненный силиконовым гелем или физиологическим раствором;
 - тканевый экспандер, который используется для расширения тканей с последующей заменой на эндопротез;
 - перманентный экспандер, сочетающий в себе возможности растяжения, однако не подлежащий замене.
- Имплантаты чаще всего применяются для реконструкции небольших молочных желез без признаков птоза.
- При их использовании чаще всего необходим тот или иной вариант вмешательства на противоположной молочной железе.
- Чаще всего используется двухстадийная методика: I этап — установка экспандера, II этап — установка стационарного протеза через 4–6 мес. после первой операции.
- Осложнения:
 - констрикторные фиброзы разной степени выраженности (3,8–55 %);

- серомы (5 %);
 - инфекционные осложнения (15 %);
 - некроз кожи (8 %).
- Однако протезы последнего поколения (текстурированные с коллоидным гелем) позволяют в значительной степени сократить как количество, так и спектр послеоперационных осложнений.
 - Обширными исследованиями показано, что силиконовые имплантаты:
 - не увеличивают риска рака молочной железы;
 - не приводят к системным заболеваниям соединительной ткани;
 - не токсичны;
 - не вызывают аллергии.

Реконструкции с использованием собственных тканей и имплантатов

- Методика включает комбинацию кожно-мышечного (донорского) лоскута из широчайшей мышцы спины и силиконового протеза.
- Признается надежной и не слишком травматичной.
- Рекомендуются для пациенток с небольшими молочными железами и незначительным птозом.
- Позволяет смоделировать естественный птоз нижних квадрантов и увеличить проекцию центральной зоны.
- Донорская зона может быть ориентирована как вертикально, так и горизонтально в зависимости от избытков ткани и предпочтения пациентки.
- К недостаткам метода относятся:
 - деформация контура спины;
 - контраст кожи донорской зоны и кожи грудной стенки;
 - возможные осложнения, связанные с использованием силиконовых имплантатов.
- В последнее время для уменьшения травматизации донорской зоны применяется эндоскопическая ее мобилизация, а также варианты перфорантного лоскута.

Реконструкция с использованием собственных тканей (TRAM)

- Основным преимуществом является использование только собственных тканей, которые динамически изменяются, как и любая другая часть тела.
- Объем перемещенного лоскута достаточен даже для формирования больших молочных желез с птозом IV степени.
- При данной методике часто можно ограничиться одной операцией (без реконструкции противоположной молочной железы).

- Однако:
 - метод сопряжен с большим временем выполнения оперативного вмешательства;
 - кровопотерей, требующей гемотрансфузии;
 - применение данной методики у больных с хроническими сердечно-сосудистыми, легочными заболеваниями, сахарным диабетом и ожирением сопровождается более частыми осложнениями, самым грозным из которых является некроз трансплантата.
- Использование микрохирургической техники позволяет во многих случаях выполнять подобную реконструкцию у больных с отягощенным анамнезом.
- Менее частым вариантом реконструкции, использующей собственные ткани, является ягодичный лоскут (верхний или нижний), а также лоскут Рубенса (кожно-жировой лоскут подвздошной области с частью надкостницы крыла подвздошной кости).
- Они применяются:
 - при невозможности использования других методик;
 - при метастатическом раке и уже выполненной реконструкции TRAM-лоскутом.
- Последние годы ознаменовались все более широким использованием перфорантных кожно-жировых лоскутов, при мобилизации которых не затрагиваются мышцы донорской зоны.
- Аккуратное выделение питающих сосудов позволяет сохранить хорошую васкуляризацию и моторную иннервацию.
- Разновидностью перфорантных лоскутов являются:
 - торакодорсальный (TAP);
 - на перфоранте глубокой нижнеэпигастральной артерии (DIEP);
 - на верхней ягодичной артерии (s-GAP);
 - перфорантный лоскут бедра (LTP).

Вторичные реконструктивные процедуры

- Включают реконструкцию сосково-ареолярного комплекса с внутрикожной татуировкой, коррекцию противоположной молочной железы и перемещенных лоскутов, коррекцию осложнений, возникающих в послеоперационном периоде.
- Лучше проводить через 6 мес. после I этапа, т. к.:
 - завершается основное адъювантное лечение;
 - более четко формируются требования, предъявляемые к реконструкции.

Наиболее значимые исследования:

- Blondeel Ph. N. Br J Plast Surg 1997; 50: 315–21.
Blondeel Ph. N. Br J Plast Surg 1999; 52: 105–93.
Gabriel S. E. N Engl J Med 1997; 336: 677–82.
Hamdi M. Br J Plast Surg 2004; 57: 531–9.
Iangstain H. N. Plast Reconstr Surg 2003; 111: 712–20.
Janowsky E. C. N Engl J Med 2000; 342: 781–90.
Kaplan J. L. Reconstr Surg 2000; 105: 943–8.
Kroll S. S. et al. Plast Reconstr Surg 1996; 97: 364–72.
Kroll S. S. Breast Reconstr, 2000.
Mustohen P. Eur J Surg Oncol 2004; 30: 817–23.
Sandelin K. Breast 2004; 13: 208–10.
Spiegel A. J. Plast Reconstr Surg 2003; 111: 706–11.

Заключение

- Использование реконструктивно-пластических операций у пациенток после радикальной мастэктомии — неотъемлемый компонент реабилитационной программы.
- Выбор сроков и методики реконструкции определяется конкретной клинической ситуацией и во многом желанием пациентки.

Глава 8

Лучевая терапия

- Лучевая терапия — неотъемлемый компонент комбинированного лечения рака молочной железы.
- Основная цель метода — контроль локального рецидива после оперативного вмешательства.
- Число локальных рецидивов при выполнении органосохраняющих операций без адьювантного облучения составляет 43 %.
- Число местных рецидивов после радикальной мастэктомии у больных с поражением регионарных лимфатических узлов (более 4) без последующей лучевой терапии составляет 35 %.
- Основными задачами метода следует считать:
 - при ранних формах (T1, T2) — деструкция возможно имеющих микроскопических раковых очагов в органе (мультицентрический процесс) или субклинических отсеков первичной опухоли;
 - при первичных местнораспространенных операбельных карциномах (T3) — девитализация опухолевых клеток, обуславливающих опасность диссеминации во время операции, разрешение микродиссемиантов, возможно оставшихся во время операции, с целью повысить абластичность оперативного вмешательства;
 - при первично нерезектабельных опухолях (T4) — максимальное разрушение опухолевых тканей для достижения возможности радикальной операции или полная деструкция опухолевых клеток при куративном лечении;

- при наличии отдаленных метастазов — достижение паллиативного или симптоматического эффекта;
- при необходимости гормонального лечения — исключение функции яичников.
- Может применяться в качестве компонента комбинированной и комплексной терапии либо самостоятельно.
- Существуют три метода комбинированного лечения:
 - предоперационное облучение с последующим хирургическим вмешательством;
 - операция с последующей лучевой терапией;
 - лучевая терапия, проводимая до и после хирургического этапа.
- Применяемые методики включают:
 - лучевую терапию укрупненными фракциями в РОД 5–10 Гр до СОД 20 Гр;
 - лучевую терапию в режиме обычного фракционирования в РОД 2 Гр до СОД 50–70 Гр.
- Основной механизм действия:
 - гибель малодифференцированных анаплазированных клеточных популяций;
 - подавление роста микрометастазов в лимфатических узлах и лимфатических сосудах.
- Предоперационное крупнофракционное облучение позволяет:
 - увеличить число больных — кандидатов на органосохраняющее оперативное вмешательство;
 - уменьшить число локальных рецидивов в среднем в 2–3 раза (8 против 18 %).

[Даценко В. С., 1990; Calitchi E. et al., 1990; Семиглазов В. Ф., 1996].

- Наиболее часто облучение применяется при органосохраняющих оперативных вмешательствах — РОД 2 Гр до СОД 50 Гр (на молочную железу):
 - регионарные зоны в программу лучевой терапии включаются при:
 - ◆ медиальной локализации опухоли (облучение парастеральных лимфатических узлов в РОД 2 Гр до СОД 46 Гр);
 - ◆ поражении регионарных лимфатических узлов — облучение зон регионарного метастазирования в РОД 2 Гр до СОД 46 Гр.
- 26 % местных рецидивов локализируются вблизи ложа удаленной опухоли.
- При отказе от облучения после экономных операций локальный рецидив развивается у 15–40 % больных

- Лучевая терапия после сохранных операций показана, начиная с I стадии инвазивного (а иногда и преинвазивного) рака молочной желез:
 - число местных рецидивов в отсутствие адьювантного облучения при T1N0M0 возрастает до 4 % (против 2 % при комбинированном лечении).
- Эффективность и влияние облучения на косметические результаты оцениваются как:
 - превосходный вид молочной железы — вид леченной железы практически идентичен здоровой;
 - хороший — имеются незначительные различия между здоровой и леченной железой;
 - достаточный — имеются очевидные различия между здоровой и леченной железой;
 - плохой — имеются серьезные изменения в молочной железе после лечения.
- Применение лучевой терапии после радикальной мастэктомии рекомендуется:
 - при высоком риске локального рецидива:
 - ◆ центральная и медиальная локализация опухоли (облучение парастернального коллектора обязательно в связи с высоким (почти 55 %) риском метастазирования в эту зону);
 - ◆ больным в пременопаузе с метастазами в регионарные лимфатические узлы и величиной первичного очага, соответствующей T3 (более 5 см);
 - ◆ больным в пременопаузе с поражением более 4 регионарных лимфатических узлов;
 - ◆ больным в пременопаузе с неадекватно выполненной лимфодиссекцией;
 - ◆ все случаи местнораспространенного рака молочной железы (III стадия);
 - ◆ больным в постменопаузе с аналогичными критериями повышенного риска локального рецидива.
- В качестве самостоятельного метода дистанционная гамма-терапия применяется нечасто. Показаниями к подобной консервативной терапии являются:
 - пожилой возраст и наличие тяжелой сопутствующей патологии, абсолютные противопоказания к оперативному вмешательству;
 - отказ больной от хирургического лечения;
 - неоперабельная или инфильтративно-отечная форма рака молочной железы.

- Этот способ лечения, несомненно, целесообразен у больных в глубокой менопаузе, для которых:
 - данная терапия — единственный способ радикального лечения;
 - лучевая терапия может быть использована при любой стадии процесса:
- ◆ исключением являются осложненные опухоли (изъязвления, распад, кровотечение);
 - данная методика, особенно в комбинации с гормонотерапией (тамоксифен в дозе 20 мг/сут длительно при положительных РЭ), позволяет добиться высоких отдаленных результатов (5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составляет при T1–2N0M0 83,3 и 83,3 %, соответственно, при T1–2N1M0 — 80,5 и 77,6 %, при местнораспространенном раке (III стадия) — 70,4 и 67,7 %, соответственно).
- Один из возможных путей повышения эффективности лучевой терапии — локальная гипертермия.
- В основе метода лежат данные, свидетельствующие о том, что перегревание опухоли значительно усиливает повреждающее действие ионизирующих излучений.
- Облучение парастеральных лимфатических узлов и ложа удаленной опухоли может проводиться с использованием брахитерапии (boost) в СОД 60 Гр.
- Аппараты «Микроселектрон», «Гаммамед», использующие ^{137}Cs , ^{60}Co , ^{192}Ir и работающие по принципу «after loading», позволяют наиболее оптимально и максимально щадяще проводить внутритканевое облучение как цепочки окологрудных лимфатических узлов, так и ложа удаленной опухоли, в частности, у больных с медиально-центральной локализацией опухоли:
 - этот способ контактной лучевой терапии является эффективным и максимально щадящим для окружающих анатомических структур.
- Наиболее грозными осложнениями лучевой терапии следует считать постлучевые изменения легочной и сердечной ткани:
 - лучевой пневмонит:
 - ◆ чаще протекает с клинической симптоматикой сухого кашля, субфебрилитета;
 - ◆ встречается не более чем в 1 % случаев при адекватно выбранной методике облучения;
 - лучевой фиброз:
 - ◆ чаще развивается отсроченно;

- ◆ клиническая симптоматика крайне скудная или отсутствует;
 - радиоиндуцированная карцинома:
- ◆ риск развития подобного заболевания возрастает не более чем на 0,2 % в течение 10 лет [Fowble B., 1992; Tayhian A., 1991].

Наиболее значимые исследования:

Arriagada R. Sem Radiat Oncol 1999; 9: 275–86.

Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (1995 Meta-analysis), 1995.

EORTC 22922 British Columbia Trail, 2000.

Hoebbers F. Cancer 2000; 88: 1633–42.

IED Trial 054, 2004.

Nicolaon N. Proc Am Clin Oncol 1999; 18: 266a.

Overgaard M. Lancet 1999; 353: 1641–8.

Retcht A. J Clin Oncol 1999; 17: 1689–700.

The Danish Breast Cancer Cooperative Group 826 Trial, 1997.

The Danish Breast Cancer Cooperative Group 82c Trial, 1999.

- Одно из самых новых и перспективных направлений лучевой терапии — методика внутриоперационного облучения.
- 80–90 % локальных рецидивов после сохраненных операций возникает в зоне краев резекции.
- Общее число местных рецидивов с/без послеоперационного облучения не превышает 6 %.
- Методики:
 - внутритканевая (высоко- или низкодозная) брахитерапия (192Ir);
 - интраоперационная лучевая терапия.
- Показания к брахитерапии:
 - возраст ≥ 45 лет;
 - DCIS или инфильтративная карцинома;
 - T1c (диаметр опухоли более 1,5 см) или опухоли ≤ 3 см;
 - N0–1M0.
- СОД 34 Гр; 10 РОД по 3,4 Гр в течение 5 дней.
- Возможные побочные эффекты:
 - эритема;
 - отек;
 - гематома;
 - некроз.
- Проводится в стационарных условиях.

Наиболее значимые исследования:

- Keisch M. et al. IJROBP 2003; 55; 2: 289–93.
King T. A. Am J Surg 2000; 180: 299–304.
Kuske R. R. Proc ASIRO 2003; 565a.
Polgar C. Inst J Radiolat Oncol Biol Phys 2004; 60(4): 1173–81.
Vicini F. A. et al. IJROBP 2003; 57(5): 1210.
Vicini F. A. J Natl Cancer Inst 2003; 95(16): 1205–11.

- Интраоперационная лучевая терапия рекомендована после органосохраняющих операций на ранних стадиях рака молочной железы:
 - в поле облучения включается полость после лаптэктомии с захватом 1–2 см от края резекции;
 - лечение проводится в течение 4–5 дней;
 - источник излучения — электроны или протоны.
- Получаемая доза — 20 Гр 3–5 мин.
- Практически отсутствует повреждающее действие на структуры грудной клетки, кожные покровы.
- Используемая аппаратура:
 - TARGIT — интраоперационный протонный пучок (низкоэнергетический, 50 кВ максимум) [Vaidya J. S., 2001].
 - ELIOT — пучок электронов (3-5-7-9 МэВ) [Veronesi U., 2001; 2003; Orecchia R., 2003; 2005; Intra M. Tumari, 2004].

Наиболее значимые исследования:

- Vicini F. A. et al. IJROBP 2003; 57(5): 1210.
Vicini F. A. et al. IJROBP 2003; 57(5): 1247.

Заключение

- Лучевая терапия — неотъемлемый вариант лечения пациенток с раком молочной железы.
- Основная задача метода — локальный контроль (предупреждение местных рецидивов заболевания).
- Облучение оставшейся части молочной железы ± зон регионарного метастазирования должно проводиться во всех случаях после органосохраняющих оперативных вмешательств.
- Лучевая терапия целесообразна после радикальной мастэктомии только при наличии факторов повышенного риска локального рецидива болезни.

- Самостоятельное использование лучевой терапии у больных в глубокой менопаузе при наличии абсолютных противопоказаний к оперативному вмешательству — практически единственный способ радикального лечения, демонстрирующий удовлетворительные отдаленные результаты.

Akusher-Lib.ru

Глава 9

Лекарственная терапия

9.1. Химиотерапия первичного рака молочной железы

- Основная теория биологии рака молочной железы — системный характер процесса (B. Fisher).
- Рандомизированные исследования 70-х годов прошлого века убедительно продемонстрировали, что химиотерапия достоверно увеличивает продолжительность жизни больных в пременопаузе и пожилого возраста с пораженными регионарными лимфатическими узлами.
- Основные задачи химиотерапии:
 - профилактика метастатической болезни (неoadъювантная, адъювантная);
 - наиболее эффективное воздействие на опухолевую ткань в целях сокращения стадии заболевания и более широкого использования органосохраняющих операций (неoadъювантная);
 - получение как можно более выраженного ответа на предоперационную терапию при лечении неоперабельного рака молочной железы, в частности диффузных форм (неoadъювантная).
- Основные варианты подобной терапии:
 - неoadъювантная (предоперационная) химиотерапия, применяемая:
 - ◆ при операбельном раке (T0–3N0–2M0) в целях уменьшения стадии болезни и выполнения органосохраняющего оперативного вмешательства;

- ◆ при неоперабельном (T4N0–2M0, T0–4N3M0) раке в целях наиболее эффективного воздействия на первичный очаг и регионарные метастазы для последующего выполнения оперативного вмешательства, а также для оценки индивидуальной чувствительности к проводимому лечению (с возможной коррекцией или интенсификацией его).
- Применение системной химиотерапии (и эндокринотерапии) базируется на ряде прогностических факторов:
 - наличие и число пораженных регионарных лимфатических узлов;
 - размер первичной опухоли (для пациенток с N0);
 - степень дифференцировки опухоли;
 - возраст больной;
 - наличие или отсутствие рецепторов к стероидным гормонам в опухолях.
- Выбор адъювантной терапии у больных без поражения регионарных лимфатических узлов зависит от:
 - низкого или высокого прогностического риска:
- ◆ низкий риск прогрессирования характеризуется:
 - T менее 2 см;
 - возраст более 35 лет;
 - I степень дифференцировки;
 - РЭ- и/или РП-положительностью;
- ◆ высокий риск характеризуется:
 - РЭ- и РП-отрицательностью;
 - T более 2 см;
 - возраст до 35 лет;
 - II–III степень дифференцировки;
 - либо сочетанием РЭ+ и/или РП+ с каким-либо из вышеперечисленных признаков.
- Для больных группы низкого риска без поражения регионарных лимфатических узлов возможно:
 - отсутствие системного адъювантного лечения;
 - гормонотерапия (тамоксифен) при РЭ+ и/или РП+.
- У больных группы высокого риска без поражения регионарных лимфатических узлов адекватно:
 - в пременопаузе:
 - ◆ химиотерапия (6 циклов AC, FAC или CMF при РЭ–/РП–);
 - ◆ химиогормонотерапия (6 циклов AC, FAC или CMF + тамоксифен 5 лет);

- в постменопаузе:
 - ◆ тамоксифен не менее 5 лет (при РЭ+ и/или РП+);
 - ◆ химиотерапия с последующим назначением тамоксифена;
 - старше 70 лет;
 - ◆ тамоксифен (при РЭ+ и/или РП+);
 - ◆ вопрос о химиотерапии при отрицательных стероидных рецепторах обсуждается индивидуально с учетом соматической патологии в каждом конкретном клиническом случае.
- Прогноз для больных раком молочной железы с метастазами в подмышечные лимфатические узлы зависит в первую очередь от числа пораженных регионарных лимфатических узлов:
 - меньше 4;
 - 4 и более.
- Основным вариантом системного адъювантного лечения больных в пременопаузе с поражением регионарных лимфатических узлов является:
 - химиотерапия (при РЭ-/РП-): 6 циклов САФ, или АС, или классического СМФ при поражении менее 4 лимфатических узлов;
 - химиотерапия (при РЭ-/РП-): 4 курса доксорубина с последующим использованием 8 курсов СМФ (или комбинации с включением таксанов).
- Для больных в постменопаузе с поражением регионарных лимфатических узлов тактика адъювантной терапии следующая:
 - тамоксифен не менее 5 лет (при положительных стероидных рецепторах);
 - 4 цикла АС или FAC (при отрицательных стероидных рецепторах, поражении более 4 регионарных лимфатических узлов и отсутствии серьезной сердечно-сосудистой патологии).
- Больным пожилого возраста (старше 70 лет):
 - при наличии рецепторов в опухоли назначают тамоксифен, а в последние годы стали применять ингибиторы ароматазы;
 - при высоком риске рецидива (более 4 лимфатических узлов, отрицательные стероидные рецепторы), а также отсутствии серьезной сопутствующей патологии возможна химиотерапия.
- В качестве предоперационного компонента комплексного лечения неоадъювантная (индукционная) химиотерапия применяется:
 - у операбельных больных в целях уменьшения стадии болезни и выполнения в последующем органосохраняющего вмешательства при морфологически подтвержденном полном или частичном регрессе опухоли:

- ◆ NSABPBP 18: объективный ответ первичной опухоли на химиотерапию составил 80 %, полная клиническая регрессия регионарных лимфатических узлов отмечалась в 76 % клинических случаев, из которых морфологически подтверждено 32 %.
 - в неоперабельной группе:
 - ◆ увеличение числа радикально оперированных больных;
 - ◆ уменьшение частоты возникновения метастазов;
 - ◆ увеличение продолжительности жизни леченных больных.
- Наибольшей популярностью в качестве неoadьювантной химиотерапии пользуются режимы CMFVP, FAC, CMFAV, AC 4 цикла, CMF (28-дневный), FEC, CEF, AT, TAT, CVAP+T.
- Предоперационно используется, как правило, несколько циклов химиотерапии;
 - в случае пролонгированного режима (CMFVP, CMFAV и др.) возможно применение одного цикла.
- Оценивают эффективность цитостатического лечения через 2 цикла.
- В последнее время все чаще используют комбинации схем с антрациклинами (AC), после чего назначают таксаны (таксотер), т. е. 4 цикла AC + таксотер.
- После оперативного вмешательства химиотерапия продолжается в адьювантном режиме (не менее 4 циклов AC).
- Наиболее эффективной считается индукционная химиотерапия, особенно в группе первично неоперабельных больных, в комбинации с облучением молочной железы и зон регионарного метастазирования в РОД 2 Гр до СОД 50–70 Гр.
- Схемы химиотерапии:
 - AC:
 - ◆ доксорубин — 60 мг/м² в/в в 1-й день;
 - ◆ циклофосфан — 600 мг/м² в/в в 1-й день;
 - 4 цикла с интервалом между курсами 21 день.
 - ◆ схема используется как самостоятельно, так и с последующими 4 циклами таксотера (AC+Txt).
 - CAF:
 - ◆ циклофосфан — 100 мг/м² внутрь с 1-го по 14-й день;
 - ◆ доксорубин — 30 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни;
 - ◆ 5-фторурацил — 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни;
 - 6 циклов с интервалом между курсами 28 дней;
 - возможно применение однодневного цикла CAF с внутривенным введением всех препаратов в один день или недельный цикл.

- FAC:

- ◆ 5-фторурацил — 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни;
- ◆ доксорубицин — 50 мг/м² в/в в 1-й день;
- ◆ циклофосфан — 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни;
 - 6 циклов с интервалом между курсами 21 день.

- FEC:

- ◆ 5-фторурацил — 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни;
- ◆ эпирубицин — 60 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни;
- ◆ циклофосфан — 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни;
 - 6 циклов с интервалом между курсами 28 дней.

- CEF:

- ◆ циклофосфан — 500 мг/м² в/в в 1-й день;
- ◆ эпирубицин — 75 мг/м² в/в в 1-й день;
- ◆ 5-фторурацил — 500 мг/м² в/в в 1-й день;
 - 6 циклов с интервалом между курсами 21–28 дней.

- В настоящее время наиболее эффективными препаратами в лечении как метастатического, так и первичного рака молочной железы считаются таксаны (в частности, таксотер):

- терапия TAC позволяет на 32 % снизить относительный риск рецидива заболевания ($p < 0,001$) у больных с поражением регионарных лимфатических узлов:

- ◆ на 50 % — при поражении 1–3 лимфатических узлов;
- ◆ на 14 % — при поражении более 4 лимфатических узлов;

- применение доцетаксела в неoadьювантном режиме после схемы AC демонстрирует увеличение клинического эффекта (ПЭ) до 65 % по сравнению с 40 %, где данный препарат не использовался;

- среди больных, получавших до операции доцетаксел, у 19 % не найдено микроскопических признаков опухоли, что почти в 2 раза выше, чем у больных, получавших только AC.

- AT:

- ◆ доксорубицин — 50 мг/м² в/в в 1-й день;
- ◆ таксотер — 75 мг/м² в/в в 1-й день;
 - 6 циклов с интервалом между курсами 28 дней.

- TAC:

- ◆ доцетаксел — 75 мг/м² в/в в 1-й день;
- ◆ доксорубицин — 50 мг/м² в/в в 1-й день;
- ◆ циклофосфан — 500 мг/м² в/в в 1-й день;
 - 6 циклов с интервалом между курсами 21 день.

- CVAP + Txt:

- ◆ циклофосфан — 1000 мг/м² в/в в 1-й день;

- ◆ доксорубин — 50 мг/м² в/в в 1-й день;
- ◆ винкристин — 1,5 мг/м² в/в в 1-й день;
- ◆ преднизолон — 40 мг внутрь с 1-го по 5-й день;
 - 4 цикла с интервалом между курсами 21 день, а затем
- ◆ доцетаксел — 100 мг/м² в/в в 1-й день;
 - 4 цикла с интервалом между курсами 21 день.
- Повышение эффективности химиотерапевтического лечения обусловлено:
 - увеличением числа курсов предоперационной химиотерапии;
 - использованием современных высокоэффективных препаратов, например таксанов (в монорежиме, а лучше в комбинации, в частности, с антрациклинами);
 - более тщательным отбором больных с предсказательными факторами высокой эффективности данного вида терапии;
 - ранней оценкой эффективности проводимой предоперационной терапии.

Наиболее значимые исследования:

BCIRG 001.

BIG.

CALGB 9344.

ECOG 2197.

FASG-01.

NSABP B-27.

NSABP B-28.

NSABP-B15.

NSABP-B16.

NSABP-B19.

NSABP-B23.

SWOG.

TAX 301.

(Интервал исследований 1995–2000 гг.)

Заключение

- Основные тенденции развития лекарственного лечения в конце XX — начале XXI веков:
 - значительное расширение классификации противоопухолевых агентов;
 - нарастание каскада новых противоопухолевых агентов, направленных на молекулярные и генетические мишени опухолевого роста;

- внедрение средств биологической терапии — новые виды иммунотерапии, моноклональные антитела, ингибиторы металлопротеаз, киназ, ангиогенеза, дифференцирующие агенты и др.;
- изменение традиционной методики испытаний новых противоопухолевых препаратов (I—III фаза) и оценки их клинической эффективности (оценка длительности стабилизации);
- расширение исследований и показаний неoadъювантной химиотерапии, совершенствование режимов адъювантной химиотерапии;
- предварительное определение наличия или активности мишенной опухолевой роста (ферментов, рецепторов, онкогенов, антигенов и др.) с целью определения чувствительности к конкретному препарату;
- комбинации биологических и цитологических агентов.

9.2. Гормонотерапия рака молочной железы

- Гормоночувствительность клеток рака молочной железы определяется наличием в их мембране рецепторов к эстрогенам (РЭ) и прогестерону (РП).
- Гормонотерапия эффективна в среднем у 1/3 больных.
- Эффективность этого метода при наличии в опухоли рецепторов составляет 50—70 %:
 - если присутствуют рецепторы одного типа, эффективность снижается до 33 %;
 - приблизительно 11 % рецептор-отрицательных опухолей отвечает на гормональное лечение.
- Содержание рецепторов к стероидным гормонам в разных возрастных группах различно:
 - у 45 % больных в пременопаузе и у 63 % в постменопаузе опухолевые клетки содержат рецепторы;
 - у 28 % больных в пременопаузе и у 17 % в постменопаузе рецепторы отрицательны.
- При невозможности лабораторно установить факт наличия РЭ и/или РП ориентируются на косвенные признаки гормоночувствительности:
 - пожилой возраст (постменопауза);
 - длительное, «мягкое» течение заболевания;
 - преимущественное прогрессирование в кости и мягкие ткани.

- Основные механизмы препаратов, используемых в качестве гормонотерапии:
 - конкурентное связывание рецепторов (тамоксифен, зитазонид, нолвадекс и др.);
 - ингибирование ароматазы — фермента, ответственного за превращение андрогенов в эстрогены (аминоглутетимид, форлистан, летрозол и др.);
 - снижение уровня эстрогенов — один из механизмов действия прогестинов (фарлутал, мегейс и др.).
- Применение гормонотерапии (особенно 1-й линии) в разных возрастных группах несколько отличается:
 - у молодых женщин с сохранным менструальным циклом применение, в частности, антиэстрогенов более эффективно при предшествующем выключении функции яичников (кастрация);
 - у больных в менопаузе необходимости в подобной процедуре нет.
- Выключение функции яичников как гормонотерапия первичного и метастатического рака молочной железы известно более 100 лет.
- 1896 г. — G. T. Beatson выполнил овариэктомию при лечении молодых больных генерализованным раком молочной железы.
- Выключение функции яичников может осуществляться различными способами:
 - хирургический (лапароскопическая или лапаротомическая овариэктомия);
 - лучевой (облучение яичников с двух тангенциальных полей в СОД 16 Гр);
 - химический (применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов гипофиза).
- Преимущества того или иного вида выключения яичников спорны, однако:
 - у женщин моложе 35–40 лет предпочтителен хирургический способ выключения овариальной функции;
 - в более старшей возрастной группе — лучевая кастрация.

Схема гормональных взаимоотношений представлена на рис. 3.

- Эффективность хирургического и лучевого методов составляет 35 и 16 %, соответственно.
- Эффект при облучении яичников развивается на 2–8 нед. позднее.
- В отличие от предыдущих методик химическая кастрация обратима.

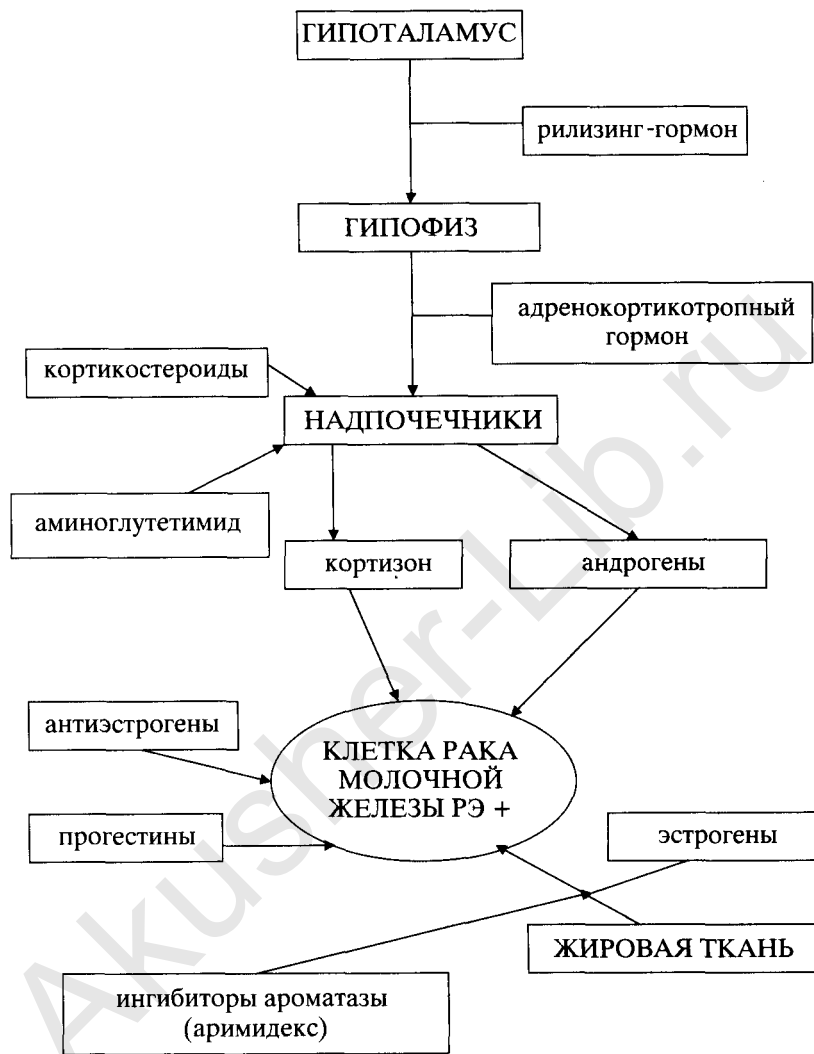
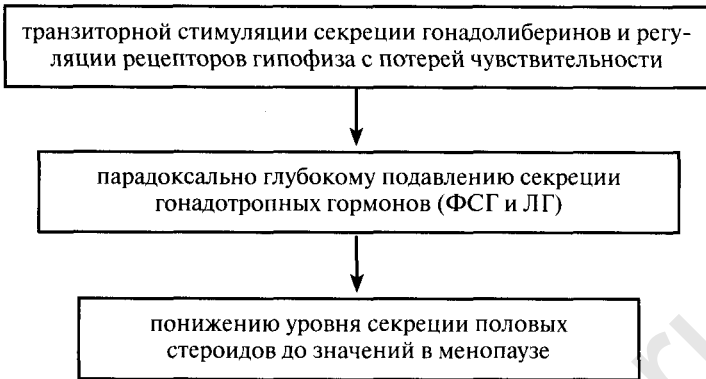


Рис. 3. Схема гормональных взаимоотношений

- Наиболее известными препаратами данной группы являются **бусерелин**, **гозерелин (золадекс)**, **трипторелин**.
- Механизм действия связан с влиянием на гипоталамо-гипофизарную систему.
- Использование гозерелина приводит к:



- Эффективность монотерапии золадексом в дозе 3,6 мг 1 раз в 28 дней под кожу живота составляет около 40 %.

Наиболее значимые исследования:

EBCTCG. Lancet 1996; 348 (90/36): 1189–96.

SCTBG. Lancet 1993; 341: 1293–6.

Walsh D. The Breast 1998; I: 150–3.

• Показания к выключению яичников:

- молодой возраст и сохранная менструальная функция;
- положительные стероидные рецепторы.

Антиэстрогены

- «Золотым стандартом» при проведении гормонотерапии 1-й линии по-прежнему остается тамоксифен (нолвадекс, зитазонум).
- Механизм его действия состоит в конкурентном ингибировании специфических РЭ, находящихся на поверхности опухолевой клетки.
- Данный механизм хорошо изучен.
- Имеются сведения о наличии у тамоксифена ряда эффектов:
 - индуцирование апоптоза;
 - ингибитор факторов неоангиогенеза;
 - цитостатический;
 - повышает экспрессию ингибитора факторов роста (TGF- β);
 - снижает секрецию стимуляторов ростовых факторов (TGF- α , IGF-I, IGF-II, PDGF);
 - ингибитор множественной лекарственной резистентности.
- Применение тамоксифена в дозе 20 мг/сут не более 5 лет поз-

воляет снизить на 50 % вероятность рецидива заболевания и на 25 % показатель смертности от рака молочной железы.

- У 10–15 % больных с распространенным раком молочной железы наблюдаются объективные ремиссии при рецептор-отрицательных опухолях.
- Использование тамоксифена в возрастной группе после 50 лет с низким уровнем РЭ сокращает ежегодный показатель смертности на 16 %.
- Применение тамоксифена у женщин в пре- и постменопаузе с РЭ+ и РЭ– сокращает вероятность поражения противоположной молочной железы:
 - на 13 % — в течение 1 года;
 - на 26 % — в течение 2 лет;
 - на 47 % — при 5-летнем использовании.
- Продолжительность приема тамоксифена в стандартной дозе 20 мг/сут не должна быть меньше 5 лет.
- Причиной отмены препарата может быть:
 - возникновение гинекологической патологии (дисфункциональные маточные кровотечения на фоне атипической гиперплазии эндометрия);
 - выраженный гиперкоагуляционный синдром;
 - прогрессирование заболевания на фоне приема препарата.
- Наиболее значимые побочные эффекты терапии тамоксифеном:
 - рак эндометрия;
 - рак печени;
 - тромбоэмболии.

Наиболее значимые исследования:

ATAC Trial, 2000.

Atlas Trial, 2000.

ECOG4181.

ECOG5181.

NSABP14, 1995–1996.

Swedish Trial, 2000.

• Торемифен (фарестон)

- с 1997 г. широко применяется в качестве гормонотерапии 1-й линии у больных в постменопаузе при положительных стероидных рецепторах в опухоли;
- рекомендуемая стандартная доза препарата — 60 мг/сут;

- рекомендуемый интервал приема — не менее 2 лет;
- демонстрируемая эффективность (объективный эффект + стабилизация) — 41,1 %;
- основные токсичные эффекты аналогичны тамоксифену;
- практически полностью отсутствует гепатоканцерогенный эффект.

Наиболее значимые исследования:

Hayes D. F. J Clin Oncol 1995; 13: 2556–66.

Kanfenanu M. Textbook of Breast Cancer, 1997.

• Ралоксифен (эвиста)

- нестероидный антиэстроген;
- обладает антипролиферативной активностью;
- не повышает риск индукции карциномы эндометрия.

Наиболее значимые исследования:

Delmas P. D., Bjarnuson N. H. J Engl Med 1997; 337: 1641–7.

Draper M. V., Flowers D. E., Huster W. I. J Bone Miner Res 1996; 11: 835.

Martino S., Gauley J. A., Barret-Connor T. I. Proc ASCO 2003.

Powles T., Gauley J. A. San Antonio Breast Cancer Symp, 2004, ab. 22.

• Фазлодекс (ICI 182 780, фульвестрант)

- стероидный антиэстроген с антагонистическими свойствами:
 - ◆ не проявляет даже слабой эстрогенной активности;
 - ◆ способен вызвать полную деградацию РП и РЭ;
 - ◆ достоверно снижает уровни Ki-67 и pS2, проявляя антипролиферативный эффект
- эффективен при резистентности к тамоксифену.

Наиболее значимые исследования:

Franco S., Perez A. San Antonio Breast Cancer Symp, 2003, ab. 439.

Pippen I., Osborn C. K., Howell A. San Antonio Breast Cancer Symp, 2003, ab. 426.

Robertson J., Gutteridge E., Cheung K. L. Proc ASCO, 2004, ab. 536.

Заключение

- Применение тамоксифена в качестве гормонотерапии эффективно независимо от возраста.

- Базовым критерием назначения подобного лечения должны быть сведения о рецепторном статусе опухоли (положительные стероидные рецепторы).
- Эффективным интервалом может считаться использование тамоксифена не менее 5 лет в стандартной дозе 20 мг/сут.
- Торемифен (фарестон):
 - по механизму действия сходен с тамоксифеном;
 - практически не индуцирует карциномы эндометрия и печени.

Ингибиторы ароматазы

- Механизм действия препаратов данной группы связан с ингибированием ароматазы, ответственного за превращение андростендиола и тестостерона в эстрон и эстрадиол:
 - угнетение данного фермента приводит к количественному снижению эстрогенов и замедлению роста опухоли в случае ее гормоночувствительности.
- Ингибиторы ароматазы не должны назначаться молодым женщинам с сохранной менструальной функцией, поскольку снижение продукции эстрогенов, в частности, в жировой ткани неминуемо приведет к увеличению их продукции в функционирующих яичниках (эффект обратной связи).
- Все ингибиторы ароматазы делятся на:
 - стероидные (форместан, экземестан);
 - нестероидные (фадразол, аминоглутетимид, анастрозол, ариמידекс, летрозол и др.).
- Обе группы препаратов используются в качестве гормонотерапии 2-й линии у больных в постменопаузе с положительными рецепторами в опухоли.
- В настоящее время появились рандомизированные исследования ряда нестероидных ингибиторов ароматазы (летрозол, анастрозол) в качестве гормонотерапии 1-й линии в группе пациенток в менопаузе, опухоли которых содержат стероидные рецепторы.
- Наиболее известными представителями селективных нестероидных ингибиторов ароматазы являются:
 - Летрозол (фемара) — нестероидный селективный ингибитор ароматазы II поколения:
 - ◆ механизм действия — полная блокада цитохрома P450 ароматазы;
 - ◆ стандартная доза препарата — 2,5 мг внутрь ежедневно;
 - ◆ длительность приема — не менее 2 лет;

- ◆ не снижает продукцию кортизола;
- ◆ применяется у больных в постменопаузе при положительных стероидных рецепторах в качестве:
 - гормонотерапии 2-й линии (прогрессирование на фоне тамоксифена);
 - гормонотерапии 1-й линии в той же группе больных;
- ◆ основные побочные эффекты, которые необходимо учитывать:
 - вагинальные кровотечения.

Наиболее значимые исследования:

BIG FEMTA 2005; 1–98.

MA, 17 Trial, 2004.

Mouridsen H. J Clin Med 2003; 21(11): 2101–9.

- Анастрозол (аримидекс) — нестероидный селективный ингибитор ароматазы II типа:

- ◆ не влияет на уровень кортизола;
- ◆ применяется в основном у пациенток в постменопаузе;
- ◆ при использовании у больных в пременопаузе целесообразнее комбинировать его с агонистами рилизинг-гормонов (золадекс);
- ◆ наиболее часто используемая доза — 1 мг внутрь ежедневно;
- ◆ длительность приема — не менее 2 лет.

Наиболее значимые исследования:

ABCSG-12.

ABCSG-8, 2004.

ATAC, 2004.

Busdar A. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 609d.

ITA, 2003.

MA, 27.

- Из селективных ингибиторов ароматазы I и II поколения наибольшей популярностью пользуются:
 - Форместан — стероидный ингибитор ароматазы I поколения:
 - ◆ на 85 % ингибирует процесс ароматизации, снижая продукцию эстрадиола на 65 %;
 - ◆ чаще всего используется у больных в менопаузе с положительными стероидными рецепторами в опухолях в качестве гормонотерапии 2-й линии (прогрессирование на фоне тамоксифена или после отмены тамоксифена).

Наиболее значимые исследования:

Coombes R. C. Eur J Cancer 1992; 28a: 1941–5.

- Фадразол — нестероидный селективный ингибитор ароматазы II поколения:
 - ◆ эффективно блокирует фермент;
 - ◆ не влияет на содержание АКТГ;
 - ◆ незначительно снижает продукцию кортизола.
- Аминоглутетимид (цитадрен) — неселективный нестероидный ингибитор ароматазы:
 - ◆ имеет самую длинную историю применения, т. к. является практически первым представителем данного класса препаратов;
 - ◆ механизм действия связан с угнетением эстроген-синтеза;
 - ◆ значительно влияет (снижает) уровень кортизола, поэтому всегда применяется вместе с кортикостероидами;
 - ◆ стандартный режим применения: 1 мг цитадрена в комбинации с 40 мг гидрокортизона длительно;
 - ◆ рекомендации к применению — больным в постменопаузе с РЭ+;
 - ◆ в настоящее время в связи с выраженными побочными эффектами, необходимостью заместительной гормонотерапии, а главное — появлением селективных ингибиторов ароматазы практически не используется.
- Экземестан (аромазин) — селективный стероидный ингибитор ароматазы I типа III поколения:
 - ◆ по механизму может считаться не ингибитором, а инактиватором ароматазы:
 - способен подавлять ароматазную активность у 98 % женщин в менопаузе;
 - не угнетает другие ферменты стероидогенеза;
 - ◆ демонстрирует высокую эффективность после использования анастрозола и летроззола;
 - ◆ стандартная доза препарата — 25 мг/сут внутрь.

Наиболее значимые исследования:

Bonnetterre J. Tenth European Cancer Conference ECCO-10, 1999.

Busdar A. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 609d.

Fernie. Breast Cancer Res Treat 2003; 82(51): 435.

Gershanovica M. Breast Cancer Res Treat, 1998.

Harvey H. A. Oncology 1998; 12 (3 Suppl. 5): 32–5.

IES, 2004.

Jonat W. Eur J Cancer 1996; 32A: 404–12.

Kaufman M. J Clin Oncol 2000; 18: 1399–411.

Paridaens R. ASCO, 2004.

Smith I. 20th Annual. San Antonio Breast Cancer Symposium, 1997.

Прогестины

- В настоящее время эта группа препаратов относится к гормонотерапии 3-й линии.
- Прогестины — гормоны желтого тела или их аналоги.
- Механизм их действия до конца не ясен, но известно, что:
 - они способствуют снижению уровня эстрогенов и глобулина, связывающего половые стероиды;
 - уменьшают секрецию гонадотропинов и АКТГ;
 - уменьшают внутрипеченочный синтез эстрогенов из андрогенов;
 - в определенной степени обладают прямым цитостатическим свойством;
 - влияют на ростовые факторы (IGF-I, TGF- α).
- В эту группу входят мегестрола ацетат (мегейс) и медроксипрогестерона ацетат (фарлутал, провера).
- Эффективность их приблизительно одинакова (28 и 33 %, соответственно):
 - Мегейс применяется в дозе 160 мг (высокие дозы — 320 мг/сут и более);
 - Фарлутал используется в стандартной дозе 500 мг/сут.
- При сравнении эффективности с тамоксифеном они значительно хуже переносятся больными из-за выраженных побочных эффектов, как:
 - увеличение массы тела (20–50 % больных);
 - кушингоидные симптомы;
 - гипертензивный и гиперкоагуляционный синдромы;
 - вагинальные кровотечения.
- В последние годы начали активно изучаться антипрогестины (онапристон, мефипристон и др.):
 - механизм их действия связан с антипрогестинным и антиэстрогенным действием, хотя до конца не ясен;
 - однако эффективность значительно ниже, чем у классических антиэстрогенов.
- Поэтому конкуренции прогестинам и антиэстрогенам они не представляют.

Таблица 4

Лекарственные препараты

Торговое название (международное название)	Фармакологическая группа (код АТС)	Форма выпуска	Фирма (страна)	Регистрационный номер, дата
Золадекс (гозерелин)*	Противоопухолевое средство, агонист гонадотропин-рилизинг гормона (L02AE03)	Капсулы-депо (шприцы) 10,8 мг	AstraZeneca UK Ltd (Великобритания)	013307/02-2001 03/09/01
Золадекс (гозерелин)*	Противоопухолевое средство, агонист гонадотропин-рилизинг гормона (L02AE03)	Капсулы-депо (шприцы) 3,6 мг	Zeneca Pharma PT (Индонезия)	006193, 16.06.95
Золадекс (гозерелин)*	Противоопухолевое средство, агонист гонадотропин-рилизинг гормона (L02AE03)	Капсулы-депо (шприцы) 3,6 мг	AstraZeneca UK Ltd (Великобритания)	013307/01-2001 13.08.01
Тамоксифен (тамоксифен)*	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10, 20, 30, 40 мг	Teva Pharmaceutical Industries Ltd (Израиль)	011161, 21.06.99
Тамоксифен (тамоксифен)*	Антиэстроген (L02BA01)	Филм-таблетки 10, 20, 30, 40 мг	Hexal Pharma GmbH (Германия)	003825, 05.04.94
Тамоксифен (тамоксифен)*	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10, 20, 40 мг	Norton Healthcare Ltd (Великобритания)	002645, 06.10.92
Тамоксифен (тамоксифен)*	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10 мг	Lachema (Чехия)	012186/01-2000 07.08.00
Тамоксифен (тамоксифен)*	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10, 20 мг	Leiras (Финляндия)	006505, 18.09.95
Тамоксифен (тамоксифен)*	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10 мг	Wave International (Индия)	003096, 28.06.98

Торговое название (международное название)	Фармакологическая группа (код АТС)	Форма выпуска	Фирма (страна)	Регистрационный номер, дата
Тамоксифен (тамоксифен)*	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10, 20, 40 мг	Orion Corporation (Финляндия)	008975, 07.06.99
Тамоксифен-Эбеве (тамоксифен)*	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10, 20, 30, 40 мг	Ebewe Pharma Ges. m.b.H. Nfg. KG (Австрия)	015178/01-2003 30.06.03
Веро-Тамоксифен (тамоксифен)*	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10 мг	Верофарм ЗАО (Россия)	000040/01-2000 29.09.00
Тамоксифен (тамоксифен)*	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10, 20, 30, 40 мг	Mir Pharmaceutical Inc./Pharmachemie B.V. (Netherlands) (США)	007667, 23.07.96
Тамифен (тамоксифен)*	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10, 20 мг	Medochemie Ltd (Кипр)	012854/01-2001 29.03.01
Зитазонум (тамоксифен)*	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки 10, 20, 30 мг	Egis (Венгрия)	014630/01-2002 16.12.02
Нолвадекс (тамоксифен)*	Антиэстроген (L02BA01)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10, 20, 40 мг	Zeneca Limited (Великобритания)	008344, 29.10.97
Провера (мелроксипрогестерон)*	Гестаген (G03DA02)	Таблетки по 250, 500 мг	Pharmacia & Upjohn (Великобритания)	008377, 24.12.97
Провера (мелроксипрогестерон)*	Гестаген (L02AB02)	Таблетки по 100, 500 мг	Pharmacia & Upjohn S.p.A (Италия)	011853/01-2000 12.04.00
Провера (мелроксипрогестерон)*	Прогестаген (G03DA02)	Таблетки по 100 мг	Upjohn (Индонезия)	005743, 14.02.95
Депо-Провера (мелроксипрогестерон)*	Прогестаген (G03DA02)	Суспензия для инъекций 150 мг/мл	Pfizer (США)	008862 18.02.99
Депо-Провера (мелроксипрогестерон)*	Прогестаген (G03DA02)	Суспензия для инъекций 500 мг/3,3 мл; 1000 мг/6,7 мл	Pfizer (США)	013671/01-2002 29.01.02

Торговое название (международное название)	Фармакологическая группа (код АТС)	Форма выпуска	Фирма (страна)	Регистрационный номер, дата
Бусерелин (бусерелин)	Антигонадотропин, антиандроген, антиэстроген (L02AE01)	Раствор для п/к введения 0,1, 0,5 мг/мл	«Фарм-Синтез» (Россия)	ПР 002378/01-2003 14.04.03
Бусерелин-депо (бусерелин-депо)	Антигонадотропин, антиандроген, антиэстроген (L02AE01)	Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг	«Фарм-Синтез» (Россия)	002378/01-2003 14.04.03
Мифепристон (мифепристон)	Антипрогестоген	Субстанция — порошок	ЗАО «Мир-Фарм» (Россия)	001107/01-2002 12.02.02
Мифепристон (мифепристон)	Антипрогестоген	Субстанция	Shanghai Huan Lian Pharmaceutical (Китай)	012937/01-2001 23.05.01
Аромазин (экземстан)*	Блокатор синтеза эстрогенов (L02BG06)	Таблетки 25 мг	Pfizer (США)	011835/01-2000 06.04.00
Фарестон (торемифен)	Антиэстроген (L02BA02)	Таблетки 20, 60 мг	Orion Corporation (Финляндия)	014925/01-2003 21.04.03
Декапептил (трипто-релин)	Аналог гонадотропин-рилизинг гормона (L02AE04)	Раствор для инъекций (шприцы) 95,6, 478,1 мкг/мл	Ferring Pharmaceuticals (Нидерланды)	13581/01-2001 25.12.01
Декапептил-депо (трипторелин)	Аналог гонадотропин-рилизинг гормона — депо форма (L02AE04)	Микрокапсулы 3,75/1 мл: шприц в комплекте с суспензирующим агентом	Ferring Pharmaceuticals (Нидерланды)	008612 28.04.98
Диферелин (трипто-релин)	Аналог гонадотропин-рилизинг гормона — депо форма (L02AE04)	Порошок для приготовления суспензии пролонгированного высвобождения для в/м инъекций 3,75 мг	Beafor Ipsen International (Франция)	011452/01-1999 28.10.99

Торговое название (международное название)	Фармакологическая группа (код АТС)	Форма выпуска	Фирма (страна)	Регистрационный номер, дата
Диферелин (трипторелин)	Аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (L02AE04)	Порошок для приготовления суспензии для п/к введения 100 мкг	Beaufort Ipsen International (Франция)	011452/02-2000 04.10.00
Ориметен (аминоглутимид)*	Ингибитор синтеза гормонов коры надпочечников (L02BG01)	Таблетки 250 мг	Novartis Pharma AG (Швейцария)	008985 01.06.99
Мамомит (аминоглутимид)*	Ингибитор синтеза гормонов коры надпочечников (L02BG01)	Таблетки 250 мг	Pliva Hrvatska d.o.o. (Хорватия)	014095/01-2002 02.07.02
Аримидекс (анастрозол)*	Противоопухолевый препарат, ингибитор ароматазы (L02BG03)	Таблетки 1 мг	AstraZeneca UK Ltd (Великобритания)	013285/01-2001 07.08.01
Фемара (летрозол)*	Ингибитор ароматазы (L02BG04)	Таблетки 2,5 мг	Novartis Pharma Stein AG (Швейцария)	015738/01 04.06.04
Мегаллекс (мегестрол)	Гестаген (L02AB01)	Таблетки 40, 160 мг	Teva Pharmaceutical Industries Ltd (Израиль)	01317/01-2001 30.05.01
Мегейс (мегестрола ацетат)	Прогестаген (G03DB02)	Таблетки 40, 160 мг	Bristol-Myers Squibb (Германия)	013296/01-2001 10.08.01
Мегейс (мегестрола ацетат)	Прогестаген (G03DB02)	Суспензия для приема внутрь 40, 120, 240, 480 мг/л	Bristol-Myers Squibb (США)	010216 21.05.01
Эвиста (ралоксифен)	Антиэстроген (G03XC01)	Таблетки 60 мг	Lilly (Испания)	015596/01 13.04.04

* Препарат внесен в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств».

Заключение

Категории эндокриночувствительности приведены в табл. 5.

Таблица 5

Категории эндокриночувствительности

Категория	Условия	Возможная чувствительность
I	Клетки имеют рецепторы, выявляемые иммуногистохимически или биохимически	Высокая вероятность ответа на эндокринотерапию
II	Эндокринный статус неизвестен или невысокий уровень рецепторов	Предположительно требуют назначения химиотерапии
III*	Рецепторы стероидных гормонов отсутствуют	Химиотерапия

* К факторам потенциальной эндокринорезистентности относятся:

- гиперэкспрессия HER-2/neu;
- высокий уровень активаторов плазминогена урокиназного типа и маркеров пролиферации;
- высокая степень локорегионарного прогрессирования.

Категории риска при операбельном раке молочной железы приведены в табл. 6.

Таблица 6

Категории риска при операбельном раке молочной железы

Категория	Факторы
Низкий риск	N0 и наличие всех факторов pT<2 см I степень злокачественности Нет инвазии кровеносных сосудов Нет сверхэкспрессии или амплификации HER-2/neu Возраст ≥ 35 лет
Средний риск	N0 и наличие хотя бы одного фактора pT > 2 см II–III степень злокачественности Есть перитуморальная васкулярная инвазия Сверхэкспрессия или амплификация HER-2/neu Возраст до 35 лет N+ (1–3 лимфатических узла) Сверхэкспрессия или амплификация HER-2/neu

Категория	Факторы
Высокий риск	N+ (1–3 лимфатических узла) Сверхэкспрессия или амплификация HER-2/neu N+ (4 лимфатических узла и более)

Виды лечения приведены в табл. 7.

Таблица 7

Выбор модели лечения

Категория риска	Эндокриночувствительные	Эндокриночувствительность не определена	Эндокриночувствительность отсутствует
Низкий риск	ЭТ без ХТ	ЭТ без ХТ	Нет
Средний риск	ЭТ или ХТ→ЭТ или ХТ+ЭТ	ХТ→ЭТ ХТ+ЭТ	ХТ
Высокий риск	ХТ→ЭТ ХТ+ЭТ	ХТ→ЭТ ХТ+ЭТ	ХТ

Примечания: ЭТ — эндокринотерапия; ХТ — химиотерапия.

9.3. Молекулярная таргетная терапия

- К этой группе препаратов относятся соединения молекулярно-направленного действия.
- Первыми лекарственными формами этого класса являются блокаторы рецепторов стероидных гормонов (антиэстрогены, антиандрогены).
- Конкретными мишенями этих препаратов являются:
 - рецепторы ростовых факторов;
 - нерепиторные тирозинкиназы;
 - вилкинзависимые киназы;
 - белки семейства RAS;
 - молекулы, контролирующие апоптоз (p53, BCL);
 - молекулы, контролирующие ангиогенез (VEGF, матриксные металлопротеазы).
- По строению они могут быть:
 - моноклональными антителами (мабтера, герцептин, бевацизумаб);
 - малыми синтетическими молекулами (гливек);
 - короткими синтетическими отрезками ДНК, связывающимися с мРНК;

- природными соединениями (неовастаб);
- ингибиторами матриксных металлопротеаз;
- вирусами (Adp53).
- Их применение оправдано при наличии в конкретной опухоли конкретной мишени.
- В основном их действие цитостатическое, а не цитотоксическое.
- Основной критерий эффективности — время до прогрессирования и выживаемость больных.
- Токсичные эффекты этих препаратов связаны с:
 - кожными проявлениями;
 - аллергическими реакциями;
 - изменением общего состояния больных.
- При раке молочной железы сейчас в клинической практике используются:
 - герцептин (трастузумаб);
 - авастин (бевацизумаб).
- Трастузумаб (герцептин)
 - Гуманизированное моноклональное антитело к EGFR (его экстрацеллюлярной части):
 - ◆ ингибирует трансдукционный сигнал и клеточную пролиферацию;
 - ◆ повышает чувствительность опухолевых клеток к цитотоксическому действию лимфоцитов и макрофагов;
 - ◆ повышает чувствительность к цитостатикам.
 - Используется в случаях гиперэкспрессии или амплификации HER-2/neu, которая может быть определена:
 - ◆ иммуногистохимически;
 - ◆ FISH-анализом.
 - Гиперэкспрессия или амплификация HER-2/neu наблюдается у 25–30 % больных раком молочной железы.
 - Во всех случаях ассоциируется с плохим прогнозом.
 - Трастузумаб эффективен в комбинированной терапии (совместно с цитостатиками) диссеминированного рака молочной железы в случаях гиперэкспрессии HER-2/neu.
 - Демонстрируемые *in vitro* эффекты:
- ◆ синергизм с:
 - цисплатином;
 - карбоплатином;
 - таксотером;
 - навельбином;

- этопозидом.
- ◆ антагонизм к:
 - 5-фторурацилу;
 - кселоде.
- Перспективные направления использования препарата:
- ◆ включение в адьювантное лечение II–III стадии первичного рака молочной железы;
- ◆ неoadьювантная терапия местнораспространенного рака молочной железы при гиперэкспрессии или амплификации HER-2/neu.
- Стандартные дозы:
- ◆ 4 мг/кг внутривенная 90-минутная инфузия 1 раз, затем
- ◆ 2 мг/кг внутривенная 30-минутная инфузия 1 раз в неделю;
- ◆ для пролонгированной терапии используется доза 6 мг/кг внутривенно (30–60-минутная инфузия) каждые 3 нед.
- Длительность терапии изучается.
- Основные учитываемые побочные эффекты:
- ◆ астения — 23 %;
- ◆ лихорадка — 22 %;
- ◆ аллергические реакции ~ 20 %;
- ◆ кардиотоксичность — не более 5 %;
- ◆ гастроинтестинальные симптомы — редко.

Наиболее значимые исследования:

- Baselga J. 27th SABCS 2004; ab. 3042.
Cameron D. European Breast Cancer Conference 2004; ab. 239.
Cobleigh M. A. J Clin Oncol 1999; 17(9): 2639–48.
Fornier M. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 482a.
N98-32-52.
Norton L. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 483a.
O'Shaughnessy J. Clin Breast Cancer 2004; 2: 142–7.
Reddy J. C. 27th SABCS 2004; ab. 3050.
Robert N. Breast Cancer Res Treat 2002; 76(Suppl. 1): s37, ab. 35.
Salmon D. N Engl J Med 2001; 344: 783–842.
Seidman A. D. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 319a.
Tedesco K. L. J Clin Oncol 2004; 22: 1071–7.
Vogel C. L. J Clin Oncol 2002; 20(3): 719–26.

- В последнее время появились исследования комбинированного использования ингибиторов ростовых факторов и других таргетных препаратов:

► Часть I. Рак молочной железы

- трастузумаб + гефитиниб — ингибитор EGFR (HER1):

◆ ECOG 1100:

• метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER-2/neu;

• II фаза клинических испытаний;

- трастузумаб + эрлотиниб — ингибитор HER1:

◆ I фаза клинических исследований;

◆ показания:

• метастатический рак молочной железы;

• гиперэкспрессия HER-2/neu.

Наиболее значимые исследования:

Arteaga C. SABCS 2004; ab. 25.

Britten C. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; ab. 3045.

• Лапатиниб (GW 572016)

- ингибитор EGFR-рецепторов.

Наиболее значимые исследования:

Burris H. A. Oncologist 2004; 9(Suppl. 3): 10–5.

EGF 10004 Trial.

EGF 100151.

EGF 20002/EGF 20008 Trial.

EGF 30001.

EGF 30008.

• Бевацизумаб (авастин)

- Гуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело к VEGF (фактор роста эпителия сосудов).

- Применяется при экспрессии VEGF.

- Используемая схема введения:

◆ 3, 5, 10 мг/кг внутривенно инфузионно 1 раз в 2 нед.

- Наиболее частые побочные эффекты:

◆ артериальная гипертензия;

◆ нефропатия;

◆ геморрагический синдром;

◆ гастроинтестинальные симптомы.

- Основные исследования, посвященные изучению эффективности бевацизумаба в комбинации с цитостатиками при лечении диссеминированного рака молочной железы, находятся в стадии оценки.

- Начата II фаза клинических исследований комбинации бевацизумаба и транстазумаба в терапии неоперабельного и диссеминированного рака молочной железы.

Наиболее значимые исследования:

E2100 Trial.

Miller K. J Clin Oncol 2005; 23: 792–9.

Pergam M. 27th SABCS 2004; ab. 3039.

Winer E. Proc Am Soc Clin Oncol, special session, 2005.

- Ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2) — целекоксиб
 - Фермент — катализатор синтеза простагландинов.
 - Гиперэкспрессия его отмечается в активно пролиферирующих тканях, а также в ткани рака молочной железы.
 - Эффекты простагландинов:
 - ◆ индукция канцерогенеза путем:
 - ингибиции иммунной защиты;
 - супрессии апоптоза;
 - стимуляции ангиогенеза.
 - В экспериментах на животных селективные COX-2-ингибиторы демонстрируют высокую антипролиферативную и антиметастатическую активность.
 - Основные клинические исследования находятся во II фазе.
 - Предварительная эффективность при метастатическом раке молочной железы (в комбинации с экземестаном):
 - ◆ частичный эффект — 32 %;
 - ◆ стабилизация — 42 %;
 - ◆ прогрессирование — 26 %.

Наиболее значимые исследования:

Arun B. Semin Oncol 2004; 31(2 Suppl. 7): 22–9.

Chow L. Breast Cancer Res Treat 2002; 76(Suppl. 1): S-54.

- Тирифарниб (R115777, зарнестра)
 - Ингибитор трансферазы.
 - Общая эффективность при метастатическом раке молочной железы — 10 %.
 - II фаза клинических испытаний.

Наиболее значимые исследования:

Johnston S. R. J Clin Oncol 2003; 21: 2492–9.

- Маримастат
 - Ингибитор матриксной металлопротеазы.
 - III фаза клинических испытаний проходит в настоящее время.

Наиболее значимые исследования:

Sparano J. A. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; ab. 173.

- Темсиролимус (CCI-779)
 - m-TOR-киназный ингибитор.
 - Исследование эффективности продолжается.
 - Предварительная эффективность при метастатическом раке молочной железы — 9 %.

Наиболее значимые исследования:

Chan S. SABCS 2003; ab. 346.

Глава 10

Стандарты лечения рака молочной железы

10.1. Преинвазивный рак

- Начальная форма рака, регистрируемая в 15–25 % клинических случаев.
- У женщин до 40 лет диагностируется в 5 % случаев, в возрасте 40–55 лет — до 37 %.
- Большинство случаев первичного выявления связано с рентгенологическим исследованием (маммографией):
 - 60–87 % выявляемых на маммограммах микрокальцинатов соответствует протоковой форме преинвазивного рака;
 - дольковая карцинома *in situ* чаще является морфологической находкой при секторальной резекции по поводу доброкачественных опухолей.
- Стадия 0.
- Не инфильтрирует базальную мембрану:
 - возникает из эпителия протоков (протоковый рак) или долек (дольковый рак *in situ*);
 - 1908 г. — А. Cornil описал сходность клеток инвазивного рака с клетками, ограниченными эпителием протоков;
 - G. Cheatele и M. Cutler были одними из первых, предположивших, что карцинома *in situ* является формой рака, представленной изначально пулом злокачественных клеток, которые ограничены эпителием, не вовлекают в процесс базальную мембрану, но потенциально способны к инвазии.
- Карцинома *in situ* не предрак, а интраэпителиальная фаза развития истинного рака молочной железы.

Протоковый рак *in situ* (DCIS)

- Составляет 2–11 % злокачественных новообразований молочных желез.
- Средний возраст больных 51–59 лет:
 - редко встречается у мужчин.
- Маммографический скрининг — наиболее вероятный способ диагностики протокового преинвазивного рака:
 - в 72 % случаев на рентгенограммах определяются микрокальцинаты;
 - в 12 % — сочетание очага уплотнения и микрокальцинатов;
 - в 10 % — только уплотнение;
 - в 6 % — бессимптомное течение.
- Клинически протоковый преинвазивный рак проявляется пальпируемым (более 1 см в диаметре) образованием или различными выделениями из соска.
- Морфологические подтипы этой формы определяются при гистологическом исследовании:
 - возможны папиллярный, криброзный, угревидный варианты DCIS или камедокарцинома, отличающаяся самым неблагоприятным течением.
- В соответствии с Европейской классификацией выделяют три категории DCIS:
 - низкодифференцированная;
 - умереннодифференцированная;
 - высокодифференцированная;
- ◆ как правило, криброзная, папиллярная формы объединяются термином «некамедо», т. к. сходны по ряду признаков: низкая степень клеточной пролиферации, низкая степень злокачественности;
- ◆ редко встречаются изолированно, обычно отмечается сочетание минимум двух форм;
- ◆ камедо-форму преинвазивного рака отличают анеуплоидия, повышенная экспрессия HER-2/неу, мутация p53, ангиогенез в окружающей строме.
- Прогностически значимые признаки:
 - гистологическая степень злокачественности;
 - размер опухоли;
 - ширина краев резекции.
- До 66 % случаев преинвазивного протокового рака сопровождается мультифокальным ростом, истинная мультицентричность отмечается не более чем в 8 % случаев.

- Системная химиотерапия пациенткам не показана.
- Адювантное использование тамоксифена возможно, особенно при наличии камедокарциномы либо мультифокальности процесса.
- Местный рецидив при DCIS определяется по Ван-Наэстскому прогностическому индексу (табл. 8):

Таблица 8

**Ван-Наэстский прогностический индекс
определения местного рецидива при DCIS**

Балл	1	2	3
Размер опухоли, мм	< 15	16–40	> 41
Ширина краев резекции, мм	> 10	1–9	> 1
Степень гистологической злокачественности	Низкая или промежуточная без некроза	Низкая или промежуточная с некрозом	Высокая
Риск рецидива	Сумма баллов		
Низкий	3–4		
Умеренный	5–7		
Высокий	8–9		

- Хирургическое лечение показано всем больным в объеме:
 - радикальной мастэктомии с сохранением обеих грудных мышц, возможно, с первичной маммопластикой (при мультицентричности процесса, размере опухоли более 5 мм, сопутствующих микрокальцинатах);
 - мастэктомии без лимфаденэктомии с первичной маммопластикой (при условии отсутствия поражения сигнального лимфатического узла);
 - секторальной резекции с последующей лучевой терапией (при условии отсутствия метастазов в сигнальном лимфатическом узле);
 - радикальной резекции также с адъювантным облучением;
- Органосохраняющее лечение возможно при:
 - размере образования не более 3 см в диаметре или не более 6 см², если оценивается зона микрокальцинатов;
 - ширине краев резекции не менее 10 мм;
 - степени злокачественности должна быть низкой или промежуточной;

- молочная железа должна выглядеть после операции эстетично.

Наиболее значимые исследования:

Collaborative Study, 1996, 259 пациенток.

EORTC 10853, 2000, 1010 пациенток.

NSABP- B17, 1998, 818 пациенток.

NSABP-B06, 1996, 2072 пациентки.

NSABP-B24, 2000, 1804 пациентки.

VNPI, 1996.

• Результаты:

- при радикальной мастэктомии с сохранением обеих грудных мышц 5-летняя выживаемость составила 98–99 % (локальные рецидивы — 1–2 %);
- радикальная резекция + лучевая терапия — 91,1 % (локальные рецидивы — 8,9 %);
- только радикальная резекция — 78 % (локальные рецидивы — 22 %).

Дольковый преинвазивный рак (LCIS)

- Отличается отсутствием как клинической, так и рентгенологической симптоматики.
- Наиболее часто LCIS встречается в возрастной группе 35–47 лет (90 % случаев)
 - или у женщин в постменопаузе, получавших заместительную гормонотерапию.
- Гормонозависима (чаще, чем при протоковой форме преинвазивного рака, выявляются РЭ).
- В 1 % случаев может встречаться у мужчин.
- В 10–30 % клинических случаев может быть билатеральным.
- Инвазивная карцинома сопровождает преинвазивный дольковый рак в 4–14 % случаев в той же молочной железе и в 5 % — в контралатеральной.
- Морфологически чаще всего характеризуется высокой степенью дифференцировки, положительным статусом стероидных рецепторов и отсутствием экспрессии c-erb-2/неу.
- Поскольку риск развития инфильтративного рака на фоне LCIS маловероятен (1–1,5 % каждый последующий год наблюдения), возможно активное динамическое наблюдение за больной:
 - профилактический прием тамоксифена на протяжении 5 лет снижает риск возникновения инфильтративного рака на 56 %;

- двусторонняя мастэктомия с первичной маммопластикой;
- лампэктомия + лучевая терапия.
- Результаты:
 - выживаемость в течение 5 лет составила 95,2 % при числе локальных рецидивов 1,2 %.

Наиболее значимые исследования:

BCPT NCABP-P1, 1998, 160 пациенток.

Bodian C. A., 1996, 236 пациенток.

Заключение

- По частоте встречаемости преинвазивный рак молочных желез относится к редким клиническим формам заболевания.
- Диагностика рака in situ во всех случаях связана с маммографическим скринингом либо морфологическим исследованием.
- Несмотря на относительно благоприятное течение, лечебные мероприятия должны во всех случаях носить адекватный с онкологических позиций характер.
- С учетом биологических особенностей процесса большая роль отводится локальным методам лечения (оперативное вмешательство, лучевая терапия).
- Необходимость и объем лимфодиссекции устанавливаются с учетом данных исследования сигнального лимфатического узла.
- При выполнении органосохраняющих операций лучевая терапия — необходимый и обязательный компонент комбинированного лечения.

10.2. Рак T1–4N0–2M0 стадии

Стадия I (T1N0M0)

- Лечение больных с T1N0M0 стадией можно начинать с хирургического этапа:
 - радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц применяется в следующих клинических случаях:
 - ◆ центральная локализация;
 - ◆ нежелание больной выполнять сохранное оперативное вмешательство;
 - возможна первичная или отсроченная маммопластика;
 - парастеральные лимфатические узлы удаляются с помощью видеоторакоскопической лимфодиссекции с последующим облучением (брахитерапия или дистанционная лучевая терапия);

- радикальная резекция:
- ◆ при всех остальных локализациях;
- ◆ при внутренней локализации выполняется из двух разрезов;
 - в послеоперационном периоде — лучевая терапия;
 - при медиальных локализациях — лучевая терапия в виде брахитерапии или дистанционного облучения;
 - системная адъювантная химиотерапия показана при:
- ◆ неблагоприятных критериях прогноза (6 курсов CAF или CMF);
- ◆ у молодых больных при отрицательных стероидных рецепторах в опухоли;
 - гормонотерапия (тамоксифен, фемара) показана:
- ◆ больным в менопаузе;
- ◆ при положительных стероидных гормонах;
- ◆ при наличии неблагоприятных критериев прогноза;
 - гормонотерапия у женщин с сохранным менструальным циклом (тамоксифен) используется после выключения функции яичников:
- ◆ лапароскопическая овариэктомия;
- ◆ лапаротомическая овариэктомия;
- ◆ золадекс (3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней);
- ◆ лучевая кастрация (менее эффективна, чем оперативное вмешательство).

Стадия IIa (T2N0M0, T1N1M0)

- Лечение больных с T2N0M0 стадией практически не отличается от алгоритма терапии больных с T1N0M0 стадией первичного рака молочной железы.
- В ряде случаев (опухоль более 3 см в диаметре) возможно использование:
 - предоперационного облучения по методике укрупненного фракционирования дозы (РОД 5–7 Гр до СОД 20–14 Гр):
 - ◆ оперативное вмешательство выполняется сразу после окончания курса лучевой терапии (24–48 ч);
 - 4 цикла неoadъювантной химиотерапии.
- Подобное подготовительное лечение направлено на увеличение количества больных, которым можно было бы выполнить органосохраняющее оперативное вмешательство.
- Лечение больных с T1N1M0 стадией рака молочной железы практически начинается с определения степени распространенности процесса по лимфатическим узлам:

- УЗКТ;
- цитологическое исследование биоптата лимфатических узлов;
- определение вовлеченности сторожевого лимфатического узла.
- Радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц выполняется при центральной локализации:
 - возможна первичная или отсроченная реконструкция молочной железы;
 - видеоторакоскопическая лимфодиссекция с последующим облучением.
- Радикальная резекция с последующим облучением (аналогично лечению стадии T1N0M0).
- Для данной стадии процесса системная химиотерапия обязательна.
- Прогностически значимым является число пораженных лимфатических узлов:
 - 1–3;
 - 4 и более.
- При поражении 1–3 лимфатических узлов в удаленной клетчатке проводится:
 - 6 курсов CAF;
 - 6 курсов CMF.
- При поражении 4 лимфатических узлов и более схема лекарственного лечения следующая:
 - 4 цикла антрациклинов, после чего 8 циклов полихимиотерапии CMF;
 - возможно использование комбинации антрациклинов с таксанами — AT (6 курсов).
- Гормонотерапия проводится во всех случаях при положительных стероидных рецепторах:
 - у молодых женщин с сохраненным менструальным циклом после выключения функции яичников (тамоксифен 20 мг/сут не менее 5 лет):
 - ◆ лапароскопическая овариэктомия;
 - ◆ лапаротомическая овариэктомия;
 - ◆ золадекс;
 - ◆ лучевая кастрация;
 - у больных в менопаузе (тамоксифен, фемара) без воздействия на яичники.

Стадия IIb (T2N1M0, T3N0M0)

- При лечении больных со стадией T2N1M0 возможны следующие варианты:
 - опухоль более 3 см в диаметре:
 - ◆ лучевая терапия (укрупненные фракции) в неoadъювантном режиме с последующим оперативным вмешательством различного объема;
 - ◆ оперативное вмешательство (радикальная мастэктомия или радикальная резекция — по показаниям);
 - ◆ системная адъювантная терапия обязательна и назначается по тем же критериям, которые учитывались у пациенток со стадией T1N1M0:
 - перспективным направлением адъювантной химиотерапии является применение таксанов (таксол, таксотер) предпочтительнее в комбинации с антрациклинами;
 - при диаметре опухоли ≥ 3 см лечение предпочтительнее начинать с неoadъювантного консервативного этапа;
 - ◆ лучевая терапия в различных вариантах;
 - ◆ неoadъювантная химиотерапия:
 - объем оперативного вмешательства выбирается с учетом данных о локализации новообразования и эффекта предоперационной терапии;
 - тактика адъювантного лечения аналогична вышеназванной.
- Лечение больных со стадией T3N0M0 проводится по тем же принципам, что и лечение T2N1M0 с размером первичной опухоли более 3 см в диаметре

Стадия III (T3N1–2M0, T4N любая M0, T любая N2M0)

- Данную группу составляют так называемые первично неоперабельные больные.
- Лечение этих пациенток складывается из нескольких этапов:
 - индукционная химиолучевая и гормонотерапия:
 - ◆ может проводиться одномоментно, мы считаем это наиболее оправданным, т. к.:
 - сокращается временной интервал консервативного лечения (1 против 6 мес. при последовательном использовании);
 - психологически больной легче «ходить с опухолью» как можно меньше времени до выполнения радикальной операции;
 - ◆ последовательно — вначале несколько циклов полихимиотерапии, затем облучение молочной железы и зон регионарного метастазирования;

- задачами данного этапа комплексного лечения являются:
 - ◆ увеличение числа операбельных больных;
 - ◆ уменьшение числа локорегионарных и отдаленных рецидивов, т. е. увеличение продолжительности жизни;
 - оперативное вмешательство:
 - ◆ радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц (при всех стадиях, включая T4);
 - ◆ радикальная резекция молочной железы:
 - проводится у больных с остаточной опухолью ≤ 3 см в диаметре;
 - в послеоперационный период облучение проводится с учетом неoadьювантного этапа;
 - системная адьювантная терапия состоит из нескольких (в основном, не менее 4) циклов антрациклинсодержащих комбинаций и гормонотерапии в зависимости от рецепторного статуса опухоли.
- Прогностические факторы у этой группы изучаются в динамике:
 - до лечения (методика трепанобиопсии опухоли);
 - после оперативного вмешательства (данные гистологического исследования).
- Перспективным направлением является использование таксанов на неoadьювантном этапе в комбинации с антрациклинами.
- Материал Российского онкологического научного центра по лечению первичного рака молочной железы за последние 20 лет насчитывает 5505 больных (табл. 9 и 10).

Таблица 9

Распределение больных по видам лечения

Вид лечения	Препи- ва- занный рак	I стадия T1N0M0	IIa стадия T1N1M0, T2N0M0	IIb стадия T2N1M0, T3N0M0	III стадия T2-4N0- 2M0	Всего
Хирурги- ческий	33	508	593	56	—	1190 (21,6 %)
Комбини- рованный	20	327	517	326	588	1778 (32,3 %)
Комплек- сный	—	32	259	1120	1126	2537 (46,1 %)
Всего...	53 (1,0 %)	867 (15,7 %)	1369 (24,9 %)	1502 (27,3 %)	1714 (31,1 %)	5505 (100,0 %)

Таблица 10

Распределение сохранных операций по видам лечения

	Хирургическое			Комбинированное			Комплексное			Всего
	СР	РР	РМЭ	СР	РР	РМЭ	СР	РР	РМЭ	
Препре- звивный рак	10	—	23	20	—	—	—	—	—	53 (1,0 %)
I стадия T1N0M0	11	92	405	15	172	140	—	14	18	867 (15,7 %)
IIa стадия T1N1M0, T2N0M0	12	111	470	—	145	372	—	129	130	1369 (24,9 %)
IIb стадия T2N1M0, T3N0M0	—	—	56	—	100	226	—	215	905	1502 (27,3 %)
III стадия T2-4N0- 2M0	—	—	—	—	—	588	—	147	979	1714 (31,1 %)
Всего...	33 (2,8 %)	203 (17,1 %)	954 (80,2 %)	35 (2,0 %)	417 (23,5 %)	1326 (74,6 %)	—	505 (19,9 %)	2032 (80,1 %)	5505 (100,0 %)
		1190		1778	2537					

- Параметры выбора алгоритма терапии включали стадию опухолевого процесса, локализацию опухоли в молочной железе, возраст и менструальный статус пациентки, рецепторный статус опухолей, благоприятные и неблагоприятные критерии прогноза.
- 41,6 % больных относились к ранним стадиям процесса.
- Основным вариантом лечения (46,1 %) явился комплексный метод, в основном применяемый при III стадии заболевания.
- Удельный вес сохранных операций составил 21,7 % (1193 клинических случая).
- Среди больных, подвергнутых хирургическому лечению, удельный вес органосохраняющих операций составил 19,9 %:
 - среди больных, подвергнутых комбинированной терапии, сохранные операции составляют 25,5 %;
 - среди комплексного метода — 19,9 %.
- Представленные данные свидетельствуют о четкой тенденции эффективного использования неoadьювантных методов химиолучевого лечения, позволяющих почти у 1/4 больных выполнить сохранные операции.

Лечение больных I стадии

- Общее количество больных — 835 (табл. 11).

Таблица 11

Распределение больных по видам лечения

Вид лечения	Тип операции			
	Радикальная мастэктомия		Радикальная резекция	
	Абс.	%	Абс.	%
Хирургический, n=508	405	79,7	103	20,3
Комбинированный, n=327	140	42,8	187	57,2

- 5-летняя выживаемость леченных больных составила: безрецидивная — $91,6 \pm 7,9$ %, общая — 100 %.
- Число локальных рецидивов при сохранных операциях составило 3 %.

Лечение больных IIa стадии (T2N0M0, T1N1M0)

- Общее количество больных — 1369.
- Хирургический метод использован в 593 (43,3 %) случаях, из которых 123 (20,7 %) больным выполнены сохранные операции. В

остальных 470 (79,3 %) случаях использовалась радикальная мастэктомия.

- Среди 517 больных, подвергнутых комбинированному лечению, радикальная резекция выполнена 145 (28,0 %) пациенткам.
- Использование комплексного метода позволило в 129 (49,8 %) из 259 клинических случаев выполнить органосохраняющее вмешательство.
- Продолжительность жизни леченных больных на 5-летнем интервале в группе благоприятных факторов составила: общая — $92,0 \pm 1,3$ %, безрецидивная — $83,9 \pm 2,0$ %.
- При поражении хотя бы одного регионарного лимфатического узла отмечается достоверное снижение отдаленных результатов: 5-летняя общая выживаемость — $88,4 \pm 2,4$ %, безрецидивная — $82,5 \pm 3,0$ %.
- Лечение больных со стадией IIa без поражения регионарных лимфатических узлов аналогично лечению I стадии рака молочной железы.

Лечение больных IIb стадии (T2N1M0, T3N0M0)

- Среди больных со IIb стадией (1502 клинических случая) чисто хирургически пролечено лишь 56 (3,7 %) пациенток, у остальных 1446 больных операция явилась компонентом комбинированной либо комплексной терапии.
- В 931 (69,9 %) случае адьювантно применен режим CMF (6 циклов). В 400 (30,1 %) случаях использовались антрациклинсодержащие комбинации (AC, CAF, VCAF).
- Проведенное неадьювантное лечение позволило выполнить органосохраняющую операцию 215 (19,2 %) больным.
- 5-летняя выживаемость больных при этой стадии процесса составила: общая — 84,4 %, безрецидивная — 71,4 %.
- Количество пораженных регионарных лимфатических узлов для стадии IIb является достоверным критерием прогноза. При поражении 2–4 лимфатических узлов общая 5-летняя выживаемость падает до 75,6 %, безрецидивная — до 53,6 %, а при метастазах в 10 регионарных лимфатических узлах и более данные критерии минимальны — 51 и 32 % соответственно.

Лечение больных III стадии

- Общее число больных — 1714 (табл. 12).

Таблица 12

**Распределение больных по видам
предоперационного лечения**

Метод	Количество больных	
	Абс.	%
Лучевая терапия в СОД до 50 Гр	144	8,4
Лучевая терапия в СОД 51–70 Гр	170	9,9
Лучевая терапия + химиотерапия без антрациклинов	500	29,2
Лучевая терапия + химиотерапия с антрациклинами	400	23,3
Химиотерапия по схеме CMFVP (Cooper)	350	20,4
Химиотерапия по схеме CAF 4 курса и CMFAV 1 курс	150	8,8
Всего...	1714	100,0

- Всем больным после эффективного неоадьювантного этапа выполнена органосохраняющая операция.
- Лечение этих больных должно начинаться с неоадьювантного этапа в объеме химиолучевой терапии.
- Количество циклов индукционной химиотерапии должно быть не менее 4 (4–6).

Отдаленные результаты лечения III стадии рака молочной железы в зависимости от метода предоперационной терапии представлены в табл. 13.

Таблица 13

**Отдаленные результаты лечения III стадии рака молочной железы в
зависимости от метода предоперационной терапии**

Метод	Количество больных	5-летняя выживаемость	
		общая	безрецидивная
Лучевая терапия в СОД до 50 Гр	144	53 (46,9 %)	42 (36,9 %)
Лучевая терапия в СОД 51–70 Гр	170	102 (60,0 %)	72 (36,0 %)
Лучевая терапия + химиотерапия без антрациклинов	500	358 (71,6 %)	908 (41,6 %)
Лучевая терапия + химиотерапия с антрациклинами	400	284 (71,0 %)	182 (45,5 %)
Химиотерапия по схеме CMFVP (Cooper)	350	235 (67,2 %)	135 (38,5 %)
Химиотерапия по схеме CAF (4 курса) или CMFAV (1 курс)	150	98 (65,3 %)	56 (37,3 %)
Всего...	1714	1130 (65,9 %)	695 (40,5 %)

10.3. Метастатический рак

- Метастатический рак молочной железы считается хроническим заболеванием.
- Средняя продолжительность жизни пациенток с момента выявления метастазов не превышает 3 лет:
 - 5 лет живут 25–30 % больных;
 - 10 лет — 10 % пациенток.
- Основная задача лечебных мероприятий на этой стадии болезни — максимальное продление жизни больной и облегчение симптомов заболевания.
- Современные представления об основных принципах терапии диссеминированного рака сводятся к следующему. Лечение должно быть:
 - своевременным;
 - рациональным;
 - последовательным;
 - адекватным;
 - перспективным;
 - этапным;
 - комплексным.
- Начало лечения должно совпадать с получением объективных данных о наличии метастазов.
- Говорить о рациональности лечебных мероприятий можно лишь в том случае, если учитывается:
 - характер опухолевого роста;
 - спектр чувствительности опухоли к предлагаемому лечению;
 - общее состояние больной;
 - возраст больной;
 - ожидаемая продолжительность жизни;
 - сопутствующая патология;
 - функциональные показатели (печени, почек, сердца);
 - эффективность и токсичность предшествующего противоопухолевого лечения.
- С практической точки при выборе противоопухолевых препаратов целесообразно учитывать:
 - предпочтение отдается препаратам, вызывающим наибольшее число объективных эффектов (частичный или полный регресс);
 - при наличии нескольких препаратов, обладающих одинаковой эффективностью, предпочтение отдается наименее токсичным;

- препарат должен использоваться в наиболее эффективных дозе и режиме.
- Редуцирование дозы допустимо при:
 - высокой токсичности предыдущего цикла;
 - общем тяжелом состоянии;
 - снижении гематологических показателей;
 - нарушении функции печени и почек.
- Отмена проводимого лекарственного лечения и переход к другому возможны только в случае убедительных данных о неэффективности терапии или выраженной ее токсичности.
- При проведении гормонотерапии следует учитывать, что цитостатическое действие данных препаратов требует постоянного их введения:
 - интервал до первой оценки эффективности должен быть не менее 6–8 нед.;
 - в целом проводится последовательно до прогрессирования.
- Длительность использования химиотерапии связана с двумя подходами к решению этого вопроса:
 - химиотерапия по одной схеме проводится до прогрессирования опухоли (иногда 10–14 циклов и более);
 - по одной схеме проводится 4–8 циклов, но не менее 2 циклов после достижения максимального эффекта с последующим наблюдением за больной.
- Лечение диссеминированных больных подразумевает последовательное использование нескольких линий терапии:
 - не всегда резистентность к 1-й линии свидетельствует о неэффективности последующих режимов.
- Нельзя не учитывать, что вероятность получения лечебного эффекта с назначением каждой последующей линии снижается.
- При приоритетности системной терапии возможно применение локальных методов (оперативное вмешательство, лучевая терапия) в определенных клинических ситуациях (изолированность поражения):
 - единичные метастазы в головной мозг и сетчатку;
 - сдавление спинного мозга;
 - патологический перелом костей;
 - плевральный или перикардиальный выпот;
 - изъязвление местнораспространенной опухоли;
 - локальный рецидив;
 - единственный солитарный метастаз после длительного безрецидивного периода.

- Основная задача при прогнозировании течения диссеминированного рака — определить, к какой категории риска относится конкретный клинический случай или группа, основываясь на прогностических и предсказательных факторах.
- К клиническим факторам прогноза относятся:
 - интервал между окончанием первичного лечения и прогрессированием;
 - количество и локализация метастазов;
 - темп роста и интервал до возникновения новых очагов;
 - общее состояние больной;
 - возраст и менструальный статус;
 - содержание рецепторов стероидных гормонов в опухоли;
 - предшествующая химио- и гормонотерапия и ответ на нее.
- К прогностическим критериям, оцениваемым при планировании терапии, относятся те же молекулярно-биологические маркеры, которые определяют биологическое течение первичного рака молочной железы.
- Во всех случаях стоит вопрос, с чего начать системное лечение — с химио- или гормонотерапии. В этом отношении выбор лечебной тактики базируется на комплексе критериев (табл. 14).

Таблица 14

Критерии выбора химио- или гормонотерапии

Критерий	Химиотерапия	Гормонотерапия
Симптомы	Выраженная клиническая симптоматика	Мало выражены или отсутствуют
Возраст и менструальный статус	Молодой возраст, пременопауза	Пожилой или старческий возраст, постменопауза
Статус гормональных рецепторов	Отсутствуют или очень низкие	Высокие
Экспрессия HER-2/neu	Высокая (+++)	Отсутствует (-) или слабая (+)
Локализация и число метастазов	Внутренние органы	Лимфатические узлы, мягкие ткани, кости
Безрецидивный интервал	< 12 мес.	> 12 мес.
Предшествующее лечение и эффект	Нет эффекта от 1-й линии	Есть эффект от 1-й линии

- Основы современной гормонотерапии рака молочной железы были заложены в XIX в. G. Beatson (1896).
- Гормонотерапия эффективна в среднем у 1/3 больных:
 - если в опухоли содержатся как РЭ, так и РП, то эффективность гормонотерапии возрастает до 50–70 %;

- если присутствуют рецепторы одного вида, эффективность снижается до 30–40 %;
- в случае рецептор-отрицательных опухолей — 10 %.
- Все методы гормонотерапии можно разделить на две группы:
 - прекращение или торможение продукции эстрогенов;
 - конкуренция с эстрогенами за контроль над опухолевой клеткой.
- Одним из вариантов гормонотерапии больных с распространенным раком молочной железы является овариэктомия:
 - сама по себе эффективна у 30 % пациенток;
 - выполняется хирургическим, лучевым или лекарственным способом;
 - химическая кастрация (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона) является единственным обратимым методом воздействия на продукцию эстрогенов.
- Другой важной группой гормональных препаратов являются агенты, конкурирующие с эстрогенами: антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, прогестины и др.
- Антиэстрогены применяются в онкологической практике с 70-х годов XX в.
- Основной механизм — конкурентное связывание РЭ на поверхности опухолевой клетки.
- К данной группе относятся тамоксифен (нолвадекс, зитазониум), торемифен.
- Частота объективных эффектов при использовании тамоксифена в стандартной дозе 20 мг/сут не менее 5 лет равна 21–41 %.
- Принципиальным отличием торемифена является его чрезвычайно низкая способность индуцировать, в частности, гиперпластические процессы и рак эндометрия, а также менее часто вызывать сосудистый и гиперкоагуляционный синдромы.
- Фазлодекс — новый представитель антиэстрогенов с антагонистическими свойствами:
 - помимо высокой селективности обладает выраженными антипролиферативными свойствами;
 - практически не вызывает гиперкоагуляционного синдрома, карциномы эндометрия.
- Антиэстрогенные препараты относятся к гормонотерапии 1-й линии.
- Ингибиторы ароматазы (летрозол, фадразол, аримидекс) — препараты, основным механизмом действия которых является инги-

бирование ароматазы, необходимой для трансформации андростендиола и тестостерона в эстрон и эстрадиол:

- «суицидные» необратимо связывают ароматазу (стероидные);
- конкурентные блокируют активную часть фермента (стероидные и нестероидные).
- Использование данных препаратов целесообразно у больных в менопаузе.
- Эффективность в качестве гормонотерапии 2-й линии (после антиэстрогенов) равна 24–32 %.
- В настоящее время ведутся широкие исследования по применению летрозола в качестве 1-й линии гормонотерапии больных в постменопаузе с положительными стероидными рецепторами.
- Прогестины — гормоны желтого тела или их аналоги.
- Механизм противоопухолевого эффекта в целом неясен. Предполагается, что данная группа препаратов характеризуется:
 - гормональным механизмом действия — подавление продукции эстрадиола и андростендиола в надпочечниках и взаимодействие с рецепторами;
 - прямым цитотоксическим эффектом — подавление роста гормоночувствительных клеток;
 - регулирующим влиянием на факторы роста — подавление или стимуляция ростовых факторов, регулирование синтеза рецепторов ростовых факторов.
- Являются более токсичными, чем тамоксифен и ингибиторы ароматазы.
- Сейчас используются в качестве 3-й линии лечения.
- Эффективность прогестинотерапии составляет 28–33 %.
- Алгоритм гормонотерапии диссеминированного рака молочной железы:

Подробнее о препаратах см. разд. 9.2.

- Включение в алгоритм выбора лечения HER-2/neu неслучайно, т. к.:
 - это один из значимых факторов прогноза, повышенная экспрессия которого наблюдается у 20–30 % больных;
 - последняя коррелирует с быстрой скоростью роста первичной опухоли, бурным прогрессированием и лекарственной резистентностью.
- В последнее время получено антитело к HER-2/neu — трастузумаб (герцептин).
- В качестве монотерапии эффективность трастузумаба равна 20 %.

Гормоночувствительное (РЭ+/РП+) или медленно текущее заболевание HER-2/neu

Репродуктивный возраст

Пременопауза

1-я линия гормонотерапии

Антиэстрогены

Антиэстрогены

2-я линия гормонотерапии

Овариэктомия или агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

Ингибиторы ароматазы

3-я линия гормонотерапии

Ингибиторы ароматазы

Прогестины

4-я линия гормонотерапии

Андрогены

Андрогены

(из материалов ASCO-99)

• В случае первичной резистентности к гормонотерапии любой линии больные направляются на 1-ю линию химиотерапии

- Исследования последних лет продемонстрировали целесообразность использования комбинации трастузумаба с цитостатиками в качестве 1-й линии у больных с повышенной экспрессией HER-2/neu.

Наиболее значимые исследования:

Buzdar A. V. ASCO. — Atlanta: Education book, 1999. — P. 521–2.

EORTC 10881, 1996.

Hortobagyi G. N. ASCO. — Atlanta: Education book, 1999. — P. 515–21.

Howell A. Eur J Cancer 1996; 32A(4): 576–88.

Kaufmann M. J Clin Oncol 1998; 7: 1113–9.

Piccini M. ASCO. — Atlanta: Education book, 1999. — P. 526–39.

Robertson J. F. R. Eur J Cancer 1998; 33: 150.

- Гормонорезистентные или быстро прогрессирующие опухоли молочной железы должны подвергаться химиотерапии.
- 2-я линия химиотерапии оказывается менее эффективной — до 30–40 %.
- Эффективность 3-й и последующих линий не превышает 10–15 %.
- Вариантом подобного лекарственного лечения может быть монокимиотерапия и чаще используемая полихимиотерапия.
- К цитостатикам, наиболее эффективным в монорежиме относятся:
 - доксорубицин:
 - ◆ до настоящего времени был наиболее эффективным в терапии диссеминированного рака;
 - ◆ применяется в дозе 60–75 мг/м² внутривенно с интервалом 3 нед.;
 - ◆ частота объективного эффекта — 50–60 %;
 - ◆ к наиболее серьезным токсичным эффектам относят снижение сократительной способности миокарда (иногда — возникновение хронической сердечной недостаточности);
 - эпирубицин:
 - ◆ в эквивалентных дозах обладает равной противоопухолевой активностью и меньшей кардиотоксичностью;
 - ◆ в монорежиме доза препарата составляет 100–120 мг/м² каждые 3 нед. внутривенно;
 - ◆ меньшая кардиотоксичность позволяет увеличить суммарную дозу до 1000 мг/м² (против 500 мг/м² доксорубицина);

- липосомный доксорубин — соединение доксорубина с липосомами:
- ◆ более длительно циркулирует в крови и накапливается в опухолевой ткани, имитируя длительные инфузии препарата;
- ◆ обладает меньшей гематологической и кардиотоксичностью;
- ◆ в большем проценте случаев характеризуется побочным действием пролонгированных инфузий — мукозиты, диарея;
- митоксантрон (новантрон) — производное антрациклина:
- ◆ стандартная доза монотерапии — 14 мг/м^2 внутривенно;
- ◆ обладает меньшей токсичностью (тошнота, рвота, алопеция и др.);
- ◆ практически полностью отсутствует кардиотоксичность (при суммарной дозе менее 150 мг/м^2);
- ◆ эффективность — 20–35 %;
- лозаксантрон — новое производное антрациклина:
- ◆ противоопухолевая активность и токсичность аналогичны наблюдаемым у новантрона;
- ◆ предварительные результаты эффективности данного препарата у ранее нелеченных больных — 46–64 %, у получавших специфическую терапию — 36–65 %;
- 5-фторурацил — цитостатик из группы антиметаболитов:
- ◆ применяется в течение последних 40 лет;
- ◆ механизм противоопухолевого эффекта зависит от способа введения: длительная внутривенная инфузия может быть эффективной у больных с прогрессированием после струйного введения;
- ◆ в этой связи чаще применяется как препарат 2–3-й линии;
- ◆ эффективность монотерапии 1-й линии — 34 %;
- капецитабин (кселода) — пероральная форма 5-фторурацила:
- ◆ на сегодня это единственный используемый в практике активируемый опухолью цитостатик (до 90 % препарата превращается в опухолевой ткани в 5-фторурацил);
- ◆ применяется в дозе $2,5 \text{ мг/м}^2$ в 1–14-й день каждые 28 дней;
- ◆ рекомендуется при проведении химиотерапии 2-й линии;
- ◆ эффективность его в данном режиме составляет 20–25 %;
- ◆ назначаемый при неэффективности антрациклинов (прогрессировании) демонстрирует эффект в 36 % клинических случаев;
- ◆ токсичность — умеренная тошнота, диарея, ладонно-подошвенный синдром — легко купируется редукцией дозы;
- UFT — комбинированный антиметаболит, состоящий из урацила и фторафура в соотношении 1:4;

- ◆ эффективность в группе с предшествующими антрациклинами равна 19–29 % (2-я линия химиотерапии);
 - ◆ в комбинированной терапии (с метотрексатом и лейковорином) — 38 %;
 - томудекс (ралтитрексид) — ингибитор тимидилатсинтетазы (фермент, необходимый для синтеза пуриновых оснований):
 - ◆ дозовый режим: 3 мг/м² каждые 3 нед.;
 - ◆ объективный противоопухолевый эффект составил 26 % при хорошей переносимости;
 - ◆ химиотерапия 2-й линии после антрациклинов;
 - гемзар (гемцитабин) — аналог нуклеозида деоксицитидина, блокирующего рибонуклеотидредуктазу, что приводит к дефициту диоксинуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК:
 - ◆ активно встраивается в структуру ДНК и РНК, что приводит к нарушению их синтеза;
 - ◆ назначается в дозе 725 мг/м² еженедельно в течение 3 нед.;
 - ◆ частота объективного эффекта — 25 %;
 - ◆ назначается после адьювантной химиотерапии 1-й линии (2–3-я линия).
- Появление препаратов (таксанов) с принципиально иным действием позволило в последние годы значительно расширить арсенал химиотерапии (табл. 15).

Таблица 15

Сравнительная характеристика таксанов

Параметр	Доцетаксел (таксотер)	Паклитаксел (таксол)
Происхождение	Синтезирован с использованием алкалоида баккатина, полученного из европейского тисса	Получен из тихоокеанского тисса
Механизм действия	<p>Действует на центросому, ответственную за сборку микротрубочек.</p> <p>Способствует образованию стабильных микротрубочек и угнетает их распад. Действует в интерфазах S и G2, на уровне митоза клетки.</p> <p>В сравнении с таксолом обладает в 1,9 раз большим сродством к β-тубулину, в 2 раза большей способностью ингибировать деполимеризацию</p>	<p>Действует на веретено митоза, нарушая процессы полимеризации и деполимеризации микротрубочек в фазах G2/M</p>

Параметр	Доцетаксел (таксотер)	Паклитаксел (таксол)
Фармакокинетика	Значительно активнее поглощается опухолевыми клетками и медленнее выводится, а следовательно, более удобен в назначении больным. Имеет линейную фармакокинетику. Активность 1-часовой инфузии соответствует 24-часовой инфузии таксола, более активен по сравнению с 3-часовой инфузией таксола	Менее активен. Имеет нелинейную фармакокинетику
Цитотоксическое действие и режим введения	1 мг оказывает более мощное цитотоксическое действие, чем 1 мг таксола. Назначается в меньшей дозе (100 мг/м ² в виде 1-часовой инфузии 1 раз в 3 нед.)	Назначается из расчета 175 мг/м ² в виде 3-часовой инфузии 1 раз в 3 нед.
Взаимодействие с антрациклинами	Не влияет на фармакокинетику доксорубина. Сравнение АТ и АС демонстрирует процентное снижение кардиотоксичности в режиме АТ (6 против 12 %)	Увеличивает продолжительность действия доксорубина, приводя к усилению кардиотоксичности (при сравнении АС и АР — 14 и 27 % соответственно). Высокая кардиотоксичность ставит под сомнение использование АР в адьювантном режиме

• TAX 311

- 449 больных с метастатическим раком молочной железы, резистентных к предшествующей химиотерапии, получали: 225 — таксотер (1-я группа), 224 — таксол (2-я группа) в стандартных режимах;
- время до прогрессирования: 1-я группа — 5,7 мес., 2-я группа — 3,6 мес.;
- общая выживаемость: 1-я группа — 15,4 мес., 2-я группа — 12,7 мес.

III фаза клинических испытаний	В ряде клинических исследований III фазы была доказана большая эффективность и преимущество доцетакселсодержащих комбинаций в 1-й линии лечения метастатического рака молочной железы в сравнении с широко применяемыми антрациклинсодержащими комбинациями	Паклитакселсодержащие комбинации обладают меньшей эффективностью в лечении метастатического рака молочной железы и выраженной кардиотоксичностью в сочетании с антрациклинами
--------------------------------	---	---

- Токсичные эффекты:
 - нейтропения III–IV степени;
 - фебрильная нейтропения;
 - диарея;
 - задержка жидкости.
- Однако все токсичные эффекты предсказуемы и управляемы.
- Винкаалкалоиды
 - винорельбин (навельбин):
 - ◆ действует на микротрубочки опухолевой клетки;
 - ◆ оптимальный режим введения — 25–30 мг/м² еженедельно в течение 3–6 нед.;
 - ◆ в качестве 1-й линии химиотерапии эффективен в 35–65 % случаев;
 - ◆ как терапия 2-й линии демонстрирует 20–31 % объективных эффектов;
 - ◆ предпочтительно использовать в качестве 2-й линии химиотерапии у больных с прогрессированием после стандартного лечения.
- В настоящее время предпочтительна комбинация двух препаратов и более, т. е. полихимиотерапия.
- В комбинацию включают препараты с различным механизмом действия, что:
 - потенцирует их противоопухолевый эффект;
 - уменьшает риск развития лекарственной резистентности;
 - включение в комбинацию препаратов с различными проявлениями токсичности позволяет использовать их в полных дозах без ухудшения переносимости;
 - последние исследования (метаанализ) показали, что полихимиотерапия по сравнению с монокимиотерапией достоверно увеличивает частоту объективного противоопухолевого эффекта (48 и 34 %, соответственно) и на 18 % уменьшает риск смерти при раке молочной железы.

Наиболее употребляемые схемы полихимиотерапии см. в разд. 9.1.

- Продолжительность химиотерапии 1-й линии — 6–8 циклов.
- Использование подобного лечения до прогрессирования (10–12 курсов и более) неоправдано, т. к.:
 - не приводит к увеличению продолжительности жизни;
 - сопровождается серьезной токсичностью и ухудшает качество жизни.

Наиболее значимые исследования:

I Международный конгресс по раку молочной железы, Багамы, 2002.

26-й ежегодный симпозиум по раку молочной железы, Сан-Антонио, США, 2003.

Тюляндин С. А. — М., 1998.

Albain K. S. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; ab. 510.

ASCO, 2002.

ASCO, 2003.

Blum J. L. Clin Oncol 1999; 17: 485–93.

CALGB 9840, 2004.

CALGB-342, 1998–2004.

EORTC 10923, 2000.

EORTC 10961, 2002.

Gabizon A. Cancer Invest 2001; 19: 424–36.

GEICAM 9903, 2004.

Henderson I. C. — Lippincott Company, 1991. — P. 604–5.

HSABP-B26, 1999.

Intergroup Study E 1193, 1997.

Miles D. Clin Breast Cancer 2004; 5(4): 273–8.

Misset J.-L. Ann Oncol 1999; 10: 553–60.

Nabholtz, Riva, 2001.

Norris B. J Clin Oncol 2000; 18: 2385–94.

O'Brien M. E. Ann Oncol 2004; 15(3): 440–9.

Proc. ASCO, 1998.

Ranson M. R. J Clin Oncol 1997; 15: 3185–91.

Safra T. Ann Oncol 2000; 11(8): 1029–33.

Sparano J. A. J Clin Oncol 2001; 19: 3117–25.

TAX 303, 1999.

TAX 304, 1999.

TAX 306, 1999.

TAX 307, 2001.

TAX 311, 2003.

Zielinski C. J Clin Oncol 2005; 23: 1401–8.

- Алгоритм проведения химиотерапии при диссеминированном раке молочной железы.

Клинические ситуации

- Наиболее частым проявлением метастатической болезни является поражение костей скелета:
 - в 70 % случаев прогрессирования встречаются костные метастазы;

- у 30–40 % больных это первое проявление рецидива заболевания.
- Симптомкомплекс при костном метастазировании складывается из:
 - боли;
 - патологических переломов;
 - гиперкальциемии;
 - синдрома компрессии спинного мозга.
- Крайне редко отмечается бессимптомное течение (как правило, на ранних этапах развития деструкции кости).
- Патологические переломы возникают у 25 % больных, особенно при локализации в трубчатых костях и позвоночнике.
- По характеру метастазы в кости могут быть:
 - остеолитические;
 - остеопластические;
 - смешанные.
- Гиперкальциемия отмечается в 30–40 % клинических случаев при костном прогрессировании.
- Симптомы гиперкальциемии:
 - мышечная слабость;
 - атаксия, анорексия;
 - тошнота, рвота, запор;
 - изменения ЭКГ, гипотония, аритмия;
 - нарушение клубочковой фильтрации;
 - психические расстройства (депрессия и др.).
- Клинические проявления гиперкальциемии начинаются при уровне кальция 2,9–3 ммоль/л:
 - тяжелой считается гиперкальциемия при уровне кальция более 3,7 ммоль/л. Это состояние требует неотложной помощи.
- Диагностический алгоритм при метастатическом поражении костей скелета включает:
 - сканирование костной системы;
 - рентгенологическое исследование, как правило, выполняемое после сканирования, прицельно тех очагов, где отмечено повышенное накопление радиофармпрепарата;
 - исследование опухолевых маркеров:
 - ◆ резкое одновременное повышение уровня РЭА и СА 15-3 (как правило, исчисляемое десятками).
- Стандартным вариантом лечения метастазов в кости является системная терапия (гормональная или химиотерапия), а также

использование бифосфонатов (этиндронат, памидронат, клодронат):

- механизм специфического действия бифосфонатов связан с инактивацией остеокластов;
- режим введения:
 - ◆ клодронат — 300–600 мг в/в 3–6 дней или 1600 мг/сут внутрь;
 - ◆ памидронат — 60–90 мг 4-часовая инфузия (интервал 3 нед.);
- препараты характеризуются:
 - ◆ выраженным антиангинальным эффектом;
 - ◆ выраженным репарационным эффектом;
 - ◆ позволяют достаточно быстро снять симптомы гиперкальциемии;
 - к осложнениям терапии следует отнести:
 - ◆ нефротоксичность при быстром введении;
 - ◆ в 10 % случаев перорального применения отмечаются гастроинтестинальные расстройства;
 - ◆ в 15–20 % случаев применения памидроната отмечается лихорадка, анемия, тошнота, аритмия и миалгия;
 - эффективность препарата при лечении гиперкальциемии составляет 85–95 %;
 - ◆ однако лечение должно быть длительным, поскольку повторное развитие гиперкальциемии возможно через 4–5 нед. после окончания лечения.
- Синдром компрессии спинного мозга возникает в 95 % случаев при эпидуральных метастазах:
 - за счет поражения грудных позвонков — 75 %;
 - пояснично-крестцовых — 20 %;
 - шейных — 10 %.
- Симптомокомплекс:
 - боль — у 70–94 % пациентов;
 - мышечная слабость или нарушение чувствительности — до 75 %;
 - нарушение функций тазовых органов.
- Диагностика этих процессов не представляет сложностей. Применяется:
 - рентгенологическое исследование (эффективность более 75 %);
 - МРТ;
 - КТ и/или миелография.
- Цель терапии — восстановление и поддержание в нормальном

состоянии нарушенных двигательных и других функций, локальный контроль, фиксация позвоночника и купирование боли.

- Чаще всего в этих целях применяется лучевая терапия или ламинэктомия:
 - лучевая терапия эффективна у 30–50 % больных;
 - декомпрессионная ламинэктомия имеет строгие показания к выполнению:
- ◆ клинические признаки нестабильности позвоночника;
- ◆ сдавление нервных стволов;
- ◆ солитарный очаг поражения при отсутствии признаков прогрессирования других очагов;
- ◆ непереносимая боль, требующая высоких доз наркотических анальгетиков;
- ◆ отсутствие чувствительности к облучению;
- ◆ относительно удовлетворительное состояние и ожидаемая продолжительность жизни более 6 мес.

Наиболее значимые исследования:

Chang E. L. *Oncologist* 2003; 8: 398–410.

Harris J. R. (ed.) *Diseases of the Breast*. — Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 1996.

Markowitz G. S. *Kidney Int* 2003; 64(1): 281–9.

Stewart A. F. *N Engl J Med* 2005; 352: 373–9.

- К неотложным лечебным мероприятиям относятся:
 - высокие дозы кортикостероидов (100 мг дексазона с переходом на режим 4 мг каждые 6 ч);
 - средства, улучшающие мозговое кровообращение (кавинтон);
 - ноотропные препараты (ноотропил).
- Лучевая терапия при костных метастазах целесообразна при:
 - нарастании болевого синдрома;
 - угрозе патологического перелома;
 - нарастании деструктивных изменений на фоне лекарственной терапии.
- Эффективность химиотерапии при костных метастазах у больных в пре- и постменопаузе одинакова — 28 и 34 %:
 - частота объективного эффекта несколько выше при поражении губчатых костей (25 %) по сравнению с плоскими (18 %) и трубчатыми (18 %);

- после проведения 1-го цикла химиотерапии около 66 % больных ощущают снижение интенсивности болевого синдрома;
- после 4 циклов — 86 %;
- продолжительность лечебного эффекта составляет 10–18 мес.;
- продолжительность жизни — 12–108 мес.

Наиболее значимые исследования:

- Diel I. J. N Engl J Med 1998; 339: 357–63.
Diel I. J. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 314a.
Hillner B. E. J Clin Oncol 2000; 18: 1378–91.
Hortobagyi G. N. Diseases of the breast, 1997.
Hortobagyi G. N. J Clin Oncol 1998; 16(6): 2038–44.
Hortobagyi G. N. N Engl J Med, 1996.
Major P. P. Cancer 2000; 88: 6–14.
Powles T. J. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 468a.
Rosen L. S. Cancer 2003; 8: 1735–44.
Ruggiero S. L. N Engl J Med 2004; 351(2): 190–2.
Theriault R. L. J Clin Oncol 1999; 17: 846–54.

Метастатическое поражение головного мозга

- Встречается с частотой от 5,9 до 39 %.
- В последнее время отмечается тенденция нарастания частоты этой локализации метастатического процесса.
- Чаще отмечается при рецептор-отрицательных опухолях и у больных в пременопаузе.
- В 50 % случаев отмечается единичное поражение.
- Симптоматика метастатического поражения связана с локализацией очага поражения:
 - головная боль — у 45 % больных;
 - изменение поведения — 33 %;
 - гемипарез — 34 %;
 - изменение походки — 22 %;
 - нарушение речи — 14 %;
 - нарушение чувствительной сферы — 10 %;
 - нарушение процесса узнавания — 12 %;
 - афазия — 17 %;
 - отек диска зрительного нерва — 13 %;
 - исчезновение полей зрения — 10 %.
- Диагностика метастатического поражения головного мозга базируется на данных КТ и МРТ.

- Радикальное лечение затруднительно из-за ограниченности спектра препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер.
- Эффективными вариантами лекарственной терапии являются комбинации с включением фторафура, длительные инфузии 5-фторурацила, капецитабина, метотрексата и нитрозопроизводных (CCNV):
 - эффективность комбинации CFP — 52 %;
 - эффективность схемы CMFVP — 54 %.
- В последнее время широко пропагандируются различные нейрохирургические вмешательства, выполняемые по жизненным показаниям (нарастающий отек головного мозга, сдавление жизненно важных структур и др.).
- Применение лучевой терапии в дозе 1500–2400 Гр (до 3000 Гр) в значительной степени позволяет снизить внутричерепное давление, купирует болевой синдром.
- Прогноз при метастатическом поражении головного мозга плохой:
 - не более 10 % больных переживают 12 мес.;
 - отмечаются единственные (казуистические) случаи, когда пациенты переживают 2-летний интервал наблюдения.
- При невозможности использования специфических методов лечения применяется симптоматическая терапия:
 - кортикостероиды;
 - диуретики;
 - ноотропы;
 - противосудорожные и препараты, улучшающие мозговое кровообращение.

Наиболее значимые исследования:

Chock J. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 55a.

EORTC — перспективное исследование.

Harris J. R. Diseases of the breast, 1996.

Kondziolka B. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999.

MDACC.

RTOG — перспективное исследование.

Shaw E. G. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45(2): 253–4.

Метастазы в печень

- Частота встречаемости этой формы прогрессирования составляет около 70 %.

- В печень чаще всего метастазируют рецептор-отрицательные опухоли.
- Симптомы, характеризующие клиническую картину метастатического поражения печени следующие:
 - изменение обмена веществ (ожирение или снижение массы тела);
 - анорексия;
 - боль;
 - лихорадка;
 - увеличение и резкая болезненность печени;
 - в претерминальном состоянии — желтуха.
- Диагностика:
 - УЗИ;
 - КТ;
 - исследование биохимических показателей (нарастание трансаминаз, билирубина и др.).
- Лечебные мероприятия связаны с применением химиотерапии:
 - таксаны в монорежиме эффективны более чем у 60 % больных;
 - комбинация таксанов с антрациклинами демонстрирует общую эффективность 83 %;
 - наиболее часто из применяемых схем полихимиотерапии используют схемы с антрациклинами (АС, САФ, VCAF и др.);
 - сравнимой эффективностью обладает комбинация метоксантина в дозе 2–3 мг/м² с длительной инфузией 5-фторурацила с лейковорином (53 % объективных эффектов).
- Наличие в первичной опухоли рецепторов к стероидным гормонам предопределяет назначение гормонотерапии:
 - в качестве 1-й линии применяется тамоксифен;
 - ингибиторы ароматазы используются при дальнейшем прогрессировании на фоне антиэстрогенов;
 - и наконец, в качестве 3-й линии применяют прогестины.
- Эффективность эндокринотерапии соответствует 33–53 %.
- Симптоматическая терапия при печеночных метастазах включает:
 - кортикостероиды (30–40 мг/сут);
 - гепатопротекторы (эссенциале, карсил);
 - спазмолитики (но-шпа);
 - ◆ курсами по 3–4 нед.
- Медиана выживаемости составляет 6 мес.

Наиболее значимые исследования:

- Planun H. S. Diseases of the breast, 1996.
Sanchez-Rovika P. Proc Canc Symp, 1999.
Wojtubiewicz M. Proc Canc Symp, 1999.
Zortbolary A. Proc Canc Symp, 1999.

Метастазы в легкие

- Солитарные метастазы в легкие отмечаются в 50 % случаев.
- В 15–25 % клинических случаев это первое проявление метастатического процесса.
- Диагноз складывается из:
 - рентгенологических данных;
 - цитологического исследования;
 - данных КТ.
- Основной вариант лечения — полихимиотерапия. Возможно применение схем, включающих антрациклины и без них. Чрезвычайно актуальна комбинация с таксанами.
- Средняя длительность полного регресса составляет 18,2 мес., а к концу первого года наблюдения выживают до 40 % больных, второго — до 35 %, третьего — до 20 %.
- Процент полного регресса при данной форме прогрессирования и с менопаузой менее 5 лет в 2,4 раза выше, чем у пациенток в глубокой менопаузе.

Наиболее значимые исследования:

- Harris J. R. Diseases of the breast, 1996.
Lanza L. A. Ann Thorac Surg, 1992.

Экссудаты в серозные полости

- Это группа больных с метастатическим плевритом, перикардитом или асцитом.
- Чаще всего встречаются метастатические плевриты (10,5–46 %).
- Сопровождаются метастатическим поражением плевры.
- Клинические проявления:
 - одышка;
 - боль в грудной клетке;
 - кашель.
- Диагностируются рентгенологически.
- Во всех случаях как диагностической, так и лечебной процедурой является плевральная пункция.

- Введение интраплеврально химиопрепаратов и склерозирующих агентов — эффективный способ лечения плевритов.
- Основное назначение этих препаратов — добиться не столько местного противоопухолевого, сколько склерозирующего эффекта с целью облитерации плевральной полости.
- Наиболее часто применяется тиофосфамид, блеомицин, 5-фторурацил, метаксантрон, тетрациклин, делагил:
 - при интраплевральном введении вепезида в дозе 125 мг/м² в 1, 2 и 5-й день объективный эффект достигается у 93,8 % больных.
- Медиана выживаемости превышает 12 мес.
- Метастатический перикардит отмечается значительно реже (19 % клинических случаев).
- Клинические проявления — одышка, ортопноэ, слабость.
- Диагностика перикардита основана на данных ЭхоКГ, ЭКГ.
- С лечебной целью применяется дренирование полости перикарда с введением склерозирующих агентов.
- Асцит чаще всего сопровождается метастатическим поражением яичников.
- Характерная клиническая картина.
- Диагностируется при физикальном осмотре, а также при УЗИ и КТ брюшной полости и малого таза.
- Лечение — лапароцентез с введением склерозирующих препаратов.

Наиболее значимые исследования:

Sahn S. A. Mt Sinai Med Center Sec An Lung Cancer Symposium, 1999.

Spodick D. H. Chest 2004; 126(5): 1395—6.

Sterman D. J Bronchol 2003; 10(3): 218—22.

Глазные метастазы

- Рак молочной железы — один из процессов, метастазирующих в глаз (сетчатка, орбита).
- Чаще всего диагностируется на 3—4-м году наблюдения.
- Клинические проявления:
 - различные нарушения зрения;
 - боль;
 - птоз;
 - диплопия.

- Диагностика основана на данных КТ и МРТ, специальных функциональных методах исследования (поля зрения, осмотр сетчатки и др.):
 - дифференцируется с вторичными проявлениями метастатического поражения головного мозга.
- Лечение — лучевая терапия.
- Медиана выживаемости при метастазах в сетчатку — 314 дней, при орбитальных метастазах — 794 дня.

Наиболее значимые исследования:

Ratanatharathorn V. Cancer Treat Rev 1991; 18: 261–76.

Локальные рецидивы

- Наиболее часто (до 10 %) местные рецидивы возникают после органосохраняющих операций.
- Типичный срок появления — через 2–3 года после первичной терапии.
- Реже возникают у больных пожилого и старческого возраста.
- Одиночные рецидивы характеризуются:
 - относительно благоприятным прогнозом;
 - отсутствием значимого влияния на общую продолжительность жизни.
- Множественные рецидивы:
 - вовлекают кожу на обширном протяжении;
 - имеют тенденцию к распаду;
 - ассоциируются с плохим прогнозом;
 - могут быть проявлением метастатической болезни.
- К факторам риска местного рецидивирования относятся:
 - молодой возраст;
 - неблагоприятные факторы прогноза:
 - ◆ инфильтрация кровеносных сосудов;
 - ◆ инвазия лимфатических сосудов;
 - ◆ опухолевая эмболия сосудистого русла;
 - высокая степень пролиферативной активности;
 - отсутствие системной терапии.
- В многофакторном анализе показано, что значимого влияния на частоту возникновения местных рецидивов не оказывает:
 - величина первичной опухоли;
 - степень вовлечения регионарных лимфатических узлов;
 - гистологическая степень злокачественности;
 - статус рецепторов стероидных гормонов в опухолях.

Наиболее значимые исследования:

CALCB9343 Trail.

Canadian Trail.

HSABP — B13.

NSABP — B06.

NSABP — B14.

NSABP — B21.

Stockholm Breast Cancer Study Group.

- Лечение складывается из местного (мастэктомия) и системного (химио- и/или гормонотерапия) воздействий.
- 80–90 % рецидивов заболевания в области передней грудной стенки после радикальной мастэктомии возникает в интервале 5 лет.
- Приблизительно 30 % случаев локальных рецидивов ассоциировано с метастатической болезнью (отдаленное прогрессирование).
- Лучший прогноз отмечен при отсутствии сочетанного поражения кожи грудной стенки и лимфатических узлов.
- В целом это прогностически неблагоприятная группа больных.
- Стандартный алгоритм лечения включает: иссечение (при возможности) + лучевая терапия ± системная терапия.
- Возможно использование фотодинамической терапии.

Наиболее значимые исследования:

Bowen B. C. Neuroimaging Clin Am 2004; 14(1): 59–85.

Crivellari D. Ann Oncol 2001; 12: 353–6.

Cuzick J. J Clin Oncol 1994; 12(3): 447–53.

Kori S. H. Oncology 1995; 9(8): 756–60.

Глава 11

Восстановительное лечение

- В настоящее время более 2 млн людей практически здоровы после радикального лечения.
- К сожалению, обширные хирургические вмешательства, лучевая и лекарственная терапия приводят у части больных к серьезным нарушениям разных функций организма.
- К осложнениям специфического лечения, требующим соответствующей коррекции, относятся:
 - лимфорея (1/3 больных);
 - ограничение движений в плечевом суставе из-за развития послеоперационных контрактур;
 - плекситы (0,1 %);
 - отек конечности;
 - некроз лоскута (чаще наблюдается у пожилых больных с соматическими заболеваниями — сахарным диабетом, сосудистыми нарушениями);
 - отсроченные лимфостазы, чаще всего связанные с перенесенным рожистым воспалением;
 - психоэмоциональные нарушения у пациенток, перенесших радикальную мастэктомию.
- Заболевание раком молочной железы создает кризисную ситуацию для личности, приводящую к изменению жизненной позиции с последующим неадекватным отношением к жизни, уходу в болезнь.
- Реабилитация должна быть комплексной, а в ее программе необходимо участие хирурга, радиолога, химиотерапевта, психолога и физиотерапевта.

- Реабилитационная программа составляется индивидуально для каждой пациентки с учетом тех лечебных мероприятий, которые ей проводились:
 - работа с родственниками должна начинаться с 1-го дня обращения пациентки к врачу;
 - на предоперационном этапе психокоррекция больной должна быть направлена на формирование уверенности в выздоровлении;
 - в послеоперационном периоде — на перестройку ее отношения к заболеванию и его последствиям, выработку социального самоутверждения;
 - в отдаленные сроки — на профилактику возможных психогенных реакций и саморегуляцию.
- Профилактика лимфореи может осуществляться:
 - использованием вакуумного дренирования раны (до 5 дней);
 - назначением теплого душа (38–40° С) на область предплечья, плеча и грудной стенки в целях улучшения коллатерального кровотока;
 - при образовании постоянной полости с грубыми фиброзными стенками целесообразно открытое дренирование раны.
- Профилактика раннего отека состоит:
 - в выборе кожного разреза (не выше ключицы и не латеральнее границы роста волос в подмышечной области);
 - в ранней активации конечности со стороны операции (лечебная физкультура по специальной программе);
 - в возвышенном положении конечности во время отдыха.
- Профилактика кожного некроза связана с:
 - тщательным выбором кожного разреза;
 - бережным отношением к кожным лоскутам во время оперативного вмешательства;
 - коррекцией сопутствующей патологии (сердечно-сосудистые средства, препараты, нормализующие углеводный обмен и др.).
- В профилактике поздних отеков (лимфостазов) большое значение отводится мероприятиям для предупреждения ранних отеков, а также:
 - ограничению нагрузки на оперированную конечность до 3 кг в течение года;
 - периодической элевации верхней конечности;
 - предупреждению повреждений и микротравм (укол, порез, ожог) и их последующего инфицирования.

- Методические рекомендации (Донская и др., 1984), определяющие факторы, воздействие которых противопоказано больным, перенесшим радикальное лечение по поводу рака молочной железы:
 - локальная или общая вибрация;
 - производственный шум выше ПДУ;
 - наличие источников локального нагревания или охлаждения;
 - инфракрасное облучение;
 - электромагнитное поле;
 - лазерное облучение;
 - токсичные вещества и промышленная пыль;
 - труд, связанный с постоянной или периодической физической нагрузкой высокой энергоемкости, требующей напряжения корпуса и конечностей;
 - высокое нервное напряжение, связанное с выполнением сложных действий в условиях дефицита времени или в опасной обстановке, руководство другими людьми, административная, хозяйственная и прочие подобные виды деятельности;
 - круглосуточная работа, ночная смена, нерегулярная сменность.
- Подобные сведения необходимо учитывать при абсолютном нежелании пациентки менять род своей деятельности при возвращении на место работы.
- Основная цель любой реабилитационной программы — возвращение пациентки к ее прежнему образу жизни.

Глава 12

Рак молочной железы и беременность

- Рак молочной железы — наиболее частый вид опухолей, диагностируемых во время беременности.
- Колебания частоты рака молочной железы, ассоциированной с беременностью, от 1 клинического случая на 1360 женщин до 1:4000.
- Приблизительно у 10 % новорожденных девочек рак молочной железы весьма вероятно возникнет на фоне беременности.
- До 7,3 % женщин моложе 45 лет с раком молочной железы являются беременными или кормящими.
- Приблизительно 70–80 % беременных женщин имеют узловую форму рака молочной железы.
- Диагностика рака во время беременности — скорее исключение, чем правило, т. к.:
 - физиологические изменения ткани железы не соответствуют повышению информативности физикальных и лабораторных методов обследования;
 - часто встречаются негативные реакции в отношении диагностических мероприятий;
 - зачастую психологическая неподготовленность врача либо пациентки к подобному диагнозу.
- Поскольку в силу ряда особенностей маммографическое исследование иногда с трудом интерпретирует данные, возможно более широкое применение ультразвукового метода, особенно с доплерографией.

- Во всех случаях наличия узлового образования необходима пункционная биопсия либо трепанобиопсия (может быть, открытая биопсия) под местной анестезией:
 - позволяет цитологически или морфологически подтвердить диагноз;
 - предоставляет информацию о прогностических факторах (рецепторный статус, ploидность опухоли, экспрессия HER-2/neu, факторов апоптоза, ангиогенеза и др.);
- ◆ рецепторы к стероидным гормонам в опухолях определяются иммуногистохимически:
 - биохимическое исследование обычно дает отрицательный результат;
 - рецептор-положительность при иммуногистохимическом определении у беременных не отличается от таковой у небеременных.
- Лечебные мероприятия должны учитывать:
 - стадию заболевания (локализованное или местнораспространенное);
 - срок беременности (I, II или III триместр беременности);
 - наличие или отсутствие факторов неблагоприятного прогноза;
 - наконец, желание пациентки сохранить данную беременность во что бы то ни стало.
- Прерывание беременности с последующей стандартной химиотерапией улучшает прогноз:
 - даже при распространенных формах искусственное прерывание беременности с последующей овариэктомией не улучшает отдаленных результатов.
- Оперативное вмешательство под общей анестезией возможно начиная с конца I триместра:
 - при необходимости секторальная резекция выполняется под местной анестезией.
- Лучевая терапия в силу своей опасности для плода во время беременности не проводится:
 - побочные эффекты облучения определяются соотношением срока беременности и величиной повреждающей дозы;
 - эмбрион (1–2 нед.) более подвержен воздействиям лучевой терапии;
 - на стадии органогенеза (2–8 нед.) более всего выражено тератогенное действие облучения;

- пороговая повреждающая доза — 0,1 Гр;
- доза 0,1–0,15 Гр приводит к дефектам развития, нарушениям ЦНС плода;
- 0,5–2 Гр задерживает развитие;
- 2,5 Гр и более приводит к уродствам:
- ◆ если лучевая терапия все-таки проводилась в I триместре беременности, следует рекомендовать пациентке искусственное прерывание беременности.
- Химиотерапия может применяться в течение II и III триместров беременности:
 - в случае абсолютной необходимости незамедлительного начала лечения, но при раннем сроке беременности необходимо убедить пациентку в неизбежности прерывания протекающей беременности;
 - важен выбор препаратов:
 - ◆ наименьшим повреждающим действием обладают винкаалкалоиды (винкристин, винбластин) и антрациклины (доксорубин);
 - ◆ циклофосфан может быть использован, т. к. его токсичность при данных условиях незначительна (схема АС);
 - ◆ наименее предпочтительно включение в схемы лечения метотрексата и 5-фторурацила, обладающих значительным повреждающим действием;
 - ◆ побочные эффекты таксанов изучаются.
- Тамоксифен, обладающий выраженной тератогенностью, при беременности не применяется:
 - может быть использован при рецептор-положительных опухолях у больных раком молочной железы, ассоциированным с беременностью, после родов.
- Основными вариантами лечения пациенток могут считаться:
 - при локализованном раке молочной железы:
 - ◆ прерывание беременности, если речь идет о раннем сроке с последующим лечением рака молочной железы;
 - ◆ применение модифицированной радикальной мастэктомии с сохранением обеих грудных мышц с отсроченной маммопластикой (после родов);
 - ◆ органосохраняющие операции, во всех случаях требующие адъювантного облучения, целесообразнее использовать в конце II — начале III триместров, когда начало лучевой терапии можно отсрочить;

- ◆ адъювантная химиотерапия при благоприятных прогностических факторах не показана;
- ◆ при неблагоприятном прогнозе возможно ее использование сразу после родов;
- ◆ гормонотерапия при положительном рецепторном статусе опухоли — прерогатива послеродового периода;
 - при местнораспространенном раке молочной железы, диагностируемом на раннем сроке, возможно:
- ◆ назначение химиотерапии при абсолютном желании женщины сохранить беременность с последующим оперативным вмешательством (радикальная мастэктомия, радикальная резекция):
 - лучевая и гормонотерапия в этом случае откладываются на послеродовой период;
- ◆ прерывание беременности и лечение рака молочной железы по стандартным протоколам в зависимости от прогноза;
 - лечение диссеминированного рака молочной железы, ассоциированного с беременностью, в большей степени учитывает «интересы» плода;
 - это всегда трудное решение, базирующееся на оценке степени распространенности процесса, срока протекающей беременности и биологических особенностей опухоли в каждом конкретном случае.

Наиболее значимые исследования:

- Anderson B. O. *Ann Surg Oncol* 1996; 3(2): 204–11.
Anderson M. D., Berry D. J. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 855–61.
Anderson M. D., Gwyn K. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 1813.
Conzalez-Angulo A. M. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 317–9.
Fanale M. *Clin Breast Cancer*, in press, 2005.
Guinee V. F. *Lancet* 1994; 343: 1587–9.
Gwyn K. *Oncology* 2001; 15: 13–46.
Partidge A. *Oncology* 2005; 19(6): 693–7.
Patek J. A. *Cancer* 1991; 67: 869–72.
Therinault R. L. *Breast Cancer Manag Treat* 2000; 1: 1–12.

Заключение

- Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, — сложная клиническая и диагностическая проблема.
- Результаты ранней диагностики далеки от совершенства.

- Использование полноценного диагностического алгоритма у этих пациенток необходимо, поскольку позволит адекватно оценить степень распространенности опухолевого процесса и выбрать эффективное лечение.
- Прерывание беременности не является столь уж необходимым инициальным моментом комплексной терапии.

Akusher-Lib.ru

Глава 13

Рак Педжета молочной железы

- Среди неоплазий молочной железы рак Педжета встречается редко и составляет 0,5–5 % всех клинических случаев.
- Возникает наиболее часто у женщин в менопаузе с пиком между 50 и 60 годами.
- Среди пациенток с раком Педжета отмечается высокий процент нерожавших.
- Билатеральное поражение встречается редко.
- Может возникать у мужчин.
- Характерные клинические проявления впервые были описаны S. Velpeau в 1856 г.
- Подробную клинику описал J. Paget в 1874 г.
- Гистологически природу рака Педжета молочной железы объясняют следующие теории:
 - эпидермотропная: рак Педжета — это внутрипротоковый рак;
 - ♦ подтверждается наличием у большинства больных внутрипротоковой или инвазивной карциномы;
 - ♦ иммуногистохимическая реакция клеток Педжета аналогична таковой у клеток протокового рака молочной железы;
 - ♦ гиперэкспрессия онкобелка c-erbB-2 отмечается более чем в 90 % случаев;
 - in situ трансформирующая теория:
 - ♦ трансформация кератиноцитов в клетки Педжета.
- Гистологически клетки Педжета большие интраэпидермальные, не образуют межклеточных мостиков, с PAS-положительной цитоплазмой.

- Гистологически следует дифференцировать с:
 - меланомой;
 - первичной интраэпидермальной карциномой.
- В большинстве случаев рак Педжета молочной железы представлен раком *in situ* либо инвазивным раком с узлообразованием, причем мультицентрическим.
- Неинвазивные изменения (DCIS) характерны для безузловой формы.
- По гистологическому подтипу рак Педжета чаще всего ассоциируется с солидной и угревидной формами внутрипротоковой карциномы и характеризуется:
 - высокой пролиферативной активностью;
 - высокой амплификацией *c-erbB-2*.
- Характерные клинические проявления рака Педжета молочной железы:
 - ранние:
 - ◆ шелушение в области соска и ареолы;
 - ◆ экзематозное поражение соска или соска и ареолы;
 - ◆ изъязвление соска или распространение язвенного дефекта на область ареолы;
 - ◆ область поражения часто приподнята и хорошо отграничена от окружающих тканей;
 - поздние:
 - ◆ обширный язвенный дефект вместо сосково-ареолярного комплекса с распространением на кожу железы;
 - ◆ деструкция сосково-ареолярного комплекса;
 - ◆ кровоточивость измененной поверхности;
 - ◆ наличие в удаленной от центра зоне узлового образования (50 % случаев).
- Редко отмечается асимптомное течение:
 - диагностика в этих случаях связана с гистологическим исследованием.
- Клинические варианты:
 - изменения только в области сосково-ареолярного комплекса;
 - изменения соска и ареолы при наличии опухолевого узла в молочной железе;
 - только опухолевый узел в молочной железе при клиническом обследовании, сочетающийся с гистологически (как находка) выявленным раком Педжета соска и ареолы.
- у 50 % пациенток нормальные маммограммы:

- чувствительность маммографии при отсутствии опухолевого узла не превышает 50 %;
- при его наличии — 97 %.
- Рентгенологическое исследование, тем не менее, необходимо для:
 - выявления непальпируемого узла;
 - определения характера роста (мультицентричность);
 - выявления микрокальцинатов.
- УЗКТ может быть включена в первичный план обследования, особенно при отрицательных результатах маммографии.
- Позволяет визуализировать:
 - наличие и степень расширения протоков;
 - выраженность ангиогенеза.
- МРТ чрезвычайно перспективна для визуализации доклинических изменений в соске:
 - позволяет отличить нормальный сосок от пораженного;
 - дифференцировать опухоли в тканях ареолы от опухолей, вовлекающих центральный отдел молочной железы.
- Радионуклидное исследование с ^{99m}Tc высокоинформативно для выявления специфического поражения соска:
 - внутрипротоковые делящиеся клетки Педжета активно накапливают ^{99m}Tc .
- Рак Педжета обычно дифференцируют с:
 - хронической экземой;
 - дерматитами соска;
 - начальными клиническими проявлениями внутрипротоковой папилломы;
 - псориазом;
 - аденомой соска;
 - болезнью Боуэна;
 - эрозивным аденоматозом соска;
 - лейомиомой соска;
 - карциномой базальных клеток;
 - сквамозной карциномой;
 - поверхностно распространяющейся злокачественной меланомой;
 - постлучевыми изменениями.
- Окончательный диагноз в этих случаях — результат цитологического или гистологического исследования:
 - отпечатков;

- соскоба;
- пункционной или ножевой биопсии.
- Оптимальная тактика лечения складывается в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса.
- Прогноз заболевания зависит от:
 - наличия инвазивного рака, связанного с раком Педжета;
 - метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
- Обычно используется классический алгоритм лечения типичных морфологических вариантов.
- Хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии с сохранением обеих грудных мышц с возможной одномоментной реконструкцией молочной железы применяется при всех стадиях;
 - органосохраняющее вмешательство (центральная секторальная резекция) — предмет дискуссии;
- ◆ если рекомендуется, то только при изменениях в области соска и ареолы;
 - биопсия сигнального лимфатического узла — перспективное исследование при ранних формах процесса, однако не может считаться стандартом.
- Данные по использованию лучевой терапии как монотерапии неоднозначны.
- В ряде исследований рекомендована в качестве альтернативы оперативному вмешательству при изолированном поражении соска без узла в ткани молочной железы, т. е. при раннем раке Педжета.
- Средняя СОД в этом случае должна быть 60–65 Гр.
- Число локальных рецидивов соответствует 15 %.
- Первые высказывания об эндокриночувствительности рака Педжета молочной железы относятся к 50-м годам прошлого века (Литвинова Е. В., 1949).
- Сегодня рецепторный статус опухоли при раке Педжета исследуется во всех случаях.
- Эндокринная терапия используется всегда при:
 - неблагоприятных факторах прогноза и эндокриночувствительности (для категории N0);
 - поражении регионарных лимфатических узлов при эндокриночувствительных опухолях.
- Системная химиотерапия показана при:

- неблагоприятных факторах прогноза;
- поражении регионарных лимфатических узлов.

Наиболее значимые исследования:

Гистологическая классификация опухолей молочной железы. — Женева: ВОЗ, 1981.

Burke E. T. Radiographics 1998; 18: 1459–64.

Friedman E. P. Clin Radiol 1997; S2: 854–61.

Harris J. R. (ed.) Diseases of the Breast. — Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004.

Hauna W., Alowami S. Breast J 2003; 9(6): 458–90.

Kollmorgen D. R., Varanasi J. S. J Am Coll Surg 1998; 187: 171–7.

Pierce L., Haffy B., Solin Z. Cancer 1997; 8: 1065–72.

Saforafas G. H. Cancer Treat Rev 2001; 27: 9–18.

Schelfhout V. R., Coene E. D. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 622–8.

Silverstain M. J. Cancer 1996; 77: 2267–74.

Глава 14

Рак молочной железы у женщин пожилого и старческого возраста

- Возраст — значимый фактор риска рака молочной железы:
 - пик заболеваемости приходится на возраст 60–65 лет (при медиане 62 года);
 - в возрасте 60–79 лет каждая четырнадцатая женщина страдает раком молочной железы;
 - у 35 % пациенток первичный диагноз установлен после 70-летнего возраста;
 - более чем у 50 % — в возрасте ≥ 65 лет.
- Подобные факты объяснимы с точки зрения современной демографической ситуации, связанной с увеличением средней продолжительности жизни, особенно женского населения.
- Биологически рак молочной железы у пожилых женщин считается относительно благоприятным.
- Для опухолей этой возрастной группы характерно:
 - высокая степень дифференцировки и низкая степень злокачественности;
 - у 84 % больных в возрасте 65–74 лет и у 91 % в возрасте ≥ 80 лет опухоли отличаются положительным статусом рецепторов к стероидным гормонам;
 - маркеры пролиферации (S-фаза, плоидность) также низкие;
 - крайне редко наблюдается амплификация и гиперэкспрессия HER-2/neu.
- Достаточно большой процент впервые диагностируемых клинических случаев относится к I–II стадиям болезни.

- Выбор алгоритма лечения у больных пожилого и старческого возраста связан с:
 - стадией опухолевого процесса;
 - оценкой соматического статуса.
- Основным методом лечения пациенток с локализованными формами остается хирургический.
- В отсутствие серьезной соматической патологии операцией выбора может быть:
 - радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц;
 - радикальная резекция.
- В редукции объема лимфодиссекции нет необходимости.
- В группах высокого риска рецидивирования в качестве адъювантной терапии возможна:
 - эндокринотерапия (антиэстрогены или ингибиторы ароматазы);
 - лучевая терапия;
 - лучевая и эндокринная терапия.
- Гормонотерапия показана во всех случаях положительного статуса стероидных гормонов в опухоли не менее 5 лет.
- Более предпочтительны ингибиторы ароматазы (аримидекс, летрозол, экземестан), т. к. они:
 - демонстрируют сходную с антиэстрогенами эффективность;
 - не обладают выраженными эстрогенными эффектами тамоксифена (гиперкоагуляционный синдром, гиперплазия и рак эндометрия, влияние на органы зрения и др.).
- Выбор схемы лекарственной терапии индивидуален и зависит от выраженности сопутствующей патологии.
- Относительно удовлетворительно больные пожилого и старческого возраста переносят:
 - новантрон;
 - винорельбин;
 - гемунтабин.
- Эффекты таксанов и герцептина изучаются.
- Неoadъювантная системная терапия в группе больных пожилого и старческого возраста целесообразна только в случае планирования органосохраняющего оперативного вмешательства.
- В остальных клинических ситуациях системное лечение проводится в адъювантном режиме.

- При абсолютных противопоказаниях к оперативному вмешательству возможно использование консервативного лечения в стационарных или амбулаторных условиях.
- Обычно используется комбинация лучевой и эндокринной терапии.
- Облучение проводится по радикальной программе расщепленного курса в два этапа:
 - I этап: облучение молочной железы, подмышечных, над- и подключичных лимфатических узлов на стороне поражения в РОД 2 Гр до СОД 40 Гр на железу и 36–40 Гр на регионарные зоны;
 - ◆ парастернальные лимфатические узлы включаются в поле облучения при центральной и медиальной локализации или при местнораспространенном раке;
 - II этап проводится через 3–4 нед. до СОД 70 Гр на молочную железу, 40–50 Гр на регионарные зоны и 30 Гр на парастернальную зону.
- С момента начала облучения пациентки получают эндокринотерапию в стандартных дозах.
- У 78,9 % больных достигнут выраженный клинико-рентгенологический регресс, у 51,1 % — полная ремиссия.
- К преимуществам методики относятся:
 - возможность амбулаторного применения, т. е. экономическая оправданность;
 - высокая эффективность как при местнораспространенном, так и при раннем раке молочной железы.
- При сравнении с группой оперированных больных 5-летние результаты следующие:

Стадия	Консервативное лечение, %	Хирургическое лечение, %
T1–2N0M0	83,3	87,4
T1–2N1M0	80,5	82,9
T2–4N1–3M0	68,4	65,4

- Методика может быть альтернативой операции в определенных клинических ситуациях.

Наиболее значимые исследования:

Balducci L. Oncology 2000; 14: 221–7.

- Bonnetterre J. 10th European Cancer Conference ECCO-10, 1999.
Breast Cancer. — London. New York, Oxford, Philadelphia, 2005. — P. 432–5.
- Busdar A. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 609d.
- Diab S. G., Elledge R. M., Clark G. M. J Natl Cancer Inst 2000 Apr 5; 92(7): 550–6.
- Fisher B. J Clin Oncol 2002; 20: 4141–9.
- Gennari R. Cancer 2004; 101(6): 1302–10.
- Gershanovica M. Breast Cancer Res Treat, 1998.
- Harvey H. A. Oncology 1998; 12 (3 Suppl. 5): 32–5.
- Holmes C. E., Muss H. B. CA Cancer J Clin 2003; 53: 227–44.
- Hughes K. S. N Engl J Med 2004; 351(10): 971–7.
- Hughes K. S. New Engl J Med 2004; 351(10): 971–7.
- Jonat W. Eur J Cancer 1996; 32A: 404–12.
- Kaufman M. J Clin Oncol 2000; 18: 1399–411.
- Kemeny N. M. Hematol Oncol North Am 2000; 14: 169–92.
- Lazovich D. A. JAMA 1991; 266: 3433–8.
- Ries L. A. G. SEER Cancer Statistics Review, 1973–1999. National Cancer Institute, Bethesda, MD.
- Smith I. 20th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 1997.
- Smith R. A. CA Cancer J Clin 2003; 53: 141–69.

Литература

- Антонов Р., Големанова Е., Дудов А. / Докл. на Онкологич. дни, София, 2000. Онкология 2000; 32(3-4): 15.
- Богатырев В. Н. Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1991.
- Борисов В. И., Сарибекян Э. К. Новое в терапии рака молочной железы / Под ред. Н. И. Переводчиковой. — М., 1998. — С. 43–7.
- Викторов И. Л., Куликов Е. П., Герасин Ю. Н., Мишина Е. А. Эндоскоп. хир. 1998; 4(1): 10.
- Возный Э. К. Современная онкология 2001; 3(4).
- Возный Э. К., Добровольская Н. Ю., Большакова С. А. Практик. онкол. 2000; 2: 38–40.
- Высоцкая И. В. Дис... д-ра мед. наук. — М., 1999.
- Высоцкая И. В. Дис... канд. мед. наук. — М., 1993.
- Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е. Вестн. РАМН 1999; 8: 58–61.
- Герштейн Е. С., Муавия М. А., Летягин В. П., Кушлинский Н. Е. Вопр. онкол. 1998; 44(4): 383–9.
- Горбунова В. А. Рос. биотер. журн. 2003; 2: 15–26.
- Готько Е. С. Эксперим. онкол. 2000; 22: 238.
- Давыдов М. И., Аксель Е. М., 2005.
- Демидов В. П., Пак Д. Д. Маммология 1998; 3: 46–52.
- Загрекова Е. И. Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1997.
- Иванов В. Г. Практик. онкол. 2002; 1(3): 1–5.
- Кампова-Полевая Е. Б. Дис... канд. мед. наук. — М., 1975.
- Кампова-Полевая Е. Б., Портной С. М. Материалы Ежегодной Российской онкологической конференции, 27–29 ноября 2001 г., Москва.
- Корженкова Г. П. Дис... канд. мед. наук. — М., 1999.
- Кушлинский Н. Е., Герштейн Е. С. Вестн. РАМН 2001; 9: 65–70.
- Летягин В. П. — М., 2000. — 395
- Летягин В. П. В кн.: Новое в терапии рака молочной железы / Под ред. Н. И. Переводчиковой. — М., 1998. — С. 33–5.
- Лукиянченко А. Б., Гурова Н. Ю. Радиология — Практика 2001; 3: 3–9.
- Любимова Н. В., Кушлинский Н. Е., Робинс С. П. Вопр. онкол. 2000; 46(3): 290–7.
- Любимова Н. В., Кушлинский Н. Е., Робинс С. П. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1998; 3: 323–8.
- Любимова Н. В., Кушлинский Н. Е., Стогова Э. В., Робинс С. П. Вопр. биол., мед. и фарм. хим. 1998; 2: 21–4.
- Моисеенко В. М. Практик. онкол. 2000; 2: 22–5.

- Муравская Г. В., Милевская Т. Г. *Здравоохранение Республики Беларусь* 1998; 4: 47–50.
- Нечушкин М. И., Пароконная А. А., Андросов Н. С., Макаров Е. С. *Маммология* 1997; 3: 45–50.
- Оджарова А. А., Габуня Р. И., Ширяев С. В. *Мед. визуализация* 1998; 3: 50–2.
- Орлова Р. В., Моисеенко В. М. *Практ. онкол.* 2000; 2: 19–21.
- Османова Л. И. *В ежегодной Российской онкологической конференции.* — М., 2001. — С. 106–7.
- Пасов В. В. *Мед. радиол. и радиац. безопасность* 2002; 1: 61–7.
- Погодина Е. М. *Дис... д-ра мед. наук.* — М., 2001.
- Погодина Е. М. *Дис... канд. мед. наук.* — М., 1995.
- Практическое руководство по клинической маммологии / Под ред. М. И. Давыдова, В. П. Летягина.* — М., 2004.
- Рожкова Н. И. *Материалы Европейской школы по онкологии.* — М., 1999. — С. 1–20.
- Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н. И. Переводчиковой.* — М.: Практическая медицина, 2005.
- Семиглазов В. Ф. *Новые противоопухолевые препараты в лечении рака.* — М., 1999.
- Семиглазов В. Ф. *Практ. онкол.* 2000; 2: 26–30.
- Семиглазов В. Ф. *Практ. онкол.* 2002; 3(1): 60–9.
- Семиглазов В. Ф. *Сант-Галлен*, 1998.
- Семиглазов В. Ф., Нургазиев К. Ш., Арзуманов А. С., Алматы, 2001.
- Слоним А. А., Шницер А. В. *Лечащий врач* 1998; 2: 61–3.
- Стенина М. Б. *Практ. онкол.* 2000; 2: 12–8.
- Тадуа Р. *Эксперим. онкол.* 2000; 22: 265.
- Тюляндин С. А. *Практ. онкол.* 2000; 2: 3–11.
- Тюляндин С. А. *Практ. онкол.* 2002; 3(1): 29–35.
- Тюляндин С. А. *Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей / 2-я ежегодная Российская онкологическая конференция.* — М., 1998. — С. 31–4.
- Хмелевский Е. В., Харченко В. П., Паньшин Г. А. *Вопр. онкол.* 1997; 43(5): 499–504.
- Шеремет И. В. *Здравоохранение (Кишинев)* 2001; 6: 19–21.
- Шпарик Я. *Мед. світу* 1998; 4(1): 42–8.
- Шпарик Я. В., Білинський Б. Т. *Клін. хірургія* 1998; 5: 42–6.
- Adams J., Carder P. J., Downey S. et al. *Cancer Res* 2000; 60(11): 2898–905.
- Allen R., In J. S., Spear L., Little J. W., Lippman M. E., Wood W. C. (eds.) *Surgery of the Breast: Principles and Art.* — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.

- Amati B., Land H. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 4(1): 102–8.
- Anderson T. I., Wooster R., Laake K. et al. *Hum Mutat* 1997; 9(6): 531–6.
- Arriagada R. *Sem Radiat Oncol* 1999; 9: 275–86.
- Asano M., Yukita A., Suzuki H. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90(1): 93–100.
- Athow A. C., Gattuso J. M., Mokbel K. et al. *Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium* 2001; 69: 229, abs. 149.
- Badellino F., Vecchio C., Rosato F. *Minerva Chir* 1998; 53(1–2): 1–7.
- Balducci L. *Oncology* 2000; 14: 221–7.
- Bass S. S. *Amer Surg* 1999; 65(9): 857–62.
- Bassett L. W. et al. *Diagnosis of Diseases of the Breast.* — Philadelphia: W. B. Saunders, 1997.
- Bast R. C. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1865–78.
- Berry D. L., Theriault R. L., Holmes F. A. et al. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855–61.
- Bijker N. et al. *EJC* 2000; 36(Suppl. 5): abs. 120.
- Birner P., Oberhuber G., Stani J. et al. *Clin Cancer Res* 2001; 7(6): 1669–75.
- Bishop J. F. et al. *Proc ASCO* 1998; 17: 153a (abs. 538).
- Bonnetterre J. *10th European Cancer Conference ECCO-10, 1999.*
- Borgstrom P., Gold D. P., Hillan K. J., Ferrara N. *Anticancer Res* 1999; 19(5B): 4203–14.
- Bornkessel B. *Arzneimitteltherapie* 1998; 16(10): 320.
- Bos R., Zhong H., Hanrahan C. F. et al. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(4): 309–14.
- Breast Cancer.* — London, New York, Oxford, Philadelphia, 2005. — P. 432–5.
- Breast cancer: A Practical Guide / Orlando E. Silva, Stefano Zurrada (eds.).* — Elsevier, 2000. — 518 p.
- Briffod M., Maublanc M. A. *Arch Anat Cytol Pathol* 1998; 46(4): 251–6.
- Brown L. F., Guidi A. J., Schnitt S. J. et al. *Clin Cancer Res* 1999; 5(5): 1041–56.
- Buchberger W. *AIR Am J Roentgenol* 1999; 173(4): 921–7.
- Buekers T. E., Lallas T. A. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25(2): 323–9.
- Burak W. E. *Am J Surg* 2002; 183: 23–7.
- Burke H. B. *Cancer (Philad.)* 1997; 80: 1703–7.
- Bursch W. C., Paff B., Outz G., Schulte-Hermann R. *Carcinogenesis* 2001; 11: 847.
- Busdar A. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 609d.
- Caglija P., Verour P. F., Cardillo P., Nicosia A. G. *Chir* 1998; 19(8–9): 358–62.

- Callagy G., Dimitriadis E., Harmey J. et al. *Appl Immunohistochem Molecul Morphol* 2000; 8(2): 104–9.
- Carter W. B., Ward M. D. *Surgery* 2000; 128(2): 153–8.
- Casolo P., Raspadori A., Drei B. et al. *Ann Ital Chir* 1997; 68(1): 43–7.
- Chan S., Freidrichs K., Noet D. *Proc ASCO* 1997; 16: abs. 540.
- Chiappo L., Bergantino A., Colla M. et al. *Minerva Chir* 1998; 53(9): 767–8.
- Chiba I., Takahashi T., Hau M. M. et al. *Oncogene* 2001; 5: 1603–10.
- Chittenden T., Harrington E. A., O'Connor R. et al. *Nature* 2001; 437: 733–6.
- Chvallier A., Boissy C., Rampal A. et al. *Arch Anat Cytolog Pathol* 1999; 47(2): 88–91.
- Cobleigh M. A., Vogel C. L., Tripathy D. et al. *Proc ASCO* 2000; 17: 97a (Abstract).
- Cody H. S. III *Annals of surgery* 1997; 225(4): 370–6.
- Coene E., Van Oostveldt P., Willems K. et al. *Nat Genet* 1997; 16(2): 122–4.
- Coles C. E., Twyman N., Hoole A., Sycamore C., Wilson C. B. *24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium* 2001; 69: 230 (Abstract 155).
- Coradini D., Boracchi P., Daidone M. G. et al. *Br J Cancer* 2001; 85(6): 795–7.
- Costa S. D., von Minckwitz G., Raab G. et al. *Semin Oncol* 1999; 26(3 Suppl. 9): 24–31.
- Cucinotta U., Beccaria A., Perdichizzi C., Cucinotta E. *Acta Chir Mediterr* 1997; 13(3–4): 115–8.
- Cunningham J. D., Weiss S. E., Ahmed S. et al. *Cancer Invest* 1998; 16(2): 80–6.
- Davis P. L., McCarty K. S. Jr. *Topics in MRI* 1998; 9(1): 60–75.
- Dawson L. A., Chow E., Goss P. E. *Eur J Cancer* 1998; 34(13): 2000–9.
- de la Torre J. I., Fix R. J., Gardner P. M., Vasconez L. O. *Ann Plast Surg* 2001 Mar; 46(3): 229–33.
- Deiyz A. C., Zheng W., Leff M. A. et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2000; 9(9): 905–10.
- Diab S. G., Elledge R. M., Clark G. M. *J Natl Cancer Inst* 2000 Apr 5; 92(7): 550–6.
- Dietrich C. U., Pandis N., Rizou H. et al. *Hum Pathol* 1997; 28(12): 1379–82.
- Ding I., Sun J. Z., Fenton B. et al. *Cancer Res* 2001; 61(2): 526–31.
- Dirix L. Y., Vermeulen P. B., Pawinski A. et al. *Br J Cancer* 1997; 76(2): 238–43.

- Dobbs H. J. *Radiother Oncol* 2000; 54: 191–200.
- Duffy M. J. *J Clin Biochem* 2001; 34(5): 347–52.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351: 1451–67.
- Eisen T., Boshoff C., Mak I. et al. *Br J Cancer* 2000; 82(4): 812–7.
- Ellis I. O., Bartlett J. et al. *J Clin Pathol* 2004; 57: 233–7.
- Eltachir A., Heys S. D., Hutcheon A. W. et al. *Am J Surg* 1998; 175(2): 127–32.
- Eppenberger U., Kueng W., Schlaepfli J. M. et al. *J Clin Oncol* 1998; 16(9): 3129–36.
- Esserman L., Hylton N., Yassa L. et al. *J Clin Oncol* 1999; 17(1): 110–9.
- Extermann M., Balducci L., Lyman G. H. *J Clin Oncol* 2000 Apr; 18(8): 1709–17.
- Falkson G. et al. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1669–76.
- Ferriere J. P., Assier I., Cure H. et al. *Am J Clin Oncol* 1998; 21(2): 117–20.
- Fish E. B., Chapman J. A., Link M. A. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(5): 442–6.
- Fisher B. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4141–9.
- Fisher B., Osborn K. et al. *Cancer Medicine* 1997; 2: 2349–429.
- Foekens J. A., Peters H. A., Grebenchtchikov N. et al. *Cancer Res* 2001; 61(14): 5407–14.
- Folkman J. In: *Harrison's Textbook of Internal Medicine, 15th Edition / E. Braunwald, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson (eds.)*. — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 517–30.
- Fu L., Tsuchiya S. I., Matsuyama I. et al. *Pathol Int* 1998; 48(5): 348–54.
- Fung M. C., Schultz D. J., Solin L. J. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997; 38(5): 959–67.
- Gadrobbi R., Guerini A., Battaglini D. et al. *Acta Chir Ital* 2000; 56(2): 131–8.
- Garbay J. R., Bertheault-Cvitkovic F., Cohen-Solal Le Nir C. et al. *Chirurgie* 1998 Sep; 123(4): 379–85.
- Gasparini G. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 37(2): 97–114.
- Gelber S., Coates A. S., Goldhirsch A. et al. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1671–5.
- Gemingnani M. L., Petrek J. A. *Surg Clin North Am* 1999; 79(5): 1157–69.
- Gennari R. *Cancer* 2004; 101(6): 1302–10.
- Giactalone P. L., Laffargue F., Benos P. *Cancer* 1999; 86(11): 2266–72.

- Gollamudi S. V., Gelman R. S., Peiro G. et al. *Cancer* 1997; 79(7): 1362–9.
- Gonzales-Angulo A. M. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 317–9.
- Gradishar W. J. et al. *Proc ASCO* 1997; 16: 599 (abs.).
- Gradishar W. J. *Oncology* 1997; 11(8): 15–8.
- Green I., McCormick B., Cranor M. et al. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(6): 653–7.
- Guidi A. J., Schnitt S. J., Fischer L., Tognazzi K., Harris J. R., Dvorak H. F., Brown L. F. *Cancer* 1997; 80(10): 1945–53.
- Gupta Raj K. *Diagn Cytopathol* 1999; 21(3): 167–9.
- Gwyn K. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 18B.
- Gwyn K., Theriault R. *Oncology (Huntington NY)* 2001; 15(1): 39–46.
- Hackel P. O., Zwick E., Prenzel N., Ullrich A. *Curr Opin Cell Biol* 1999; 11: 184–9.
- Hamilton A., Piccart M. *Ann Oncol* 2000; 11(6): 647–63.
- Hardenbergh P., Munley M., Hu C., Hollis D., Light K., Blazing M. *Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2001*; 69: 231. Abstract 158.
- Harris J. R. *16th Annual Miami Breast Cancer Conference, Feb. 25–27, 1999, Florida.*
- Hartmann L. *N Engl J Med* 1999; 340: 77–84.
- Heaton K. M., Peoples G. E., Singletari S. E. et al. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(1): 102–8.
- Heer K., Kumar H., Speirs V. et al. *Br J Cancer* 1998; 78(9): 1203–7.
- Herman K., Lobazievouz W., Skotnicki P., Fortuna J. *Neoplazma* 2000; 47(3): 191–5.
- Hillen H. F., Hupperets P. S. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000, Jun 3; 144(23): 1099–104.
- His E. D., Tubbs R. R. *J Clin Pathol* 2004; 57(3): 241–2.
- Histological Typing of Breast Tumours WHO, 2d ed. — Geneva, 1981.*
- Holland R., Faverly D. R. In: *Ductal carcinoma in situ of the breast / M. J. Silverstein (ed.) — Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. — P. 233–40.*
- Holmes C. E., Muss H. B. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 227–44.
- Horiguchi J., Iino Y., Takei H., Sugamata N. et al. *Anticancer Res* 1997; 17(5b): 3849–56.
- Hughes K. S. *N Engl J Med* 2004; 351(10): 971–7.
- Ibrahim E. M., Ezzat A. A., Baloush A. et al. *Med Oncol* 2000; 17(4): 293–300.
- Im S. A., Kim J. S., Gomez Manzano C. et al. *Br J Cancer* 2001; 84(9): 1252–7.

- Janckovic S., Petricevic A., Bilic J., Andelicovic S. *Eur Radiol* 1999; 9(1): S413.
- Julian T. B. 27th SABCS 2004; abs. 14.
- Kaghad M., Bonnet H., Yang A. et al. *Cell* 1997; 90(4): 809–19.
- Kahan Z., Toszegi A. M., Szarvas F. et al. *Pathol Res Pract* 1997; 193(9): 653–8.
- Kandioler-Eckersberger D., Ludwig C., Rudas M. et al. *Clin Cancer Res* 2000; 6(1): 50–6.
- Kasumi F. *Asian Med J* 1998; 41(10): 474–81.
- Kaufmann M. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1399–411.
- Kemeny N. M. *Hematol Oncol North Am* 2000; 14: 169–92.
- Kerbel R. S. *Cancer Res* 2001; 61(13): 5090–101.
- Kerbel R. S., Vilorio Petit A., Klement G., Rak J. *Eur J Cancer* 2000; 36(10): 1248–57.
- Klauber N., Parangi S., Flynn E., Hamel E., D'Amato R. *J Cancer Res* 1997; 57(1): 81–6.
- Kostomitsopoulos N. G. *Bull Hell Vet Med Soc* 1998; 49(2): 91–8.
- Kraft A., Weindel K., Ochs A. et al. *Cancer* 1999; 85(1): 178–87.
- Kranz A., Mattfeldt T., Waltenberger J. *Int J Cancer* 1999; 84(3): 293–8.
- Kroll S. S. *Tab Flap Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 511–4.
- Krueger E. A., Pierce L. J., McShan D. L., Radawski J. D., Frass B. A. *Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2001; 69: 229. Abstract 152.*
- Kuerer H. M., Newman L. A., Buzdar A. U. et al. *Am J Surg* 1998; 176(6): 502–9.
- Kuske R. *Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2001; 69: 188. Mini-symposium I, December 10, 2001.*
- Landis S. H. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8–11.
- Langmar Z., Orosz Z. *Orv Hetil* 1999; 140(20): 1099–102.
- Lee A. H., Dublin E. A., Bobrow L. G., Poulosom R. J. *Pathol* 1998; 185(4): 394–401.
- Lee M. M., Heimann R., Powers C. et al. *Breast J* 1999; 5(1): 36–41.
- Lichtenbeld H. C., Barendsz-Janson A. F., van Essen H. et al. *Int J Cancer* 1998; 77(3): 455–9.
- Lichter A. *Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2001; 69: 199. Plenary Lecture II.*
- Linderholm B., Lindh B., Tavelin B., Grankvist K., Henriksson R. *Int J Cancer* 2000; 89(1): 51–62.
- Look M. P., Foekens J. A. *APMIS* 1999; 107: 150–9.

- Losken A., Mackay G. J., Bostwick J. *III Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 361–9.
- Luini A. *Ann Oncol* 2005; 16(2): 259–62.
- Maass H. G. *Chir* 1997; 18(5): 257–62.
- Machiavelly M. R., Romero A. O., Peres J. E. et al. *Cancer J Sci Am* 1998; 4(2): 125–31.
- Marchal C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 113–9.
- Mariani L., Coradini D., Biganzoli E. et al. *Breast Cancer Res. Treat* 1997; 44(2): 167–78.
- Marzetti L., Flamario Dei Malatesta M., Yacoub M. et al. *Minerva Ginecol* 1997; 49(4): 601–32.
- Mass R. D. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; abstract 19.
- Mauriac L., MacGrogan G., Avril A. et al. *Ann Oncol* 1999; 10(1): 47–52.
- Mettilin C. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 138–44.
- Mobus V. 3th Pan-European Interactive Forum, March 1999, Marracech, Morocco, 15–16 (abstr).
- Moffat F. L. *J Surg Oncol* 2005; 89: 53–60.
- Moiseyenko V., O'Reilly S. M. et al. *Ann Oncol* 1999; 9: 620.
- Moliterni A., Tarenzi E., Capri G. et al. *Semin Oncol* 1997; 24(5 Suppl. 17): 10–4.
- Mose S., Adamietz I. A., Thilmann C. et al. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 1997; 20(6): 541–5.
- Nabholtz J.-M. et al. *Proc ASCO* 1999; 18: 127a (abs. 485).
- Newman L. A., Kuerer H. M., Hunt K. K., Kroll S. S. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(7): 620–6.
- Nicholson R. I., Gee J. M., Harper M. E. *Eur J Cancer* 2001; 37(Suppl. 4): 9–15.
- Noguchi M. *J Surg Oncol* 2001; 76: 144–56.
- Nos C., Bourgeois D., Darles C. et al. *Bulletin du cancer* 1999; 86(2): 184–8.
- Nunes L. W. *RadioGraphics* 1999; 19: 79–92.
- Nylamo E., Hurme T., Lahti A. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 87(1): 26–8.
- Obermair A., Kucera E., Mayerhofer K. et al. *Int J Cancer* 1997; 74(4): 455–8.
- Overgaard M. *Lancet* 1999; 353: 1641–8.
- Partridge A. *Oncology* 2005; 19(6): 693–7.
- Piccart M. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; special presentation.
- Pich A., Margaria E., Chiusa L. *J Clin Oncol* 2000; 18(16): 2948–56.
- Powell B., Soong Iacopetta B. *Clin Cancer Res* 2000; 6(2): 443–51.
- Rabanal E., Rosell R., Salvies J., Garcia R. *Eur Radiology* 1999; 9(1): S414.

- Reitsamer R., Peintinger F., Sedlmayer F. et al. *Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2001*; 69: 231. Abstract 159.
- Relf M., LeJeune S., Scott P. A. et al. *Cancer Res* 1997; 57(5): 963–9.
- Rentgen D. *16th Annual Miami Breast Cancer Conference, Feb. 25–27, 1999*.
- Retcht A. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1689–700.
- Rieber A., Merkle E., Bohm W. et al. *J Comp Assist Tomography* 1997; 21(5): 773–9.
- Rosen P. P. — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
- Rozner D. Доклад на Московском онкологическом обществе, Москва, 28 марта 2002.
- Rubio I. et al. *ASCO 2000; Abstracts on CD-ROM, abstr. 346*.
- Ruohola J. K., Valve E. M., Karkkainen M. J. et al. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 149(1–2): 29–40.
- Salven P., Manpaa H., Orpana A., Alitalo K., Joensuu H. *Clin Cancer Res* 1997; 3(5): 647–51.
- Salven P., Perhoniemi V., Tykka H., Manpaa H., Joensuu H. *Br Cancer Res Treat* 1999; 53(2): 161–6.
- Schnitt S. *J Mol Pathol* 2001; 14(3): 213–8.
- Schwartz G. F., Solin L. J., Olivotto I. A., Ernster V. L. *Breast J* 2000; 6(1): 4–13.
- Sciacca P., Benni B., Marinelli C., Borrello M., Massi G. *Minerva Chir* 2000; 55(5): 307–12.
- Scott P. A., Gleadle J. M., Bicknell R., Harris A. L. *Int J Cancer* 1998; 75(5): 706–12.
- Scott-Conner C. E., Jochomsen P. R., Menck H. R., Winchester D. J. *Surgery* 1999 Oct; 126: 775–80; discussion 780–1.
- Serra Dfaz C., Vizoso F., Rodriguez J. C. et al. *World J Surg* 1999 May 23; 5: 439–45.
- Serra Diaz C., Vizoso F., Lamelas M. L. et al. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1997 Oct; 35(10): 592–3.
- Sillar R., Howarth D., Clark D. *Aust N Z J Surg* 1997; 67(7): 433–7.
- Silliman R. A., Demissie S., Troyan S. L. *Med Case* 1999 Oct; 37(10): 1057–67.
- Silva O. E., Zurrada S. — Elsevier, 1999. — P. 109.
- Silverberg G. — Philadelphia, London: W. B. Saunders Co, 2002.
- Smith R. A. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 141–69.
- Sorensen H. T., Friis S., Olsen J. H. et al. *Am J Gastroenterol* 1998 Feb; 93: 231–3.

- Speriongano P., Pisaniello D. Ann Hal Chir 2000 Mar–Apr; 71(2): 165–6.*
- Srensen H. T., Friis S., Olsen J. H. et al. Am J Gastroenterol 1998 Feb; 93(2): 231–3.*
- Stewart R. A. L., Howlett D. C., Hearn F. J. Clin Radiol 1997; 52(10): 739–44.*
- Takahashi K., Higa J., Saito M. et al. Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2001; 69: 229. Abstract 151.*
- Takeuchi T., Komatsuzaki M., Minesaki Y. et al. J Dermatol 1999 Apr 26; 4: 248–52.*
- Tan P. H., Sng I. T. Pathology 1997 Feb 29; 1: 2–6.*
- Teixeira M. R., Pandis N., Bardi G. et al. Genes Chromos Cancer 1997; 18(3): 170–4.*
- Theriault R. L. Breast Cancer Manag Treat 2000; 1: 1–12.*
- Thrlimann B. Oncology 1998; 55(6): 501–7.*
- Titus J., Sillar R. W., Fenton L. E. Aust N Z J Surg 2000 Feb; 70(2): 144–6.*
- Tjulandin S. The 3d Pan-European forum “New Strategies on the Management of Breast Cancer”. — Marrakech, Marocco, 1999. — P. 30–2.*
- Tran N., Evans G., Kroll S., Baldwin B. Plast Reconstr Surg 2000; 106: 313.*
- Tumors of the Breast. In: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital / Ed. by F. A. Tavassoli, P. Devilee. — Lion: JARC Press, 2003. — P. 10–112.*
- Uematsu M., Okada M., Ataka K. Kobe J Med Sci 1998 Aug; 44(4): 163–8.*
- Ulutin C., Guden M., Surenkok S., Pak Y. Radiat Med 1998 Sep–Oct; 16(5): 383–6.*
- Vaidya J. S., Baum M., Tobias J. S. et al. Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2001; 69: 228. Abstract 145.*
- Van der Schueren E. Radiother Oncol 2000; 55: 205–16.*
- Vandeweyer E., Deraemaecker R. Plast Reconstr Surg 2000 Jul; 106(1): 56–8; discussion 59–60.*
- Veronesi V. Eur J Cancer 2005; 41: 231–7.*
- Veronesi V. J Natl Cancer Inst 1999; 91(4): 368–73.*
- Veronesi V. N Engl J Med 2003; 349: 546–53.*
- Veronesi V. Ist Milan Breast Cancer Conference, June 17–19, 1999.*
- Viale G. Ann Surg 2005; 241: 319–25.*

- Vincent T. et al. *Cancer Principles and Practice of Oncology* 6th edition, 2001.
- Vogel C., O'Rourke M., Winer E. et al. *Ann Oncol* 1999; 397–402.
- Voipe C. M., Raffetto J. D., Collure D. W., Hoover E. L., Doerr R. J. *Am Surg* 1999 Mar; 65: 250–3.
- Vrieling C., Collette L., Fourquet A. et al. *Radiother Oncol* 2000; 55: 219–32.
- Wallace W. A., Balsitis M., Harrison B. J. *Eur J Surg Oncol* 2001 Jun; 27(4): 429–31.
- Wanebo H. J., Cole B., Chung M., Vezeridis M., Schepps B., Fulton J., Bland K. *Ann Surg* 1997 May; 225(5): 579–86; discussion 586–9.
- Wang H., Ningsheng S., Qing M. D. et al. *Oncogene* 1997; 15: 143–57.
- Wang S., Saboorian M. H., Frenkel E. et al. *J Clin Pathol* 2000; 53(5): 374–81.
- Wedge S. R., Ogilvie D. J., Dukes M. et al. *Cancer Res* 2000; 60(4): 970–5.
- Weiderpass E., Ye W., Adami H. O., Vainio H., Trichopoulos D., Nyren O. *Cancer Causes Control* 2001 Sep; 12(7): 661–4.
- Winchester D. J., Chang H. R., Graves T. A. et al. *J. Am Coll Surg* 1998; 186(4): 416–22.
- Wong F., Moravan V., Speers C., Olivotta I. A. *Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2001*; 69: 231. Abstract 157.
- Wyld D. K., Chester J. D., Perren T. J. *Endocr Relat Cancer* 1998; 5(2): 97–110.
- Yang W. T. *AJR Am J Roentgenol* Feb 2001; 176(2): 413–6.
- Yarnold J., Owen R., Ashton A. et al. *Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2001*; 69: 230. Abstract 154.
- Yen L., You X. L., Moustafa A. E. et al. *Oncogene* 2000; 19(31): 3460–9.
- Yildirim E., Berberoglu U. *Eur J Surg Oncol* 1998 Dec; 24(6): 548–52.
- Zebrowski B. K., Yano S., Liu W. et al. *Clin Cancer Res* 1999; 5(11): 3364–8.

ЧАСТЬ II

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Akusher-Lib.ru

Глава 15

Злокачественные опухоли вульвы

Эпидемиология

- В России рак вульвы составляет 3–8 % злокачественных новообразований женских половых органов или 0,6 % всех злокачественных новообразований у женщин.
- Средний возраст больных 68 лет.
- В 2001 г. в России выявлено 3600 больных раком вульвы, 800 из них умерло.

Этиология и патогенез

- Развитие заболевания связывают с гормональной перестройкой организма женщины в постменопаузе.
- С этиологической точки зрения плоскоклеточный рак вульвы делят на две группы:
 - базалоидные и бородавчатые опухоли, индуцированные вирусом папилломы человека (меньшая группа);
 - плоскоклеточный рак неизвестной этиологии (большая группа).

Факторы риска

- Пожилой возраст:
 - 75 % больных старше 50 лет;
 - 65 % больных старше 70 лет.
- Инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека.
- Частая смена половых партнеров.
- Интраэпителиальная неоплазия вульвы (VIN).

- Плоскоклеточная гиперплазия и склероатрофический лишай.
- Курение.
- Ожирение.
- Артериальная гипертония.
- Сахарный диабет.
- Низкий социально-экономический статус.
- Меланома или атипичные невусы кожи вне вульвы.
- Злокачественные опухоли других половых органов.

Морфология

- У 90 % больных диагностируют плоскоклеточный рак.
- Среди других опухолей вульвы следует отметить:
 - базальноклеточный рак;
 - злокачественные опухоли из железистого эпителия (экстрамамиллярный рак Педжета, рак большой железы преддверия, рак из эктопической ткани молочной железы, рак потовых желез и др.);
 - злокачественные опухоли мягких тканей (рабдомиосаркома, агрессивная ангиомиксосома, лейомиосаркома, взрывающаяся дерматофибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, эпителиоидная саркома, злокачественная шваннома, злокачественная гемангиоэндотелиома, саркома Капоши, гемангиоперицитома, липосаркома, альвеолярная саркома);
 - другие злокачественные опухоли (меланома, гемобласты, опухоль желточного мешка, опухоль из клеток Меркеля, метастатические опухоли).
- Метастазы в вульву чаще всего наблюдаются при раке шейки матки, реже при раке тела матки, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала. Еще реже вульва поражается при раке влагалища, молочной железы, яичников, почки, легкого, при меланоме кожи, хориокарциноме, лимфомах.

Клиническая картина

- Наиболее частые клинические проявления рака вульвы:
 - постоянные зуд и ощущение раздражения кожи;
 - жжение;
 - боль;
 - кровотечения, не связанные с менструальным циклом, или другие выделения;
 - патологические изменения на вульве;

- незаживающая язва.
- Локализация рака вульвы (перечислена в порядке убывания частоты):
 - большие половые губы;
 - малые половые губы;
 - клитор, наружное отверстие мочеиспускательного канала и промежность (значительно реже).
- В большинстве случаев наблюдается местнораспространенный рак вульвы. Опухоли могут иметь следующие формы анатомического роста:
 - экзофитная;
 - эндофитная;
 - язвенная;
 - отечно-инфильтративная (редко; характеризуется агрессивным течением и гематогенным метастазированием).

Метастазирование

- Основной путь метастазирования — лимфогенный.
- Частое и раннее метастазирование рака вульвы обусловлено хорошо развитой лимфатической сетью, по которой лимфа оттекает сначала в поверхностные, а затем в глубокие паховые лимфатические узлы. Далее лимфа направляется в подвздошные лимфатические узлы.
- Регионарными считаются поверхностные и глубокие паховые лимфатические узлы. Глубокие паховые лимфатические узлы называют также бедренными.
- Поражение лимфатических узлов — важнейший прогностический фактор.
- Частота поражения паховых лимфатических узлов у операбельных больных составляет 30–50 %. Она зависит от глубины инвазии и величины первичной опухоли:
 - при опухолях до 2 см метастазы наблюдаются в 25–33 % случаев;
 - при 2–3 см — в 60–68 %;
 - при 4–7 см — более 90 %.
- Метастазирование бывает перекрестным, т. е. поражаются контралатеральные лимфатические узлы.
- Особое значение имеет поражение проксимальной группы глубоких паховых лимфатических узлов — узла Клоке—Розенмюллера—Пирогова. Оно повышает риск выявления метастазов в

тазовых лимфатических узлах, в первую очередь наружных подвздошных и запираательных.

- Крайне агрессивное течение опухолей клитора обусловлено нарушением этапности метастазирования, которое проявляется ранним поражением подвздошных лимфатических узлов. Метастазы в подвздошных лимфатических узлах в отсутствие поражения паховых лимфатических узлов отмечаются у 10–30 % больных.
- Гематогенные метастазы наблюдаются, как правило, при наличии метастазов в подвздошных, парааортальных и паракавальных лимфатических узлах.

Классификация (UICC, 6-е издание, 2002)

T — первичная опухоль

- T_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T₀ — первичная опухоль не определяется.
- T_{is} — рак in situ (преинвазивный рак).
- T₁ — опухоль ограничена вульвой и/или промежностью, не более 2 см в наибольшем измерении:
 - T_{1a} — глубина инвазии стромы не более 1 мм;
 - T_{1b} — глубина инвазии стромы более 1 мм.
- T₂ — опухоль ограничена вульвой и/или промежностью, более 2 см в наибольшем измерении.
- T₃ — опухоль любого размера, распространяющаяся на нижнюю часть мочеиспускательного канала и/или влагалище, и/или задний проход.
- T₄ — опухоль любого размера, распространяющаяся на любую из следующих структур: слизистая оболочка верхней части мочеиспускательного канала, мочевого пузыря, прямая кишка, кости таза.

N — регионарные лимфатические узлы

- N_x — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N₀ — метастазов в регионарных лимфатических узлах нет.
- N₁ — метастазы в регионарных лимфатических узлах с одной стороны.
- N₂ — метастазы в регионарных лимфатических узлах с обеих сторон.

M — отдаленные метастазы

- M_x — недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов.

- M0 — отдаленных метастазов нет.
- M1 — отдаленные метастазы (включая метастазы в тазовых лимфатических узлах).

Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Стадия IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Диагностика

- Обязательные исследования:
 - гинекологическое;
 - расширенная вульвоскопия;
 - цитологическое;
 - гистологическое;
 - УЗИ малого таза и забрюшинного пространства;
 - рентгенография грудной клетки.
- Дополнительные исследования:
 - КТ;
 - МРТ;
 - цистоскопия;
 - ректоскопия;
 - радионуклидное;
 - бактериологическое;
 - определение уровня раково-эмбрионального антигена (РЭА);
 - определение уровня маркера плоскоклеточного рака (SCC).

Прогностические факторы

- Метастазы в регионарных лимфатических узлах: при поражении лимфатических узлов общая выживаемость составляет 50–60 %.
- Глубина стромальной инвазии (определяет риск лимфогенных метастазов): при глубине стромальной инвазии менее 2 мм риск

метастазов в паховых лимфатических узлах равен нулю, более 2 мм — 20 %, более 4 мм — около 40 %.

- Размер и локализация первичной опухоли.
- Гистологическое строение опухоли: более благоприятное клиническое течение наблюдается при плоскоклеточном ороговевающим раке. При плоскоклеточном неороговевающем раке метастазы в регионарных лимфатических узлах встречаются в 1,5 раза чаще.
- Форма анатомического роста опухоли.
- Степень дифференцировки опухоли.
- Наличие раковых эмболов в просвете лимфатических и кровеносных сосудов.
- Преобладание анеуплоидных клеток в опухоли.
- Возраст больной.

Лечение

Общие принципы

- I стадия — хирургическое лечение.
- II—III стадия — комбинированное (сочетание хирургического и лучевого) лечения.
- IV стадия — индивидуальное сочетание лучевого, лекарственного и хирургического лечения.
- При абсолютных противопоказаниях к оперативному вмешательству проводят лучевую терапию в сочетании с химиотерапией или без нее:
 - оптимальная методика лучевой терапии — облучение пучком электронов с энергией 10–15 МэВ в СОД 50–60 Гр (РОД 3 Гр);
 - в отсутствие источников бета-излучения (бетатрон или линейный ускоритель) проводят гамма-терапию (дистанционная лучевая терапия — установки «Рокус Со-60», «Агат-Р», «Агат-С»; внутрисполостная лучевая терапия — аппараты Selectron, «Агат-ВУ»). После достижения СОД 30–35 Гр (РОД 2,5–3 Гр) лечение можно дополнить внутритканевой гамма-терапией или близкофокусной рентгенотерапией. Внутрисполостную гамма-терапию проводят также при распространении опухоли на влагалище или мочеиспускательный канал. Оптимальная СОД при внутритканевой гамма-терапии 60–70 Гр;
 - независимо от стадии рака вульвы эффективность лучевой терапии недостаточна. 5-летняя общая выживаемость после

сочетанной лучевой терапии составляет 29 %, после бета-терапии — 39 %.

Рак вульвы 0 стадии

- Объем оперативного вмешательства:
 - широкое иссечение опухоли;
 - гемивульвэктомия;
 - вульвэктомия;
- Во время операции обязательно срочное гистологическое исследование.
- 5-летняя общая выживаемость после вульвэктомии составляет почти 100 %, однако рак вульвы 0 стадии диагностируют редко.

Рак вульвы I стадии

- Опухоли T1aN0M0 — широкое иссечение опухоли.
- Опухоли T1bN0M0:
 - широкое иссечение опухоли и односторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия;
 - радикальная вульвэктомия из трех разрезов;
 - лучевая терапия.
- 5-летняя общая выживаемость после радикальной вульвэктомии достигает 90 %.

Рак вульвы II стадии

- Стандартное оперативное вмешательство — радикальная вульвэктомия из трех разрезов.
- Комбинированное лечение.
- Лучевая терапия.
- 5-летняя общая выживаемость зависит от размера первичной опухоли и достигает 80–90 %.

Рак вульвы III стадии

- Лечение комбинированное или комплексное.
- Стандартное оперативное вмешательство — радикальная вульвэктомия из трех разрезов.
- До или после операции проводят лучевое или химиолучевое лечение:
 - предоперационная лучевая терапия на область первичной опухоли и зоны регионарного метастазирования в СОД 45–50 Гр);

- послеоперационная лучевая терапия на область первичной опухоли и зоны регионарного метастазирования в СОД 45–50 Гр);
 - пред- или послеоперационная химиолучевая терапия (последовательное применение химио- и лучевой терапии);
 - предоперационная химиотерапия.
- Лучевое или химиолучевое лечение. Поскольку чаще всего наблюдается плоскоклеточный рак вульвы, для системной химиотерапии применимы все препараты, используемые при раке шейки матки. В гинекологическом отделении ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в настоящее время химиотерапия проводится по следующей схеме:
 - цисплатин — 80 мг/м² в/в в 1-й день;
 - 5-фторурацил — 400 мг/м² в/в в 1, 3, 5, 8-й дни;
 - блеомицин — 15 мг в/в в 1, 3, 5, 8-й дни;
 - циклофосфамид — 400 мг в/в в 1, 3, 5, 8-й дни.
 - 5-летняя выживаемость при единичных метастазах в лимфатических узлах с одной стороны составляет 70 %, при поражении более 3 лимфатических узлов с одной стороны — 30 %.

Рак вульвы IV стадии

- Распространение опухоли определяет выполнение сверхрадикальных операций либо химиолучевой терапии и паллиативных оперативных вмешательств.
- Лечение планируется индивидуально и подразумевает сочетание хирургического, лучевого и лекарственного методов.
- 5-летняя общая выживаемость не превышает 10–20 %.

Рецидивы рака вульвы

- Рецидивы рака вульвы бывают локальными, регионарными или локорегионарными. Их частота зависит от стадии заболевания, глубины инвазии и, что наиболее важно, от поражения регионарных лимфатических узлов. При плоскоклеточном раке вульвы она составляет 15–40 %.
- Причины рецидивов:
 - нерадикальная резекция (ближе 1 см от края опухоли) — 50 % случаев;
 - глубокая инвазия;
 - большая первичная опухоль.
- Тактика лечения при рецидивах рака вульвы индивидуальна:

- при локальных рецидивах — широкое иссечение рецидивной опухоли с лучевой терапией или без нее;
 - радикальная вульвэктомия и экзентерация таза;
 - химиолучевое лечение в сочетании с хирургическим или без него;
 - применение нестандартной химиотерапии или других видов системного лечения.
- Лечение эффективно только при изолированном рецидиве в области вульвы без поражения лимфатических узлов. 5-летняя общая выживаемость при этом достигает 40–80 %. 5-летняя общая выживаемость при поздних (через 2 года и более) локальных рецидивах после первичного комбинированного лечения превышает 50 %.
 - При метастазах в паховых лимфатических узлах, особенно множественных и двусторонних, и прорастании капсулы лимфатических узлов велика вероятность прогрессирования, проявляющегося поражением тазовых лимфатических узлов и внутренних органов. Прогноз в этом случае неблагоприятный. Незначительному числу больных с поражением подвздошных лимфатических узлов удается выполнить тазовую лимфаденэктомию с последующей лучевой терапией.

Профилактика

- Своевременная диагностика и лечение предраковых заболеваний вульвы.
- Обязательная биопсия подозрительных образований вульвы.

Меланома вульвы

- Меланома вульвы составляет около 5 % злокачественных новообразований вульвы.
- Возможны пигментные и беспигментные формы.
- Меланома вульвы — крайне агрессивная опухоль, склонная к обширному метастазированию даже при небольших размерах.
- Прогноз определяется глубиной инвазии и толщиной опухоли (от наиболее высоко расположенных скоплений опухолевых клеток до наиболее глубокой точки инвазии).

Клиническая картина

- Своевременная диагностика особенно трудна при меланоме, возникшей при малигнизации врожденного или приобретенного пигментного невуса.

- О меланоме следует думать в следующих случаях:
 - быстрый рост невуса и увеличение его плотности;
 - изменение пигментации;
 - появление гиперемии вокруг невуса;
 - изъязвление невуса и легкая кровоточивость;
 - появление папилломатозных выростов;
 - появление новых узелков (сателлитов);
 - увеличение лимфатических узлов.
- Меланомы могут метастазировать гематогенно, минуя фазу регионарных метастазов. В далеко зашедших случаях чаще отмечаются и лимфогенные, и гематогенные метастазы.
- Локализация гематогенных метастазов разнообразна. Чаще поражаются легкие и печень, реже — головной мозг, почки, надпочечники и кости.

Классификация (UICC, 6-е издание, 2002)

- Данная классификация применима только при локализации опухоли на коже больших половых губ.

T — первичная опухоль

- pTx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- pT0 — первичная опухоль не определяется.
- pTis — меланома in situ (I уровень инвазии по Кларку).
- pT1 — толщина опухоли не более 1 мм:
 - pT1a — II–III уровень инвазии по Кларку без изъязвления;
 - pT1b — IV–V уровень инвазии по Кларку или изъязвление.
- pT2 — толщина опухоли более 1 мм, но не более 2 мм:
 - pT2a — без изъязвления;
 - pT2b — с изъязвлением.
- pT3 — толщина опухоли более 2 мм, но не более 4 мм:
 - pT3a — без изъязвления;
 - pT3b — с изъязвлением.
- pT4 — толщина опухоли более 4 мм:
 - pT4a — без изъязвления;
 - pT4b — с изъязвлением.

N — регионарные лимфатические узлы

- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 — метастазов в регионарных лимфатических узлах нет.

- N1 — метастаз в одном регионарном лимфатическом узле:
 - N1a — микрометастаз;
 - N1b — макрометастаз.
- N2 — метастазы в 2–3 регионарных лимфатических узлах или опухолевые эмболы в регионарных лимфатических сосудах:
 - N2a — микрометастазы;
 - N2b — макрометастазы;
 - N2c — сателлитные опухоли или транзитные метастазы в отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов.
- N3 — метастазы в 4 регионарных лимфатических узлах и более, или конгломерат пораженных лимфатических узлов, или сателлитные опухоли либо транзитные метастазы в сочетании с поражением регионарных лимфатических узлов.

M — отдаленные метастазы

- Mx — недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов.
- M0 — отдаленных метастазов нет.
- M1 — отдаленные метастазы:
 - M1a — поражение кожи, подкожной клетчатки или лимфатических узлов, не являющихся регионарными;
 - M1b — поражение легких;
 - M1c — поражение других органов или любые отдаленные метастазы в сочетании с повышением активности лактатдегидрогеназы.

Группировка по стадиям

Стадия 0	pTis	N0	M0
Стадия IA	pT1a	N0	M0
Стадия IB	pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	M0
Стадия IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
Стадия IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
Стадия IIC	pT4b	N0	M0
Стадия IIIA	pT1a–4a	N1a, N2a	M0
Стадия IIIB	pT1a–4a	N1b, N2b–2c	M0
	pT1b–4b	N1a, N2a, N2c	M0

Стадия IIIС	pT1b–4b	N1b, N2b	M0
	Любая pT	N3	M0
Стадия IV	Любая pT	Любая N	M1

Диагностика

- Биопсия должна быть только тотальной, в противном случае происходит быстрая генерализация опухоли.
- Большое значение имеют оценка данных анамнеза и цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности опухоли, пальпация регионарных лимфатических узлов.
- УЗИ забрюшинного пространства.
- Рентгенография грудной клетки.

Лечение

- При локализованной опухоли показано хирургическое лечение:
 - ткань вульвы иссекают широко (отступив не менее 3 см от наиболее удаленного сателлита) и глубоко (в пределах фасции);
 - операцией выбора при глубокой инвазии традиционно считалась радикальная вульвэктомия, при необходимости дополненная тазовой лимфаденэктомией. Однако, по данным последних зарубежных исследований, лимфаденэктомия не улучшает прогноз при меланоме.
- При генерализованной меланоме вульвы проводят полихимио- и иммунотерапию. Наиболее эффективны в монорежиме:
 - дакарбазин — 20–22 %;
 - производные нитрозомочевины — 15–24 %;
 - производные платины — 15–20 %.
- α -интерфероны эффективны (15–25 % в монорежиме) и просты в применении.
- Частота полных и частичных ремиссий при лечении комбинацией α -интерферонов с дакарбазиним и цисплатином превышает 50 %. Синергизм отмечен также при сочетании α -интерферонов с интерлейкином-2 (частота полных и частичных ремиссий 45 %).
- 5-летняя общая выживаемость при меланоме вульвы колеблется от 60 %, если нет метастазов в лимфатических узлах, до 10 % при их поражении.

Саркомы вульвы

- Саркомы вульвы составляют 1–2 % злокачественных опухолей вульвы.

- Чаще всего встречается лейомиосаркома. Реже наблюдается фибросаркома, нейрофибросаркома, липосаркома, эмбриональная рабдомиосаркома, ангиосаркомы, эпителиоидная саркома и злокачественная шваннома.
- Для лейомиосаркомы, как и для ряда других сарком вульвы, лимфогенное метастазирование нехарактерно, поэтому лечение сводится к широкому иссечению опухоли.
- Лечение эмбриональной рабдомиосаркомы должно быть комбинированным или комплексным.

Глава 16

Злокачественные опухоли влагалища

Эпидемиология

- Первичный рак влагалища является редкой патологией и составляет 1–3 % всех злокачественных новообразований женских половых органов.
- Согласно рекомендациям FIGO, при одновременном выявлении плоскоклеточного рака шейки матки и влагалища диагностируют влагалищный вариант рака шейки матки, при одновременном поражении вульвы и влагалища — ставят диагноз рака вульвы.
- Пик заболеваемости приходится на возраст 60–70 лет.

Этиология и патогенез

- Рак влагалища развивается на фоне дисплазии влагалища. Длительность развития инвазивного рака составляет в среднем 12–15 лет.

Факторы риска

- Инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека.
- Тяжелый сенильный кольпит, хронические неспецифические вагиниты.
- Сочетанная лучевая терапия по поводу злокачественных опухолей органов малого таза.
- Иммунодепрессия после трансплантации органов.
- Механические повреждения слизистой влагалища при полном выпадении матки и использовании pessaries.
- Курение в сочетании с другими факторами риска.

- Применение диэтилstilbэстрола матерью женщины во время беременности (опухоль развивается на фоне аденоза влагалища).

Морфология

- У 95 % больных диагностируют плоскоклеточный рак:
 - ороговевающий (дифференцированный);
 - неороговевающий (недифференцированный).
- Другие злокачественные опухоли влагалища:
 - веррукозный рак;
 - базальноклеточный рак;
 - аденокарцинома (муцинозная, эндометриоидная, светлоклеточная).

Клиническая картина

- Наиболее частые клинические проявления:
 - кровянистые выделения (58–67 %);
 - лейкорей (14–28 %);
 - боль в нижних отделах живота и пояснично-крестцовой области (15–28 %);
 - дизурия (16 %).
- В 5–13 % наблюдений заболевание протекает бессимптомно и диагностируется при гинекологическом исследовании.
- Интенсивность клинических проявлений зависит от распространенности опухоли.
- При опухолях III–IV стадии наблюдаются:
 - отек нижних конечностей вследствие инфильтрации параметриев или метастазов в тазовых лимфатических узлах;
 - гематурия;
 - мочеполовые и ректовагинальные свищи.
- Локализация опухоли:
 - верхняя треть влагалища — 31–33 %;
 - средняя треть влагалища — 11–17 %;
 - нижняя треть влагалища — 17–22 %.
- Анатомические формы роста опухолей влагалища:
 - экзофитная или папиллярная — опухоль на широком основании, которая в последующем может некротизироваться с образованием кратерообразной язвы;
 - эндофитная или инфильтрирующая — опухоль с неровными краями, изъязвляющаяся на поздних стадиях заболевания;
 - смешанная.

- При раке влагалища нередко наблюдается мультицентрический рост.

Метастазирование

- Преимущественный путь распространения рака влагалища — лимфогенный.
- При раке верхней трети влагалища метастазы появляются в тех же лимфатических узлах, что и при раке шейки матки, — наружных, внутренних подвздошных и запирательных. Опухоли нижней трети влагалища метастазируют, как и при раке вульвы, в паховые лимфатические узлы. Сравнительно редкие опухоли средней трети влагалища метастазируют как в тазовые лимфатические узлы (включая нижние ягодичные), так и в поверхностные и глубокие паховые.
- Прогрессирование опухоли сопровождается распространением на мягкие ткани промежности, параметрии, мочевого пузыря, прямую кишку.
- На поздних стадиях появляются отдаленные метастазы в костях и легких.

Классификация (UICC, 6-е издание, 2002)

T — первичная опухоль

- T_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T₀ — первичная опухоль не определяется.
- T_{is} — рак in situ (преинвазивный рак).
- T₁ — опухоль ограничена влагалищем.
- T₂ — опухоль распространяется на паравагинальные ткани, но не на стенки таза.
- T₃ — опухоль распространяется на стенки таза.
- T₄ — опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря либо прямой кишки и/или за пределы таза.

N — регионарные лимфатические узлы

- N_x — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N₀ — метастазов в регионарных лимфатических узлах нет.
- N₁ — метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M — отдаленные метастазы

- M_x — недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов.
- M₀ — отдаленных метастазов нет.

- M1 — отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1–3	N1	M0
Стадия IVA	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Диагностика

- Диагностика проста. Несмотря на это, чаще диагностируют рак влагалища II–III стадии.
- Гинекологическое исследование — в диагностике первичного рака влагалища нужно учитывать следующие критерии:
 - первичная опухоль должна располагаться только во влагалище;
 - вульва, шейка и тело матки должны быть интактны (цитологическое исследование мазков с шейки матки, аспирационная биопсия эндометрия).
- Кольпоскопия.
- Цитологическое исследование мазков с опухоли.
- Гистологическое исследование.
- Цистоскопия.
- Ректороманоскопия.
- УЗИ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
- Рентгенография грудной клетки.
- Дополнительные исследования:
 - экскреторная урография;
 - сцинтиграфия почек;
 - лимфография.

Лечение

Общие принципы

- Выбор метода лечения рака влагалища определяют следующие факторы:
 - локализация опухоли и ее гистологическая структура;
 - стадия заболевания;

- возраст больной и тяжесть сопутствующей патологии.
- В зависимости от стадии заболевания проводят хирургическое, комбинированное или комплексное лечение.
- При раке верхней трети влагалища у женщин молодого и среднего возраста показано расширение объема оперативного вмешательства. Выполняют расширенную экстирпацию матки с удалением верхней половины влагалища.
- При локорегионарном распространении целесообразно проведение сочетанной лучевой терапии. СОД зависит от стадии заболевания и составляет 45–90 Гр. Внутриполостное облучение осуществляется аппаратами Selectron, «Агат-ВУ», дистанционная лучевая терапия — «Рокус Со-60», «Агат-Р» и «Агат-С».
- До недавнего времени химиотерапия при раке влагалища проводилась лишь с паллиативной целью. В настоящее время при распространенных опухолях лучевую терапию дополняют лекарственной (цисплатин, блеомицин, фторурацил, доксорубин, циклофосфамид).
- В целом результаты лечения больных раком влагалища определяются в основном эффективностью лучевой терапии. По данным ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (1989–2001), общая 5-летняя выживаемость больных раком влагалища I–III стадии составляет 65 %.

Рак влагалища 0 стадии

- Лазерная вапоризация, электрокоагуляция, резекция (частота излечения 75–85 %).
- Местное применение 5% крема с фторурацилом ежедневно по 5 г в течение 10–14 сут. Через 3 мес. цитологическое исследование, при обнаружении опухолевых клеток — повторный курс лечения.
- При неэффективности предшествующего внутриполостная гамма-терапия: РОД 5 Гр 2 раза в неделю, СОД 30–35 Гр. При ограниченном поражении СОД доводится локально до 50–55 Гр (частота излечения 90–95 %).

Рак влагалища I стадии

- Фотодинамическая терапия.
- При опухоли верхней трети влагалища проводят внутриполостную гамма-терапию. Влагалище облучают полностью: РОД 5 Гр 2 раза в неделю, СОД 50–55 Гр. При наличии остаточной опухоли СОД доводится до 70–80 Гр.

- При опухоли нижних 2/3 влагалища показана внутриполостная гамма-терапия по индивидуальному плану.
- У больных до 50 лет при опухолях верхней трети влагалища возможна расширенная экстирпация матки с верхней половиной влагалища. Молодым женщинам выполняют транспозицию яичников. По показаниям затем проводят дистанционную лучевую терапию.
- 5-летняя выживаемость составляет 65–70 %.

Рак влагалища II стадии

- Показана сочетанная лучевая терапия: внутриполостная лучевая терапия и дистанционная гамма-терапия на зоны регионарного метастазирования:
 - при опухолях верхней трети влагалища облучают тазовые лимфатические узлы: РОД 2 Гр, СОД 40–50 Гр;
 - при опухолях нижней трети влагалища облучают паховые лимфатические узлы: РОД 2–3 Гр, СОД 40–45 Гр.
- 5-летняя выживаемость составляет 55–60 %.

Рак влагалища III стадии

- Опухоли T3N0M0:
 - сочетанная лучевая терапия.
- Опухоли T1–3N1M0:
 - сочетанная лучевая терапия — внутриполостная лучевая и дистанционная гамма-терапия на зоны регионарного метастазирования: РОД 2–3 Гр, СОД 55–60 Гр;
 - после излечения первичной опухоли возможна пахово-бедерная или подвздошная лимфаденэктомия.
- 5-летняя выживаемость составляет 25–37 %.

Рак влагалища IV стадии

- Паллиативная лучевая терапия — равномерное облучение малого таза с противолежащих открытых полей до СОД 45–50 Гр, внутриполостная лучевая терапия по индивидуальной программе и химиотерапия.
- 5-летняя выживаемость составляет 0–3 %.

Рецидивы рака влагалища

- Прогрессирование в большинстве случаев проявляется рецидивом или метастазами в регионарных лимфатических узлах.

Профилактика

- Своевременная диагностика и лечение предраковых заболеваний влагалища.

Саркомы влагалища

- Чаще всего наблюдается лейомиосаркома. Опухоль проявляется крупным узлом обычно в ректовагинальной перегородке.
- Эмбриональная рабдомиосаркома (ботриоидная саркома):
 - обычно обнаруживается у девочек в возрасте 2–3 лет;
 - возникает из недифференцированной мезенхимы;
 - имеет характерный внешний вид — напоминает гроздь винограда;
 - отличается агрессивным местным распространением;
 - при узловых формах проводят хирургическое лечение, затем химиотерапию.
- Редко наблюдается фибросаркома, нейрофибросаркома, ангиосаркома.

Меланома влагалища

- Частая злокачественная опухоль влагалища.
- Обычно локализуется в нижней трети.
- Характерны темно-серый или синеватый цвет, изъязвление. Возможны беспигментные опухоли.
- Проводят хирургическое лечение, затем по показаниям химиотерапию.

Метастатические опухоли

- Метастазы во влагалище наблюдаются при злокачественных опухолях эндометрия и шейки матки (33 %), яичников (1 %), прямой кишки (2 %), мочевого пузыря и почек (5 %).
- Влагалище — одна из самых частых локализаций метастазов хориокарциномы (24–55 %).

Глава 17

Рак шейки матки

Эпидемиология

- Рак шейки матки — одна из наиболее частых злокачественных опухолей женских половых органов.
- По данным ВОЗ:
 - ежегодно в мире раком шейки матки заболевает около 500 000 женщин (79 % из них приходится на развивающиеся страны);
 - ежегодно в мире от рака шейки матки умирает более 200 000 женщин.
- В мире рак шейки матки занимает 2-е место (после рака молочной железы) в структуре онкологической патологии у женщин.
- В развивающихся странах рак шейки матки занимает 1-е место в структуре заболеваемости новообразованиями женских гениталий.
- В Африке, Центральной и Южной Америке, Азии (за исключением Японии) на долю рака шейки матки приходится 20–30 % всей онкологической патологии у женщин.
- В экономически развитых странах рак шейки матки занимает 3-е место в структуре заболеваемости женщин опухолями половых органов после рака тела матки и яичников.
- Самая низкая заболеваемость раком шейки матки отмечается в Китае (2,6 случаев на 100 000 женщин).
- В России в 2003 г. рак шейки матки занимал 6-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями:
 - составляя 5,1 % злокачественных новообразований у женщин;

- за период с 1990 по 2003 г. отмечено снижение частоты рака шейки матки в структуре заболеваемости женщин онкологическими новообразованиями с 6,5 до 5,1 %.
- среди онкогинекологической патологии рак шейки матки прочно удерживает 2-е место после рака тела матки;
- стандартизованный показатель заболеваемости раком шейки матки составил 11,5 на 100 000 женщин.
- Смертность от рака шейки матки в России составляет 6,3 на 100 000 женщин.
- Доля больных, выявленных при профилактических осмотрах в 2003 г., составила 24,3 %.
- На долю преинвазивного рака шейки матки приходится около 11 % опухолей шейки матки.
- В 2003 г. рак шейки матки III–IV стадии диагностирован у 39,7 % больных.
- Высоким остается показатель летальности в первый год после установления диагноза (20,9 %), что свидетельствует о поздней диагностике рака шейки матки и не всегда адекватном лечении.
- Средний возраст больных составляет 54,1 года.
- Число больных в возрасте до 35 лет, по данным разных авторов, составляет 1,6–10 %. В последние годы на фоне общего снижения заболеваемости в некоторых странах наблюдается ее рост среди женщин молодого возраста.
- В России у молодых женщин отмечается рост заболеваемости раком шейки матки в среднем на 2 % в год на фоне ее снижения в остальных возрастных группах.

Этиология и патогенез

- В развитии дисплазии и рака шейки матки ведущую роль играют экзогенные факторы.
- До настоящего времени нет данных о том, существует ли наследственная предрасположенность к раку шейки матки.
- Доказано влияние половой жизни женщин на возникновение рака шейки матки. Известно, что он практически не встречается у девственниц и монахинь. Факторами риска дисплазии и рака шейки матки считаются:
 - раннее начало половой жизни;
 - ранние первые роды;
 - частая смена половых партнеров;
 - отказ от использования барьерных контрацептивов.

- Высокая заболеваемость раком шейки матки отмечается среди женщин из малообеспеченных слоев населения, особенно в развивающихся странах.
- Имеются убедительные данные о повышении риска рака шейки матки у курящих женщин.
- Обсуждается вопрос о влиянии оральных контрацептивов и инфекций, передающихся половым путем.

Вирус папилломы человека

- Неоспоримым этиопатогенетическим фактором развития дисплазии и рака шейки матки считается инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека.
- Вирус папилломы человека персистирует в эпителии шейки матки.
- Наиболее уязвимым участком является переходная зона.
- У инфицированных вирусом папилломы человека дисплазия шейки матки возникает в 10 раз чаще, чем у неинфицированных.
- Вирусом папилломы человека обусловлены примерно 90 % случаев дисплазии шейки матки.
- В настоящее время идентифицировано более 100 типов вируса папилломы человека, 34 из них поражают аногенитальную область.
- По способности вызывать дисплазию и рак шейки матки выделяют:
 - высокоонкогенные типы вируса папилломы человека — 16, 18, 31, 33, 48 и 56;
 - низкоонкогенные типы вируса папилломы человека — 6, 11, 42, 43, 44;
- Вирус папилломы человека типов 6 и 11 вызывает остроконечные кондиломы, часто определяется при легкой и умеренной дисплазии, редко — при раке шейки матки.
- При раке шейки матки чаще всего выявляют вирус папилломы человека типов 16 (50–70 % больных) и 18 (10–20 % больных);
- Большинство исследователей считают, что инфицирования вирусом папилломы человека недостаточно для индукции опухолевого роста. Для этого необходимо одновременное действие факторов, участвующих в регуляции клеточного цикла и дифференцировки клеток.
- По своей генетической структуре все известные типы вируса папилломы человека сходны друг с другом:

- генетический материал вируса представлен ДНК, содержащей 9 генов;
 - два гена кодируют структурные белки вириона L1 и L2;
 - остальные гены (E1–E7, так называемые ранние гены) кодируют белки, необходимые для функционирования вируса;
 - в составе вирусного генома имеется регуляторный участок — URR (upstream regulatory region).
- Как в эписомной, так и в интегрированной форме вирусный геном может быть функционально неактивным. Его активация является важнейшим этапом канцерогенеза. Этот процесс малоизучен, тем не менее отдельные экзогенные кофакторы установлены — это курение и сопутствующие вирусные инфекции, прежде всего вызываемая вирусом простого герпеса.
 - Начальные этапы канцерогенеза связаны с вирусными белками, в основном E6 и E7, которые взаимодействуют с ключевыми генами — супрессорами опухолевого роста TP53 и RB1. В результате развивается неконтрольная пролиферация клеток, появляется хромосомная нестабильность и анеуплоидия.
 - О геномных перестройках в опухолевых клетках свидетельствуют некодирующие повторяющиеся последовательности — минимикросателлиты:
 - при раке шейки матки в 15 % наблюдений выявляют дисбаланс и утрату отдельных аллелей микросателлитного повтора на коротком плече хромосомы 6;
 - для рака шейки матки ранних стадий характерен полиморфизм микросателлитов короткого плеча хромосомы 3.
 - Злокачественная трансформация обычно сопровождается утратой гена E2 с последующим нарушением регуляции экспрессии генов E6 и E7. Утрата гена E2 приводит к появлению трансформированных клеток, которые менее подвержены апоптозу.
 - Ряд авторов считают, что инфицирование вирусом папилломы человека может служить основанием для формирования групп риска.

Дисплазия и преинвазивный рак шейки матки

- Понятие «предраковые заболевания шейки матки» появилось в 1947 г. Оно объединило патологию, которая характеризуется атипизмом эпителия шейки матки в отсутствие инвазии и без лечения приводит к развитию рака шейки матки.

- Совершенствование цитологической диагностики привело к выделению среди предраковых заболеваний дисплазии шейки матки. Термин «дисплазия» был предложен J. Reagan в 1953 г.
- Большую роль в понимании места дисплазии в развитии рака шейки матки сыграли работы R. Richart (1968). В них впервые показано, что озлокачествлению может подвергаться дисплазия любой степени тяжести, а также был предложен термин «CIN» (cervical intraepithelial neoplasia — интраэпителиальная неоплазия шейки матки).
- Выделяют три степени тяжести CIN:
 - CIN I соответствует легкая дисплазия;
 - CIN II соответствует умеренная дисплазия;
 - CIN III объединяет тяжелую дисплазию и рак *in situ*.
- Хотя в более поздних работах показано, что легкая дисплазия обратима и может разрешаться без лечения, предраковым заболеванием следует считать дисплазию любой степени тяжести.
- Дисплазия — это нарушение дифференцировки клеток. Ее следует отличать от метаплазии, которая характеризуется замещением дифференцированных клеток одного типа дифференцированными клетками другого типа.
- К диагностическим критериям дисплазии шейки матки относятся:
 - нарушение структуры эпителия;
 - полиморфизм клеток;
 - гиперхромия ядер;
 - увеличение числа митозов.
- Чем больше митозов и выраженнее полиморфизм клеток, тем тяжелее дисплазия.
- Если описанные изменения обнаруживаются только в нижней трети эпителиального пласта, говорят о легкой дисплазии, если они выявляются в нижней и средней третях (по данным некоторых авторов, в нижней половине) — об умеренной дисплазии, если захватывают всю толщу эпителия — о тяжелой дисплазии.
- Легкая дисплазия (CIN I) характеризуется:
 - умеренной пролиферацией клеток базального и парабазального слоев эпителиального пласта;
 - клетки вышележащих слоев сохраняют нормальное строение и полярность;
 - фигуры митозов обычно сохраняют нормальный вид, находятся лишь в нижней трети эпителиального пласта;

- ядерно-цитоплазматическое соотношение сохраняется на уровне, характерном для данного слоя эпителия;
- эпителиальные клетки верхнего отдела имеют вид зрелых и дифференцированных.
- Для умеренной дисплазии (CIN II) характерны патологические изменения эпителиального пласта нижней и средней третей (по данным некоторых авторов, в нижней половине).
- Тяжелая дисплазия (CIN III) характеризуется:
 - выраженной пролиферацией клеток базального и парабазального слоев;
 - появлением гиперхромных ядер;
 - нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону увеличения ядра;
 - митозы встречаются часто, хотя сохраняют нормальный вид;
 - признаки созревания и дифференцировки клеток обнаруживаются только в самых поверхностных рядах клеток эпителиального пласта.
- При внутриэпителиальном (преинвазивном) раке шейки матки (CIN III) весь пласт эпителия представлен атипичными клетками, однако инвазии подлежащих тканей нет.
- Отсутствие единой системы оценки результатов цитологического исследования затрудняет анализ работ разных авторов, особенно посвященных койлоцитозу и легкой дисплазии.
- В связи с этим в 1989 г. Рабочая группа Национального института рака, заседавшая в г. Бетесда (Мэриленд, США), разработала систему оценки результатов цитологического исследования, впоследствии названную Мэрилендской системой.
- Стандартизация результатов цитологического исследования облегчает их сравнение и уменьшает вероятность ошибки.
- Согласно Мэрилендской системе, при дисплазии шейки матки возможны следующие цитологические заключения:
 - изменения плоского эпителия низкой степени злокачественности;
 - изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности;
 - неклассифицируемые атипичные клетки плоского эпителия.
- Сходство клинической картины, результатов молекулярно-биологических и цитологического исследований, а также одинаковые подходы к лечению побудили многих авторов считать койлоцитоз и легкую дисплазию шейки матки одним заболеванием,

объединяя их цитологическим диагнозом изменения плоского эпителия низкой степени злокачественности.

- По тем же причинам умеренная и тяжелая дисплазии, а также рак *in situ* были объединены диагнозом изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности.

Клиническая картина

- В большинстве случаев дисплазия возникает в зоне превращения, прежде всего в области активной переходной зоны:
 - передняя губа шейки матки поражается в 2 раза чаще, чем задняя;
 - на участках, соответствующих 3 и 9 часам условного циферблата, дисплазия возникает крайне редко;
 - в большинстве случаев участок дисплазии не выходит за пределы зоны превращения, поэтому часто имеет четкую наружную границу;
 - в процесс всегда вовлекаются протоки желез, расположенные в зоне превращения, в них дисплазия обычно наиболее выражена; это имеет большое практическое значение, поскольку во избежание рецидивов пораженные протоки желез должны быть удалены полностью.
- Клинические проявления дисплазии и преинвазивного рака шейки матки не патогномоничны.
- По нашим данным, более чем у 50 % больных с дисплазией шейки матки отсутствуют клинические признаки ее поражения, а имеющаяся симптоматика обусловлена сопутствующими гинекологическими заболеваниями.
- Дисплазия шейки матки требует активного выявления, т. к. лечение этой патологии является профилактикой рака шейки матки.

Лечение

- Лечение дисплазии шейки матки зависит от патологии и возраста больных.
- У молодых больных патологический процесс чаще локализуется на эктоцервиксе, у пожилых — в цервикальном канале.
- Молодым больным показаны органосохраняющие вмешательства.
- Тактика лечения при изменениях плоского эпителия низкой степени злокачественности:

- в значительной степени определяется пожеланиями больной;
 - основана на том, что прогрессирование наблюдается в 15 % случаев, а обратное развитие — в 60 %;
 - должна учитывать, насколько точно женщина будет следовать рекомендациям врача и насколько регулярно она будет обследоваться;
 - если выбрана выжидательная тактика, каждые 3–6 мес. проводят цитологическое исследование мазков с шейки матки;
 - изменения, не исчезающие в течение года, подлежат коагуляции или криодеструкции.
- Если при цитологическом исследовании выявлены изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности — умеренная или тяжелая дисплазия, рак *in situ*, показаны кольпоскопия, прицельная биопсия и выскабливание канала шейки матки.
 - При дисплазии шейки матки выполняют криодеструкцию, лазерную вапоризацию, конизацию, а в последнее время и петлевую электроэксцизию шейки матки.
 - Деструкцию проводят, когда очаг поражения и зона превращения полностью расположены на влагалищной части шейки матки и отсутствуют изменения в соскобе из канала шейки матки.
 - При наличии нескольких подозрительных участков с диагностической и лечебной целью нередко выполняют конизацию шейки матки.
 - В большинстве случаев (кроме конизации шейки матки) лечение проводят амбулаторно.
 - Частота рецидивов независимо от метода лечения достигает 10 %.
 - В связи с этим в течение первого года наблюдения цитологическое исследование мазков с шейки матки проводят каждые 3 мес.
 - Показания к криодеструкции при дисплазии шейки матки:
 - легкая или умеренная дисплазия шейки матки;
 - небольшой очаг поражения;
 - поражение только влагалищной части шейки матки;
 - отсутствие изменений в соскобе из канала шейки матки;
 - отсутствие поражения протоков желез (по данным гистологического исследования).
 - Лазерная вапоризация показана в следующих случаях:
 - крупные очаги дисплазии, когда неудобно проводить криодеструкцию;
 - неровная поверхность шейки матки (разрывы, глубокие открытые протоки желез);

- переход дисплазии на своды влагалища или сочетание дисплазии шейки матки и влагалища;
- поражение протоков желез.
- Конизация шейки матки — один из основных методов лечения дисплазии.
- До появления кольпоскопии конизация проводилась всем больным, у которых имелась патология в мазках с шейки матки. Эта операция носит как диагностический, так и лечебный характер. В отличие от криодеструкции и лазерной вапоризации она позволяет получить материал для гистологического исследования.
- Конизация шейки матки показана при выявлении изменений плоского эпителия высокой степени злокачественности в следующих случаях:
 - при кольпоскопии не видны границы патологического очага;
 - при кольпоскопии полностью не видна зона превращения;
 - при гистологическом исследовании соскоба из канала шейки матки выявлена умеренная или тяжелая дисплазия;
 - результаты кольпоскопии, цитологического и гистологического исследований не соответствуют друг другу;
 - по данным цитологического и гистологического исследований или кольпоскопии нельзя исключить инвазивный рак.
- Частота рецидивов дисплазии после конизации шейки матки выше, если патологический очаг иссечен не полностью.
- Поражение протоков желез повышает частоту рецидивов. Так, они возникают у 23,6 % больных, у которых имеется поражение протоков желез, и только у 11,3 % больных, у которых протоки желез не поражены.
- Экстирпацию матки при дисплазии шейки матки считают чрезмерно радикальным вмешательством. Ниже приведены показания к экстирпации матки у больных с дисплазией шейки матки:
 - микроинвазивный рак на фоне дисплазии шейки матки;
 - дисплазия и рак *in situ* в краях резекции после конизации шейки матки;
 - невозможность наблюдения;
 - сопутствующие гинекологические заболевания, при которых показана экстирпация матки: миома матки, выпадение матки, эндометриоз и др.;
 - невозможность выполнить конизацию шейки матки из-за сужения влагалища, сглаженности сводов и т. п.

- После лечения дисплазии показано наблюдение. Оно включает осмотр шейки матки в зеркалах, кольпоскопию и цитологическое исследование мазков с шейки матки:
 - при CIN I осмотр проводят 1 раз в 6 мес.;
 - при CIN II–III — 1 раз в 3 мес.
- Наличие признаков атипии, выявленных при цитологическом исследовании, и патологии, выявленной при кольпоскопии, требует углубленного обследования и лечения в условиях онкологического стационара.

Скрининг и ранняя диагностика

- Цитологический скрининг представляет собой идеальную модель вторичной профилактики рака шейки матки.
- Эффективность любой скрининговой программы определяется ее практической надежностью и способностью снижать заболеваемость и смертность.
- Программы цитологического скрининга рака шейки матки, применяемые с 40-х годов XX в., привели к значительному снижению смертности от рака шейки матки:
 - в Англии, Исландии, Финляндии, Швеции и Дании внедрение цитологического скрининга снизило заболеваемость и смертность от рака шейки матки на 20–30 %;
 - ежегодное обследование женщин в возрасте 20–64 лет позволяет снизить риск рака шейки матки на 90 %.
- Снижение смертности от рака шейки матки достигается за счет выявления дисплазии и внутриэпителиального рака шейки матки, а также снижения частоты инвазивного рака шейки матки.
- Точность цитологического исследования, по данным разных авторов, колеблется от 91,0 до 97,6 %.
- Информативность цитологического исследования снижают:
 - неправильное взятие мазков;
 - недостаточная квалификация врачей и лаборантов.
- Эффективность скрининга рака шейки матки зависит от:
 - регулярности проведения обследований;
 - охвата большей части женского населения (70–80 %);
 - морфологических критериев и возможности стандартизации цитологических заключений.
- Чувствительность цитологического скрининга рака шейки матки достигает 94,7 %, специфичность — 98,9 %.

- Повысить эффективность цитологического скрининга можно при усовершенствовании методики обследования и полном устранении субъективной оценки цитологических результатов с помощью компьютерных технологий:
 - полностью автоматизированных систем пока не существует;
 - полуавтоматизированная система для первичного цитологического скрининга разработана в Национальном институте рака (США) с участием американской компании Papnet:
 - ◆ система Papnet представляет собой новое поколение систем компьютерного анализа цитологического изображения;
 - ◆ при обработке данных определяются измененные клетки в мазках, окрашенных по Папаниколау;
 - ◆ эта система в отличие от других пригодна для исследования стандартных (не тонкослойных) мазков.
- Наряду с этим продолжаются поиски критериев выделения групп риска рака шейки матки.
- В настоящее время разрабатываются скрининговые программы, основанные на диагностике инфекции, вызываемой вирусом папилломы человека:
 - методы диагностики инфекции, вызываемой вирусом папилломы человека:
 - ◆ цитологическое исследование;
 - ◆ гистологическое исследование;
 - ◆ кольпоскопия;
 - ◆ определение антител к вирусу папилломы человека;
 - ◆ Саузерн-блоттинг (Southern blot);
 - ◆ контактная гибридизация (dot blot);
 - ◆ гибридизация in situ;
 - ◆ полимеразная цепная реакция (ПЦР);
 - ◆ метод иммуносорбции гибридизованной ДНК (hybrid capture);
 - в настоящее время для диагностики инфекции, вызываемой вирусом папилломы человека, используют два основных метода:
 - ◆ ПЦР;
 - ◆ метод иммуносорбции гибридизованной ДНК (hybride capture system II);
 - по данным разных авторов, ДНК вируса папилломы человека определяют у 3–10 % здоровых женщин, при остроконечных кондиломах — у 50–82 %, при доброкачественных заболеваниях шейки матки — у 12–30 %, при дисплазии шейки матки — у 19–89 %, при преинвазивном раке шейки матки — у 53–89 %.

Морфология

- Частота выявления отдельных гистологических типов рака шейки матки:
 - плоскоклеточный рак — 70–80 % больных;
 - аденокарцинома — 10–20 %;
 - низкодифференцированный рак — 10 %;
 - другие гистологические типы — не более 1 %.
- Ниже приведена морфологическая классификация новообразований шейки матки ВОЗ (2002).
- Опухоли из плоского эпителия и их предшественники:
 - плоскоклеточный рак:
 - ◆ ороговевающий;
 - ◆ неороговевающий;
 - ◆ базалоидный;
 - ◆ веррукозный;
 - ◆ кондиломатозный;
 - ◆ папиллярный;
 - ◆ лимфоэпителиальный;
 - ◆ плоскоклеточно-переходноклеточный;
 - дисплазия шейки матки и рак *in situ*:
 - ◆ легкая дисплазия (CIN I);
 - ◆ умеренная дисплазия (CIN II);
 - ◆ тяжелая дисплазия (CIN III);
 - ◆ рак *in situ* (CIN III).
- Опухоли из железистого эпителия и их предшественники:
 - аденокарцинома:
 - ◆ муцинозная:
 - эндоцервикального типа;
 - кишечного типа;
 - перстневидноклеточная;
 - аденокарцинома с минимальными изменениями (злокачественная аденома);
 - папиллярная;
 - ◆ эндометриоидная;
 - ◆ светлоклеточная;
 - ◆ серозная (папиллярная серозная);
 - ◆ мезонефральная:
 - аденокарцинома с началом инвазии;
 - аденокарцинома *in situ*;
 - дисплазия железистого эпителия.

- Другие эпителиальные опухоли:
 - железисто-плоскоклеточный рак:
 - ◆ зернистоклеточный рак;
 - аденокистозный рак;
 - аденобазальный рак;
 - нейроэндокринные опухоли:
 - ◆ карциноид;
 - ◆ атипичный карциноид;
 - ◆ мелкоклеточный рак;
 - ◆ крупноклеточный нейроэндокринный рак;
 - недифференцированный рак.
- Мезенхимальные опухоли и опухолеподобные поражения:
 - лейомиосаркома;
 - эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности;
 - недифференцированная эндоцервикальная саркома;
 - ботриоидная саркома;
 - альвеолярная саркома мягких тканей;
 - ангиосаркома;
 - злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов;
 - лейомиома;
 - рабдомиома.
- Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли:
 - карциносаркома (злокачественная мюллеровская смешанная опухоль, метапластический рак);
 - аденосаркома;
 - опухоль Вильмса;
 - аденофиброма;
 - аденомиома.
- Меланоцитарные опухоли:
 - меланома;
 - голубой невус.
- Герминогенные опухоли:
 - опухоль желточного мешка;
 - зрелая кистозная тератома.
- Гемобластозы:
 - лимфомы;
 - лейкозы.
- Метастатические опухоли.

Клиническая картина

- По образному выражению Я. В. Бохмана, «рак шейки матки не возникает с места в карьер».
- Существует длительный период (обычно 10–15 лет), в течение которого дисплазия шейки матки трансформируется в преинвазивный, а затем в инвазивный рак.
- В 30 % наблюдений отмечается спонтанная регрессия дисплазии и даже иногда рака *in situ*.
- Дисплазия и преинвазивный рак шейки матки не имеют патогномоничных клинических проявлений. Их выявляют только при морфологическом исследовании. Рак *in situ* может быть диагностирован при гистологическом исследовании визуально неизменной шейки матки.
- У большинства больных преинвазивный или инвазивный рак шейки матки возникает в зоне превращения.
- Ранними проявлениями болезни являются обильные водянистые бели и контактные кровянистые выделения из половых путей.
- У женщин репродуктивного возраста возможны ациклические кровянистые выделения из половых путей, в постменопаузе — периодические или постоянные кровянистые выделения.
- При значительном локорегионарном распространении опухоли больные предъявляют жалобы на боль, дизурию и затруднения при дефекации.
- При больших некротизированных опухолях выделения из половых путей сопровождаются неприятным запахом.
- В запущенных случаях образуются прямокишечно-влагалищные и мочепузырно-влагалищные свищи, могут пальпироваться метастатически измененные паховые и надключичные лимфатические узлы.

Особенности роста

- Клинические проявления рака шейки матки в определенной степени зависят от особенностей роста опухоли.
- Большинство опухолей локализуется на эктоцервиксе, имеет экзофитный рост и достигает значительного объема.
- При эндофитном росте опухоль часто переходит на цервикальный канал, при экзофитном — на влагалище.
- Нередко встречаются опухоли, характеризующиеся смешанной формой роста — экзо- и эндофитный компоненты.
- Как правило, установить первоначальные особенности анатоми-

ческого роста первичной опухоли удастся только при раке шейки матки I стадии.

Метастазирование

- Следует отметить, что для рака шейки матки характерно длительное местное или локорегионарное распространение.
- Рак шейки матки метастазирует лимфогенно и гематогенно.
- Переход опухоли от местного роста к регионарному распространению прогностически неблагоприятен.
- К сожалению, значительная часть больных раком шейки матки при первом обращении к врачу имеют лимфогенные метастазы.
- Лимфогенное метастазирование рака шейки матки условно делят на несколько этапов:
 - I этап — наружные, внутренние подвздошные и запираательные лимфатические узлы;
 - II этап — общие подвздошные лимфатические узлы;
 - III этап — поясничные лимфатические узлы;
 - IV этап — лимфатические узлы средостения и надключичных областей.
- При метастатическом поражении тазовых лимфатических узлов могут наблюдаться ретроградные метастазы в паховых лимфатических узлах.
- Ведущим фактором, запускающим лимфогенное метастазирование, является глубина инвазии опухоли:
 - при глубине инвазии до 1 мм метастазов в регионарных лимфатических узлах не бывает;
 - при глубине инвазии до 3 мм (IA1 стадия) лимфогенные метастазы обнаруживаются у 1 % больных;
 - при глубине инвазии 3–5 мм (IA2 стадия) частота лимфогенных метастазов составляет 5–8 %.
- Дальнейший рост опухоли приводит к опухолевой эмболии лимфатических сосудов, что резко повышает риск лимфогенных метастазов.
- По данным разных авторов, частота лимфогенных метастазов составляет:
 - при IB стадии — 15–18 %;
 - при II стадии — 25–30 %;
 - при III стадии — 50–60 %.
- Гематогенные метастазы рака шейки матки в отсутствие лимфогенных встречаются крайне редко.

- Гематогенные метастазы чаще всего отмечаются в легких, печени и костях.
- Метастазы в яичниках встречаются редко. По данным GOG, при плоскоклеточном раке шейки матки IV стадии метастазы в яичниках встречаются в 0,5 % наблюдений, при аденокарциноме — в 1,7 %.

Классификация (UICC, 6-е издание, 2002)

T — первичная опухоль

- Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 — первичная опухоль не определяется.
- Tis — рак in situ (преинвазивный рак).
- T1 — опухоль не выходит за пределы матки (распространение на тело матки не учитывается):
 - T1a — опухоль определяется только при гистологическом исследовании, если опухоль определяется макроскопически, независимо от глубины инвазии диагностируют опухоль T1b:
 - ◆ T1a¹ — глубина инвазии не более 3 мм, горизонтальное распространение не более 7 мм;
 - ◆ T1a² — глубина инвазии более 3 мм, но не более 5 мм, горизонтальное распространение не более 7 мм;
 - T1b — опухоль определяется макроскопически; или опухоль определяется микроскопически, но не соответствует T1a:
 - ◆ T1b¹ — размер опухоли не более 4 см;
 - ◆ T1b² — размер опухоли более 4 см.
 - ◆ T2 — опухоль распространяется за пределы матки, но не переходит на стенки таза и нижнюю треть влагалища:
 - T2a — без вовлечения параметриев;
 - T2b — с вовлечением параметриев.
- T3 — опухоль распространяется на стенки таза или нижнюю треть влагалища, а также все случаи рака шейки матки с гидронефрозом или нефункционирующей почкой:
 - T3a — вовлечение нижней трети влагалища;
 - T3b — распространение на стенку таза, или гидронефроз, или нефункционирующая почка.
- T4 — прорастание слизистой мочевого пузыря или прямой кишки.

N — регионарные лимфатические узлы

- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

- N0 — метастазов в регионарных лимфатических узлах нет.
- N1 — метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M — отдаленные метастазы

- Mx — недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов.
- M0 — отдаленных метастазов нет.
- M1 — отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IA1	T1a1	N0	M0
Стадия IA2	T1a2	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия IB1	T1b1	N0	M0
Стадия IB2	T1b2	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2b	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3b	Любая N	M0
Стадия IVA	T4	Любая T	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Диагностика

- Профилактическое обследование женщины включает:
 - гинекологическое исследование;
 - цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса.
- При выявлении предраковой патологии шейки матки дополнительно проводят кольпоскопию, прицельную биопсию всех подозрительных участков и выскабливание цервикального канала.
- Гистологическое исследование препаратов после ножевой биопсии, конизации или ампутации шейки матки.
- После гистологической верификации диагноза инвазивного рака шейки матки проводят следующие исследования с целью определения распространенности опухоли и ее стадии:
 - УЗИ малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства;

- рентгенография грудной клетки;
- цистоскопия;
- ректороманоскопия.
- При необходимости выполняют:
 - КТ или МРТ малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства;
 - экскреторную урографию;
 - сцинтиграфию почек;
 - сцинтиграфию скелета;
 - рентгенографию костей;
 - ирригоскопию;
 - лапароскопию.
- По данным разных авторов, частота ошибок при определении клинической стадии рака шейки матки достигает 36 %.

Лечение

- Выбор метода лечения рака шейки матки определяется индивидуально и зависит от распространенности процесса и тяжести сопутствующей соматической патологии. Возраст больной имеет меньшее значение.
- Традиционными методами лечения рака шейки матки являются хирургический, лучевой и их комбинации.
- В настоящее время активно изучаются возможности химио- и химиолучевой терапии.

Хирургическое лечение

- История хирургического лечения инвазивного рака шейки матки насчитывает более 100 лет. Первые операции выполнены в Европе и России во второй половине XIX в.
- Приоритет разработки и внедрения радикальных хирургических вмешательств при раке шейки матки, безусловно, принадлежит австрийскому гинекологу Е. Wertheim (1902).

Микроинвазивный рак

- В 1995 г. Международная федерация гинекологов и акушеров (FIGO) приняла следующее определение микроинвазивного рака шейки матки — опухоль с глубиной инвазии не более 3 мм в отсутствие опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах.
- Диагноз микроинвазивного рака шейки матки устанавливают только при гистологическом исследовании.

- Адекватным объемом хирургического лечения является конизация шейки матки, которая носит в данном случае диагностический и лечебный характер.
- Конизация шейки матки:
 - может быть выполнена с помощью скальпеля, электроножа или луча лазера;
 - ножевая конизация не влияет на состояние краев резекции, поэтому применяется во всех спорных случаях.
- У женщин в пре- или постменопаузе конизацию дополняют раздельным диагностическим выскабливанием матки, у пациенток репродуктивного возраста — выскабливанием цервикального канала.
- Опухолевые эмболы в лимфатических и кровеносных сосудах повышают риск лимфогенного метастазирования.
- Если глубина инвазии опухоли не превышает 3 мм, но обнаруживаются опухолевые эмболы в кровеносных или лимфатических сосудах, больной выполняют модифицированную расширенную экстирпацию матки с придатками (или без придатков) или расширенную трахелэктомию.
- Отдаленные результаты хирургического лечения микроинвазивного рака шейки матки составляют 97–98 %.

Инвазивный рак

- При раке шейки матки IA² стадии выполняют модифицированную расширенную экстирпацию матки или расширенную трахелэктомию.
- При раке шейки матки IB–IIA стадии выполняют расширенную экстирпацию матки с придатками (или без придатков), которую называют также операцией Вертгейма.
- В США выделяют пять типов хирургических вмешательств, выполняемых при инвазивном раке шейки матки:
 - I тип — экстрафасциальная экстирпация матки;
 - II тип — модифицированная расширенная экстирпация матки:
 - ◆ включает удаление медиальной половины кардинальных и крестцово-маточных связок;
 - III тип — расширенная экстирпация матки:
 - ◆ предусматривает удаление большей части кардинальных, крестцово-маточных связок и верхней трети влагалища;
 - ◆ в США при инвазивном раке шейки матки чаще всего выполняют именно эту операцию;

- IV тип — расширенная экстирпация матки:
 - ◆ удаляют периуретеральные ткани, резецируют верхнюю пузырную артерию и 3/4 влагалища;
- V тип — передняя экзентерация малого таза:
 - ◆ удаление дистальных отделов мочеточников и мочевого пузыря;
 - ◆ выполняют при прорастании опухоли в мочевой пузырь.

Расширенная экстирпация матки

- В отечественной литературе прекрасное описание этой операции дано Я. В. Бохманом в его фундаментальном труде «Руководство по онкогинекологии» (1989).
- До операции хирург должен максимально точно знать распространенность опухолевого процесса, состояние смежных органов и объективно представлять себе резервные возможности больной.
- Хирург должен владеть не только техническими приемами выполнения этой операции, но и уметь устранить любые интраоперационные осложнения, т. е. владеть хирургическими навыками в сосудистой хирургии, урологии и проктологии.
- Перед операцией влагалище больной туго тампонируют марлевым тампоном, в мочевой пузырь устанавливают катетер Фолея, при необходимости катетеризируют мочеточники.
- Операцию можно выполнять как под общей, так и перидуральной анестезией.
- На операционном столе больная должна находиться в положении Тренделенбурга.
- Хирургический доступ должен обеспечивать свободу манипуляций в брюшной полости, забрюшинном пространстве и в глубине малого таза:
 - подавляющее большинство больных оперируют из срединного лапаротомного доступа;
 - при наличии кожно-жирового фартука применяют поперечный доступ по Черни;
 - доступ по Черни можно дополнить иссечением кожно-жирового фартука передней брюшной стенки с последующей пластикой.
- Проводят тщательную ревизию малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
- Операция в запланированном объеме теряет смысл, если интраоперационно определяются:

- отдаленные метастазы;
 - неудалимые конгломераты (с инфильтрацией окружающих тканей) метастатически измененных поясничных и тазовых лимфатических узлов;
 - опухолевые инфильтраты в параметриях;
 - вращение опухоли в крупные сосуды.
- Операция в этом случае прекращается, по завершении послеоперационного периода больной проводят лучевую или химиолучевую терапию.
 - Транстуморальное оперирование при раке шейки матки недопустимо.
 - Локальное вращение опухоли шейки матки в мочевой пузырь или прямую кишку является показанием к расширению объема операции. В этом случае выполняют тот или иной вариант экзентерации малого таза.

Хирургическая техника

- После ревизии вдоль ребер матки с каждой стороны накладывают прямые зажимы Вертгейма или Кохера. Ими клеммируют медиальные части маточных труб, мезосальпинкс, круглые связки и собственные связки яичников с обеих сторон.
- На следующем этапе операции проводят клеммирование, пересечение и лигирование круглых и воронкотазовых связок непосредственно у стенок таза.
- Острым путем рассекают пузырно-маточную складку и отсепаарывают мочевой пузырь.
- Широко раскрывают брюшинное пространство с обеих сторон.
- Лимфаденэктомию проводят только острым путем.
- При стандартной лимфаденэктомии выполняют одноблочное удаление общих, наружных, внутренних подвздошных и запирательных лимфатических узлов с окружающей клетчаткой таза.
- При метастатическом поражении общих подвздошных лимфатических узлов обязательна селективная поясничная лимфаденэктомия. Увеличенные лимфатические узлы подлежат обязательному удалению.
- Дистальной границей лимфаденэктомии является узел Клоке—Розенмюллера—Пирогова, который локализуется в бедренном канале. При необходимости удаляют латеральные крестцовые, верхние и нижние ягодичные лимфатические узлы.

- При лимфаденэктомии следует избегать пересечения верхней пузырной артерии, что в послеоперационном периоде ведет к длительной атонии мочевого пузыря.
- Маточные сосуды клеммируют, пересекают и лигируют латеральнее мочеточников.
- На следующем этапе операции выделяют устья мочеточников. С этой целью клеммируют, пересекают и лигируют латеральную часть пузырно-маточных связок и острым путем отсепааровывают нижнюю треть мочеточника до места его впадения в мочевой пузырь.
- Следует избегать полной отсепааровки мочеточника от кардинальной связки у его устья, поскольку это увеличивает риск мочеточниковых свищей.
- Далее матку отводят к лобковому симфизу, рассекают задний листок широкой маточной связки, острым путем отсепааровывают переднюю стенку прямой кишки.
- Клеммируют, пересекают и лигируют крестцово-маточные связки непосредственно у места их прикрепления к крестцу.
- Обработку кардинальных связок E. Wertheim называл основным пунктом (*punctum fixum*) всей операции. В кардинальных связках проходят основные лимфатические сосуды, по которым осуществляется отток лимфы от шейки матки, поэтому пересекать эти связки необходимо непосредственно у стенок таза.
- После пересечения кардинальных связок препарат удерживается только влагалищем. Вдоль него по направлению сверху вниз, отступя несколько латерально, чтобы на удаляемом препарате осталась паравагинальная клетчатка, накладывают зажимы Вертгейма. При этом клеммируют, пересекают и лигируют вагинальные ветви маточных сосудов.
- Влагалище может быть резецировано на любом уровне или удалено полностью (например, при переходе опухоли на нижнюю треть влагалища). Верхняя треть влагалища при раке шейки матки удаляется обязательно.
- После удаления препарата боковые отделы культи влагалища ушивают узловыми швами, а переднюю и заднюю стенки — Z-образными швами.
- Проводят тщательный гемостаз.
- Задний листок широкой маточной связки подшивают к задней стенке влагалища, брюшину мочевого пузыря — к передней.
- В забрюшинные пространства, по ходу подвздошных сосудов или в запирательную ямку помещают дренажные трубки, которые выводят через культю влагалища.

- Вакуумное дренирование малого таза необязательно, поэтому сплошную перитонизацию малого таза проводить не следует. Отказ от сплошной перитонизации значительно снижает риск ложных лимфатических кист, нагноение которых является грозным послеоперационным осложнением.
- После туалета брюшной полости переднюю брюшную стенку ушивают послойно наглухо.

Осложнения

- Наиболее частые интраоперационные осложнения:
 - ранение мочевого пузыря;
 - ранение мочеточников;
 - ранение крупных сосудов.
- Ранние послеоперационные осложнения:
 - кровотечение;
 - тромбоз легочной артерии;
 - спаечная кишечная непроходимость.
- Поздние послеоперационные осложнения, характерные для расширенной экстирпации матки:
 - образование мочеточниково-влагалищных и пузырно-влагалищных свищей (1–2 %);
 - гипо- и атония мочевого пузыря и мочеточников с развитием восходящей инфекции (10–15 %);
 - образование ложных забрюшинных лимфатических кист (5–7 %).
- Выживаемость больных раком шейки матки IB–IIA стадии без метастазов в регионарных лимфатических узлах после хирургического лечения составляет 81–96 %, при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов — 51–78 %.

Комбинированное лечение

- Комбинированное лечение, включающее операцию и лучевую терапию в разной последовательности, проводят при раке шейки матки IB–IIA стадии. Некоторые авторы допускают его применение при раке шейки матки IIB стадии.

Предоперационная лучевая терапия

- Предоперационное облучение снижает риск диссеминации опухоли и местных рецидивов заболевания.
- Предоперационная лучевая терапия показана при:
 - раке шейки матки IB²–IIA стадии;

- раке шейки матки IV¹ клинической стадии при наличии эхографических признаков поражения тазовых лимфатических узлов;
 - раке шейки матки IIВ стадии при наличии небольшого пришеечного инфильтрата.
- Предоперационная лучевая терапия может быть проведена в трех вариантах:
 - 1) дистанционное облучение первичной опухоли и зон регионарного метастазирования в статическом или подвижном режиме с традиционным фракционированием:
 - ◆ при статической дистанционной гамма-терапии используют два противолежащих фигурных поля размером 15×17 или 16×18 см;
 - ◆ в подвижном режиме проводят двухосевое маятниковое облучение: угол качания 180–200°, параллельные (на расстоянии 6 см) оси качания, поля размером 5×17 или 6×18 см;
 - ◆ РОД 2 Гр, СОД 30 Гр;
 - ◆ через 12–14 дней по окончании облучения выполняют операцию;
 - 2) сочетанная лучевая терапия:
 - ◆ дистанционное облучение тазовых лимфатических узлов четырьмя статическими фигурными полями размером 4×12 или 5×14 см, расположенными наклонно к центральной оси тела; РОД 4 Гр, СОД в точке В 16 Гр;
 - ◆ внутриволостная гамма-терапия, доза в точке А 10 Гр за 2 фракции или 15–18 Гр за 2 фракции;
 - ◆ операцию проводят через 3–7 дней после окончания лучевой терапии;
 - 3) интенсивное концентрированное дистанционное облучение в подвижном режиме полями размером 4×10 или 4×12 см, угол качания 90–180°, РОД 5–5,5 Гр, СОД 20 Гр на каждый параметрий.

Послеоперационная лучевая терапия

- Основная цель — девитализация опухолевых клеток в зоне удаления первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов.
- Послеоперационное облучение проводят:
 - больным, имеющим противопоказания к предоперационной лучевой терапии (беременность, воспалительный процесс или объемные образования придатков матки);
 - при наличии факторов риска:

- ◆ метастазы в тазовых лимфатических узлах;
 - ◆ глубокая инвазия опухоли;
 - ◆ низкая степень дифференцировки;
 - ◆ патоморфоз I—III степени;
 - ◆ наличие опухолевых эмболов в лимфатических сосудах;
 - ◆ поражение параметриев;
 - ◆ наличие опухоли в краях резекции;
- больным раком шейки начальных клинических стадий, у которых при послеоперационном гистологическом исследовании выявлена более глубокая инвазия, чем предполагалось до операции.
- Послеоперационную дистанционную гамма-терапию проводят методом статического или подвижного облучения в следующих вариантах:
 - дистанционная статическая гамма-терапия с 4 фигурных полей размером 6×18 см (два подвздошных и два крестцовых), внутренние границы на расстоянии 1 см от срединной линии тела, направление центральных лучей перпендикулярно к горизонтальной плоскости;
 - дистанционная статическая гамма-терапия с двух фигурных полей (надлобно-подвздошного и крестцового);
 - дистанционная подвижная гамма-терапия методом двухосевого маятникового качания;
 - используют либо традиционное фракционирование до СОД 40 Гр, либо ежедневное мультифракционирование (РОД 1,25 Гр 2 раза в день с интервалом 4—5 ч) до СОД 40—42 Гр.
 - 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных раком шейки матки IB¹ стадии после комбинированного лечения составляет соответственно 94,8 и 93,6 %, IB² стадии — 86,2 и 85,7 %.
 - 5-летняя общая выживаемость больных раком шейки матки II стадии после комбинированного лечения 80—52,9 %.
 - Выживаемость больных раком шейки матки IB клинической стадии статистически достоверно ниже при метастатическом поражении тазовых лимфатических узлов, опухолевой инфильтрации параметральной клетчатки, глубокой инвазии опухоли.
 - Поражение регионарных лимфатических узлов — определяющий прогностический фактор у операбельных больных раком шейки матки IB—IIA стадии:
 - 5-летняя выживаемость при поражении тазовых лимфатических узлов снижается на 50 %;

- 5-летняя выживаемость при метастазах в поясничных лимфатических узлах не превышает 25 %;
- при множественных двусторонних метастазах риск рецидива рака шейки матки в 2 раза выше, чем при поражении 1–3 тазовых лимфатических узлов с одной стороны.
- Дополнительным прогностическим фактором являются размеры первичной опухоли. Если первичная опухоль менее 2 см, 5-летняя выживаемость составляет 90 %, если 2–4 см — только 40 %.
- Проведение предоперационной лучевой терапии статистически достоверно улучшает отдаленные результаты лечения больных раком шейки матки IV клинической стадии с метастазами в тазовых лимфатических узлах и размерами опухоли более 4 см.
- Следует отметить, что ряд авторов не находят достоверных отличий 5-летней выживаемости при раке шейки матки IV–IIA стадии больных, подвергнутых хирургическому или комбинированному лечению.

Химиотерапия

- В последнее десятилетие активно изучается химиотерапия при местнораспространенном раке шейки матки.
- Сложность этой проблемы обусловлена, прежде всего, относительной резистентностью плоскоклеточного рака женских половых органов к большинству имеющихся цитостатиков.
- Эффективность некоторых противоопухолевых средств при раке шейки матки составляет:
 - цисплатин — 23 %;
 - ифосфамид — 22 %;
 - фторурацил — 20 %;
 - метотрексат — 18 %;
 - винкристин — 18 %;
 - доксорубицин — 17 %;
 - карбоплатин — 15 %;
 - циклофосфамид — 15 %;
 - митомицин — 14 %;
 - блеомицин — 10 %.
- Наиболее эффективен цисплатин:
 - в дозе 50 мг/м² 1 раз в 3 нед.;
 - доза 100 мг/м² дает небольшое, но статистически достоверное увеличение эффекта;
 - введение цисплатина в дозе 100 мг/м² в виде 24-часовой инфузии не улучшает результатов, но менее токсично.

- 2-е место по эффективности занимает ифосфамид. Его обязательно вводят с уропротектором месной. Изучены разные дозы и режимы введения:
 - 1,5 г/м²/сут в 1–3-й день в виде 8-часовой инфузии;
 - 1,5 г/м²/сут в 1–5-й день в виде 1-часовой инфузии;
 - 5 г/м² в 1-й день в виде 1-часовой инфузии;
 - в отсутствие химио- и лучевой терапии в анамнезе эффективность составляет 21–50 %, после химио- или лучевой терапии – 0–11 %.
- Из новых цитостатиков заслуживают внимания таксаны, ирино-текан, винорельбин, гемцитабин.
- В настоящее время монокимиотерапия при распространенном раке шейки матки практически не применяется. Назначают разные комбинации противоопухолевых средств на основе цисплатина:
 - чаще используют двухкомпонентные комбинации:
 - ◆ цисплатин + ифосфамид;
 - ◆ цисплатин + фторурацил;
 - применяют и более сложные лекарственные комбинации, например:
 - ◆ цисплатин + вепезид + митомицин (MEP);
 - ◆ цисплатин + ифосфамид + фторурацил (PIF);
 - в последние годы производные платины комбинируют с новыми цитостатиками (см. ниже).

Комбинация	Режим лечения
Паклитаксел + цисплатин	
Паклитаксел	135 мг/м ² 24-часовая инфузия
Цисплатин	75 мг/м ² после паклитаксела 1 раз в 3 нед.
Доцетаксел + карбоплатин	
Доцетаксел	75 мг/м ² 1-часовая инфузия
Карбоплатин	AUC=5 1 раз в 3 нед.
Паклитаксел + ифосфамид + цисплатин	
Паклитаксел	175 мг/м ² 3-часовая инфузия в 1-й день
Ифосфамид	5 г/м ² во 2-й день
Цисплатин	50 мг/м ² во 2-й день 1 раз в 3–4 нед.

Паклитаксел + ифосфамид + цисплатин	
Паклитаксел	175 мг/м ² 3-часовая инфузия в 1-й день
Ифосфамид	1,5 мг/м ² в 1–3-й день
Цисплатин	50–70 мг/м ² в 1-й день
	1 раз в 3–4 нед.
Иринотекан + цисплатин	
Иринотекан	60 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1, 8, 15-й дни
Цисплатин	60 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день после иринотекана
	1 раз в 4 нед.
Гемцитабин + цисплатин	
Гемцитабин	1250 мг/м ² 30-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни
Цисплатин	50–70 мг/м ² в 1-й день после гемцитабина
	1 раз в 3 нед.
Липосомный доксорубин + карбоплатин	
Липосомный доксорубин	40 мг/м ²
Карбоплатин	AUC=5
	1 раз в 3–4 нед.

Химиотерапия и последующее хирургическое лечение

- С конца 80-х годов XX в. несколько групп исследователей из разных стран мира (Аргентина, Австралия, Корея и Италия) опубликовали данные о предварительных результатах применения платиносодержащих комбинаций в качестве предоперационной химиотерапии при раке шейки матки IB2–IIIB стадии.
- Терапевтический эффект, коррелирующий с клиническими данными, отмечен у 66,6–89 % больных.
- При гистологическом исследовании наиболее выраженная регрессия опухоли наблюдалась во влагалище, в меньшей степени — в шейке матки и параметриях.
- Хотя частота полных морфологических регрессий была достаточно низка (0–13 %), метастазы в лимфатических узлах во время операции в данной группе больных наблюдались реже (8–33 %), чем в группах больных, не получавших предоперационную химиотерапию (40–80 %).
- Эти находки заставили предположить, что химиотерапия влияет на метастазы в лимфатических узлах так же, как и на первичную

опухоль. Если это так, то после химиотерапии можно удалять потенциально резистентные очаги и тем самым улучшать безрецидивную выживаемость.

- При достижении полной регрессии первичной опухоли можно с определенной достоверностью говорить о том, что тазовые лимфатические узлы не поражены опухолью.
- По данным некоторых авторов, ответ на неоадьювантную химиотерапию может служить независимым прогностическим фактором, который наряду с клинической стадией, размером опухоли и наличием инфильтратов в параметриях позволяет судить о выживаемости.
- К сожалению, в специальной литературе представлены в основном данные нерандомизированных и пилотных исследований, результаты которых очень трудно интерпретировать из-за небольшого числа наблюдений, короткого периода или отсутствия четких критериев отбора пациентов.
- Наиболее важные данные рандомизированных исследований представлены в табл. 16.

Таблица 16

Данные рандомизированных исследований

Автор	Стадия (FIGO)	Число больных			Выживаемость, %
		НАХТ + операция	НАХТ+ЛТ	Контроль	
Sardi	IB1–IB2	102		103*	81 против 66*
	IB1	41		47	82 против 77
Sardi	IB2	61		56	80 против 61
	IIIB	53	54	54*	63 против 53 против 37
Benedetti-Panici	IB2–III	211		202*	68,5 против 52*

Примечания: ЛТ — лучевая терапия; НАХТ — неоадьювантная химиотерапия.

^a Операция ± лучевая терапия.

^b Лучевая терапия.

* Различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

- Клинические исследования по использованию индукционной химиотерапии с последующим хирургическим лечением показали, что уменьшение объема опухоли под воздействием лекар-

твенного лечения позволяет выполнить радикальную операцию у большинства изначально неоперабельных больных.

- Предоперационная химиотерапия не увеличивает число интра- и послеоперационных осложнений.
- Доказано снижение частоты метастазов в лимфатических узлах у больных раком шейки матки после неoadъювантной химиотерапии.

Химиолучевое лечение

- Перспективным подходом к повышению эффективности лечения больных раком шейки матки является внедрение в клиническую практику химиотерапии в сочетании с лучевой терапией.
- Подобный подход имеет ряд теоретических обоснований:
 - противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет:
 - ◆ нарушения механизма репарации ДНК;
 - ◆ синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла;
 - ◆ уменьшения числа опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя;
 - ◆ способности девитализировать резистентные к облучению опухолевые клетки, находящиеся в гипоксии;
 - противоопухолевые средства обладают цитостатическим эффектом не только в отношении первичной опухоли и регионарных метастазов, но и способны воздействовать на отдаленные метастазы;
 - опухоль может быть более химиочувствительна перед лучевой терапией;
 - уменьшение объема опухоли после химиотерапии может увеличивать эффективность лучевой терапии или способствовать выполнению радикальной операции;
 - использование неoadъювантной химиотерапии снижает риск интраоперационной диссеминации опухолевых клеток.
- Цели химиотерапии зависят от стадии заболевания. При раке шейки матки ранних стадий химиотерапия должна потенцировать действие лучевой терапии, поздних стадий — помимо этого воздействовать на отдаленные метастазы.
- Сводные данные рандомизированных исследований по сравнению лучевой и химиолучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки представлены в табл. 17.

Таблица 17

**Данные рандомизированных исследований по сравнению
лучевой и химиолучевой терапии местнораспространенного
рака шейки матки**

Автор	Стадия FIGO	Медиана периода на- блюдения, мес.	Число больных	Выживаемость, %			
				Безрецидивная		Общая	
				лт	хт/лт	лт	хт/лт
Keys	IB ²	36	369	63	79*	74	85*
Whitney	IIВ–IVА	>100	368	47	57*	43	55*
Rose	IIВ–IVА	35	526	47	65,5*	50	66,5*
Morris	IB ² –IVА	43	386	40	67*	58	73*
Peters	IA ² –IIА	42	243	63	80*	71	81*

Примечания: лт — лучевая терапия; хт — химиотерапия.

* Различия статистически достоверны.

- Представленные в табл. 17 данные свидетельствуют о целесообразности совместного проведения лучевой и химиотерапии при местнораспространенном раке шейки матки.
- В отсутствие рандомизированных исследований о преимуществах какой-либо лекарственной комбинации можно еженедельно вводить цисплатин в дозе 40–50 мг/м², поскольку это наименее токсичный режим.
- Следует продолжить поиск хорошо сочетающихся с лучевой терапией, эффективных и малотоксичных комбинаций цитостатиков, в т. ч. с включением таких препаратов, как ифосфамид, блеомицин, таксаны и др.

Саркомы шейки матки

- Саркомы шейки матки описаны в гл. 22.

Глава 18

Рак тела матки

Эпидемиология

- Рак тела матки — самая частая злокачественная опухоль женских половых органов в развитых странах.
- Заболеваемость раком тела матки в развитых странах в 10 раз выше, чем в развивающихся.
- Рак тела матки составляет 4 % злокачественных опухолей у женщин и занимает 7-е место в структуре заболеваемости в мире.
- Раком тела матки заболевают 2–3 % женщин.
- Ежегодно в мире выявляют примерно 150 000 новых больных раком тела матки и 42 000 женщин умирает от этой опухоли.
- Эта опухоль является причиной 2 % смертей от злокачественных опухолей у женщин.
- Несмотря на то что рак тела матки обычно диагностируют на ранних стадиях, в США смертность от него превышает смертность от рака шейки матки.
- Заболеваемость зависит от возраста. Она увеличивается в 2–3 раза за каждые 5 лет репродуктивного периода. В постменопаузе заболеваемость растет очень медленно.
- В 20–25 % случаев заболевание диагностируют в репродуктивном возрасте, 5 % больных — моложе 40 лет.
- В 2003 г. в России рак тела матки составил 6,8 % злокачественных опухолей у женщин (в 1990 г. этот показатель был равен 5,9 %) и занял 5-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными опухолями.
- В 2003 г. заболеваемость раком тела матки в России составила 13,3 случаев на 100 000 женщин.

- Максимальная заболеваемость отмечается в возрасте 65–69 лет и составляет 68,7 случаев на 100 000 женщин.
- Средний возраст больных раком тела матки в России составляет 62 года.
- Частота выявления рака тела матки ранних стадий в России в 2003 г. составила 76,5 %.
- В России в 2003 г. смертность от рака тела матки и рака шейки матки была одинаковой.
- Основные причины увеличения заболеваемости раком тела матки:
 - увеличение продолжительности жизни женщин;
 - повышение частоты обменных и эндокринных нарушений;
 - широкое применение заместительной гормонотерапии в постменопаузе и тамоксифена при раке молочной железы.

Этиология и патогенез

- Рак тела матки — гормонально-зависимая опухоль.
- Анализ сопутствующих заболеваний и результатов обследования больных позволил Я. В. Бохману (1972) выделить два патогенетических варианта рака тела матки:
 - I патогенетический вариант (60–70 % больных):
 - ◆ возникает в более молодом возрасте;
 - ◆ развивается на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия;
 - ◆ в анамнезе отмечаются длительная ановуляция и бесплодие;
 - ◆ как правило, наблюдаются ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь;
 - ◆ может сочетаться с эстрогенсекретирующими опухолями яичников или синдромом поликистозных яичников (синдром Штейна—Левенталя);
 - ◆ опухоль, как правило, высококодифференцированная;
 - ◆ более благоприятный прогноз;
 - ◆ более высокая эффективность прогестагенов;
 - II патогенетический вариант:
 - ◆ развивается в отсутствие гиперэстрогении;
 - ◆ возникает в более позднем возрасте;
 - ◆ развивается на фоне атрофии эндометрия;
 - ◆ опухоль, как правило, низкокодифференцированная;
 - ◆ прогноз менее благоприятный;
 - ◆ прогестагены малоэффективны.

- Рак тела матки не возникает на фоне нормального эндометрия. Опухоли, как правило, предшествует гиперплазия или атрофия эндометрия.
- Развитие рака тела матки I патогенетического варианта можно представить следующим образом:
 - на первом этапе отмечается ановуляция и гиперэстрогения;
 - в отсутствие своевременной гормональной коррекции формируются морфологические изменения эндометрия, расцениваемые как фоновые — железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия;
 - в отсутствие лечения развивается атипическая гиперплазия, которая считается предраковым заболеванием;
 - в отсутствие лечения атипической гиперплазии происходит малигнизация.

Факторы риска

- Значимыми факторами риска рака тела матки являются:
 - раннее менархе;
 - поздняя менопауза — при наступлении менопаузы после 52 лет риск увеличивается в 2,4 раза (по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступила до 49 лет), это объясняется увеличением числа ановуляторных менструальных циклов;
 - отсутствие родов — риск рака тела матки у нерожавших женщин в 3–5 раз выше, чем у женщин, родивших 4 детей и более;
 - заместительная гормонотерапия в постменопаузе (назначение эстрогенов без прогестагенов):
 - ◆ повышает риск рака тела матки в 4–8 раз;
 - ◆ по данным метаанализа — в 2,3 раза;
 - ◆ риск тем выше, чем выше дозы и длительнее прием эстрогенов;
 - ◆ при назначении эстрогенов в течение 10 лет и более риск повышается в 9,5 раза;
 - ◆ повышение риска сохраняется в течение более 5 лет после прекращения приема эстрогенов;
 - ◆ при одновременном назначении прогестагенов риск рака тела матки ниже, однако, как он соотносится с риском опухоли в отсутствие заместительной гормонотерапии, пока не известно;
 - ожирение:
- если масса тела превышает норму не более чем на 23 кг, риск рака тела матки увеличивается в 3 раза;

- ◆ если масса тела превышает норму более чем на 23 кг — в 10 раз;
- ◆ по данным некоторых авторов, риск рака тела матки повышается при ожирении по мужскому типу;
- синдром поликистозных яичников:
 - ◆ если рак тела матки возникает в возрасте до 40 лет, то он, как правило, развивается на фоне синдрома поликистозных яичников;
 - ◆ как правило, возникает рак тела матки I патогенетического типа;
- эстрогенсекретирующие опухоли яичников;
- гиперплазия эндометрия — частота малигнизации составляет:
 - ◆ при простой гиперплазии — 1 %;
 - ◆ при сложной гиперплазии — 3 %
 - ◆ при простой атипической гиперплазии — 8 %;
 - ◆ при сложной атипической гиперплазии — 29 %;
- прием тамоксифена — повышает риск рака тела матки в 2–3 раза;
- синдром Линча типа II — наследственный рак толстой кишки без полипоза в сочетании с аденокарциномами других локализаций, в первую очередь яичников, тела матки и молочных желез.
- Другие факторы риска:
 - наличие родственницы первой степени родства, страдающей раком тела матки, — повышает риск в 1,3–2,8 раза;
 - сахарный диабет — рак тела матки встречается в 1,5–3 раза чаще, чем у здоровых.
- Риск рака тела матки снижают:
 - комбинированные оральные контрацептивы:
 - ◆ риск рака тела матки снижается на 11,7 % в год;
 - ◆ снижение риска сохраняется в течение более 15 лет после прекращения приема оральных контрацептивов;
 - прием β-каротина, мононенасыщенных жирных кислот, фруктов и овощей;
 - физическая активность;
 - умеренное потребление алкоголя (по некоторым данным);
 - курение.

Скрининг

- Методов, пригодных для скрининга рака тела матки, пока нет. В связи с этим в 2003 г. в России при профилактических осмотрах выявлено только 10,3 % больных раком тела матки.

- Цитологическое исследование мазков из заднего свода влагалища и аспирата из полости матки недостаточно чувствительно и специфично. В самостоятельном виде оно непригодно даже для обследования групп риска.
- Трансвагинальное УЗИ и аспирационная биопсия эндометрия редко применяются из-за высокой стоимости. Обследование в группах риска с помощью этих методов позволяет выявить не более 50 % всех случаев рака тела матки.

Морфологическая классификация (ВОЗ, 2002)

- Эндометриоидная аденокарцинома:
 - с плоскоклеточной метаплазией;
 - папиллярная;
 - секреторная;
 - с реснитчатыми клетками.
- Муцинозный рак.
- Папиллярный серозный рак.
- Светлоклеточный рак.
- Смешанная аденокарцинома.
- Плоскоклеточный рак.
- Переходноклеточный рак.
- Мелкоклеточный рак.
- Недифференцированный рак.

Гистологические типы

- Примерно у 80 % больных диагностируют эндометриоидную аденокарциному.
- Степень дифференцировки:
 - высокодифференцированный рак (G1) — солидное строение имеет не более 5 % опухоли (участки плоскоклеточного строения и округлые скопления опухолевых клеток, напоминающие морулу, не учитываются);
 - умереннодифференцированный рак (G2) — солидное строение имеет 6–50 % опухоли;
 - низкодифференцированный рак (G3) — солидное строение имеет более 50 % опухоли;
 - при аденокарциноме с плоскоклеточной метаплазией степень дифференцировки определяется по железистому компоненту;
 - при выраженном ядерном атипизме, не соответствующем тканевому, снижают степень дифференцировки на один пункт;

- приведенная классификация применима для любых аденокарцином эндометрия и муцинозного рака;
- степень дифференцировки папиллярного серозного и светлоклеточного рака определяется, в основном, ядерным атипизмом; большинство авторов предлагают считать любую такую опухоль низкодифференцированной.
- В 15–25 % случаев, а по некоторым данным — в 50 %, аденокарцинома имеет участки плоскоклеточной метаплазии:
 - выделение аденоакантомы (аденокарциномы с доброкачественной плоскоклеточной метаплазией) и железисто-плоскоклеточного рака (аденокарциномы с участками, напоминающими по строению плоскоклеточный рак) считается нецелесообразным, поскольку определяет поведение опухоли железистый компонент.
- У 5–9 % больных выявляют муцинозный рак:
 - в большинстве случаев высокодифференцированный;
 - имеет благоприятный прогноз.
- Редкие гистологические типы (частота каждого из них 1–5 %):
 - папиллярный серозный рак;
 - светлоклеточный рак,
 - смешанная аденокарцинома — большую часть опухоли составляет эндометриоидная аденокарцинома или муцинозный рак и не менее 10 % опухоли представлено папиллярным серозным или светлоклеточным раком;
 - плоскоклеточный рак — встречается редко, описано не более 70 случаев;
 - переходноклеточный рак — не менее 90 % клеток напоминают клетки уротелия;
 - мелкоклеточный рак;
 - недифференцированный рак.

Клиническая картина

- Основное проявление рака тела матки — кровянистые выделения из половых путей и маточные кровотечения:
 - наблюдаются у 70–90 % больных;
 - в репродуктивном периоде возможна менометроррагия;
 - в пременопаузе и постменопаузе наблюдаются ациклические кровянистые выделения;
 - при стенозе цервикального канала выделений не бывает, развивается гематометра;

- кровянистые выделения из влагалища в постменопаузе — тревожный симптом, требующий неотложного тщательного обследования;
- причиной кровянистых выделений далеко не всегда бывает рак тела матки:
 - ◆ более частая причина — атрофия эндометрия в постменопаузе;
 - ◆ заместительная гормонотерапия в постменопаузе, полипы и гиперплазия эндометрия являются причиной кровянистых выделений в постменопаузе так же часто, как рак тела матки.
- При раке тела матки возможны гнойные выделения из половых путей и пиометра:
 - при пиометре в постменопаузе обязательно исключают злокачественную опухоль матки.
- Боль:
 - схваткообразная — при скоплении крови в полости матки;
 - тупая — при поражении нервных стволов за счет сдавления опухолевым инфильтратом или метастатически измененными лимфатическими узлами.
- У 85–90 % больных распространенность опухоли соответствует I–II стадии (FIGO). Этот показатель остается достаточно стабильным, что объясняется особенностями клинической картины заболевания, заставляющими больных рано обращаться к врачу.

Метастазирование

- Опухоль эндометрия может расти экзофитно, в виде полипа, или эндофитно.
- Опухоль чаще всего локализуется в области дна или трубных углов матки.
- По мере прогрессирования опухоль поражает все большую часть эндометрия, переходит на перешеек и шейку матки, одновременно поражается миометрий.
- Матка имеет богатую лимфатическую сеть:
 - лимфа от дна матки оттекает по ходу яичниковых сосудов в поясничные лимфатические узлы;
 - от средней и нижней трети тела матки лимфа оттекает по ходу широких связок матки в тазовые лимфатические узлы;
 - небольшое количество лимфатических сосудов идет по ходу круглых связок матки к паховым лимфатическим узлам;
 - регионарными для тела матки являются тазовые и поясничные лимфатические узлы.

- При прорастании серозной оболочки матки опухоль может непосредственно распространяться на мочевой пузырь, тонкую и толстую кишку, метастазировать имплантационно.
- Опухолевые клетки попадают в брюшную полость не только при прорастании серозной оболочки матки, но и через маточные трубы.
- Имплантационное метастазирование и поражение большого сальника особенно характерно для папиллярного серозного рака тела матки.
- Гематогенные метастазы возникают на поздних стадиях заболевания. Поражаются легкие, печень, кости, головной мозг.
- Риск основного варианта диссеминации — лимфогенного — определяется в первую очередь степенью дифференцировки опухоли и глубиной инвазии миометрия. Вероятность поражения тазовых лимфатических узлов:
 - высокодифференцированная опухоль — 3 %;
 - умереннодифференцированная опухоль — 9 %;
 - низкодифференцированная опухоль — 18 %;
 - инвазия миометрия менее чем на 1/2 его толщины — 5 %;
 - более глубокая инвазия — 25 %.
- Риск поражения тазовых лимфатических узлов зависит также от размера опухоли:
 - опухоль не более 2 см — 4 %;
 - опухоль более 2 см — 15 %;
 - опухоль, занимающая всю полость матки, — 35 %.
- При переходе опухоли на шейку матки лимфогенная диссеминация наблюдается у 15–30 % больных.
- При распространении опухоли за пределы матки частота метастазов в тазовых лимфатических узлах составляет 32 %.
- Примерно у 50–70 % больных с метастазами в тазовых лимфатических узлах поражены поясничные лимфатические узлы.
- В отсутствие метастазов в тазовые лимфатические узлы поясничные поражаются редко.
- Частота поражения лимфатических узлов при раке тела матки:
 - I клинической стадии:
 - ◆ тазовых — 10 %;
 - ◆ поясничных — 6 %;
 - II клинической стадии:
 - ◆ тазовых — 36 %;
 - ◆ поясничных — 23 %.

Классификация

Клиническая классификация (FIGO, 1971)

- Стадия определяется на основании данных физикального и инструментальных исследований. Эта классификация используется только у больных, которым не проводится хирургическое лечение.
- Стадия 0 — рак *in situ*.
- Стадия I — опухоль ограничена телом матки:
 - IA — длина полости матки не более 8 см;
 - IB — длина полости матки более 8 см;
 - по степени дифференцировки (определяется при гистологическом исследовании) опухоли I стадии делят на три группы:
 - ◆ G1 — высокодифференцированный рак;
 - ◆ G2 — умереннодифференцированный рак;
 - ◆ G3 — низкодифференцированный рак.
- Стадия II — опухоль переходит на шейку матки, но не выходит за пределы матки.
- Стадия III — опухоль ограничена малым тазом.
- Стадия IV — опухоль прорастает слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек слизистой оболочки не дает основания для диагностирования IV стадии рака тела матки) либо есть отдаленные метастазы:
 - IVA — опухоль врастает в мочевой пузырь или прямую кишку;
 - IVB — отдаленные метастазы.

Классификация (UICC, 6-е издание, 2002)

T — первичная опухоль

- Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 — первичная опухоль не определяется.
- Tis — рак *in situ* (преинвазивный рак).
- T1 — опухоль ограничена телом матки:
 - T1a — опухоль ограничена эндометрием;
 - T1b — инвазия миометрия менее чем на 1/2 его толщины;
 - T1c — инвазия миометрия более чем на 1/2 его толщины.
- T2 — опухоль переходит на шейку матки, но не выходит за пределы матки:
 - T2a — распространение на железы шейки матки;
 - T2b — распространение на строму шейки матки.
- T3 — опухоль ограничена малым тазом:
 - T3a — прорастание серозной оболочки матки, метастазы в маточные трубы или яичники либо наличие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости;

- T3b — распространение на влагалище.

- T4 — прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки.

N — регионарные лимфатические узлы

- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 — метастазов в регионарных лимфатических узлах нет.
- N1 — метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M — отдаленные метастазы

- Mx — недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов.
- M0 — отдаленных метастазов нет.
- M1 — отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям

- Классификация FIGO (1988)

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия IC	T1c	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2b	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия IVA	T4	Любая T	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Диагностика

- Исследования, необходимые для подтверждения диагноза:
 - гинекологическое;
 - цитологическое исследование аспирата из полости;
 - аспирационная биопсия эндометрия:
 - ◆ амбулаторная процедура;
 - ◆ не требует анестезии;
 - ◆ проводится с помощью одноразовых пластиковых инструментов;

- ◆ информативность аспирационной биопсии эндометрия и раздельного диагностического выскабливания матки одинакова при меньшей инвазивности аспирационной биопсии;
- гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием и прицельной биопсией.
- Исследования, необходимые для оценки распространенности опухоли и планирования лечения:
 - УЗИ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства:
 - ◆ использование трансвагинального датчика позволяет четко определить не только локализацию и размер опухоли, но и глубину инвазии миометрия;
 - рентгенография грудной клетки;
 - доплеровское исследование вен нижних конечностей и подвздошных вен;
 - по показаниям:
 - ◆ КТ и МРТ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства;
 - ◆ экскреторная урография;
 - ◆ сцинтиграфия скелета и рентгенография костей;
 - ◆ цистоскопия;
 - ◆ ректороманоскопия;
 - ◆ ирригоскопия.
 - ◆ СА-125:
 - не специфичен для рака тела матки;
 - позволяет косвенно судить о распространенности опухоли;
 - если был повышен до операции, можно использовать при наблюдении за больными.

Прогностические факторы

- Возраст:
 - выживаемость пожилых больных ниже;
 - по данным некоторых авторов, это независимый прогностический фактор при раке тела матки;
 - у пожилых:
 - ◆ диагностируют более поздние стадии;
 - ◆ чаще определяется диссеминация;
 - ◆ чаще наблюдается глубокая инвазия миометрия;
 - ◆ чаще определяются прогностически неблагоприятные гистологические типы;

- ◆ выше частота низкодифференцированных опухолей.
- Патогенетический вариант рака тела матки:
 - 5-летняя выживаемость при раке тела матки I патогенетического типа составляет 85,6 %, II патогенетического типа — 58,8 %.
- Гистологический тип опухоли:
 - прогноз при эндометриоидной аденокарциноме благоприятнее, чем при светлоклеточном, папиллярном серозном и плоскоклеточном раке;
 - прогноз при аденокарциноме с плоскоклеточной метаплазией такой же, как при аденокарциноме без плоскоклеточной метаплазии;
 - прогноз при других вариантах эндометриоидной аденокарциномы, как правило, благоприятный;
 - прогноз при муцинозном раке тела матки в большинстве случаев благоприятный.
- Степень дифференцировки опухоли:
 - один из наиболее информативных прогностических факторов;
 - снижение степени дифференцировки повышает риск лимфогенных метастазов;
 - по данным нескольких исследований, это независимый прогностический фактор, определяющий выживаемость и риск прогрессирования при раке тела матки I стадии;
 - при низкодифференцированном раке тела матки I стадии частота прогрессирования в 5 раз выше, чем при высоко- и умереннодифференцированном;
 - снижение степени дифференцировки коррелирует с увеличением глубины инвазии миометрия, распространением на шейку матки и поражением лимфатических узлов.
- Глубина инвазии миометрия:
 - чем глубже инвазия миометрия, тем выше риск выхода опухоли за пределы матки;
 - в отсутствие инвазии метастазы в тазовых лимфатических узлах наблюдаются только у 1 % больных, при поражении наружной трети миометрия — у 25 % (частота поражения поясничных лимфатических узлов при этом 17 %);
 - некоторые авторы считают, что более важное прогностическое значение имеет минимальное расстояние от опухоли до серозной оболочки матки;

- особенно высок риск прогрессирования и смерти, если расстояние от опухоли до серозной оболочки матки менее 5 мм.
- Распространение опухоли на перешеек или шейку матки:
 - повышает риск выхода опухоли за пределы матки, поражения лимфатических узлов, прогрессирования и смерти от рака тела матки;
 - при поражении шейки матки чаще наблюдаются низкодифференцированные крупные опухоли с глубокой инвазией миометрия;
 - 5-летняя выживаемость при раке тела матки IIВ морфологической стадии составляет 67 % по сравнению с 87 % при I стадии.
- Опухолевые эмболии в кровеносных и лимфатических сосудах:
 - по данным разных исследований, важный прогностический фактор при раке тела матки;
 - независимый прогностический фактор при раке тела матки I–II клинической стадии;
 - коррелирует со степенью дифференцировки, глубиной инвазии, диссеминацией по брюшине, лимфогенными метастазами;
 - при наличии в лимфатических щелях и кровеносных сосудах риск метастазов в тазовых лимфатических узлах повышается в 4 раза, в поясничных — в 6 раз;
 - частота прогрессирования в отсутствие других неблагоприятных прогностических факторов составляет 26,5 %.
- Метастазы в яичники:
 - частота метастазов в яичниках у больных раком тела матки, которым выполняют оперативные вмешательства, составляет около 10 %;
 - обычно имеются другие неблагоприятные прогностические факторы;
 - в отсутствие других неблагоприятных прогностических факторов 5-летняя выживаемость достигает 85 %;
 - по-видимому, прогностическая ценность в самостоятельном виде невелика.
- Метастазы в лимфатических узлах:
 - наиболее важный прогностический фактор при раке тела матки ранних стадий;
 - статистически достоверно снижают выживаемость больных;
 - частота лимфогенных метастазов повышается при снижении

степени дифференцировки опухоли и увеличении глубины инвазии миометрия;

- частота прогрессирования рака тела матки I клинической стадии составляет:
 - ◆ при метастазах в тазовых лимфатических узлах — 45 %;
 - ◆ при метастазах в поясничных лимфатических узлах — 64 %;
 - ◆ в отсутствие лимфогенных метастазов — 8 %;
- 5-летняя выживаемость при поражении поясничных лимфатических узлов составляет только 36 %.
- Диссеминация по брюшине:
 - диссеминация по брюшине обычно наблюдается у больных с метастазами в лимфатических узлах;
 - диссеминация по брюшине в 5 раз повышает риск прогрессирования.
- Размер опухоли:
 - независимый прогностический фактор, определяющий риск лимфогенных метастазов и выживаемость больных;
 - 5-летняя выживаемость составляет:
 - ◆ при опухоли не более 2 см — 98 %;
 - ◆ при опухоли более 2 см — 84 %;
 - ◆ при опухоли, занимающей всю полость матки, — 64 %.
- Содержание РП и РЭ в опухоли:
 - РЭ или РП при раке тела матки определяются в 60–70 % случаев, и те и другие — в 50 % случаев;
 - увеличение содержания рецепторов при раке тела матки I–II стадии повышает выживаемость;
 - коррелирует с клинической стадией и степенью дифференцировки;
 - по некоторым данным, более значимо содержание РП;
 - фактор, используемый при планировании гормонотерапии.
- Опухолевые клетки в смывах из брюшной полости:
 - определяются у 17–19 % больных раком тела матки I–II клинической стадии и у 68–85 % больных раком тела матки III–IV стадии;
 - частота прогрессирования 18,8 %, если это единственный неблагоприятный прогностический фактор;
 - по данным других авторов, этот фактор значим только при наличии других неблагоприятных прогностических факторов.
- Плоидность опухолевых клеток и пролиферативная активность:
 - индекс ДНК коррелирует с риском прогрессирования;

- благоприятный прогноз при диплоидных опухолях;
- неблагоприятный прогностический фактор, определяющий выживаемость больных раком тела матки, — содержание клеток в S-фазе клеточного цикла;
- информативны, если традиционные прогностические факторы не позволяют судить о риске прогрессирования.
- Ядерный атипизм:
 - критерии ядерного атипизма различны, поэтому воспроизводимость результатов его определения, проводимого как разными исследователями, так и одним и тем же исследователем, низка;
 - несмотря на это, ряд авторов показали, что ядерный атипизм — более информативный прогностический фактор, чем степень дифференцировки.
- Экспрессия отдельных онкогенов:
 - частота суперэкспрессии онкогена ERBB2, кодирующего поверхностный гликопротеид, сходный с рецептором эпидермального фактора роста — HER-2/neu, — составляет 9 %;
 - суперэкспрессия ERBB2 повышает риск смерти от рака тела матки;
 - частота мутаций гена TP53 — 20 %;
 - мутации гена TP53 чаще наблюдаются при папиллярном серозном раке, на поздних стадиях и свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе;
 - мнения о прогностическом значении мутаций онкогена KRAS2 при раке тела матки противоречивы;
 - о неблагоприятном прогнозе свидетельствуют также суперэкспрессия или амплификация генов c-fms и MYC.

Лечение

- При выборе метода лечения больных раком тела матки необходимо учитывать стадию и гистологическую структуру опухоли, общее состояние больной, тяжесть сопутствующих заболеваний.

Хирургическое лечение

- Хирургический метод — основа лечения больных раком тела матки.
- Операция является первым этапом лечения большинства больных.
- Отказ от операции оправдан только в тех случаях, когда риск летального исхода во время и после нее превышает риск смерти от прогрессирования рака тела матки.

- По мере совершенствования хирургической техники, анестезии, предоперационной подготовки и послеоперационного ведения становится все меньше больных раком тела матки, которым операция противопоказана из-за сопутствующих заболеваний.
- У небольшой части больных при обследовании выявляется распространение опухоли, препятствующее выполнению оперативного вмешательства:
 - массивный переход опухоли на шейку матки;
 - инфильтраты в параметриях;
 - врастание в мочевой пузырь или прямую кишку;
 - отдаленные метастазы.
- Каждый случай отказа от операции при раке тела матки должен быть тщательно аргументирован, поскольку частота рецидивов после лучевой терапии как самостоятельного метода лечения составляет 10–15 %.
- В ведущих мировых клиниках не подвергаются хирургическому лечению из-за тяжелых сопутствующих заболеваний только 13 % больных раком тела матки ранних стадий.
- Важность хирургического этапа лечения объясняется частыми ошибками при определении клинической стадии, приводящими к неправильному планированию лечения.

Этапы вмешательства

Хирургический доступ

- Основное требование — возможность провести полноценную ревизию малого таза и брюшной полости и при необходимости выполнить тазовую и поясничную лимфаденэктомию:
 - нижняя срединная лапаротомия с обходом пупка слева;
 - поперечный доступ с пересечением прямых мышц живота (по Мэйлэрд);
 - поперечный доступ с отсечением от лобковых костей (по Черни).
- Возможны также влагалищный и эндоскопический доступы.

Ревизия брюшной полости

- Основной принцип ревизии органов брюшной полости — последовательность.
- Смывы с брюшины поддиафрагмальной области, латеральных каналов и малого таза (50 мл физиологического раствора для каждой области).

- Микрометастазы по брюшине при раке тела матки встречаются достаточно редко, поэтому множественная биопсия брюшины необязательна.
- Осмотр и пальпация:
 - серозной оболочки матки;
 - большого сальника;
 - тазовых и поясничных лимфатических узлов;
 - слепой кишки, затем по часовой стрелке:
 - ◆ правого латерального канала;
 - ◆ восходящей ободочной кишки;
 - ◆ правой почки;
 - ◆ печени;
 - ◆ желчного пузыря;
 - ◆ правого поддиафрагмального пространства;
 - ◆ малого сальника;
 - ◆ входа в сальниковую сумку;
 - ◆ желудка;
 - ◆ поперечной ободочной кишки;
 - ◆ левого поддиафрагмального пространства;
 - ◆ левого латерального канала;
 - ◆ левой почки;
 - ◆ нисходящей ободочной кишки;
 - ◆ сигмовидной кишки;
 - ◆ прямой кишки;
 - тонкой кишки и ее брыжейки от связки Трейтца до слепой кишки.
- После ревизии выполняют экстрафасциальную экстирпацию матки с придатками.
- Ряд авторов рекомендуют интраоперационное гистологическое исследование. В заключении следует указать:
 - гистологический тип;
 - степень дифференцировки;
 - глубину инвазии миометрия;
 - распространение на шейку матки.

Уточнение морфологической стадии

- Преимущества:
 - по данным Онкогинекологической исследовательской группы (GOG), у 38 % больных раком тела матки I клинической стадии во время операции обнаруживают метастазы в лимфа-

тических узлах, яичниках, маточных трубах, диссеминацию по париетальной и висцеральной брюшине или опухолевые клетки в смывах из брюшной полости;

- пред- и послеоперационный гистологический диагнозы не совпадают у 27 % больных, степень дифференцировки опухоли — у 34 %, стадия — у 51 %;
- анализ выживаемости позволяет сделать вывод, что прогноз при раке тела матки определяется главным образом морфологической, а не клинической стадией.
- Биопсия или удаление всех подозрительных объемных образований, увеличенных тазовых и поясничных лимфатических узлов, выявленных при ревизии. Увеличенные лимфатические узлы удаляют полностью. Методики оценки состояния тазовых и поясничных лимфатических узлов подробно описаны ниже.
- При папиллярном серозном раке тела матки и метастазах в яичниках обязательны резекция или удаление большого сальника.
- Некоторые авторы рекомендуют выполнять биопсию большого сальника всем больным раком тела матки.

Оценка состояния тазовых и поясничных лимфатических узлов

- Методики:
 - пальпация и биопсия увеличенных лимфатических узлов;
 - пункция увеличенных лимфатических узлов;
 - биопсия одного лимфатического узла;
 - селективная лимфаденэктомия;
 - тотальная лимфаденэктомия.
- На сегодняшний день большинство авторов склоняются к тому, что селективная лимфаденэктомия достаточна для оценки состояния лимфатических узлов при раке тела матки. Вмешательства меньшего объема менее информативны с диагностической точки зрения.
- Метастатически измененные лимфатические узлы на момент операции оказываются увеличенными менее чем у 10 % больных раком тела матки, поэтому их пальпация не может заменить селективную лимфаденэктомию.
- Тотальная тазовая лимфаденэктомия при раке тела матки, по-видимому, необязательна, поскольку большинство больных подвергаются послеоперационному облучению малого таза.

- Есть мнение, что при раке тела матки I клинической стадии и высоком риске лимфогенных метастазов следует выполнять тотальную тазовую лимфаденэктомию, поскольку это улучшает выживаемость.
- Селективная лимфаденэктомия носит диагностический характер, позволяя определить морфологическую стадию и планировать дальнейшее лечение.
- Вопрос об объеме лимфаденэктомии при раке тела матки нуждается в дополнительном изучении.
- Основные условия селективной тазовой и поясничной лимфаденэктомии — высокий риск выявления микрометастазов в лимфатических узлах и технические возможности выполнения лимфаденэктомии.
- Показания к селективной тазовой и поясничной лимфаденэктомии:
 - низкодифференцированная аденокарцинома, светлоклеточный, серозный папиллярный или плоскоклеточный рак (по данным предоперационного гистологического исследования);
 - некоторые авторы уточняют состояние лимфатических узлов и при умереннодифференцированном раке тела матки:
 - ◆ частота метастазов в тазовых лимфатических узлах — 18 %;
 - ◆ частота метастазов в поясничных лимфатических узлах — 11 %;
 - некоторые авторы рекомендуют проводить лимфаденэктомию при повышении уровня СА-125;
 - аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией, папиллярная и секреторная аденокарцинома, а также муцинозный рак эндометрия имеют благоприятный прогноз, при этих гистологических типах рака тела матки объем оперативного вмешательства расширяют только при наличии других показаний;
 - другие показания к лимфаденэктомии определяются после удаления матки и осмотра макропрепарата:
 - ◆ инвазия миометрия более чем на 1/2 его толщины:
 - частота метастазов в тазовых лимфатических узлах — 25 %;
 - частота метастазов в поясничных лимфатических узлах — 17 %;
 - ◆ переход опухоли на шейку матки:
 - частота лимфогенной диссеминации — 15–30 %;
 - ◆ метастазы в яичниках и диссеминация по брюшной полости:
 - в тазовых лимфатических узлах — 32 %;

- в поясничных лимфатических узлах — 20 %;
- ◆ опухолевые клетки в смывах из брюшной полости:
 - частота метастазов в тазовых лимфатических узлах — 25 %;
 - частота метастазов в поясничных лимфатических узлах — 19 %;
- ◆ размер опухоли более 2 см:
 - частота лимфогенной диссеминации — 15–35 %;

Методика селективной тазовой и поясничной лимфаденэктомии

- Кишечные петли смещают вверх и вправо, к печени.
- Разрез тазовой брюшины продолжают вдоль общих подвздошных сосудов на дистальный отдел аорты.
- Острым путем удаляют клетчатку вдоль нижней полой вены и аорты, лимфатические узлы вдоль общих подвздошных сосудов, среднюю треть наружных подвздошных сосудов и клетчатку выше запирающего нерва.

Расширенные операции

- Операция Вертгейма при раке тела матки I стадии не показана. Она не улучшает выживаемости больных, увеличивая число осложнений.
- В 1962 г. Я. В. Бохман разработал модификацию расширенной экстирпации матки с придатками для лечения больных раком тела матки.
- Отличия расширенной экстирпации матки с придатками по Я. В. Бохману от операции Вертгейма:
 - не резецируются кардинальные связки;
 - не выполняется туннелирование мочеточников;
 - не удаляется верхняя треть влагалища.

Влагалищная экстирпация матки

- При раке тела матки выполняется редко.
- Влагалищный доступ обычно применяют при:
 - выраженном ожирении;
 - тяжелых сопутствующих заболеваниях;
 - выпадении матки.
- Недостатки влагалищного доступа:
 - сложность удаления придатков матки;
 - невозможность ревизии брюшной полости;
 - невозможность биопсии лимфатических узлов.

- Влагалищные операции при раке тела матки возможны:
 - при низком риске диссеминации, т. е. при высокодифференцированном раке тела матки I клинической стадии.
- Влагалищная экстирпация матки с придатками, безусловно, предпочтительнее сочетанной лучевой терапии, однако должна выполняться только ограниченной группе больных.

Лапароскопические операции

- В начале 1990-х годов появились первые сообщения о выполнении лапароскопических операций при раке тела матки. Больной была выполнена лапароскопически-ассистированная экстирпация матки с придатками и биопсия забрюшинных лимфатических узлов.
- Количество удаленных лимфатических узлов при лапароскопических операциях и операциях абдоминальным доступом не различается.
- При лапароскопически-ассистированных операциях ниже частота осложнений и меньше длительность пребывания в стационаре.
- Однако осложнения после лапароскопически-ассистированных операций обычно тяжелее, чем после абдоминальной экстирпации матки.
- Продолжительность лапароскопически-ассистированных операций больше, чем абдоминальных.
- Чтобы судить о возможностях широкого внедрения лапароскопических операций при раке тела матки, нужны крупные клинические исследования.

Органосохраняющее лечение

- Редкость рака тела матки у женщин репродуктивного возраста не позволяет пока дать общих рекомендаций по внедрению в клиническую практику абляции эндометрия и гормонотерапии как самостоятельных методов лечения рака тела матки ранних стадий.
- Сохранять яичники у женщин репродуктивного возраста мы считаем нецелесообразным, т. к.:
 - это делает неадекватным определение морфологической стадии и может привести к серьезным ошибкам в планировании лечения;
 - высок риск метастазов в яичниках;

- высок риск синхронного и метасинхронного рака яичников;
- возможна заместительная гормонотерапия.

Осложнения хирургического лечения

- Общая частота осложнений после экстирпации матки с придатками с селективной забрюшинной лимфаденэктомией составляет примерно 20 %. Около 6 % осложнений являются тяжелыми.
- Интраоперационные осложнения:
 - повреждение мочеочочника;
 - ранение мочевого пузыря;
 - повреждение тонкой и толстой кишки;
 - ранение сосудов.
- Послеоперационные осложнения:
 - вторичные кровотечения;
 - инфекционные осложнения;
 - тромбозы вен нижних конечностей;
 - тромбоэмболия легочной артерии;
 - образование мочевого и кишечных свищей;
 - кишечная непроходимость.
- Осложнения селективной лимфаденэктомии:
 - селективная тазовая и поясничная лимфаденэктомия практически не влияет на частоту послеоперационных осложнений;
 - риск осложнений зависит от:
 - ◆ массы тела;
 - ◆ возраста больной;
 - ◆ продолжительности операции;
 - ◆ хирургической техники;
 - основное осложнение лимфаденэктомии — образование лимфатических кист (5 % больных);
 - для профилактики лимфатических кист следует избегать сплошной перитонизации забрюшинного пространства.

Особенности лечения рака тела матки II клинической стадии

- До операции диагностировать переход опухоли на шейку матки обычно трудно.
- Выскабливание цервикального канала часто дает как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты.
- Переход опухоли на шейку матки ухудшает прогноз.
- У 30 % больных имеются метастазы в тазовых лимфатических узлах.

- Особое внимание следует уделять диагностике поражения поясничных лимфатических узлов, яичников и диссеминации по брюшной полости, поскольку их частота при II клинической стадии выше, чем при I.
- Существуют два подхода к I этапу комбинированного лечения рака тела матки II клинической стадии:
 - операция Вертгейма;
 - сочетанная лучевая терапия.
- Во многих клиниках традиционно используют первый подход. Среди его преимуществ следует отметить возможность определения морфологической стадии заболевания.

Особенности лечения рака тела матки III клинической стадии

- Рак тела матки III клинической стадии диагностируют у 7–10 % больных.
- План лечения больных определяется индивидуально.
- Как правило, лечение начинают с операции.
- Операция на I этапе обязательна, если при обследовании выявляется объемное образование в области придатков матки и/или большого сальника.
- Во время операции удаляют все объемные образования. Если это невозможно, проводят их биопсию.
- В отсутствие массивных инфильтратов в параметриях выполняют экстирпацию матки с придатками.
- Следует стремиться к максимальному уменьшению массы опухоли, поскольку это улучшает прогноз.
- Результаты комбинированного лечения рака тела матки III стадии лучше, чем результаты сочетанной лучевой терапии.

Особенности лечения рака тела матки IV клинической стадии

- Рак тела матки IV клинической стадии диагностируют примерно у 3 % больных.
- Лечение обычно комплексное и включает операцию, лучевую, гормоно- или химиотерапию.
- Цели операции и лучевой терапии:
 - снизить риск маточного кровотечения;
 - нормализовать функцию мочевого пузыря и прямой кишки.
- В очень редких случаях в отсутствие отдаленных метастазов проводят экзентерацию малого таза.

Хирургическое лечение при прогрессировании

- Хирургическое лечение при прогрессировании рака тела матки проводят очень ограниченному числу больных.
- В отдельных случаях показанием к операции служит кишечная непроходимость.
- Есть данные о том, что удаление рецидивной опухоли более 2 см в диаметре перед началом лучевой терапии улучшает результаты лечения, однако эффективность циторедуктивных операций при прогрессировании рака тела матки не доказана.
- Во время операции обязательна тщательная ревизия брюшной полости, поскольку более чем у 1/3 больных обнаруживаются метастазы в верхнем отделе брюшной полости.
- Большие рецидивные опухоли с прорастанием в мочевой пузырь или прямую кишку у больных раком тела матки, перенесших лучевую терапию, встречаются очень редко. В отсутствие диссеминации выполняют экзентерацию малого таза.

Экзентерация малого таза

- Передняя экзентерация малого таза — удаление мочевого пузыря и влагалища с рецидивной опухолью.
- Задняя экзентерация малого таза — удаление прямой кишки и влагалища с рецидивной опухолью.
- Тотальная экзентерация малого таза — удаление всех перечисленных органов малого таза.
- При задней или тотальной экзентерации накладывают постоянную колостому, сохраняют заднепроходный канал и накладывают наданальный сигморектальный анастомоз или выполняют брюшно-анальную резекцию прямой кишки.
- Мочеточники пересаживают в мочевой резервуар, который создают обычно из тонкой кишки.
- 5-летняя выживаемость после экзентерации малого таза при рецидивах рака тела матки в ведущих мировых онкогинекологических клиниках составляет 40–50 %.

Лучевая терапия

- Лучевая терапия не показана:
 - при IA стадии;
 - высокой и умеренной степени дифференцировки;
 - в отсутствие опухолевой эмболии лимфатических щелей.

- Дистанционная лучевая терапия на область малого таза в СОД 45–50 Гр снижает риск прогрессирования рака тела матки.
- По данным многочисленных исследований, она показана при:
 - переходе опухоли на шейку матки;
 - инфильтрации параметриев;
 - поражении влагалища;
 - метастазах в лимфатических узлах;
 - прорастании серозной оболочки матки;
 - врастании в мочевой пузырь и прямую кишку;
 - метастазах в яичниках и маточных трубах;
 - высоком риске лимфогенной диссеминации:
 - ◆ при низкодифференцированных опухолях с инвазией любой глубины;
 - ◆ при умеренно- и высокодифференцированных опухолях с инвазией миометрия более чем на 1/2 его толщины;
 - ◆ при умереннодифференцированных опухолях диаметром более 2 см;
 - ◆ при опухолевой эмболии лимфатических щелей независимо от степени дифференцировки опухоли.
- В нашей стране послеоперационная внутрисполостная лучевая терапия при раке тела матки проводится только при переходе опухоли на шейку матки и метастазах во влагалище. Она всегда дополняет дистанционную лучевую терапию.
- За рубежом существует иной подход. Внутрисполостную лучевую терапию там проводят при низкодифференцированных опухолях IA стадии, любых опухолях IB–III стадии, некоторых опухолях IV стадии. По показаниям ее дополняют дистанционной лучевой терапией.
- При морфологическом подтверждении поражения поясничных лимфатических узлов проводится дистанционная лучевая терапия в СОД 45–50 Гр.
- Профилактическое облучение поясничных лимфатических узлов не проводят из-за высокого риска осложнений.

Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения

- Проводится при наличии противопоказаний к операции.
- Применяют сочетанную лучевую терапию.
- При выраженном ожирении проводят только внутрисполостную лучевую терапию.
- Еще раз следует отметить, что каждый случай отказа от операции при раке тела матки должен быть тщательно аргументирован.

Гормонотерапия

- Применяют медроксипрогестерон, мегестрол и тамоксифен.

Адьювантная гормонотерапия

- Мнения об эффективности адьювантной гормонотерапии прогестагенами противоречивы. По-видимому, она показана далеко не всем больным с опухолями, содержащими РП и РЭ.
- Преимущества адьювантной гормонотерапии:
 - системное действие;
 - низкая частота осложнений.
- Назначают медроксипрогестерон в дозе 500 мг внутримышечно 1 раз в неделю длительно.
- Некоторые авторы считают, что адьювантная гормонотерапия эффективна, только если проводится в течение не менее 3 лет.

Гормонотерапия при диссеминированном раке тела матки

- Эффективность прогестагенов при диссеминированном раке тела матки зависит от ряда факторов:
 - степень дифференцировки опухоли;
 - уровень РЭ и РП в опухоли.
- Медроксипрогестерон обычно назначают по 500 мг внутримышечно 2 раза в неделю или по 50–100 мг внутрь 3 раза в сутки.
- Мегестрол применяют по 80 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Лечение продолжают до появления признаков прогрессирования.
- Тамоксифен применяют при неэффективности прогестагенов, назначают по 20 мг внутрь 2 раза в сутки.

Химиотерапия

- Активно изучается адьювантная химиотерапия при раке тела матки.
- Наиболее перспективными считаются таксаны и цисплатин.
- Предполагаемые показания (на первом этапе химиотерапия, затем лучевая терапия):
 - папиллярный серозный и светлоклеточный рак тела матки;
 - рак тела матки III–IV морфологической стадии;
 - рак тела матки ранних стадий при наличии по крайней мере двух из следующих факторов риска:
 - ◆ низкая степень дифференцировки;
 - ◆ глубокая инвазия миометрия;

- ◆ поражение стромы шейки матки;
- ◆ опухолевая эмболия лимфатических и кровеносных сосудов.
- При прогрессировании применяют различные комбинации препаратов платины, антрациклинов, таксанов, 5-фторурацила, циклофосамида, ифосфамида, этопозида.
- Наиболее эффективны комбинации, включающие препараты платины, таксаны и антрациклины.
- Большинство ремиссий частичные и непродолжительные.

Прогноз

- При комбинированном или комплексном лечении, включающем оперативное вмешательство, выживаемость больных на 10–20 % выше, чем при сочетанной лучевой терапии.
- В табл. 18 представлена 5-летняя выживаемость больных раком тела матки в зависимости от клинической и морфологической стадий.

Таблица 18

5-летняя выживаемость больных раком тела матки в зависимости от клинической и морфологической стадий

Клиническая стадия	Выживаемость, %	Морфологическая стадия	Выживаемость, %
I	82	IA	90
		IB	88
		IC	83
II	65	IIA	77
		IIB	70
		IIIA	65
III	44	IIIB	55
		IIIC	47
IV	15	IV	27

Глава 19

Рак яичников

Эпидемиология

- Рак яичников составляет 4–6 % злокачественных опухолей у женщин.
- По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 165 000 новых больных со злокачественными опухолями яичников и более 100 000 умирает от них.
- Наиболее высокая заболеваемость регистрируется в развитых странах (США, страны Западной Европы) — 12,5 случаев на 100 000 женщин и более. Исключение составляет Япония, где заболеваемость раком яичников — 2,7:100 000 женщин.
- В России ежегодно выявляют более чем 11 000 больных раком яичников, что составляет 10,2:100 000 женщин. Таким образом, рак яичников занимает 7-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными опухолями и 3-е место — опухолями женских половых органов.
- За последние 10 лет прирост заболеваемости раком яичников в России составил 8,5 %.
- На долю рака яичников I–II стадии приходится только 32–36 % вновь выявленных больных. Большую часть наблюдений составляют распространенные формы.
- Вероятность заболеть раком яичников в течение жизни составляет 1,6 %, т. е. заболевает каждая 63-я женщина. С возрастом заболеваемость увеличивается, достигая максимального значения 37,8:100 000 в возрасте 65–75 лет.

Факторы риска

- **Наследственность:**
 - 10 % больных раком яичников имеютотягощенный семейный анамнез;
 - относительный риск рака яичников при наличии одной родственницы первой степени родства (мать, сестра или дочь), страдающей раком яичников, составляет 1,9–2,5; при наличии двух родственниц первой степени родства и более — 7,18 (у женщин моложе 50 лет — 16, старше 50 лет — 4,38);
 - при наличии рака молочной железы в анамнезе относительный риск рака яичников составляет 1,6–2,3;
 - семейный рак яичников (1 % случаев рака яичников) наследуется аутосомно-доминантно;
 - у носительниц мутаций генов BRCA1 и BRCA2 риск рака яичников достигает 60 %.
- **Менструальная функция:**
 - раннее менархе;
 - поздняя менопауза (после 55 лет).
- **Состояние репродуктивной функции:**
 - риск рака яичников снижается при увеличении числа беременностей, закончившихся родами;
 - достоверных данных о зависимости между развитием рака яичников и возрастом первых родов нет;
 - грудное вскармливание подавляет овуляцию и снижает риск рака яичников до 0,7; при длительной лактации (более 12 мес.) — до 0,5.
- **Гормональные факторы:**
 - риск рака яичников снижают оральные контрацептивы;
 - оральные контрацептивы с высоким содержанием прогестагенов снижают риск больше, чем препараты с низким их содержанием;
 - относительный риск рака яичников при приеме оральных контрацептивов снижается на 40 % (0,6) и достигает 0,5 при длительном приеме препаратов (5 лет и более);
 - снижение риска рака яичников сохраняется на протяжении 15–20 лет после прекращения приема оральных контрацептивов;
 - последние исследования показали, что оральные контрацептивы снижают риск серозного рака яичников и не влияют на риск муцинозного.

- Заместительная гормональная терапия в постменопаузе увеличивает риск рака яичников до 1,4.
- Антропометрические факторы:
 - если рост женщины превышает 1,75 м, относительный риск рака яичников составляет 2,17;
 - ожирение, особенно в подростковом возрасте, увеличивает риск рака яичников: если индекс массы тела превышает 30 кг/м², риск достигает 1,69.
- Питание и образ жизни:
 - употребление фруктов, овощей, молочных продуктов, рыбы, белого мяса и растительных масел, особенно оливкового, снижает риск рака яичников на 40–60 %; употребление большого количества красного мяса и яиц увеличивает риск;
 - физическая активность снижает риск рака яичников.
- Контакт с ароматическими углеводородами и аминами, асбестом и дизельным топливом повышает риск рака яичников.
- Высокое социально-экономическое положение повышает риск рака яичников.

Морфологическая классификация (ВОЗ, 2002)

- Серозные опухоли:
 - доброкачественные:
 - ◆ цистаденома;
 - ◆ папиллярная цистаденома;
 - ◆ поверхностная папиллома;
 - ◆ аденофиброма и цистаденофиброма;
 - пограничные:
 - ◆ папиллярная кистозная опухоль;
 - ◆ поверхностная папиллярная опухоль;
 - ◆ аденофиброма и цистаденофиброма;
 - злокачественные:
 - ◆ аденокарцинома;
 - ◆ поверхностная папиллярная аденокарцинома;
 - ◆ аденокарцинофиброма (злокачественная аденофиброма).
- Муцинозные опухоли:
 - доброкачественные:
 - ◆ цистаденома;
 - ◆ аденофиброма и цистаденофиброма;
 - пограничные:
 - ◆ кишечного типа;

- ◆ эндоцервикального типа;
 - злокачественные:
 - ◆ аденокарцинома;
 - ◆ аденокарцинофиброма (злокачественная аденофиброма);
 - муцинозная кистозная опухоль с интрамуральными узелками;
 - муцинозная кистозная опухоль с псевдомиксомой брюшины.
- Эндометриоидные опухоли, в т. ч. с плоскоклеточной метаплазией:
 - доброкачественные:
 - ◆ цистаденома;
 - ◆ аденофиброма и цистаденофиброма;
 - пограничные:
 - ◆ кистозная опухоль;
 - ◆ аденофиброма и цистаденофиброма;
 - злокачественные:
 - ◆ аденокарцинома;
 - ◆ аденокарцинофиброма (злокачественная аденофиброма);
 - ◆ злокачественная смешанная мезодермальная опухоль (карциносаркома);
 - ◆ аденосаркома;
 - ◆ эндометриальная стромальная саркома;
 - ◆ недифференцированная саркома яичников.
- Светлоклеточные опухоли:
 - доброкачественные:
 - ◆ цистаденома;
 - ◆ аденофиброма и цистаденофиброма;
 - пограничные:
 - ◆ кистозная опухоль;
 - ◆ аденофиброма и цистаденофиброма;
 - злокачественные:
 - ◆ аденокарцинома;
 - ◆ аденокарцинофиброма (злокачественная аденофиброма).
- Переходноклеточные опухоли:
 - доброкачественные:
 - ◆ опухоль Бреннера (метапластический вариант);
 - пограничные:
 - ◆ пограничная опухоль Бреннера (пролиферирующий вариант);
 - злокачественные:
 - ◆ переходноклеточный рак;
 - ◆ злокачественная опухоль Бреннера.

- Плоскоклеточные опухоли:
 - плоскоклеточный рак;
 - эпидермоидная киста.
- Смешанные эпителиальные опухоли.
- Недифференцированные и неклассифицируемые опухоли:
 - недифференцированный рак;
 - аденокарцинома.

Клиническая картина

Серозные опухоли

- Составляют большинство новообразований яичников и 50 % эпителиальных опухолей яичников.
- Серозные опухоли возникают в результате погружения поверхностного эпителия в глубь яичника. Характер содержимого кистозного компонента опухолей аналогичен секрету маточных труб.
- В серозных опухолях часто обнаруживают небольшие включения — псаммомные тельца. При серозном раке яичников обызвествленные псаммомные тельца обнаруживают в 80 % случаев.
- При наличии на капсуле сосочковых разрастаний, опухоль называют папиллярной.

Пограничные опухоли

- В значительном числе наблюдений установить начало инвазивного роста не представляется возможным. Это привело к выделению так называемых пограничных опухолей, или опухолей низкой степени злокачественности. В течение долгого времени они не выходят за пределы яичников. Диагностические критерии пограничных опухолей яичников:
 - пролиферация эпителия с образованием сосочков и многоярядность;
 - ядерная атипия и митозы;
 - отсутствие инвазии нормальных тканей.
- Серозными является около 50 % пограничных опухолей.
- Клинические проявления сходны с таковыми злокачественных новообразований. Однако пограничные опухоли могут протекать и бессимптомно и оказываться случайной находкой при обследовании.
- Большинство больных 38–40 лет. Пограничные опухоли могут встречаться в любом возрасте, кроме детского.

- Двустороннее поражение яичников (синхронное или метасинхронное) встречается в 40 % случаев.
- Макроскопически пограничные серозные опухоли, как правило, представляют собой кисты диаметром около 10 см (2–25 см) с папиллярными разрастаниями по внутренней поверхности капсулы.
- Поскольку пограничные опухоли по определению характеризуются отсутствием инвазии, во время операции следует тщательно маркировать все сращения и спайки между опухолью и окружающими тканями для последующего микроскопического исследования.
- В 20–25 % случаев пограничные опухоли распространяются за пределы яичников. Пограничные опухоли метастазируют имплантационно по брюшине малого таза и брюшной полости, реже — лимфогенно. Отдаленные метастазы встречаются редко.
- Гистологическая картина метастазов пограничных опухолей близка к таковой метастазов высокодифференцированного рака яичников. Метастазы по брюшине могут быть неинвазивными и инвазивными. У больных с инвазивными метастазами прогноз хуже: 7-летняя выживаемость составляет 66 % по сравнению с 95 % при неинвазивных метастазах.

Злокачественные опухоли

- Рак яичников бывает серозным в 75 % случаев.
- Возраст больных составляет 17–73 года, 72 % больных серозным раком в возрасте 41–60 лет.
- Макроскопически определяются кистозные, солидные или кистозно-солидные объемные образования с сосочковыми разрастаниями по внутренней и наружной поверхности капсулы диаметром до 20 см, чаще двусторонние (до 80 %).
- Выделяют три степени дифференцировки опухоли:
 - высокодифференцированные: преобладают сосочковые и железистые структуры, ядра округлой или овальной формы, полиморфизм отсутствует, низкая митотическая активность (не более 2 митозов в одном поле зрения);
 - низкодифференцированные: выраженный солидный компонент, ядерный полиморфизм более выражен, высокая митотическая активность (более 2 митозов в одном поле зрения);
 - умереннодифференцированные: занимают промежуточное положение между высоко- и низкодифференцированными опухолями.

- В 80 % случаев при серозном раке яичников находят обызвествленные слоистые псаммомные тельца. В целом при наличии таких телец прогноз благоприятнее, что, вероятно, связано с более высоким содержанием диплоидных клеток и низким содержанием клеток в S-фазе клеточного цикла.
- Для серозного рака яичников характерна экспрессия цитокератина 7, эпителиального мембранного антигена, САМ5.2, АЕ1/АЕ3, В72.3, Leu M1 и СА-125. Карлетинин и другие мезотелиальные маркеры не определяются.
- 5-летняя выживаемость при серозном раке яичников I стадии 76 %, II стадии — 56 %, III стадии — 25 %, IV стадии — 9 %.

Муцинозные опухоли

- Муцинозные опухоли составляют 8–10 % всех эпителиальных опухолей яичников.
- В 8–10 % случаев наблюдается двустороннее поражение яичников.
- В 90–95 % муцинозные опухоли не выходят за пределы яичников.
- В 5–10 % случаев происходит озлокачествление доброкачественных муцинозных опухолей.

Пограничные опухоли

- Пограничные муцинозные опухоли составляют 14 % муцинозных опухолей.
- Поражение яичников, как правило, одностороннее.
- Различают опухоли эндоцервикального и кишечного типов.
- По сравнению с опухолями кишечного типа опухоли эндоцервикального типа возникают в более раннем возрасте (средний возраст 34 и 41 год соответственно), имеют меньшие размеры, реже бывают многокамерными (20 и 72 %) и чаще двусторонними (40 и 6 %) и сочетаются с эндометриозом (30 и 6 %). Даже при наличии лимфогенных метастазов прогноз при опухолях эндоцервикального типа благоприятный, в то время как опухоли кишечного типа часто сочетаются с псевдомиксомой брюшины.
- В целом клиническое течение пограничных муцинозных опухолей более благоприятное, чем серозных.

Злокачественные опухоли

- Муцинозный рак диагностируют в 15–20 % случаев рака яичников.

- Выявляются во всех возрастных группах.
- Макроскопически злокачественные муцинозные опухоли чаще односторонние, крупные кистозные образования.
- Микроскопическая структура вариабельна. Часто одновременно присутствуют участки доброкачественной, пограничной и злокачественной опухоли, что затрудняет интраоперационное гистологическое исследование. Многие муцинозные опухоли содержат эпителий кишечного типа, поэтому при гистологическом исследовании их трудно отличить от метастазов рака толстой кишки или желудка.
- 5-летняя выживаемость при муцинозном раке яичников I стадии 83 %, II стадии — 55 %, III стадии — 21 %, IV стадии — 9 %.

Псевдомиксома брюшины

- При псевдомиксоме брюшины брюшная полость заполняется муцинозным содержимым.
- Псевдомиксома обычно развивается на фоне муцинозных опухолей яичников, мукоцеле аппендикса или высококодифференцированного рака толстой кишки.

Эндометриоидные опухоли

- Эндометриоидные опухоли составляют 6–8 % эпителиальных опухолей яичников.
- Эндометриоидные опухоли по строению напоминают эндометрий и эндометриоидные очаги. Риск озлокачествления эндометриоидных очагов невелик, но все же существует. Для эндометриоидных опухолей характерны кровоизлияния. Отличить эндометриоидные опухоли из целомического эпителия от возникших на фоне эндометриоза невозможно.
- По размерам эндометриоидные опухоли меньше муцинозных и реже, чем серозные, содержат сосочковые структуры.

Пограничные опухоли

- Встречаются крайне редко. Чаще сопутствуют эндометриоидному раку яичников.
- Опухоли, как правило, односторонние.
- Гистологическое строение очень разнообразно. Могут напоминать полип или сложную гиперплазию эндометрия.

Злокачественные опухоли

- В яичниках возможны все варианты эндометриоидного рака, встречающиеся в теле матки. Благоприятным прогнозом отлича-

ется эндометриоидный рак с плоскоклеточной метаплазией, который наблюдается в 25–50 % случаев. При преобладании плоскоклеточного компонента прогноз неблагоприятный.

- Эндометриоидный рак яичников в 4 % случаев сочетается с эндометриоидным раком тела матки. Если гистологическое строение двух опухолей различно, их следует считать первично-множественными. При сходном гистологическом строении опухоли могут считаться первично-множественными, если опухоль тела матки высокодифференцированная, а инвазия миометрия минимальна.
- Гистогенез эндометриальных карцином неизвестен, хотя в 10 % они возникают на фоне эндометриоза яичников. Присутствие в эндометриоидных карциномах эпителия из других клеток мюллеровского типа позволяет предположить сходство в происхождении с другими карциномами яичников.
- 5-летняя выживаемость при эндометриоидном раке яичников I стадии 78 %, II стадии — 63 %, III стадии — 24 %, IV стадии — 6 %.

Светлоклеточные опухоли

- Составляют 3 % опухолей яичников.
- Часто сочетаются с другими эпителиальными опухолями.
- Как правило, односторонние кистозно-солидные образования с гладкой капсулой.

Злокачественные опухоли

- Составляют 5 % злокачественных опухолей яичников.
- Возраст больных колеблется от 50 до 70 лет.
- У 2/3 больных в анамнезе есть указания на бесплодие.
- Светлоклеточные опухоли чаще других опухолей яичников сопровождаются гиперкальциемией и лихорадкой. Обычно эти симптомы наблюдаются при диссеминации.
- Светлоклеточный рак яичников может быть тубулярным, папиллярным или солидным. Опухоль содержит светлые клетки и клетки в виде обойного гвоздя. По строению светлоклеточный рак яичников не отличается от светлоклеточного рака матки или влагалища, развивающегося у женщин, матери которых во время беременности получали диэтилстильбэстрол.
- Светлоклеточный рак яичников протекает крайне злокачественно, характеризуется низкой чувствительностью к химио- и лучевой терапии.

- 5-летняя выживаемость при светлоклеточном раке яичников I стадии 69 %, II стадии — 55 %, III стадии — 13 %, IV стадии — 4 %.

Переходноклеточные опухоли

- Составляют 1–2 % опухолей яичников. Злокачественные опухоли встречаются редко.
- Опухоли чаще односторонние (левосторонние).
- Большинство больных находится в постменопаузе.
- Основной симптом — наличие опухоли и кровянистые выделения из половых путей.
- Диагноз злокачественной опухоли Бреннера ставится при выявлении переходноклеточного или плоскоклеточного рака на фоне доброкачественной опухоли Бреннера. Злокачественные опухоли Бреннера встречаются редко.
- Переходноклеточным раком яичников называют первичные злокачественные эпителиальные опухоли яичников, напоминающие переходноклеточный рак мочевого пузыря, в отсутствие опухоли Бреннера.
- Рекомендуются хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками и удаления большого сальника и химиотерапия с включением препаратов платины. Некоторые авторы дополняют лечение лучевой терапией.
- У больных с доброкачественной и пограничной опухолями Бреннера прогноз благоприятный, после операции наступает выздоровление. При злокачественных опухолях прогноз неблагоприятный: 3-летняя выживаемость составляет 43 %.

Другие опухоли

- Недифференцированный рак яичников делят на крупно- и мелкоклеточный. Мелкоклеточный рак встречается в основном у молодых больных, может проявляться гиперкальциемией.
- Первичная злокачественная опухоль брюшины называется первично-брюшинным папиллярным серозным раком. Клинически он неотличим от рака яичников. При лапаротомии обнаруживаются незначительное поражение яичников и массивная диссеминация по брюшной полости, в т. ч. поражение большого сальника.
- Первично-брюшинный папиллярный серозный рак иногда развивается спустя много лет после двусторонней овариэктомии по

поводу доброкачественной патологии, имитируя типичную клиническую картину рака яичников.

Метастазирование

- Диссеминация при раке яичников происходит имплантационным, лимфогенным и гематогенным путями.
- Имплантационный путь — это самый ранний и наиболее частый вариант диссеминации рака яичников. Опухолевые клетки слущиваются с поверхности опухоли и прикрепляются к париетальной и висцеральной брюшине, давая начало метастазам.
- Метастазы рака яичников чаще всего локализуются в прямокишечно-маточном углублении, вдоль латеральных каналов, на капсуле печени, в правом поддиафрагмальном пространстве, на брыжейках и кишечных петлях, а также в большом сальнике.
- Имплантационные метастазы редко прорастают кишечные петли.
- При раке яичников, особенно поздних стадий, часто наблюдаются метастазы в тазовые и поясничные лимфатические узлы. Регионарными для яичников являются тазовые, паховые, парааортальные и паракавальные лимфатические узлы. Метастазы в тазовых лимфатических узлах наблюдаются у 78 % больных раком яичников III стадии. Поясничные лимфатические узлы поражаются при I стадии в 18 % случаев, при II — в 20 %, при III — в 42 %, при IV — в 67 %.
- На момент постановки диагноза только у 2–3 % больных выявляют метастазы в печени или легких. При распространении опухоли выше диафрагмы в большинстве случаев наблюдается плевральный выпот.

Классификация (UICC, 6-е издание, 2002)

T — первичная опухоль

- Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 — первичная опухоль не определяется.
- Tis — рак in situ (преинвазивный рак).
- T1 — опухоль ограничена яичниками:
 - T1a — опухоль ограничена одним яичником, капсула цела, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости, нет сосочковых разрастаний по наружной поверхности опухоли;
 - T1b — поражены оба яичника, капсула цела, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной по-

лости, нет сосочковых разрастаний по наружной поверхности опухоли;

- T1c — опухоль ограничена яичниками, имеются разрыв капсулы, опухолевые клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости или сосочковые разрастания по наружной поверхности опухоли.
- T2 — опухоль ограничена малым тазом:
 - T2a — распространение на или метастазы в матку либо маточные трубы, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости;
 - T2b — распространение на другие структуры малого таза, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости;
 - T2c — распространение в пределах малого таза, имеются опухолевые клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости.
- T3 — имеются метастазы по брюшине за пределами малого таза:
 - T3a — микрометастазы по брюшине;
 - T3b — метастазы по брюшине диаметром не более 2 см;
 - T3c — метастазы по брюшине диаметром более 2 см.

N — регионарные лимфатические узлы

- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 — метастазов в регионарных лимфатических узлах нет.
- N1 — метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M — отдаленные метастазы

- Mx — недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов.
- M0 — отдаленных метастазов нет.
- M1 — отдаленные метастазы (включая метастазы в паренхиму печени и плевральный выпот, в котором выявлены опухолевые клетки).

Группировка по стадиям

Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия IC	T1c	N0	M0

Стадия IA	T2a	N0	M0
Стадия IB	T2b	N0	M0
Стадия IC	T2c	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC	T3c	N0	M0
Стадия IV	Любая T	N1	M0
	Любая T	Любая N	M1

Диагностика

- Обязательные исследования:
 - гинекологическое;
 - определение уровня СА-125;
 - УЗИ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства;
 - ирригоскопия;
 - гастроскопия;
 - цистоскопия;
 - рентгенография грудной клетки.
- Дополнительные исследования:
 - КТ;
 - экскреторная урография;
 - лапароскопия;
 - сцинтиграфия скелета.

Прогностические факторы

	Факторы	Прогноз
Клинические		
Возраст		
	до 65 лет	+
	старше 65 лет	-
Стадия		
	I-II	+
	III-IV	-
Общее состояние больной по шкале ВОЗ, баллы		
	0-1	+
	2-3	-

Асцит до лечения	
есть	-
нет	+
Биохимические	
Уровень СА-125 до лечения (для серозного рака)	
< 500 МЕ/мл	+
> 500 МЕ/мл	-
УКЛ-40 (норма до 80 нг/мл)	
< 150 нг/мл	+
> 150 нг/мл	-
VEGF (может определяться также в асцитической жидкости)	
низкий	+
высокий	-
Морфологические	
Гистологический тип опухоли	
серозная цистаденокарцинома	-
эндометриоидная цистаденокарцинома	+
муцинозная цистаденокарцинома	+
светлоклеточная аденокарцинома	-
Степень дифференцировки опухоли	
высокая	+
низкая	-
Плоидность опухоли	
опухоль преимущественно диплоидная	+
опухоль преимущественно анеуплоидная	-
Определяемые в процессе лечения	
Остаточная опухоль после циторедуктивной операции	
отсутствует	+
< 2 см	-
> 2 см	-
Динамика снижения уровня СА-125 при проведении химиотерапии	
после 2 курсов > 50 %	+
после 2 курсов < 50 %	-
Чувствительность опухоли к 1-й линии химиотерапии (оценка после 4-го курса)	
эффект > 50 %	+
эффект < 50 %	-

Лечебный патоморфоз опухоли	
выраженный	+
слабый	-
Молекулярные	
Мутации p53	+
LPAAT-b	-
WT1	-
Иммунные	
Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль	+

Примечания: «+» — благоприятный прогностический фактор; «-» — неблагоприятный прогностический фактор.

- Совокупность нескольких неблагоприятных факторов значительно ухудшает прогноз.
- Особенно важны три независимых прогностических фактора: стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли и объем остаточной опухоли. На основании этих факторов выделяют три группы: низкого, промежуточного и высокого риска прогрессирования.
- К группе низкого риска прогрессирования относятся больные с высокодифференцированным раком яичников I стадии.
- Группу промежуточного риска прогрессирования составляют около 33 % больных, которые нуждаются в дополнительном лечении:
 - умеренно- и низкодифференцированные опухоли I стадии;
 - высоко- и умереннодифференцированные опухоли II стадии.
- К группе высокого риска прогрессирования относятся больные с низкодифференцированными опухолями II стадии и любыми опухолями III–IV стадии. После циторедуктивных операций этим больным проводят 6–8 курсов полихимиотерапии.
- Следует отметить, что при промежуточном и высоком риске прогрессирования проводят комбинированное и комплексное лечение. После завершения стандартной химиотерапии оценивают ее эффект и отбирают больных, которым показана лучевая терапия (облучение малого таза и/или брюшной полости, внутрибрюшинное введение радиоактивного золота или фосфора).

Лечение

Пограничные опухоли яичников

- Минимальным объемом оперативного вмешательства у молодых больных являются удаление измененных придатков матки, резекция контралатерального яичника, удаление большого сальника, множественная биопсия брюшины. Пожилым пациенткам выполняют экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, биопсию брюшины.
- Химио-, лучевая и гормонотерапия при пограничных опухолях яичников неэффективны.

Рак яичников

- Основной задачей лечения первичных больных раком яичников является достижение полной ремиссии. При оптимальном лечении это возможно у 50 % больных (рис. 4).

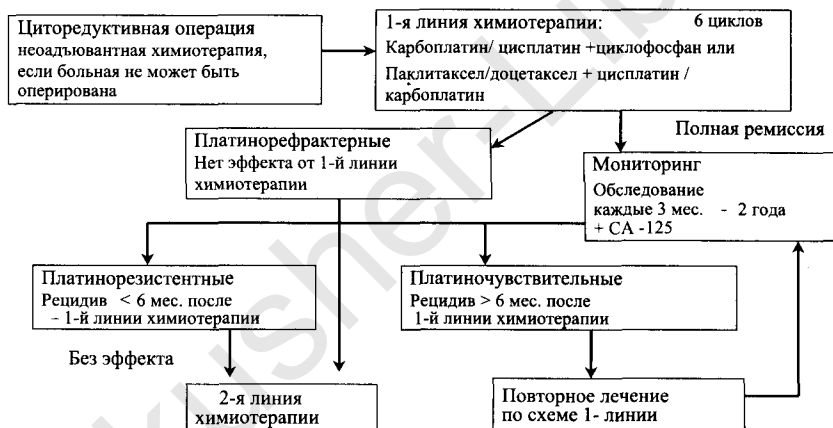


Рис. 4. Тактика лечения при раке яичников

- План лечения составляется индивидуально для каждой больной с учетом всех прогностических факторов. Самыми важными из них считаются распространенность процесса, размер остаточной опухоли после операции и ее чувствительность к химиотерапии.
- При высокодифференцированном раке яичников IA–IB стадии дополнительного лечения после операции не требуется. При умеренно- и низкодифференцированном раке яичников IA–IB стадии вероятность рецидива достигает 20 %, что требует проведения дополнительного лечения.

Хирургическое лечение

- Первичные операбельные больные раком яичников (по данным гинекологического исследования, УЗИ и других исследований) подлежат на I этапе хирургическому лечению. При этом оптимальные операции при диссеминированном раке яичников удаётся выполнить каждой третьей больной, что способствует увеличению 5-летней выживаемости в этой группе до 40,4 %.
- Цель хирурга при проведении операции у больной раком яичников — максимально удалить все макроскопически определяемые опухоли в брюшной полости и забрюшинном пространстве. Это требует большого продольного разреза для обеспечения оптимального доступа к верхнему этажу брюшной полости.
- Объем операции зависит от стадии заболевания:
 - при высокодифференцированных опухолях IA стадии у женщин репродуктивного возраста возможна органосохраняющая операция;
 - в остальных случаях показана экстирпация матки с придатками и удаление большого сальника.
- Во время операции для уточнения стадии выполняют биопсию брюшины латеральных каналов, малого таза, диафрагмы, а также парааортальных, общих, наружных и внутренних подвздошных лимфатических узлов.
- При метастатическом поражении забрюшинных лимфатических узлов в отсутствие остаточной опухоли в брюшной полости выполняют расширенную операцию. При этом удаляют подвздошные, парааортальные и паракавальные лимфатические узлы.
- Парааортальная и тазовая лимфаденэктомия показана:
 - при раке яичников I–II стадии для правильного определения стадии и прогноза у больных с хорошим общим состоянием;
 - при диссеминированном раке яичников больным, оперированным без остаточной опухоли в брюшной полости, с целью улучшить безрецидивную выживаемость.
- Комбинированные операции выполняют при поражении органов малого таза или брюшной полости (толстая кишка, мочевой пузырь, мочеточник, селезенка) и возможности радикальной операции.
- Расширение объема оперативного вмешательства при раке яичников увеличивает возможность выполнения оптимальных операций у 26 % больных, не приводит к увеличению интра- и послеоперационных осложнений и не влияет на сроки начала последующего лечения.

- Промежуточные операции выполняют после 2–4 курсов индукционной химиотерапии, если первая операция была нерадикальной.
- Повторные циторедуктивные операции выполняют при локальных рецидивах рака яичников: при наличии солитарных солидных или кистозно-солидных подвижных опухолей без диссеминации по брюшине.
- Паллиативные операции проводят по неотложным показаниям: кишечная непроходимость, кровотечение.
- Радикальность операции оценивают по размерам остаточной опухоли:
 - оптимальная циторедуктивная операция — отсутствие остаточной опухоли (может сохраняться повышенный уровень СА-125);
 - субоптимальная циторедуктивная операция — остаточная опухоль до 1 см в наибольшем измерении или мелкая диссеминация по брюшине;
 - неоптимальная циторедуктивная операция — остаточная опухоль более 2 см в наибольшем измерении.
- Органосохраняющие операции при раке яичников допустимо выполнять только у молодых женщин, желающих сохранить репродуктивную функцию. Обязательны удаление придатков матки на стороне поражения, резекция контралатерального яичника, удаление большого сальника, смыв из брюшной полости, биопсия брюшины таза, латеральных каналов и диафрагмы. Морфологические критерии проведения органосохраняющих операций:
 - IA стадия;
 - высокая степень дифференцировки;
 - серозная, муцинозная или эндометриоидная опухоль.
- Лапароскопические органосохраняющие операции при раке яичников возможны только в условиях специализированных клиник при условии выполнения биопсии брюшины и забрюшинных лимфатических узлов, а также удаления большого сальника.

Противопоказания

- Абсолютным противопоказанием ко всем видам операций при раке яичников является тяжелое состояние больной, связанное с сопутствующими заболеваниями (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, декомпенсированный сахарный диабет, тяжелая сердечная, печеночная или почечная недостаточность).

- Относительным противопоказанием является генерализация опухолевого процесса (хотя бы один из следующих признаков неоперабельности):
 - массивное поражение брюшины и большого сальника (врастание в переднюю брюшную стенку на всем протяжении);
 - инфильтративный рост опухоли яичников, о чем свидетельствует сливная диссеминация по брюшине малого таза (при этом наблюдается значительное смещение кишечных петель), забрюшинное расположение опухоли, врастание в магистральные сосуды, инфильтрация параметриев;
 - множественные метастазы в паренхиме печени;
 - выраженный плеврит и/или асцит.
- При наличии хотя бы одного из перечисленных признаков неоперабельности лечение рекомендуется начинать с предоперационной химиотерапии.
- Оценка эффекта после каждого курса химиотерапии позволяет выбрать оптимальные сроки для выполнения циторедуктивной операции.

Химиотерапия

Показания

- Гистологически и/или цитологически подтвержденный диагноз рака яичников, за исключением высокодифференцированного рака яичников IA–IB стадии, и рецидивы рака яичников.
- Оценка общего состояния больной по шкале ВОЗ не более 2 баллов.
- При высокодифференцированном раке яичников IA–IB стадии адьювантную химиотерапию можно не проводить. При этом больную наблюдают не реже 1 раза в 2 мес.

Противопоказания

- Тяжелые или декомпенсированные сопутствующие заболевания.
- Нарушения гемопоэза, функции почек и печени:
 - расчетный клиренс креатинина менее 30 мл/мин;
 - уровень общего билирубина более чем в 5 раз выше верхней границы нормы;
 - активность аспаратаминотрансферазы более чем в 4 раза выше верхней границы нормы;
 - число нейтрофилов менее 1500 мм^{-3} ;
 - число тромбоцитов менее $100\,000 \text{ мм}^{-3}$.

- Любые неврологические нарушения III–IV степени по шкале токсичности NCIC.
- Любые интеллектуальные или другие нарушения, влияющие на способность дать согласие на лечение.
- Аллергические реакции на любой компонент применяемых препаратов в анамнезе.

Адьювантная химиотерапия

- Вспомогательное лекарственное лечение, дополняющее хирургическое лечение и лучевую терапию.
- Цель — воздействие на микрометастазы после удаления или лучевого воздействия на первичную опухоль.
- Во всех остальных случаях химиотерапия является обязательным компонентом лечения рака яичников.
- В качестве 1-й линии химиотерапии в настоящее время применяются несколько режимов:
 - TP: паклитаксел — 175 мг/м² в/в в виде 3-часовой инфузии (с премедикацией), цисплатин — 75–100 мг/м² в/в капельно (с гидратацией), каждые 3 нед.;
 - TC: паклитаксел — 135–175 мг/м² в/в в виде 3-часовой инфузии (с премедикацией), карбоплатин — AUC = 5–6 в/в капельно, каждые 3 нед.;
 - CP: цисплатин — 75 мг/м² в 1-й день или 20 мг/м²/сут в течение 5 дней в/в капельно (с гидратацией), циклофосфамид — 600–750 мг/м² в 1-й день, каждые 3 нед.;
 - CC: карбоплатин — AUC = 5–6 в/в капельно, циклофосфамид — 600–750 мг/м², каждые 3–4 нед.;
 - DC: доцетаксел — 75 мг/м² в/в капельно (с пре- и постмедикацией), карбоплатин — AUC = 6 в/в капельно или цисплатин — 75 мг/м² в/в капельно (с гидратацией), каждые 3 нед.
- Оценка эффективности лечения должна проводиться после каждого курса химиотерапии.
- При стабилизации, а также при прогрессировании необходимо менять схему лечения. Так, например, если в 1-й линии химиотерапии не применялись таксаны, их включают в схему 2-й линии. Таксаны могут применяться в этом случае в монорежиме.
- Препараты, применяемые в монорежиме или в комбинациях при резистентности к платино- и таксаносодержащим комбинациям 1–2-й линии химиотерапии (прогрессирование во время лечения или безрецидивный период менее 6 мес.), перечислены в табл. 19.

Таблица 19

**Препараты, применяемые при резистентности к платино-
и таксаносодержащим комбинациям**

Цитостатики	Эффективность при платинорезистентном раке яичников, %
Паклитаксел	20
еженедельно	25
Топотекан	16–33
Гемцитабин	13–24
Доцетаксел	24–41
Алтреамин	14–23
Оксалиплатин	25–29
Иринотекан	21–26
Ифосфамид	12–20
Липосомный доксорубин	12–26
Фарморубин	16–30
Этопозид (для приема внутрь)	6–26
Навельбин	15
Фторурацил	10–17
Ралтитрексел	7
Тамоксифен	18

- Из лекарственных препаратов 2-й и последующих линий химиотерапии особого внимания заслуживают оксалиплатин, гемцитабин, алтреамин, топотекан и этопозид (для приема внутрь).
- Гемцитабин:
 - эффективность гемцитабина в качестве 2-й линии химиотерапии составляет 13,9 %, у ранее не получавших лечение больных — 24 %, в комбинации с цисплатином — 53–71 %;
 - препарат вводят внутривенно по 800–1250 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни каждые 28 дней;
 - исследуются следующие комбинации: гемцитабин + цисплатин, гемцитабин + топотекан, гемцитабин + липосомный доксорубин, гемцитабин + паклитаксел;
 - тройная комбинация — гемцитабин + паклитаксел + цисплатин (карбоплатин) — эффективна почти у 100 % ранее леченных, но не получавших таксаны больных с платиночувствительными опухолями:

- ◆ гемцитабин — 800 мг/м² в 1-й и 8-й дни, паклитаксел — 175 мг/м² в 1-й день, карбоплатин — AUC = 5 в 1-й день, с препаратами колониестимулирующих факторов;
- комбинация GE: гемцитабин — 800 мг/м² в 1-й и 8-й дни, оксалиплатин — 85 мг/м² в 1-й и 8-й дни, каждые 2 нед.;
- комбинация Ghex: гемцитабин — 800 мг/м² в 1-й и 8-й дни, алтретамин — 140 мг/м²/сут внутрь в 1–14-й день, каждые 2–3 нед.
- Алтретамин широко применяется в качестве 3-й и последующих линий химиотерапии рака яичников:
 - эффективность в монорежиме у ранее не получавших лечение больных составляет 41–46 %, в комбинациях — 52–96 %; после применения алкилирующих средств эффективность в монорежиме — 8–43 %, в комбинациях — 11–53 %;
 - в монорежиме назначается по 260 мг/м²/сут внутрь в 1–14-й день каждые 28 дней.
- Этопозид:
 - эффективен у 34,4 % больных с опухолями, ранее чувствительными к производным платины, и у 26,8 % больных с платино-резистентными опухолями;
 - назначается по 100 мг/сут внутрь в течение 21 дня, интервал между курсами 3–4 нед.;
 - комбинация VHex: этопозид — 100 мг/сут внутрь в 1–10-й день, алтретамин — 140 мг/м²/сут внутрь в 1–14-й день, интервал между курсами 2–3 нед. (общая эффективность составляет 58 %, частота полных регрессий — 16 %, режим очень удобен для амбулаторного применения).
- Топотекан широко изучен в качестве 2-й линии химиотерапии в монорежиме, назначается по 1,5–2 мг/м²/сут в виде 30-минутной инфузии в 1–5-й день.
- Липосомный доксорубин эффективен у 26 % больных с платино- и таксанорезистентными опухолями. Назначается по 50 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
- Иринотекан:
 - эффективность 21–23 %;
 - вводят по 180 мг/м² в виде 90-минутной инфузии 1 раз в 2 нед. или по 80–100 мг/м² 1 раз в неделю, цикл повторяют каждые 3 нед.;
 - комбинация KM (с митомицином) — получен эффект у 50 % больных светлоклеточной и муцинозной аденокарциномой яичников, резистентной к производным платины;

- иринотекан — 120 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни, митомицин — 7 мг/м² в/в струйно в 1-й и 15-й дни, каждые 5–6 нед.
- Паклитаксел — 45–100 мг/м² в виде 1-часовой инфузии ежедневно, рекомендуется ослабленным больным. С целью премедикации перед первым введением применяют дексаметазон в дозе 8–10 мг. Затем дозу дексаметазона последовательно снижают (8, 6, 4 мг). В отсутствие реакций гиперчувствительности дексаметазон отменяют. Эффективность оценивают после 8 нед. лечения.

Внутрибрюшинная химиотерапия

- Внутрибрюшинная химиотерапия не улучшает выживаемость больных по сравнению с системной. С учетом сложности введения и снижения качества жизни больных ее нельзя рекомендовать в качестве стандарта лечения.
- Внутрибрюшинную химиотерапию применяют у ограниченного числа больных с резистентным раком яичников при наличии неблагоприятных прогностических факторов, например при муцинозном раке яичников.
- Внутрибрюшинно вводят цисплатин, карбоплатин и паклитаксел:
 - паклитаксел — 135–175 мг/м² внутрибрюшинно в 1-й день (со стандартной премедикацией), через 24–48 ч после внутрибрюшинного введения паклитаксела значительная часть препарата остается в брюшной полости, период полувыведения составляет 73,4 ч.

Лучевая терапия

- В последнее десятилетие стало очевидным, что, несмотря на огромные достижения, дальнейшая разработка химиотерапии заметно не улучшает безрецидивную и общую выживаемость больных раком яичников. В связи с этим совершенствование методик лучевой терапии рака яичников становится актуальным и перспективным направлением.
- В ряде зарубежных клиник после хирургического лечения рака яичников I–III стадии при размерах остаточных опухолей до 2 см внутрибрюшинно вводят радионуклиды. Этот метод позволяет добиться равномерного облучения брюшной полости, однако действие препаратов ограничивается глубиной 1,5–3,0 мм. При наличии метастазов в лимфатических узлах метод не эффективен. Недостатком внутрибрюшинного введения радионуклидов

- является высокая частота спаечной болезни, кишечной непроходимости и некроза кишечной стенки кишки, что не позволяет рекомендовать его для широкого применения.
- В России лучевая терапия традиционно является дополнительным методом лечения больных с распространенным раком яичников при неэффективности химиотерапии. Лучевая терапия позволяет улучшить результаты лечения пациенток с химиорезистентными опухолями.
 - Лучевая терапия может применяться также в рамках паллиативного лечения больных с крупными опухолями в малом тазу и с отдаленными метастазами.
 - Показания:
 - локальная остаточная опухоль или метастатически измененные лимфатические узлы после стандартного комбинированного лечения (операция + 6 курсов химиотерапии и более);
 - рецидивы рака яичников после повторных циторедуктивных операций и неэффективной химиотерапии.
 - Лучевая терапия не проводится при тяжелом общем состоянии больной, обусловленном сопутствующими заболеваниями или генерализацией рака яичников.
 - При раке яичников облучают как весь малый таз и всю брюшную полость, так и отдельные области.
 - Существуют две методики наружного облучения брюшной полости: методика движущихся полос и облучение открытыми полями.
 - В последние годы высказывается мнение, что методика смещающихся полос имеет только исторический интерес, поскольку часть брюшной полости какое-то время не облучается, существует возможность переноса опухолевых клеток из необлученной области в облученную. Кроме того, может суммироваться доза на подвижные органы, что повышает риск поздних осложнений.
 - Наиболее популярной в настоящее время является методика открытых полей. Она позволяет облучать весь малый таз и всю брюшную полость ежедневно.
 - Верхнюю границу полей устанавливают на 1–2 см выше купола диафрагмы, нижнюю — у основания запирательных отверстий, боковые — на 1–2 см снаружи от боковых границ живота.
 - Таким образом, при планировании облучения брюшной полости должны соблюдаться следующие принципы:
 - использование открытых полей, позволяющих полностью охватить всю брюшную полость;

- использование параллельных встречных полей, которые дают возможность с помощью блоков снизить дозу на определенные области брюшной полости;
 - применять высокоэнергетическое фотонное излучение с вариацией доз не более 5 %;
 - СОД должна составлять 22,5–30 Гр, РОД — 1–1,5 Гр;
 - малый таз облучают дополнительно 45–50 Гр (1,8–2 Гр/фракция);
 - парааортальный буст не рекомендуется, поскольку он увеличивает риск осложнений;
 - блок на печень устанавливают таким образом, чтобы правая часть диафрагмы получала полную дозу 30 Гр;
 - с помощью блоков и экранов ограничивают дозу на почки до 18–20 Гр.
- Некоторые авторы считают, что экранирование почек и печени при облучении открытыми полями и движущимися полосами создает неравномерное распределение дозы облучения по брюшной полости. Для равномерного распределения дозы ими предложена методика 6-польного облучения.
 - Риск осложнений облучения брюшной полости выше у больных, получавших ранее химиотерапию.
 - Эффект лучевой терапии оценивают через месяц. Во время лечения часто повышается уровень СА-125. Он снижается только через 2–3 мес. после окончания лечения.

Иммунотерапия

- Эффективность иммунотерапии в качестве 1-й линии лечения не превышает таковую химиотерапии.
- В настоящее время используют как резервное лечение.
- Применяют интерферон- α -2a, интерферон- α -2b, а также препараты интерлейкина-2 (алдезлейкин и целмолейкин).
- Показания — полисерозиты (асцит или плеврит) при прогрессировании рака яичников после комбинированного или комплексного лечения.
- Противопоказания:
 - миокардит;
 - тяжелая сердечная, почечная или печеночная недостаточность;
 - язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;

- острые инфекции;
- некоторые неврологические заболевания.

Наблюдение

- После достижения полной ремиссии больных наблюдают (1 раз в 1,5–2 мес.).
- Обследование включает:
 - гинекологическое исследование;
 - определение уровня СА-125;
 - УЗИ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
- При повышении уровня СА-125 проводят мероприятия, направленные на верификацию рецидива заболевания. При необходимости выполняют ПЭТ, лапароскопию, диагностическую лапаротомию.

Рецидивы рака яичников

- Тактика лечения при рецидивах рака яичников зависит от сроков и варианта рецидива.
- Рецидивы рака яичников характеризуют следующим образом:
 - ранний рецидив — менее 6 мес. после окончания лечения (около 30 %);
 - поздний рецидив — через 6 мес. и более после окончания лечения (60–65 %);
 - внутрибрюшные рецидивы (80 %);
 - внебрюшные рецидивы (менее 10 %);
 - смешанные рецидивы (10 %).
- Основные критерии, определяющие тактику лечения:
 - длительность безрецидивного периода;
 - распространенность и локализация опухоли;
 - общее состояние больной.
- Наличие солитарных солидных или кистозно-солидных рецидивных опухолей без признаков диссеминации по брюшине является показанием к повторной циторедуктивной операции.
- Наличие асцита, плеврита или диссеминации опухоли по брюшине является показанием для химиотерапии. Если безрецидивный период более 12 мес., проводят химиотерапию по схеме 1-й линии; если безрецидивный период менее 12 мес. — по схемам 2-й линии.
- Эффективность лечения рецидивов различна:

- если опухоль чувствительна к химиотерапии (хороший эффект от первоначального лечения и длительный безрецидивный период), вероятность излечения рецидива выше — назначают схемы 1-й линии химиотерапии;
 - при химиорезистентности (прогрессирование или стабилизация на фоне первоначального лечения или прогрессирование в течение 6 мес. после окончания химиотерапии) вероятность излечения ниже — назначают другие комбинации противоопухолевых средств.
- Эффективность лучевой терапии при рецидивах рака яичников такая же, как при лечении первичной опухоли. Частота излечений зависит от размера опухоли и толерантности окружающих тканей.

Паллиативное лечение

- Прогрессирование рака яичников сопровождается симптомами, обусловленными обширной диссеминацией опухоли по брюшине и асцитом, — увеличением живота, анорексией, тошнотой, рвотой и одышкой.
- Пациенткам с распространенным раком яичников, у которых отмечено прогрессирование заболевания после комбинированного лечения, назначают симптоматическое лечение, экспериментальные схемы химио- или иммунотерапии.
- Кишечная непроходимость или кровотечение являются показанием к экстренному оперативному вмешательству.
- При определении хирургической тактики следует соотносить риск осложнений и пользу, которую может принести данная операция.
- Частичная или полная кишечная непроходимость развивается примерно у 40 % больных с прогрессированием рака яичников. Паллиативные оперативные вмешательства выполняют 10 % больных.
- Объем операции при кишечной непроходимости определяется ее уровнем, распространенностью опухоли и ожидаемой продолжительностью жизни больной. Следует помнить, что при прогрессировании рака яичников на фоне неоднократных курсов химиотерапии выполнить операцию с максимальной циторедукцией практически не удастся.

Прогноз

- При пограничных опухолях яичников 10-летняя выживаемость составляет 95 %, 20-летняя — 90 %.

► Часть II. Онкогинекология

- 5-летняя выживаемость при I–II морфологической стадии рака яичников достигает 80–100 %.
- При IIIA стадии 5-летняя выживаемость составляет лишь 30–40 %, IIIB — 20 %, IIIC–IV стадии — лишь 5 %.

Глава 20

Неэпителиальные опухоли яичников

- Неэпителиальные опухоли яичников встречаются реже, чем эпителиальные, и составляют около 10 % всех злокачественных опухолей яичников.
- Выделяют герминогенные опухоли, опухоли стромы полового тяжа, редкие и метастатические опухоли яичников.
- Эпителиальные и неэпителиальные опухоли яичников имеют общую классификацию по системе TNM.

Классификация (UICC, 6-е издание, 2002)

Т — первичная опухоль

- Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 — первичная опухоль не определяется.
- Tis — рак in situ (преинвазивный рак).
- T1 — опухоль ограничена яичниками:
 - T1a — опухоль ограничена одним яичником, капсула цела, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости, нет сосочковых разрастаний по наружной поверхности опухоли;
 - T1b — поражены оба яичника, капсула цела, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости, нет сосочковых разрастаний по наружной поверхности опухоли;
 - T1c — опухоль ограничена яичниками, имеются разрыв капсулы, опухолевые клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости или сосочковые разрастания по наружной поверхности опухоли.

- T2 — опухоль ограничена малым тазом:
 - T2a — распространение на или метастазы в матку или маточные трубы, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости;
 - T2b — распространение на другие структуры малого таза, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости;
 - T2c — распространение в пределах малого таза, имеются опухолевые клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости.
- T3 — имеются метастазы по брюшине за пределами малого таза:
 - T3a — микрометастазы по брюшине;
 - T3b — метастазы по брюшине диаметром не более 2 см;
 - T3c — метастазы по брюшине диаметром более 2 см.

N — регионарные лимфатические узлы

- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 — метастазов в регионарных лимфатических узлах нет.
- N1 — метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M — отдаленные метастазы

- Mx — недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов.
- M0 — отдаленных метастазов нет.
- M1 — отдаленные метастазы (включая метастазы в паренхиму печени и плевральный выпот, в котором выявлены опухолевые клетки).

Группировка по стадиям

Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия IC	T1c	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2b	N0	M0
Стадия IIC	T2c	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC	T3c	N0	M0
Стадия IV	Любая T	N1	M0
	Любая T	Любая N	M1

Опухоли стромы полового тяжа

- Развиваются из стромы яичников, морфологически представлены примитивными половыми тяжами и мезенхимой.
- Опухоли стромы полового тяжа условно делят на два типа: овариальный (гранулезо-стромальноклеточные опухоли) и тестикулярный (опухоли из клеток Сертоли и Лейдига).
- Опухоли стромы полового тяжа представляют большие трудности для морфологической диагностики. В особенности это касается низкодифференцированных новообразований.
- Микроскопически опухоли стромы полового тяжа нередко имитируют эндометриоидный рак. Однако в отличие от эндометриоидного рака опухоли стромы полового тяжа не экспрессируют эпителиальный мембранный антиген (EMA) и экспрессируют ингибин и кальретинин.

Эпидемиология

- Опухоли стромы полового тяжа — самые частые гормонпродуцирующие опухоли яичников.
- Составляют 8 % злокачественных новообразований яичников.
- Пик заболеваемости приходится на 50 лет.
- Около 99 % всех опухолей стромы полового тяжа представлены гранулезо-стромальноклеточными опухолями.

Морфологическая классификация (ВОЗ, 2002)

- Гранулезо-стромальноклеточные опухоли:
 - гранулезоклеточные опухоли:
 - ◆ взрослого типа;
 - ◆ ювенильного типа;
 - текомы и фибромы:
 - ◆ текома:
 - типичная;
 - лютеинизированная;
 - ◆ фиброма;
 - ◆ клеточная фиброма;
 - ◆ фибросаркома;
 - ◆ стромальная опухоль с элементами полового тяжа;
 - ◆ склерозирующая стромальная опухоль;
 - ◆ перстневидноклеточная стромальная опухоль;
 - ◆ неклассифицируемые опухоли (фибротекома).
- Опухоли из клеток Сертоли и стромальных клеток:

- опухоли из клеток Сертоли и Лейдига (андробластомы):
 - ◆ высокодифференцированные;
 - ◆ умереннодифференцированные:
 - вариант с гетерологическими элементами;
 - ◆ низкодифференцированные (саркоматоидные):
 - вариант с гетерологическими элементами;
 - ◆ сетевидные:
 - вариант с гетерологическими элементами;
 - ◆ опухоль из клеток Сертоли;
 - ◆ опухоль из клеток Лейдига и стромальных клеток.
- Смешанные опухоли стромы полового тяжа и неклассифицируемые опухоли:
 - опухоли стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками;
 - гинандробластома;
 - неклассифицируемая опухоль стромы полового тяжа.
- Стероидноклеточные опухоли:
 - стромальная лютеома;
 - опухоль из клеток Лейдига:
 - ◆ хилусноклеточная опухоль;
 - ◆ опухоль из клеток Лейдига нехилусного типа;
 - ◆ опухоль из клеток Лейдига;
 - стероидноклеточная опухоль:
 - ◆ высокодифференцированная;
 - ◆ злокачественная.

Гранулезоклеточные опухоли яичников

Эпидемиология

- Гранулезоклеточные опухоли яичников составляют 70 % опухолей стромы полового тяжа и 3–5 % злокачественных опухолей яичников.
- Опухоль обычно выявляют в первом десятилетии постменопаузы, в редких случаях — до 30 лет.
- Гранулезоклеточные опухоли яичников продуцируют эстрогены, реже андрогены и гликопротеидные гормоны (ингибин и фактор регрессии мюллеровых протоков).

Морфология

- Гранулезоклеточные опухоли яичников состоят из клеток, напоминающих гранулезные.

- Выделяют два типа гранулезоклеточных опухолей:
 - взрослый (95 %);
 - ювенильный (5 %).
- Несмотря на более выраженную анаплазию в опухолях ювенильного типа, они характеризуются более благоприятным течением, чем опухоли взрослого типа.

Клиническая картина

- В 75 % случаев гранулезоклеточные опухоли продуцируют эстрогены, что проявляется в постменопаузе кровянистыми выделениями, а у детей — преждевременным половым созреванием.

Прогноз

- В целом прогноз при гранулезоклеточных опухолях благоприятный, выживаемость при всех стадиях составляет 75–90 %.

Гранулезоклеточная опухоль яичников взрослого типа

Эпидемиология

- Составляет около 95 % гранулезоклеточных опухолей яичников.
- Возникает в любом возрасте, однако чаще всего встречается у женщин 40–60 лет и только у 1 % девушек-подростков.
- В 95 % случаев опухоль односторонняя.
- У 90 % больных диагностируют I стадию. Это связано с медленным ростом опухоли и яркой клинической картиной, поскольку большинство гранулезоклеточных опухолей яичников продуцирует эстрогены.

Морфология

- Опухоли обычно крупные (могут быть более 10 см в диаметре), имеют капсулу, на разрезе желтого или охряного цвета с кровоизлияниями, бывают солидными, кистозными и солидно-кистозными.
- Гранулезоклеточные опухоли бывают микрофолликулярными, макрофолликулярными и смешанными.
- Для микрофолликулярных опухолей характерны мелкие фолликулы, содержащие эозинофилы, которые напоминают граафовы фолликулы (тельца Колла—Экснера).
- Макрофолликулярные опухоли бывают диффузного, трабекулярного и солидного типа. Характерны веретенообразные текаматозные или фиброматозные элементы.

- Смешанные гранулезоклеточные опухоли встречаются чаще других, включают элементы микро- и макрофолликулярных опухолей.
- Бледные ядра опухолевых клеток имеют характерные желобки и скудную цитоплазму («кофейные зерна»).
- Характерен клеточный полиморфизм. В высокодифференцированных опухолях митозы немногочисленны, в низкодифференцированных — их много.
- Иногда отмечаются децидуоподобные изменения эндометрия, которые, как правило, обнаруживаются при гранулезоклеточной опухоли взрослого типа с лютеинизацией и продукцией прогестерона.
- Рецидивные опухоли, как правило, инкапсулированы, не врастают в стенку соседних органов, растут медленно.
- Иммуногистохимическое исследование:
 - для большинства стромальных опухолей яичников, включая гранулезоклеточные опухоли, характерна экспрессия ингибина;
 - большинство опухолей экспрессируют виментин, десмоплакин и гладкомышечный актин;
 - в 30–50 % случаев определяется кератин;
 - в 50 % случаев выявляется белок S100.

Клиническая картина

- В репродуктивном возрасте и пременопаузе при гранулезоклеточной опухоли яичников взрослого типа наблюдаются нарушения менструального цикла: гиперполименорея, аменорея, аменорея с последующими ациклическими кровянистыми выделениями, что является следствием гиперэстрогении. В постменопаузе отмечаются ациклические кровянистые выделения разной интенсивности.
- Гиперэстрогения проявляется симптомами «омоложения», появлением или ростом миоматозных узлов, ростом имеющихся эндометриоидных гетеротопий, гиперплазией текаткани не пораженного опухолью яичника.
- У 40–55 % больных выявляется гиперплазия эндометрия, у 15–22 % больных — рак тела матки.
- Гораздо реже с гранулезоклеточной опухолью яичников взрослого типа сочетается рак молочной железы. Обычно это наблюдается у женщин репродуктивного возраста.

- В редких случаях при гранулезоклеточных опухолях яичников наблюдается секреция андрогенов. Опухоли при этом обычно больших размеров. Вирилизация проявляется огрубением голоса, аменореей, гирсутизмом, алопецией, угревой сыпью, инволюцией молочных желез, гипертрофией клитора, уменьшением матки.
- Встречаются и гормонально-неактивные опухоли. Некоторые исследователи считают, что отсутствие гормональной продукции свидетельствует о высокой степени анаплазии и неблагоприятном прогнозе.
- Другие клинические проявления гранулезоклеточной опухоли яичников взрослого типа неспецифичны. Это дискомфорт и боль внизу живота, связанные с нарушением питания, перекрутом или разрывом новообразования, увеличение живота в объеме за счет опухоли и асцита, нарушения мочеиспускания и дефекации, диспареуния.
- Асцит при гранулезоклеточной опухоли яичников взрослого типа в большинстве случаев не содержит клеточных элементов.
- В 10–12 % наблюдений происходит спонтанный разрыв капсулы опухоли с внутрибрюшным кровотечением.
- Метастазирование и прогрессирование:
 - гранулезоклеточная опухоль яичников взрослого типа метастазирует чаще имплантационно, реже лимфогенно и гематогенно (в печень, кости, надпочечники, легкие, шейку матки, головной и спинной мозг);
 - прогрессирование может возникнуть спустя многие годы;
 - рецидивы и метастазы гранулезоклеточной опухоли яичников взрослого типа могут быть менее дифференцированными, чем первичная опухоль;
 - они возникают чаще всего в брюшной полости: в местах соприкосновения опухоли с брюшиной малого таза, в брыжейках, большом сальнике.

Диагностика

- Гинекологическое исследование.
- УЗИ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
- При необходимости КТ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
- Аспирационная биопсия эндометрия (при гранулезоклеточных опухолях яичников повышен риск рака тела матки).

- Определение уровня ингибина в сыворотке.
- Исследование уровня СА-125 в сыворотке при гранулезоклеточных опухолях малоинформативно.

Лечение

- Лечение на I этапе хирургическое. Поскольку двустороннее поражение яичников при гранулезоклеточной опухоли наблюдается только в 2–5 % случаев, у женщин репродуктивного возраста ограничиваются односторонней сальпингоофорэктомией. Обязательно определяют морфологическую стадию (удаление большого сальника, селективная тазовая и поясничная лимфаденэктомия, биопсия брюшины, цитологическое исследование смывов с брюшной полости). Тщательно осматривают контралатеральный яичник. Если он увеличен, выполняют биопсию.
- Больным в пременопаузе и постменопаузе выполняют экстирпацию матки с придатками и определяют морфологическую стадию (удаление большого сальника, селективная тазовая и поясничная лимфаденэктомия, биопсия брюшины, цитологическое исследование смывов с брюшной полости).
- Адьювантная химиотерапия не показана. Однако некоторые исследователи рекомендуют назначать комбинации на основе производных платины при наличии неблагоприятных прогностических факторов. К ним относятся IC–IV стадия, отсутствие гиперэстрогении, выраженный ядерный атипизм, большая площадь некрозов, опухолевая эмболия и сосудистая инвазия, низкая степень дифференцировки.
- Адьювантную лучевую терапию не проводят. Она может применяться в рамках комбинированного лечения при прогрессирующей болезни.

Прогноз

- Прогноз в большинстве случаев благоприятный. Он определяется прежде всего морфологической стадией.
- 5-летняя общая выживаемость при всех стадиях составляет 88 %, 10-летняя — 72 %, безрецидивная — 79 и 66 % соответственно.
- К неблагоприятным прогностическим факторам, по данным разных авторов, относятся поздние стадии, большой размер опухоли, разрыв опухоли, ядерный атипизм, опухолевая эмболия, сосудистая инвазия, некрозы, низкая степень дифференцировки, высокая митотическая активность.

- Безрецидивная выживаемость зависит также от наличия остаточной опухоли. 10-летняя выживаемость в отсутствие остаточной опухоли и анеуплоидии достигает 96 %.
- У 1/3 больных прогрессирование в течение 5 лет после хирургического лечения, у остальных — позже.
- С учетом позднего прогрессирования больные нуждаются в пожизненном наблюдении.

Гранулезоклеточная опухоль яичников ювенильного типа

Эпидемиология

- Составляет 5 % гранулезоклеточных опухолей яичников.
- Опухоли выявляют в возрасте 30 лет, чаще всего — до полового развития.
- У 90 % больных диагностируют I стадию заболевания.

Морфология

- В 98 % случаев опухоль односторонняя, не выходит за пределы яичника, солидно-кистозной структуры.
- Диаметр опухоли обычно не превышает 13 см.
- В большинстве случаев опухоли фолликулярные, бывают солидными и смешанными.
- В отличие от гранулезоклеточной опухоли взрослого типа опухолевые клетки имеют обильную эозинофильную цитоплазму и ядра без желобков. В опухоли отсутствуют тельца Колла—Экснера.
- Лютеинизация гранулезных и текаклеток сопровождается накоплением в их цитоплазме значительного количества липидов.
- Ядерный атипизм может быть как минимально, так и резко выражен. Широко варьирует и митотическая активность. Однако в целом эти признаки более выражены, чем в гранулезоклеточной опухоли взрослого типа.

Клиническая картина

- В 82 % случаев признаки преждевременного полового созревания, что объясняется продукцией опухолью эстрогенов. Наблюдаются увеличение молочных желез, оволосение лобка и подмышечных впадин по женскому типу, слизистые или ациклические кровянистые выделения из половых путей, увеличение внутренних и наружных половых органов. При позднем удалении опухоли отмечается закрытие зон роста костей.

- У подростков и молодых женщин эстрогенпродуцирующая опухоль проявляется нарушениями менструального цикла.
- В редких случаях возможна вирилизация.
- В 10 % случаев к моменту операции имеется разрыв опухолевого узла и асцит. При этом наблюдаются увеличение живота в объеме и боль внизу живота, вплоть до острого живота.
- В редких случаях гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа сочетается с врожденными аномалиями: болезнь Оллье (энхондроматоз) и синдром Маффуччи (энхондроматоз и множественные гемангиомы).
- В отличие от гранулезоклеточной опухоли яичников взрослого типа прогрессирование наблюдается в течение первых 3 лет.

Диагностика

- Гинекологическое исследование.
- УЗИ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
- При необходимости КТ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
- Определение уровня ингибина, эстрадиола, тестостерона (в зависимости от клинической картины) и фактора регрессии мюллеровых протоков в сыворотке крови.
- Исследование уровня СА-125 в сыворотке крови при гранулезоклеточных опухолях малоинформативно.
- С учетом связи между гранулезоклеточной опухолью ювенильного типа и наследственными синдромами целесообразно медико-генетическое консультирование.

Лечение

- Лечение на I этапе хирургическое. У девочек и женщин репродуктивного возраста ограничиваются односторонней сальпингоофорэктомией. Определяют морфологическую стадию (удаление большого сальника, селективная тазовая и поясничная лимфаденэктомия, биопсия брюшины, цитологическое исследование смывов с брюшной полости). Тщательно осматривают контралатеральный яичник. Если он увеличен, выполняют биопсию.
- Недостаточность проспективных исследований не позволяет полагать, что адъювантная химио- и лучевая терапия улучшает результаты хирургического лечения больных.

- Некоторые клиницисты, основываясь на небольших наблюдениях, являются сторонниками адъювантной химиотерапии при гранулезоклеточной опухоли яичников ювенильного типа II–IV стадии, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Прогноз

- Несмотря на более выраженную анаплазию, гранулезоклеточная опухоль яичников ювенильного типа отличается более благоприятным прогнозом, чем гранулезоклеточная опухоль яичников взрослого типа. Излечиваются 95 % больных.
- Прогностически неблагоприятны II–IV стадия заболевания, возраст старше 10 лет, отсутствие признаков преждевременного полового развития, размер опухоли более 10 см, выраженный ядерный и клеточный атипизм и высокая митотическая активность.
- Разрыв опухоли не оказывает отрицательного влияния на прогноз заболевания.

Текомы и фибромы

Текомы

Эпидемиология

- Встречаются редко.
- Как и фибромы, чаще всего встречаются в возрасте 50–60 лет.

Морфология

- На разрезе опухоль плотная, желтого или белого цвета.
- Веретеновидные клетки с обильной, богатой липидами цитоплазмой. Возможны незначительный ядерный атипизм и немногочисленные митозы.
- Опухоль экспрессирует ингибин.

Клиническая картина

- Двустороннее поражение наблюдается менее чем в 10 % случаев.
- В отличие от фибромы текомы — эстрогенпродуцирующие опухоли. В связи с этим у 60 % больных наблюдаются кровянистые выделения из половых путей в постменопаузе.
- У 25–40 % больных на момент выявления опухоли яичников обнаруживают гиперплазию или рак эндометрия.
- Лютеинизированные текомы реже, чем типичные, сопровождаются гиперэстрогенией, примерно в 10 % случаев проявляются гиперандрогенией.

Диагностика

- Гинекологическое исследование.
- УЗИ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
- Аспирационная биопсия эндометрия (при гранулезоклеточных опухолях яичников повышен риск рака тела матки).
- Исследование уровня СА-125 в сыворотке крови.

Лечение

- Текома — доброкачественная опухоль. В отсутствие гиперплазии и рака эндометрия показана односторонняя сальпингоофорэктомия.

Фибромы

Эпидемиология

- Составляют 4 % опухолей яичников.
- В большинстве случаев встречаются в возрасте 50 лет.

Морфология

- Опухоль плотная, состоит из долек, на разрезе бело-розового цвета.
- Веретеновидные клетки расположены слоями или пучками, перемежаются толстыми тяжами коллагена.

Клиническая картина

- Поражение яичников в большинстве случаев одностороннее.
- При гинекологическом исследовании определяется плотное подвижное образование.
- В 10–15 % случаев возможен асцит.
- В 1 % случаев наблюдается синдром Мейгса — сочетание опухоли яичника с асцитом и односторонним плевральным выпотом, исчезающими после удаления образования.

Диагностика

- Гинекологическое исследование.
- УЗИ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
- Исследование уровня СА-125 в сыворотке крови.

Лечение

- Показана односторонняя сальпингоофорэктомия.

Фибросаркома

Эпидемиология

- Редкая злокачественная опухоль яичников.
- Самая частая саркома яичников.
- В 80 % случаев наблюдается в постменопаузе.

Морфология

- Характеризуется наличием более 10 митозов в поле зрения при большом увеличении микроскопа, ядерным атипизмом и высокой клеточностью.
- Опухоли, в которых наблюдается 3–10 митозов в поле зрения при большом увеличении микроскопа, также относят к фибросаркомам. Однако в зависимости от клеточной плотности и ядерного атипизма эти новообразования могут протекать так же, как опухоли низкой степени злокачественности.
- По сравнению с клеточной фибромой при фибросаркоме выше индекс пролиферации и более выражена экспрессия MIB-1.
- В отличие от фибром и теком для фибросарком яичников характерна трисомия 12 и 8.

Клиническая картина

- Заболевание протекает крайне агрессивно, больные погибают в течение 2 лет.

Диагностика

- Гинекологическое исследование.
- УЗИ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
- При необходимости КТ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
- Исследование уровня СА-125 в сыворотке крови.

Лечение

- Показаны экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника.
- Иногда наблюдаются частичные ремиссии при использовании доксорубицина или комбинации доксорубицина и циклофосфида. В настоящее время изучается эффективность комбинаций на основе цисплатина.
- Если остаточная опухоль отсутствует, прогноз несколько благоприятнее.

Склерозирующая стромальная опухоль

- Редкая опухоль, составляющая менее 5 % опухолей стромы полового тяжа.
- В большинстве случаев опухоль доброкачественная.
- Встречается преимущественно в возрасте 10–20 лет.
- При микроскопическом исследовании определяются псевдодольковые или ячеистые структуры, разделенные обильно васкуляризованной отечной соединительной тканью.
- Заболевание достаточно долго протекает бессимптомно. Может проявляться болью в животе и кровянистыми выделениями из половых путей.

Лечение

- Односторонняя овариэктомия.

Опухоли из клеток Сертоли и стромальных клеток

Опухоли из клеток Сертоли и Лейдига

Эпидемиология

- Это редкие опухоли стромы полового тяжа.
- Составляют 1 % опухолей стромы полового тяжа и всего 0,2 % опухолей яичников. Опухоли из клеток Сертоли и Лейдига встречаются чаще опухолей из клеток Сертоли.
- Эти опухоли чаще всего диагностируют в возрасте 20–30 лет, средний возраст больных 25 лет.

Морфология

- Выделяют высоко-, умеренно- и низкодифференцированные (саркоматоидные) опухоли. Дифференцировка опухоли определяет прогноз.
- В высокодифференцированных опухолях обнаруживают полые трубочки и богатые липидами клетки Сертоли и клетки Лейдига, митозы редки.
- В 50 % случаев встречаются умереннодифференцированные опухоли, для которых характерны тяжи из более примитивных клеток Сертоли.
- Низкодифференцированные или саркоматоидные опухоли представлены диффузными скоплениями веретенообразных клеток с многочисленными митозами. Выделить типичные клетки Сертоли и Лейдига трудно.
- В редких случаях в опухоли содержатся гетерологические структуры, например эпителий ЖКТ, хрящ, поперечнополосатые

мышцы или структуры, образованные кубовидными клетками, напоминающие сеть яичка.

Клиническая картина

- Приблизительно 30 % опухолей из клеток Сертоли и Лейдига вырабатывает андрогены. В этих случаях наблюдаются олиго- или аменорея, атрофия молочных желез, угревая сыпь, гирсутизм, образование залысин и увеличение клитора.
- В 50 % случаев опухоли не секретируют гормоны, в остальных случаях отмечается секреция эстрогенов.
- В 95 % случаев поражение одностороннее.
- Опухоль может не определяться макроскопически или превышать 20 см в диаметре.
- При наличии в опухоли гетерологических элементов (20 % случаев) может быть повышен уровень α -фетопротеина.

Диагностика

- Гинекологическое исследование.
- УЗИ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
- При необходимости КТ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
- Исследование уровня СА-125, тестостерона, эстрадиола в сыворотке крови.

Лечение

- См. ниже.

Прогноз

- Зависит от стадии, степени дифференцировки, признаков разрыва опухоли, наличия гетерологических мезенхимальных элементов.
- Прогноз при высокодифференцированных опухолях более благоприятный.
- В 20 % случаев заболевание протекает злокачественно, что, как правило, связано с низкой дифференцировкой опухоли.

Опухоль из клеток Сертоли

- Опухоль из клеток Сертоли встречается крайне редко и почти всегда бывает доброкачественной.

- Обычно встречается в возрасте 20–30 лет.
- Средний диаметр опухоли 9 см.
- Опухоль может быть как феминизирующей, так и вирилизирующей, однако продукция эстрогенов наблюдается чаще.
- Клинически опухоль может проявляться увеличением живота в объеме и болью в животе.

Лечение

- См. ниже.

Смешанные опухоли стромы полового тяжа и неклассифицируемые опухоли

Опухоль стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками

Морфология

- Определяются простые или сложные трубочки, разделенные фиброзной стромой.
- Опухоли экспрессируют ингибин.
- Могут присутствовать участки, имеющие строение гранулезоклеточной опухоли или опухоли из клеток Сертоли.

Клиническая картина

- В 1/3 случаев опухоль стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками сочетается с синдромом Пейтца—Егерса (наследственный синдром, характеризующийся сочетанием лентигиноза и наследственного полипоза ЖКТ).
- Опухоли, сочетающиеся с синдромом Пейтца—Егерса, небольшие, как правило, двусторонние.
- Спорадические опухоли стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками крупные, односторонние.
- Опухоли, сочетающиеся с синдромом Пейтца—Егерса, протекают доброкачественно, тогда как около 20 % спорадических опухолей злокачественные.
- В 15 % случаев опухоли стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками сочетаются со злокачественной аденомой шейки матки.

Лечение

- См. ниже.

Гинандробластома

- Очень редкая опухоль, микроскопически представляет собой

комбинацию высокодифференцированной опухоли из клеток Сертоли и гранулезоклеточной опухоли (последняя должна составлять не менее 10 % площади).

- Продуцирует как эстрогены, так и андрогены.
- Опухоль обычно односторонняя, может быть крупной.
- Прогноз в целом благоприятный.

Лечение

- См. ниже.

Стероидноклеточные опухоли

Опухоль из клеток Лейдига

- Редкие опухоли, образованные по большей части или полностью клетками Лейдига.
- Встречаются в постменопаузе.
- Опухоль обычно небольшая, желто-оранжевого цвета, солидная. Опухолевые клетки крупные, содержат кристаллы Рейнке.
- Опухоль из клеток Лейдига, как правило, секретирует андрогены и проявляется симптомами вирилизации.
- Прогноз благоприятный, рецидивы и метастазы не описаны.

Лечение

- См. ниже.

Стероидноклеточная опухоль

- В отличие от опухоли из клеток Лейдига стероидноклеточная опухоль встречается у молодых женщин.
- Характерна быстрая и выраженная вирилизация.
- В цитоплазме опухолевых клеток определяются содержащие жир вакуоли. Кристаллов Рейнке нет.
- В 43 % случаев стероидноклеточная опухоль злокачественная. Прогноз зависит от размера опухоли, наличия некрозов, выраженности ядерного атипизма и числа митозов.

Лечение

- См. ниже.

Лечение опухолей стромы полового тяжа

- Лечение гранулезоклеточных опухолей, теком и фибром представлено в соответствующих разделах.

- Молодым больным выполняют одностороннюю сальпингоофорэктомию. Обязательно определяют морфологическую стадию (удаление большого сальника, селективная тазовая и поясничная лимфаденэктомия, биопсия брюшины, цитологическое исследование смывов с брюшной полости). Тщательно осматривают контралатеральный яичник. Если он увеличен, выполняют биопсию. Эти мероприятия необходимы, поскольку интраоперационное гистологическое исследование — ненадежный метод дифференциальной диагностики и определения степени злокачественности этих новообразований.
- При признаках гиперэстрогении показана аспирационная биопсия эндометрия для исключения гиперплазии и рака эндометрия.
- В постменопаузе обычно выполняют экстирпацию матки с придатками и удаление большого сальника.
- Адювантную химио- и лучевую терапию при опухолях ранних стадий не проводят, поскольку ее эффективность не доказана.
- Наиболее эффективной при наличии остаточной опухоли и при прогрессировании является комбинация ВЕР. При опухолях из клеток Сертоли и Лейдига эффективна также комбинация VAC и, по данным некоторых авторов, лучевая терапия.
- Недавно показано, что при опухолях стромы полового тяжа одинаково эффективны ВЕР и комбинации таксанов с производными платины. При этом комбинации на основе таксанов менее токсичны.

Герминогенные опухоли

Эпидемиология

- Герминогенные опухоли яичников составляют 20–30 % всех опухолей яичников.
- Около 95 % герминогенных опухолей яичников доброкачественные (преимущественно, зрелые кистозные тератомы) и лишь 5 % злокачественные.
- Злокачественные герминогенные опухоли — редкие и агрессивные опухоли яичников, встречаются в большинстве случаев у девочек и молодых женщин.
- В возрасте до 20 лет герминогенные опухоли составляют 70 % всех опухолей яичников, 30 % из них оказываются злокачественными.
- Опухоли, состоящие из одного типа клеток, встречаются гораздо чаще, чем смешанные (10 %).

Этиология и патогенез

- Герминогенные опухоли яичников развиваются из первичных половых клеток, мигрирующих из желточного мешка в половые тяжи.
- Дисгерминома яичников соответствует семиноме яичка, другие герминогенные опухоли яичников — несеминомным опухолям яичка.

Морфологическая классификация (ВОЗ, 2002)

- Прimitивные герминогенные опухоли:
 - дисгерминома;
 - опухоль желточного мешка (опухоль эндодермального синуса):
 - ◆ поливезикулярная вителлиновая опухоль;
 - ◆ железистый вариант;
 - ◆ гепатоидный вариант;
 - эмбриональный рак;
 - полиэмбриома;
 - хориокарцинома;
 - смешанная герминогенная опухоль.
- Двух- и трехфазная тератома:
 - незрелая;
 - зрелая:
 - ◆ солидная;
 - ◆ кистозная (дермоидная киста);
 - ◆ эмбрионоподобная тератома (гомункулус).
- Монодермальная тератома и различные опухоли, развивающиеся на фоне дермоидных кист:
 - тиреоидные опухоли:
 - ◆ струма яичника:
 - доброкачественная;
 - злокачественная;
 - карциноиды:
 - ◆ инсулярный;
 - ◆ трабекулярный;
 - ◆ муцинозный;
 - ◆ струмальный карциноид;
 - ◆ смешанный;
 - нейроэктодермальные опухоли:
 - ◆ эпендимома;
 - ◆ примитивная нейроэктодермальная опухоль;

- ◆ медуллоэпителиома;
- ◆ глиобластома;
- ◆ другие;
- эпителиальные опухоли:
 - ◆ плоскоклеточный рак;
 - ◆ аденокарцинома;
 - ◆ другие;
- меланоцитарные опухоли:
 - ◆ меланома;
 - ◆ невоклеточный невус;
- саркомы;
- опухоли слюнных желез:
 - ◆ аденома слюнных желез;
 - ◆ рак из слюнных желез;
- гипофизарные опухоли;
- опухоли из закладок сетчатки;
- другие опухоли.

Примитивные герминогенные опухоли

- Общие принципы диагностики и лечения, представленные для примитивных герминогенных опухолей, применимы и для незрелой тератомы, поэтому ниже они рассмотрены вместе.

Клиническая картина

- Опухоли, как правило, односторонние.
- Самыми агрессивными герминогенными опухолями считаются хориокарцинома и эмбриональный рак, затем — опухоль желточного мешка, незрелая тератома и дисгерминома.
- В отличие от рака яичников злокачественные герминогенные опухоли характеризуются быстрым ростом.
- Больные предъявляют жалобы на боль в животе, которая обусловлена растяжением капсулы опухоли, кровоизлияниями или некрозом опухоли, сдавлением мочевого пузыря или прямой кишки.
- Острая боль внизу живота и нарушение гемодинамики наблюдаются при перекруте ножки опухоли или разрыве ее капсулы.
- Часто больная самостоятельно пальпирует опухоль в брюшной полости.
- При наличии менструаций они могут становиться нерегулярными.

- По частоте выявления симптомы распределяются следующим образом: острая боль в животе, хроническая боль в животе, наличие бессимптомной опухоли в брюшной полости, маточные кровотечения, увеличение живота в объеме.
- До активного применения химиотерапии прогноз при злокачественных герминогенных опухолях был плохим. Современные режимы химиотерапии позволяют стойко излечить многих больных злокачественными герминогенными опухолями яичников.

Диагностика

- Гинекологическое исследование.
- УЗИ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
- При необходимости КТ и МРТ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
- Исследование уровня β -субъединицы хорионического гонадотропина (ХГ), α -фетопротеина, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ).
- Хотя уровень опухолевых маркеров на определение стадии не влияет, их исследование до операции обязательно. Сохранение повышенного уровня маркеров после операции свидетельствует о ее нерадикальности.
- Герминогенные опухоли яичников могут развиваться на фоне дисгенезии гонад, поэтому больным, особенно с первичной аменореей, показано исследование кариотипа. При наличии Y-хромосомы высок риск развития опухоли контралатеральной гонады, поэтому ее обязательно удаляют.

Лечение

- Герминогенные опухоли яичников высокочувствительны к химиотерапии. Несмотря на это, на I этапе лечения независимо от стадии выполняют оперативное вмешательство, цель — гистологическая верификация диагноза и определение стадии.
- Стадию герминогенных опухолей яичников определяют так же, как и стадию рака яичников.
- Выполняют одностороннюю сальпингоофорэктомию. Удаляют большой сальник, выполняют селективную тазовую и поясничную лимфаденэктомию на стороне поражения, биопсию брюшины, цитологическое исследование смывов с брюшной полости. Тщательно осматривают контралатеральный яичник. Если он увеличен, выполняют биопсию.

- Клиновидную резекцию неизмененного яичника выполнять не следует, поскольку это может снизить фертильность, сделав органосохраняющее лечение бессмысленным.
- Определение морфологической стадии особенно важно при герминогенных опухолях ранних стадий.
- Больным в пре- и постменопаузе при распространенном поражении выполняют экстирпацию матки с придатками и определяют морфологическую стадию (удаление большого сальника, селективная тазовая и поясничная лимфаденэктомия, биопсия брюшины, цитологическое исследование смывов с брюшной полости).
- При распространенных опухолях удаляют опухолевые узлы в малом тазу и брюшной полости, не прибегая, однако, к вмешательствам на мочевых путях и кишечнике, поскольку не доказано, что максимальная циторедукция повышает эффективность послеоперационной химиотерапии. Кроме того, длительный послеоперационный период после обширных вмешательств откладывает начало химиотерапии, что недопустимо при герминогенных опухолях.
- При примитивных герминогенных опухолях яичников и незрелой тератоме проводят послеоперационную химиотерапию. Исключение составляют:
 - высокодифференцированная незрелая тератома яичников IA стадии;
 - дисгерминома IA стадии.
- При опухоли желточного мешка, незрелой тератоме, эмбриональном раке, хориокарциноме и смешанных герминогенных опухолях яичников, содержащих по крайней мере один из перечисленных элементов, применение комбинаций на основе производных платины существенно улучшает прогноз.
- Герминогенные опухоли яичников характеризуются очень быстрым ростом, поэтому химиотерапию следует начинать как можно раньше после операции, желательно на 7–9-е сутки.
- Применение современных режимов химиотерапии позволяет полностью излечивать больных с герминогенными опухолями яичников даже поздних стадий.
- В разное время при дисгерминоме применялись комбинации VAC, PVB и ВЕР. Наиболее эффективна из них при наименьшей частоте осложнений комбинация ВЕР.
- Рекомендуются химиотерапия по схеме ВЕР:

- этопозид — 100 мг/м² в/в в 1–5-й дни;
- цисплатин — 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни;
- блеомицин — 30 мг/нед. в/м или в/в в 1, 8 и 15-й дни;
- курсы повторяют каждые 3 нед.;
- в адьювантном режиме проводят обычно 3–4 курса химиотерапии;
- в лечебном режиме химиотерапию проводят до нормализации уровня маркеров (обычно также 3–4 курса), затем еще 2 курса химиотерапии по той же схеме.
- Разрабатываются комбинации для лечения больных с высоким риском прогрессирования (некоторые из них представлены ниже). Однако однозначных рекомендаций по их применению пока нет.
- При высоком риске прогрессирования злокачественных герминогенных опухолей яичников, а также при метастазах в печени, головном мозге в качестве 1-й линии химиотерапии некоторые авторы рекомендуют комбинацию РОМВ-АСЕ:
 - РОМВ:
 - ◆ 1-е сутки: винкристин — 1 мг/м² в/в, метотрексат — 300 мг/м² в/в в течение 12 ч;
 - ◆ 2-е сутки: блеомицин — 15 мг в/в в течение 24 ч; через 24 ч после начала введения метотрексата — кальция фолинат (лейковорин) по 15 мг в/м каждые 12 ч 4 раза;
 - ◆ 3-и сутки: блеомицин — 15 мг в/в в течение 24 ч;
 - ◆ 4-е сутки: цисплатин — 120 мг/м² в/в в течение 12 ч на фоне инфузионной терапии и в/в введения 3 г магния сульфата;
 - АСЕ:
 - ◆ 1–5-е сутки: этопозид — 100 мг/м²/сут в/в;
 - ◆ 3–5-е сутки: дактиномицин — 500 мкг/сут в/в;
 - ◆ 5-е сутки: циклофосфамид — 500 мг/м² в/в;
 - ОМВ:
 - ◆ 1-е сутки: винкристин — 1 мг/м² в/в, метотрексат — 300 мг/м² в/в в течение 12 ч;
 - ◆ 2-е сутки: блеомицин — 15 мг в/в в течение 24 ч, через 24 ч после начала введения метотрексата — кальция фолинат по 15 мг в/м каждые 12 ч 4 раза;
 - ◆ 3-и сутки: блеомицин — 15 мг в/в в течение 24 ч;
- последовательность курсов: 2 курса РОМВ, затем 1 курс АСЕ; в дальнейшем до наступления ремиссии чередуют РОМВ и АСЕ. Ремиссию определяют по нормализации активности ЛДГ; обычно проводят 3–5 курсов РОМВ;

- по достижении ремиссии поочередно назначают курсы АСЕ и ОМВ. Лечение продолжают еще в течение 12 нед.; интервал между курсами должен быть минимальным (9–11 сут); при развитии миелотоксичности во время следующих курсов АСЕ отменяют первые 2 введения этопозида.
- Вместо комбинации РОМВ-АСЕ можно применять комбинацию С-ВОР/ВЕР (цикл химиотерапии цисплатином, винкристином, блеомицином и карбоплатином, затем цикл винкристина и блеомицина и далее 3 цикла химиотерапии по схеме ВЕР).
- Существует высокодозный вариант комбинации ВЕР, который также применяют при высоком риске прогрессирования:
 - блеомицин — 15 мг в в/в 1-й день;
 - этопозид — 100 мг/м² в/в в 1–5-й день;
 - цисплатин — 40 мг/м² в/в в 1–5-й день.
- Если после лечения имеется остаточная опухоль, ее следует удалить. Если при гистологическом исследовании определяются опухолевые клетки, показана химиотерапия.
- Повторные диагностические вмешательства («second-look») не оправданы за исключением случаев, когда первая операция была нерадикальной, а в опухоли были элементы незрелой тератомы, поскольку при этой опухоли отсутствуют надежные маркеры. Ряд авторов рекомендуют применять этот принцип и при дисгерминоме.

Прогрессирование

- При прогрессировании герминогенных опухолей проводят химиотерапию. Она быстро уменьшает объем опухоли и должна проводиться даже при относительных показаниях к хирургическому лечению, например при частичной кишечной непроходимости.
- Наиболее эффективны комбинации на основе цисплатина.
- Если больная не получала комбинацию ВЕР, назначают ее, если получала, проводят лечение по схеме РОМВ-АСЕ, VeIP (винбластин, этопозид, цисплатин), высокодозной комбинаций этопозида и карбоплатина (может быть дополнена циклофосфамидом или ифосфамидом).
- Лучевую терапию при прогрессировании герминогенных опухолей яичников не применяют. Исключение составляют только больные с дисгерминомой, однако даже в этом случае лучевая терапия не является основным методом лечения.

Мониторинг

- Все больные, которым проводилась химиотерапия, должны обследоваться клинически и лабораторно каждые 1–2 мес. в течение 1-го года, каждые 2 мес. в течение 2-го года, каждые 3 мес. в течение 3-го года, каждые 4 мес. в течение 4-го года, каждые 6 мес. в течение 5-го года, далее ежегодно.
- Лабораторное исследование подразумевает определение активности ЛДГ, уровня ХГ и α -фетопротеина (в зависимости от того, уровень каких маркеров был повышен).
- Рекомендуется проводить КТ, особенно в тех случаях, когда уровень маркеров изначально был нормальным.
- Если химиотерапия не проводилась, больных необходимо обследовать особенно тщательно. Прогрессирование в большинстве случаев возникает в течение 2 лет после постановки диагноза.

Фертильность после лечения

- У большинства больных в течение 9 мес. после окончания комбинированного лечения восстанавливается менструальный цикл.
- У большинства больных сохраняется репродуктивная функция: возможны беременности и естественные роды.
- Риск пороков развития у детей, родившихся от матерей, которые лечились по поводу герминогенных опухолей яичников, не повышен.
- Имеются сообщения о проведении химиотерапии по схеме ВЕР при герминогенных опухолях яичников во II–III триместре беременности. Наблюдение за родившимися детьми в течение 6 лет не выявило каких-либо отклонений.

Дисгерминома

Эпидемиология

- Развивается из первичных половых клеток, не вошедших в состав примордиальных фолликулов.
- Составляет 50 % злокачественных герминогенных опухолей яичников.
- Более 80 % больных моложе 30 лет.
- Дисгерминома может локализоваться как в половых железах, так и вне их. При экстрагонадной локализации опухоль обычно локализуется вдоль срединной линии тела: в эпифизе, средостении и забрюшинном пространстве вдоль позвоночника.

Морфология

- Опухоли гомогенные, преимущественно солидные, охряно-желтого цвета, могут достигать больших размеров.
- Опухоль образована мономорфными примитивными герминогенными клетками с богатой гликогеном светло-розовой цитоплазмой и круглыми крупными ядрами с одним или несколькими ядрышками.
- Опухолевые клетки образуют гнезда, разделенные фиброзной стромой, в которой обнаруживаются лимфоциты и эпителиоидные гранулемы, что создает характерный дольчатый вид.
- Кровоизлияния и некрозы встречаются реже, чем при других герминогенных опухолях.
- В 3–5 % случаев в опухоли определяются участки синцитиотрофобласта. Это сопровождается повышением уровня ХГ в сыворотке крови, возможно преждевременное половое развитие.
- Дисгерминома может сочетаться с другими герминогенными опухолями (смешанная герминогенная опухоль).
- Иммуногистохимическое исследование:
 - активность фермента, аналогичного плацентарной щелочной фосфатазе, и виментина;
 - отсутствие экспрессии эпителиального мембранного антигена (ЕМА) и раково-эмбрионального антигена;
 - возможна экспрессия цитокератинов;
 - экспрессия CD117 (продукта гена *c-kit*) — хотя в целом прогноз при дисгерминоме яичников благоприятный, экспрессия этих рецепторов может использоваться для альтернативного или дополнительного лечения таргетными препаратами.

Клиническая картина

- Дисгерминома чаще других герминогенных опухолей поражает оба яичника (15 % случаев).
- При одностороннем поражении в течение 2 лет у 5–10 % больных развивается дисгерминома во втором яичнике (обычно у больных, не получивших адьювантного лечения, и при дисгенезии гонад).
- Большинство опухолей секретирует ЛДГ, изредка наблюдается гиперкальциемия.
- В редких случаях дисгерминома секретирует ХГ. При этом возможно преждевременное половое развитие.
- Около 5 % дисгермином развивается на фоне дисгенезии гонад — синдрома Шерешевского—Тернера (кариотип 45,X,

реже мозаицизм), чистой (кариотип 46,XX или 46,XY) или смешанной (кариотип 45,X/46,XY) дисгенезии гонад — или тестикулярной феминизации (кариотип 46,XY, синдром полной резистентности к андрогенам) и может сочетаться с гонадобластомой.

- Опухоль может протекать бессимптомно или с болью внизу живота. Острая боль в животе наблюдается при разрыве опухоли.
- **Метастазирование:**
 - в отличие от эпителиальных опухолей яичников, для которых характерно имплантационное метастазирование, дисгерминома, как правило, метастазирует в забрюшинные лимфатические узлы;
 - гематогенные и имплантационные метастазы наблюдаются реже;
 - изредка выявляют метастазы в кости, чаще — в поясничные позвонки;
 - прогрессирование заболевания может проявляться метастазами в легких, печени, головном мозге, средостении и надключичных лимфатических узлах.

Диагностика

- См. выше

Лечение

- Общие принципы лечения герминогенных опухолей яичников представлены выше.
- При дисгерминоме чаще, чем при других герминогенных опухолях, наблюдается двустороннее поражение яичников, причем второй яичник не всегда бывает увеличен. В связи с этим во время операции желательно рассечь второй яичник пополам и выполнить биопсию всех подозрительных участков.
- При выявлении во втором яичнике небольшой опухоли его резецируют.
- Больным в пре- и постменопаузе выполняют экстирпацию матки с придатками и определяют морфологическую стадию.
- При дисгерминоме IA морфологической стадии возможно наблюдение без адьювантной химиотерапии.
- Если стадия установлена неточно или превышает IA, необходимо адьювантное лечение.

- Дисгерминома характеризуется высокой радиочувствительностью. Даже при крупных опухолях бывает эффективно облучение в СОД 25–35 Гр. Однако лучевая терапия существенно снижает фертильность, поэтому ее проводят только при наличии противопоказаний к химиотерапии.

Прогрессирование

- Если больной было проведено только хирургическое лечение, то назначают химиотерапию (комбинации с включением цисплатина) с лучевой терапией или без нее.
- Больным, получавшим химиотерапию, ее проводят по другой схеме. Если использовали схему ВЕР, то применяют комбинацию РОМВ-АСЕ или проводят высокодозную химиотерапию, например, карбоплатином и этопозидом с аутотрансплантацией костного мозга или периферических стволовых клеточных элементов.

Лечение во время беременности

- При IА стадии выполняют одностороннюю овариэктомию, не прерывая беременность.
- На более поздних стадиях тактика зависит от срока беременности. Во II–III триместре можно проводить химиотерапию в обычных дозах.

Прогноз

- В прошлом 5-летняя выживаемость при дисгерминоме поздних стадий после хирургического лечения и облучения живота и малого таза составляла 63–83 %. Химиотерапия комбинациями РУВ и ВЕР увеличила этот показатель до 85–90 %. При I стадии 5-летняя выживаемость составляет почти 100 %.
- Прогрессирование в 75 % случаев наблюдается в течение года после лечения. Чаще всего возникает поражение контралатерального яичника и забрюшинных лимфатических узлов.
- Размер опухоли менее 10 см, гладкая интактная капсула, отсутствие сращений с соседними органами и асцита указывают на благоприятный прогноз.
- Комбинации ВЕР и РУВ эффективны даже после нерадикальных операций.
- Комбинация ВЕР позволяет добиться стойкой ремиссии у большинства больных с прогрессированием дисгерминомы.

Опухоль желточного мешка

Эпидемиология

- Составляет 20 % злокачественных герминогенных опухолей яичников.
- Встречается у детей и молодых женщин, средний возраст больных 19 лет.

Морфология

- Опухоли желточного мешка больших размеров, в среднем до 15 см в диаметре, с гладкой поверхностью. На разрезе солидные или кистозные с выраженными кровоизлияниями и некрозами.
- Гистологическое строение разнообразно. Характерной особенностью являются тельца Шиллера—Дювала — папиллярные фиброваскулярные структуры, окруженные призматическими клетками, напоминающие почечные клубочки.
- Другой особенностью является наличие эозинофильных, ШИК-позитивных гиалиновых цитоплазматических включений. Они могут экспрессировать α -фетопротеин и α_1 -антитрипсин.
- Гистологические варианты опухоли желточного мешка встречаются редко.
- Гепатоидный вариант характеризуется полигональными клетками с обильной эозинофильной цитоплазмой, напоминает ткань печени.
- Железистый вариант характеризуется структурами, напоминающими кишечный эпителий или эндометрий, может быть ошибочно принят за светлоклеточный рак.
- В редких случаях в опухоли желточного мешка определяются структуры муцинозного карциноида. Заболевание при этом протекает крайне злокачественно, чувствительность опухоли к противоопухолевым средствам ниже, чем при других гистологических вариантах.
- Иммуногистохимическое исследование:
 - облегчает диагностику, особенно если доминирует железистый или гепатоидный вариант;
 - почти всегда экспрессируют α -фетопротеин, α_1 -антитрипсин и цитокератины;
 - эпителиальный мембранный антиген (EMA) отсутствует;
 - возможна экспрессия раково-эмбрионального антигена;
 - в 50 % случаев определяется PLAP.

Клиническая картина

- Характерной особенностью опухоли желточного мешка является быстрый рост и высокий уровень α -фетопротеина.
- Клиническое течение чрезвычайно агрессивно.
- Поражение яичников, как правило, одностороннее. В контралатеральном яичнике иногда обнаруживается дермоидная киста. Частота двустороннего поражения яичников при опухоли желточного мешка не превышает 5 %.
- Опухоль желточного мешка может развиваться на фоне дисгенезии гонад, поэтому больным, у которых отсутствуют менструации, показано исследование кариотипа.
- В 75 % случаев больные жалуются на боль в животе, у 10 % в малом тазу определяется безболезненное объемное образование.
- Поскольку для опухоли желточного мешка характерно кровоизлияние, высок риск внутрибрюшного кровотечения, в связи с чем больных часто оперируют по экстренным показаниям.
- Нередко во время или до операции происходит разрыв опухоли.
- Диагноз зачастую устанавливают, когда уже имеется диссеминация по брюшине и метастазы в забрюшинных лимфатических узлах.
- Иногда наблюдается асцит.

Диагностика

- См. выше

Лечение

- См. выше.

Прогноз

- До широкого применения полихимиотерапии 2-летняя выживаемость при опухоли желточного мешка I стадии составляла всего 27 %. Более 50 % больных умирали в течение года после постановки диагноза.
- Современные режимы химиотерапии значительно повысили выживаемость. В настоящее время 5-летняя выживаемость при опухоли желточного мешка I стадии составляет 95 %, при II–IV стадии — 50 %.
- У больных старшего возраста прогноз менее благоприятный.

Эмбриональный рак

Эпидемиология

- Эмбриональный рак составляет около 3 % злокачественных герминогенных опухолей яичников.

- Подобно опухоли желточного мешка, развивается у детей и подростков, средний возраст больных 12 лет.

Морфология

- Опухоль обычно больших размеров, преимущественно солидная. Могут определяться кисты, некрозы и кровоизлияния.
- Опухоль состоит из крупных клеток с крупными ядрами и ядрышками, организованных в плоские, железистые и папиллярные структуры.
- Отмечаются митозы.
- Встречаются гигантские клетки синцитиотрофобласта.
- Иммуногистохимическое исследование:
 - экспрессия цитокератинов, PLAP, NSE и щелочной фосфатазы;
 - отсутствие экспрессии эпителиального мембранного антигена (EMA);
 - возможна экспрессия α -фетопротеина;
 - клетки синцитиотрофобласта экспрессируют ХГ.

Клиническая картина

- В отличие от опухоли желточного мешка при эмбриональном раке чаще наблюдаются различные признаки эндокринных нарушений: преждевременное половое развитие, кровянистые выделения из половых путей у больных с сохраненным менструальным циклом.
- Характерен высокий уровень ХГ и α -фетопротеина.
- Поражение яичников одностороннее.

Диагностика

- См. выше

Лечение

- См. выше.

Хориокарцинома

Эпидемиология

- Хориокарцинома входит в состав смешанных герминогенных опухолей яичников, в чистом виде не связанная с беременностью хориокарцинома яичников встречается крайне редко.
- Составляет менее 1 % злокачественных герминогенных опухолей яичников.

- Встречается у детей и молодых женщин.

Морфология

- Характерно сочетание цитотрофобласта и промежуточного трофобласта с многоядерным синцитиотрофобластом.
- Иммуногистохимическое исследование:
 - цитотрофобласт экспрессирует цитокератины;
 - промежуточный трофобласт экспрессирует плацентарный лактоген и цитокератины;
 - синцитиотрофобласт экспрессирует цитокератины, ХГ и плацентарный лактоген.

Клиническая картина

- Как правило, одностороннее солидное образование с кровоизлияниями.
- Возможно преждевременное половое развитие, у больных с сохраненным менструальным циклом — кровянистые выделения из половых путей.
- Хориокарцинома отличается агрессивным течением. На момент постановки диагноза, как правило, уже имеются отдаленные метастазы.
- Прогноз менее благоприятный, чем при других злокачественных герминогенных опухолях яичников.

Диагностика

- См. выше
- У женщин репродуктивного периода следует исключать трофобластическую болезнь, поскольку подходы к лечению данных заболеваний разные.
- Опухоли, связанные и не связанные с беременностью, при морфологическом исследовании выглядят идентично. Дифференциальную диагностику проводят с учетом возраста больной, наличия элементов других герминогенных опухолей.

Лечение

- См. выше.

Смешанные герминогенные опухоли

Эпидемиология

- Составляют 15 % злокачественных герминогенных опухолей яичников.

Клиническая картина

- В опухоли присутствуют элементы по крайней мере двух злокачественных герминогенных опухолей.
- Повышены уровень α -фетопротеина, ХГ, активность ЛДГ.

Диагностика

- См. выше.

Лечение

- См. выше.
- Следует помнить, что нормализация уровня маркеров не всегда означает ремиссию, поскольку может сохраняться компонент опухоли, не секретирующий маркеры.
- В связи с этим, если химиотерапию проводят при наличии остаточной опухоли, по завершении лечения выполняют диагностическую лапаротомию.

Прогноз

- Основными факторами, определяющими прогноз при смешанных герминогенных опухолях яичников, являются размер опухоли и ее гистологическая структура.
- Прогноз хуже, если опухоль большая и более 1/3 новообразования составляют элементы опухоли желточного мешка, хориокарциномы или низкодифференцированной незрелой тератомы.
- Клиническое течение и прогноз определяются наиболее злокачественными компонентами опухоли.

Незрелая тератома

Эпидемиология

- Составляет около 20 % злокачественных герминогенных опухолей яичников и 1 % злокачественных опухолей яичников.
- Обычно встречается у детей и подростков, изредка у женщин старшего возраста.

Морфология

- Незрелая тератома яичников содержит производные всех трех зародышевых листков — эктодермы, мезодермы и эндодермы.
- Опухоль крупная, на разрезе преимущественно солидная, охряно-серого цвета, с кистами.
- В 25 % случаев определяются компоненты зрелой кистозной тератомы (дермоидной кисты).

- Важнейшим фактором, определяющим вероятность прогрессирования и прогноз заболевания, является степень дифференцировки опухоли, которая определяется зрелостью нейроэктодермальных элементов:
 - высокодифференцированная опухоль — незрелый нейрогенный компонент занимает в любом из срезов не более 1 поля зрения при малом увеличении микроскопа;
 - умереннодифференцированная опухоль — незрелый нейрогенный компонент занимает в любом из срезов 1–3 поля зрения при малом увеличении микроскопа;
 - низкодифференцированная опухоль — незрелый нейрогенный компонент занимает в любом из срезов более 3 полей зрения при малом увеличении микроскопа.
- Иммуногистохимическое исследование:
 - как для незрелой, так и для зрелой нервной ткани характерна экспрессия белка S100, а также глиального и фибриллярного кислого белков;
 - макрофаги в зрелой глии экспрессируют CD68.

Клиническая картина

- Опухоль, как правило, односторонняя.
- Частота двустороннего поражения яичников не превышает 5 % случаев.
- В 10–15 % случаев незрелая тератома сочетается со зрелой тератомой контралатерального яичника.
- Описаны случаи паранеопластического энцефалита у больных с незрелой тератомой яичников, после удаления опухоли его симптомы исчезают.

Метастазирование

- Наиболее частый вариант диссеминации незрелой тератомы — имплантационный:
 - если имплантаты состоят из зрелой глиальной ткани, говорят о глиоматозе брюшины;
 - существует мнение, что глиоматоз брюшины обусловлен не опухолью, а метаплазией субмезотелиальных клеток;
 - глиоматоз брюшины может развиваться спустя годы после начала заболевания, что часто ошибочно принимают за прогрессирование.
- Вторым по частоте вариантом метастазирования является лимфогенный.

- В 10 % случаев незрелая тератома яичников, обычно поздних стадий и низкодифференцированная, метастазирует гематогенно. В основном поражаются печень, легкие, изредка кости.
- Диссеминация незрелой тератомы яичников имеет ряд характерных особенностей:
 - диссеминаты могут возникать спустя годы после удаления незрелой тератомы и иногда длительно не вызывают каких-либо функциональных нарушений;
 - благоприятное клиническое течение характерно для случаев, когда в диссеминатах определяются только зрелые опухолевые элементы;
 - при прогрессировании незрелая тератома может менять дифференцировку в сторону как повышения, так и понижения, что соответствует изменению клинического течения заболевания.

Диагностика

- См. выше.

Лечение

- См. выше.
- При сочетании незрелой тератомы со зрелой тератомой контралатерального яичника показано удаление последней и тщательное гистологическое исследование ее (по возможности интраоперационное).
- Глиоматоз брюшины не требует химиотерапии.
- При росте глиоматозных очагов их необходимо удалять.

Прогноз

- Прогрессирование незрелой тератомы яичников возникает, как правило, в течение первых 2 лет после постановки диагноза, хотя возможно и позднее прогрессирование.
- Прогноз заболевания определяется стадией и степенью дифференцировки опухоли.
- 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 90–95 %.
- 5-летняя выживаемость при высокодифференцированной незрелой тератоме составляет 90 %, при умереннодифференцированной — 66 %, при низкодифференцированной — 52 %.
- Наличие остаточной опухоли и элементов плоскоклеточного рака ухудшает прогноз.

- Полихимиотерапия после операции значительно улучшает прогноз.
- До применения химиотерапии прогрессирование после хирургического лечения наблюдалось у 18 % больных с высокодифференцированными опухолями, 37 % больных с умереннодифференцированными и у 70 % больных с низкодифференцированными.

Рак, развившийся в зрелой тератоме

- Зрелая тератома составляет 20–30 % опухолей яичников.
- Большинство зрелых тератом имеет множественные кисты, содержащие сало и волосы, иногда кости и зубы.
- В опухоли представлены зрелые элементы, исходящие из всех зародышевых листков.
- В 1 % случаев происходит малигнизация зрелой тератомы. Чаще всего при этом развиваются плоскоклеточный рак, аденокарцинома или карциноид. Описаны также случаи развития меланомы.
- Плоскоклеточный рак, развившийся в зрелой тератоме, имеет агрессивное течение, характеризуется ранним прогрессированием.
- Лимфогенные метастазы локализуются, как правило, в поясничных лимфатических узлах.

Карциноиды

Эпидемиология

- Первичные карциноиды яичников встречаются чрезвычайно редко и составляют менее 0,1 % злокачественных опухолей яичников.
- Развиваются у женщин в пери- и постменопаузе.

Морфология

- Выделяют инсулярный, трабекулярный, муцинозный, струмальный и смешанный карциноиды.
- Опухоль может быть солидной или представлять солидный компонент кистозной тератомы либо муцинозной опухоли.
- Ультраструктурное исследование выявляет плотные гранулы.
- Иммуногистохимическое исследование:
 - экспрессия нейроэндокринных маркеров — хромогранина и синаптофизина.
- Муцинозный карциноид яичников встречается редко, состоит из кубовидных аргирофильных клеток и напоминает по строению муцинозный карциноид аппендикса.

Клиническая картина

- Поражение одностороннее.
- В 1/3 случаев наблюдается карциноидный синдром.
- Возможна боль в животе вплоть до острого живота.
- При струмальном карциноиде возможен тиреотоксикоз.
- Первичный карциноид яичников необходимо дифференцировать с метастазами карциноидов других локализаций в яичники. Это особенно важно при двустороннем поражении яичников.

Лечение

- Лечение хирургическое.
- Молодым больным выполняют органосохраняющее вмешательство.
- Аджьювантное лечение не разработано.

Прогноз

- В большинстве случаев благоприятный.
- Исключение составляет муцинозный карциноид, течение которого напоминает таковое карциноида аппендикса.

Опухоли, состоящие из элементов герминогенных опухолей и опухолей стромы полового тяжа

Морфологическая классификация (ВОЗ, 2002)

- Гонадобластома:
 - с элементами злокачественной герминогенной опухоли.
- Смешанная герминогенная опухоль и опухоль стромы полового тяжа:
 - с элементами злокачественной герминогенной опухоли.

Гонадобластома

- Гонадобластома — смешанная опухоль, которая содержит элементы герминогенной опухоли яичников и опухоли стромы полового тяжа.
- Наблюдается при дисгенезии гонад.
- Встречается в большинстве случаев в возрасте до 15 лет.

Морфология

- Размеры различные.
- Возможно выраженное обызвествление, при этом опухоль может уменьшаться.

Клиническая картина

- Кариотип и фенотип определяются вариантом дисгенезии гонад.
- Опухоль может секретировать стероидные гормоны, что может проявляться как вирилизацией (чаще), так и феминизацией.
- Хотя гонадобластома сама по себе является доброкачественной опухолью, однако в 60 % случаев в ней присутствуют элементы злокачественных герминогенных опухолей, чаще всего дисгерминомы.
- В 30 % случаев поражение яичников двустороннее.

Лечение

- В связи с высоким риском злокачественных герминогенных опухолей показана двусторонняя сальпингоофорэктомия.
- При наличии злокачественной герминогенной опухоли проводят соответствующее лечение.

Прогноз

- Определяется герминогенным компонентом.

Саркомы яичников

- Фибросаркома яичников описана в разделе «Опухоли стромы полового тяжа».
- Другие саркомы яичников описаны в гл. 22.

Первичные лимфомы яичников

- Встречаются крайне редко.
- Поражение яичников является в основном проявлением системного заболевания.
- Исследования последних лет показали, что более чем в 50 % случаев в норме в яичниках имеется лимфоидная ткань, которая может служить источником для развития первичных лимфом яичников.
- Предложены следующие диагностические критерии первичной лимфомы яичников:
 - на момент постановки диагноза поражены только яичники или имеется поражение регионарных лимфатических узлов, а опухоль распространяется на соседние с яичником структуры;
 - в крови и костном мозге отсутствуют опухолевые клетки.

- Если в течение нескольких месяцев появляются другие очаги, диагноз первичной лимфомы яичников подвергается сомнению.
- Первичная лимфома яичников может метастазировать в контралатеральный яичник и по брюшине.
- Чаще всего выявляют крупноклеточную неходжкинскую лимфому и лимфому Беркитта (в эндемичных странах).
- Первичные лимфомы яичников лечат так же, как другие лимфомы. Лечение проводят гематологи.
- Прогноз определяется гистологическим вариантом опухоли.

Метастатические опухоли яичников

- Составляют 5–12 % злокачественных опухолей яичников.
- Чаще всего в яичники метастазируют злокачественные опухоли половых органов, рак молочной железы и злокачественные опухоли ЖКТ.
- Поражение яичников происходит контактным, гематогенным и лимфогенным путем. Возможно врастание опухоли в яичник.
- Клинически метастатические опухоли яичников могут протекать бессимптомно. Возможны боль в животе, нарушения менструального цикла, функций смежных органов.
- В большинстве случаев определяются солидные округлые или овальные образования с крупнобугристой поверхностью, иногда многоузловые.
- Опухоли могут достигать больших размеров, однако обычно не инфильтрируют соседние органы, поэтому при пальпации легко смещаются.

Метастазы опухолей половых органов

- Чаще всего (13 % случаев) яичники поражаются при опухолях маточных труб. Опухоль непосредственно распространяется с маточной трубы на яичник, что затрудняет дифференциальную диагностику.
- В 5 % случаев в яичники метастазирует рак тела матки.
- Поражение яичников при раке тела матки зависит от гистологического типа опухоли, стадии, глубины инвазии и наличия метастазов в лимфатических узлах.
- Метастатическое поражение яичников при раке тела матки следует отличать от первично-множественного рака тела матки и яичников.

- Менее чем в 1 % случаев яичники поражаются при раке шейки матки. Как правило, при этом диагностируют аденокарциному шейки матки.

Метастазы рака молочной железы

- Рак молочной железы метастазирует в яичники в 25 % случаев.
- В 80 % случаев поражение двустороннее.
- Метастазы выявляют у 20–30 % больных, которым в составе комплексного лечения выполняют овариэктомию.
- При раке молочной железы ранних стадий поражение яичников наблюдается редко.

Метастазы Крукенберга

- Составляют 30–40 % метастатических опухолей яичников.
- Образованы перстневидными клетками, содержащими большое количество слизи.
- Метастазы Крукенберга наблюдаются в основном при раке желудка, реже при раке толстой кишки, молочной железы или желчных протоков.
- Крайне редко метастазы Крукенберга возникают при раке шейке матки и мочевого пузыря.
- Как правило, поражение яичников двустороннее.
- Большинство больных погибают в течение года.
- Изредка первичную опухоль обнаружить не удастся.

Метастазы злокачественных опухолей ЖКТ

- Некрукенберговские метастазы (без внутриклеточного слизеобразования) наблюдаются при опухолях толстой, реже тонкой кишки.
- Чаще всего поражение яичников наблюдается при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах.
- 5-летняя выживаемость при синхронных метастазах составляет 16 %, при метахронных — 0 %.
- Подавляющее большинство больных (65–86 %) умирает в течение 2 лет.

Метастазы карциноидов

- Составляют менее 2 % метастатических опухолей яичников.
- У 40 % больных на момент выявления метастазов в яичниках наблюдается карциноидный синдром.

- Пациенткам в пре- и постменопаузе при вмешательствах по поводу карциноидов рекомендуется двусторонняя овариэктомия.

Поражение яичников при гемобластозах

- Обычно поражаются оба яичника.
- Чаще всего яичники поражаются при лимфоме Беркитта.
- При лимфогранулематозе, как правило, поздних стадий поражение яичников обнаруживают у 5 % больных.
- В редких случаях яичники являются единственными органами брюшной полости, вовлеченными в опухолевый процесс.
- При лимфомах выполняют биопсию увеличенных лимфатических узлов. Проводить ревизию брюшной полости, как при раке яичников, необязательно.
- При лимфогранулематозе проводят тщательную ревизию брюшной полости.
- Лечат основное заболевание. При значительном увеличении яичников их удаляют. Операция повышает эффективность химио- и лучевой терапии, а также улучшает общее состояние больной.

Глава 21

Рак маточной трубы

Эпидемиология

- Составляет 0,11–1,18 % злокачественных новообразований женских гениталий.
- Большинство больных в возрасте 50–52 лет.

Этиология и патогенез

- У 37–60 % больных в анамнезе имеются указания на неспецифические воспалительные заболевания маточных труб.
- От 30 до 70 % больных раком маточной трубы — нерожавшие женщины.

Морфология

- Основные гистологические типы рака маточной трубы:
 - папиллярный серозный (50–80 %), опухоли в основном низкодифференцированные;
 - эндометриоидный (25 %);
 - переходноклеточный (20 %);
 - светлоклеточный (2–10 %);
 - муцинозный (редко);
 - плоскоклеточный (редко);
 - недифференцированный (редко).
- Обычно превалирует какой-либо один тип опухоли, однако в опухоли обычно встречаются участки разного строения.
- Описаны единичные наблюдения плоскоклеточного рака маточной трубы.

Клиническая картина

- Характерно одностороннее поражение.
- Характерна триада симптомов (одновременное сочетание этих симптомов наблюдается в 10–15 % наблюдений):
 - обильные водянистые выделения из половых путей;
 - боль внизу живота;
 - объемное образование малого таза.
- Обильные водянистые выделения наблюдаются у 50–90 % больных первичным раком маточной трубы.
- Боль внизу живота на стороне поражения наблюдается у 50 % больных, связана с инфильтрацией маточной трубы опухолью, нарушением ее проходимости и перерастяжением стенок, а также опорожнением содержимого маточной трубы в брюшную полость.
- Содержимое маточной трубы может опорожняться через матку и влагалище (hydrops tubae profluens).
- Объемное образование малого таза определяется у 60 % больных.
- Кровянистые выделения в постменопаузе и ациклические кровянистые выделения в репродуктивном периоде наблюдаются у 50–60 % больных.
- Увеличение живота в объеме за счет асцита. В 8–10 % случаев является первым симптомом заболевания.
- У 0,5–3 % больных заболевание протекает бессимптомно.
- В отличие от больных раком яичников, у которых в 60–85 % случаев на момент обращения к врачу диагностируют III–IV стадию заболевания, более чем у 50 % больных раком маточной трубы диагностируют I–II стадию.
- В целом частота диагностики отдельных стадий рака маточной трубы составляет:
 - I стадия — 20–25 %;
 - II стадия — 20–25 %;
 - III стадия — 40–50 %;
 - IV стадия — 5–10 %.

Метастазирование

- Пути метастазирования:
 - имплантационный;
 - лимфогенный;
 - гематогенный.

- Основной путь диссеминации — имплантационный.
- Часто наблюдается лимфогенное метастазирование. Частота поражения парааортальных и паракавальных лимфатических узлов достигает 30 %, реже встречаются метастазы в подвздошных лимфатических узлах (5 % случаев).
- Регионарными лимфатическим узлами являются наружные, боковые крестцовые, внутренние и общие подвздошные, парааортальные, паракавальные и паховые.

Классификация (UICC, 6-е издание, 2002)

T — первичная опухоль

- Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 — первичная опухоль не определяется.
- Tis — рак in situ (преинвазивный рак).
- T1 — опухоль ограничена маточной трубой:
 - T1a — поражена одна маточная труба, серозная оболочка интактна;
 - T1b — поражены обе маточные трубы, серозная оболочка интактна;
 - T1c — прорастание серозной оболочки маточной трубы, опухолевые клетки в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.
- T2 — распространение опухоли в пределах малого таза:
 - T2a — поражение матки и/или яичников;
 - T2b — поражение других структур малого таза;
 - T2c — опухолевые клетки в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.
- T3 — метастазы по брюшине за пределами малого таза:
 - T3a — микроскопические метастазы по брюшине;
 - T3b — метастазы по брюшине не более 2 см;
 - T3c — метастазы по брюшине более 2 см.

N — регионарные лимфатические узлы

- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 — метастазов в регионарных лимфатических узлах нет.
- N1 — метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M — отдаленные метастазы

- Mx — недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов.

- M0 — отдаленных метастазов нет.
- M1 — отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия IC	T1c	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2b	N0	M0
Стадия IIC	T2c	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC	T3c	N0	M0
Стадия IV	Любая T	N1	M0
	Любая T	Любая N	M1

Диагностика

- Правильный диагноз при первичном раке маточной трубы до операции ставят крайне редко (в 1–13 % случаев).
- Показаны:
 - гинекологическое исследование;
 - УЗИ малого таза и забрюшинного пространства;
 - рентгенография грудной клетки.
- Для рака маточной трубы характерно обнаружение при цитологическом исследовании аспирата из полости матки опухолевых клеток и отсутствие опухоли при гистологическом исследовании соскоба из полости матки.
- При необходимости для уточнения локализации и распространения опухоли проводят лапароскопию.

Лечение

- Такое же, как и при раке яичников.
- Результаты лечения определяются стадией заболевания, морфологическими особенностями опухоли, величиной остаточной опухоли, наличием опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости.
- 5-летняя выживаемость при раке маточной трубы I стадии составляет 65 %, II стадии — 50 %, III стадии — 20 %, IV стадии — 10 %.

Глава 22

Саркомы матки, яичников и маточных труб

Эпидемиология

- Саркомы матки составляют 2–6 % злокачественных новообразований матки и менее 1 % злокачественных опухолей женских половых органов.
- Саркомы тела матки составляют 90 % сарком женских гениталий, остальные 10 % приходятся на саркомы яичников, шейки матки, маточных труб, влагалища и вульвы.
- В США распространенность сарком матки составляет 17,1 случаев на 1 млн женщин.
- В течение последних 30 лет заболеваемость саркомами матки не менялась.
- Саркомы яичников составляют 1 % злокачественных опухолей яичников.
- Саркомы шейки матки составляют менее чем 1 % злокачественных опухолей шейки матки.
- Чаще всего наблюдаются карциносаркома, лейомиосаркома, эндометриальная стромальная саркома и рабдомиосаркома женских гениталий.
- Лейомиосаркома и карциносаркома женских половых органов встречаются одинаково часто. Вместе они составляют 80 % случаев сарком матки, на долю эндометриальной стромальной саркомы приходится 15 %, на долю рабдомиосаркомы — менее 5 % случаев.

Саркомы тела матки

Факторы риска

- Поздняя менопауза (после 55 лет).

- В экспериментах на мышах показано стимулирующее влияние экзогенных эстрогенов на рост сарком матки, выраженность которого определялась длительностью их приема.
- Ионизирующие излучения:
 - лучевая терапия, применяемая при разных заболеваниях органов малого таза: дисфункциональных маточных кровотечениях (применялась ранее), раке тела матки, шейки матки, мочевого пузыря, молочной железы, злокачественных лимфомах;
 - риск развития сарком матки после лучевой терапии составляет 0,03–0,8 %;
 - интервал между лучевой терапией и возникновением опухоли составляет от 1,5 до 30 лет, в среднем 17 лет;
 - радиоиндуцированные саркомы:
 - ◆ встречаются в 5–30 % наблюдений;
 - ◆ обычно представлены злокачественными смешанными опухолями;
 - ◆ крайне агрессивное течение и неблагоприятный прогноз.
- Быстрорастущая миома матки:
 - быстрым ростом считается увеличение размеров матки, соответствующее таковому за 6 нед. беременности, за год;
 - из 1000 больных, оперированных по поводу быстрорастущей миомы матки, саркомы выявляют у 6–7.

Морфология

Морфологическая классификация (ВОЗ, 2002)

Мезенхимальные опухоли

- Эндометриальные стромальные опухоли:
 - эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности;
 - эндометриальный стромальный узелок;
 - недифференцированная эндометриальная саркома.
- Гладкомышечные опухоли:
 - лейомиосаркома:
 - ◆ эпителиоидный вариант;
 - ◆ миксоидный вариант;
 - гладкомышечные опухоли с неясным злокачественным потенциалом;
 - лейомиома:
 - ◆ гистологические варианты:
 - митотически активная;
 - клеточная;

- клеточная с кровоизлияниями;
- эпителиоидная;
- миксоидная;
- атипическая (ранее называлась причудливой, симпластической или плеоморфной);
- липолейомиома;
- ◆ варианты роста:
 - диффузный лейомиоматоз;
 - расслаивающая лейомиома;
 - интравенозный лейомиоматоз;
 - метастазирующая лейомиома.
- Другие мезенхимальные опухоли:
 - смешанные эндометриальные стромальные и гладкомышечные опухоли;
 - периваскулярная эпителиоидноклеточная опухоль;
 - аденоматоидная опухоль;
 - другие злокачественные мезенхимальные опухоли;
 - другие доброкачественные мезенхимальные опухоли.

Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли

- Карциносаркома (злокачественная мюллеровская смешанная опухоль, метапластический рак).
- Аденосаркома.
- Карцинофиброма.
- Аденофиброма.
- Аденомиома:
 - атипичный полиповидный вариант.

Другие классификации

- В клинической практике широко применяется также деление опухолей на гомологические и гетерологические (F. Zenker, 1864):
 - гомологические опухоли состоят из клеточных элементов, присущих матке в норме: гладкомышечная ткань и строма эндометрия;
 - гетерологические элементы включают поперечнополосатые мышцы, костную, хрящевую, жировую ткани.
- В 1959 г. W. Обег предложил делить саркомы матки на чистые и смешанные:
 - чистые опухоли состоят из клеток одного типа;
 - смешанные состоят из клеток двух типов и более.

• Классификация сарком матки по R. Kempson и W. Bari (1970):

Тип	Гомологические	Гетерологические
Чистые	Лейомиосаркома Стромальная саркома Эндолимфатический стромальный миоз Ангиосаркома	Раβδοмиосаркома Остеосаркома Липосаркома Хондросаркома
Смешанные	Злокачественная смешанная мезодермальная опухоль (карциносаркома) с гомологическим компонентом	Злокачественная смешанная мезодермальная опухоль (карциносаркома) с гетерологическим компонентом

Методы исследования

- В дифференциальной диагностике сарком женских половых органов применяются следующие методы:
 - электронная микроскопия;
 - иммуногистохимическое исследование
 - цитогенетическое исследование.
 - проточная цитофлюорометрия (диплоидность и низкий индекс пролиферации характерны для эндометриальной стромальной саркомы низкой степени злокачественности).
- Иммуногистохимические характеристики:
 - гладкомышечные опухоли экспрессируют актин;
 - эндометриальные стромальные опухоли экспрессируют виментин;
 - раβδοмиосаркома экспрессирует десмин;
 - карциносаркомы экспрессируют цитокератины и виментин.

Лейомиосаркома**Морфология**

- Развивается из гладкомышечной ткани.
- Предполагаемый гистогенез гладкомышечных опухолей матки:
 - зарождается в узле лейомиомы;
 - развивается из фибробластов, находящихся в миометрии;
 - развивается из гладкомышечных клеток сосудов.
- Злокачественными считаются опухоли с 10 митозами и более в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа.
- Опухоль представлена нечетко отграниченными узлами мягкоэластической консистенции или диффузными разрастаниями серовато-розовой или желтоватой ткани в миометрии.
- В опухоли нередко определяются некрозы, кровоизлияния, миксоматоз.

- Опухоль состоит из вытянутых клеток со светлой слабозозинофильной цитоплазмой и вытянутым, часто сигарообразным ядром.

Клиническая картина

- Большинство больных в возрасте 45–55 лет.
- Характерно быстрое увеличение матки.
- Кровянистые выделения из половых путей обусловлены:
 - нарушением функции яичников (90 % больных);
 - кровотечение из распадающейся опухоли (крайне редко);
 - рождающимся субмукозным узлом.
- Боль внизу живота обусловлена:
 - быстрым ростом матки при субсерозно-интерстициальном расположении узлов;
 - рождающимся субмукозным узлом (реже).
- Преобладание тех или иных симптомов связано с локализацией опухолевых узлов:
 - субсерозные по задней стенке матки — запор;
 - субсерозные по передней стенке матки — затрудненное или учащенное мочеиспускание;
 - субмукозные (около 10 %) — кровотечение.
 - интрамуральные (около 2/3 наблюдений) — нередко выходят за пределы малого таза и достигают больших размеров, при этом больные отмечают увеличение живота или самостоятельно пальпируют объемное образование;
 - узлы, расположенные в широкой связке матки, клинически имитируют опухоль яичников.
- На поздних стадиях отмечаются слабость, сонливость, снижение массы тела и лихорадка.
- Иногда болезнь протекает бессимптомно.

Метастазирование

- Характерно гематогенное метастазирование, реже наблюдаются лимфогенные метастазы. Возможна диссеминация по брюшине.
- Легкие поражаются у большинства больных с прогрессированием лейомиосаркомы.
- У 50 % больных наблюдается поражение других органов: печени, почек, селезенки, желудка, костей, головного мозга, тазовых и поясничных лимфатических узлов, лимфатических узлов брыжейки толстой или тонкой кишки.

- Характерно относительно медленное прогрессирование — от 1 года до 5 лет.
- В ряде случаев метастазы лейомиосаркомы диагностируют до выявления первичной опухоли.
- Критическим периодом в прогрессировании лейомиосаркомы является перименопауза. На этот период приходится 42,9 % локорегионарных рецидивов и 69,7 % отдаленных метастазов.

Редкие гладкомышечные опухоли

- Интравенозный лейомиоматоз:
 - тяжи из гладкомышечных клеток без признаков атипии, исходящие из матки и распространяющиеся по венам широких связок матки, маточным и подвздошным венам;
 - летальный исход связан с распространением опухоли по нижней полой вене в правые отделы сердца.
- Метастазирующая лейомиома:
 - метастазы возникают обычно в легких и лимфатических узлах;
 - первичная опухоль и метастазы имеют строение обычной лейомиомы.
- Эпителиоидная лейомиома:
 - состоит из округлых атипичных клеток, образующих скопления в виде тяжей;
 - число митозов не превышает 5 в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа.
- Миксоидная лейомиосаркома:
 - макроскопически студневидная опухоль с четкими границами;
 - при микроскопическом исследовании опухоль имеет миксоматозную строму, врастает в окружающие ткани и сосуды;
 - число митозов обычно не более 2 в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа;
 - быстро прогрессирует и имеет неблагоприятный прогноз;
 - нечувствительна к химио- и лучевой терапии;
 - основной метод лечения — хирургический.
- Перитонеальный лейомиоматоз (по классификации ВОЗ относится к опухолям брюшины):
 - характеризуется множественными мелкими диссеминациями по париетальной и висцеральной брюшине, имеющими строение лейомиомы;

- встречается чаще всего в репродуктивном периоде, обычно связан с беременностью или длительным применением гормональных контрацептивов.

Карциносаркома

Морфология

- Двухкомпонентная эпителиально-мезенхимальная опухоль.
- Макроскопически представлена одиночными или множественными, обычно крупными, мягкими полиповидными образованиями на широком основании, с бугристой поверхностью, серовато-белого, желтоватого и красноватого цвета.
- Характерны некроз и кровоизлияния.
- Эпителиальный компонент может быть представлен:
 - аденокарциномой (эндометриоидной или ее вариантами);
 - светлоклеточным раком;
 - плоскоклеточным раком.
- Гомологический саркоматозный компонент может быть представлен:
 - лейомиосаркомой;
 - фибросаркомой;
 - эндометриальной стромальной саркомой;
 - сочетанием этих опухолей.
- Гетерологический саркоматозный компонент может быть представлен (около 50 %):
 - рабдомиосаркомой (1/3 больных);
 - остеосаркомой;
 - хондросаркомой;
 - липосаркомой;
 - сочетанием этих опухолей.

Клиническая картина

- Большинство больных в возрасте 55–65 лет.
- В 97 % случаев локализуется в матке, в остальных случаях — в яичниках, маточных трубах, шейке матки.
- Возникает в постменопаузе. Медиана возраста больных составляет 62 года.
- У больных часто встречаются ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертония.
- Частота радиоиндуцированных опухолей 7–37 %.
- Проявляется кровотечением из половых путей, которое обусловлено распадом опухоли.

- У 50 % больных при гинекологическом осмотре в цервикальном канале определяется опухоль.
- При кюретаже в соскоб, как правило, попадает один из компонентов опухоли, чаще эпителиальный.

Метастазирование

- Метастазирование бурное в сроки от 1 до 13 мес.
- Характер метастазирования напоминает таковой при раке яичников.
- Как правило, метастазирует только эпителиальный компонент опухоли.
- Излюбленная локализация метастазов — брюшная полость (канцероматоз брюшины и асцит) и забрюшинные лимфатические узлы.
- Из отдаленных метастазов следует отметить поражение легких, печени, влагалища, кишечника, костей и мягких тканей передней брюшной стенки.
- При прорастании серозной оболочки матки часто наблюдается распространение на мочевой пузырь и прямую кишку.

Эндометриальные стромальные опухоли:

Опухоль	Злокачественность	Клеточная атипия, инвазия окружающих тканей	Число митозов в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа
Эндометриальный стромальный узелок	Отсутствует	Слабо или умеренно выраженная атипия, инвазии нет	Менее 10 (обычно 1–3)
Эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности	Низкая	Слабо или умеренно выраженная атипия, инвазия есть	Менее 10 (обычно 1–3)
Недифференцированная эндометриальная саркома	Высокая	Умеренно выраженная или значительная атипия, инвазия есть	10 и более

Эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности

Морфология

- Опухоль состоит почти исключительно из клеток, напоминающих строму эндометрия в фазе пролиферации.

- Возникает из полипотентных стромальных клеток — мезенхимальные клетки с иммунофенотипическими признаками миофибробластов.
- Опухоль представлена одиночными, реже множественными полиповидными образованиями, как правило, с гладкой поверхностью, иногда выполняющими всю полость матки; не имеет четких границ и инфильтрирует миометрий на различную глубину.
- Состоит из мономорфных, округлых или слегка вытянутых клеток с округлым ядром и небольшим количеством цитоплазмы.
- Сосуды в опухоли напоминают сосуды нормального эндометрия.

Клиническая картина

- 70 % больных в возрасте 45—50 лет, 30 % — в постменопаузе.
- Медленно растущая опухоль, возможны рецидивы.
- Более чем у 50 % больных диагностируют ранние стадии заболевания.
- Локализация:
 - чаще в полости матки в виде узла или полипа;
 - реже интрамурально или субсерозно.
- Клинические проявления аналогичны таковым при лейомиосаркоме.

Недифференцированная эндометриальная саркома

- Ранее называлась эндометриальной стромальной саркомой высокой степени злокачественности.
- Опухоль представлена веретенообразными или полигональными клетками, имеющими незначительное сходство с нормальными клетками стромы эндометрия, с некрозами и кровоизлияниями.
- Характеризуется выраженным полиморфизмом клеток и ядер.
- Митотическая активность высокая (20 митозов и более в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа).
- Сосудистая сеть обычно отсутствует.
- Крайне агрессивная опухоль, по течению сходна с карциносаркомой и низкодифференцированной лейомиосаркомой.
- У большинства больных к моменту установления диагноза уже имеются отдаленные метастазы.

Метастазирование

- Поражение яичников определяется у 21,6 % больных с прогрессированием эндометриальных стромальных опухолей, большого сальника — у 17,6 %, тазовых лимфатических узлов — у 31,4 %,

поясничных лимфатических узлов — у 13,7 %, легких — у 19,6 %, печени — у 7,8 %, костей — у 5,9 %, влагалища — у 2,0 %, молочной железы — у 2,0 %.

- Сроки прогрессирования:
 - при эндометриальной стромальной саркоме низкой степени злокачественности — от 6 мес. до 5 лет;
 - при недифференцированной эндометриальной саркоме — 6–26 мес.
- В течение этого срока проявляется 75 % метастазов.
- Частота рецидивов не превышает 4,5 %.
- Рецидивы и метастазы развиваются у каждой пятой больной с эндометриальной стромальной саркомой низкой степени злокачественности и у каждой второй больной с недифференцированной эндометриальной саркомой.
- Критическим периодом в прогрессировании эндометриальных стромальных опухолей является перименопауза. На этот период приходится 42,9 % локорегионарных рецидивов и 69,7 % отдаленных метастазов.

Рабдомиосаркома

- Принадлежит к группе чистых гетерологических опухолей.
- Развивается из поперечнополосатой мышечной ткани.
- Характерны отечные одиночные или множественные полиповидные образования бледно-розового или серовато-красного цвета.
- Опухоль образована округлыми веретеновидными, розеткообразными или паукообразными клетками с эозинофильной цитоплазмой. Отдельные клетки имеют поперечную исчерченность.
- Выделяют пять морфологических вариантов:
 - эмбриональный — чаще у детей в мягких тканях, в 20 % наблюдений поражает мочевые пути и половые органы;
 - ботриоидный:
 - ◆ поражение влагалища — у детей;
 - ◆ поражение шейки матки — в репродуктивном возрасте;
 - ◆ поражение тела матки — в постменопаузе;
 - альвеолярный;
 - плеоморфный;
 - веретеновидный.
- Встречается в любом возрасте. Большинство больных рабдомиосаркомой шейки матки 20–30 лет, тела матки — 35–45 лет.
- Основное клиническое проявление — кровянистые выделения из половых путей.

Классификация

- Классификация злокачественных неэпителиальных опухолей матки до настоящего времени не разработана. Исключение составляет карциносаркома матки, стадии которой определяют так же, как стадии рака тела матки (см. гл. 18).

Диагностика

- До операции поставить диагноз удастся 60 % больных эндометриальными стромальными опухолями и 80 % больных карциносаркомой матки.
- Каждая четвертая больная эндометриальной стромальной саркомой и почти каждая третья больная лейомиосаркомой матки оперируются по поводу миомы матки.
- Саркомы шейки матки обычно диагностируют при биопсии опухоли.

Методы исследования

- Гинекологическое:
 - позволяет ориентировочно оценить размеры опухоли.
- УЗИ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
 - позволяет визуализировать объемные образования и ориентировочно судить об их природе;
 - позволяет оценить распространенность поражения.
- Цитологическое:
 - при опухолях шейки матки;
 - при узловых образованиях тела матки.
- Аспирационная биопсия:
 - информативность метода при саркомах матки невысока.
- Раздельное диагностическое выскабливание матки:
 - наиболее информативно у больных карциносаркомой (79,4 %) и эндометриальной стромальной саркомой матки (56,8 %);
 - позволяет морфологически подтвердить диагноз;
 - позволяет уточнить гистологический тип опухоли и степень ее злокачественности;
 - в 11,4 % случаев для установления правильного диагноза выскабливание проводят неоднократно;
 - самая низкая частота верификации диагноза (13,5 %) отмечается при лейомиосаркоме матки, что связано с расположением опухоли в миометрии.

- Гистероскопия:
 - осмотр полости матки;
 - оценка состояния эндометрия;
 - уточнение локализации опухоли;
 - прицельная биопсия.
- Рентгенография грудной клетки:
 - обязательное исследование;
 - выявление метастазов лейомиосаркомы матки в легких не является противопоказанием к хирургическому лечению;
 - иногда метастазы лейомиосаркомы в легких обнаруживают до выявления первичной опухоли.
- Сцинтиграфия костей скелета:
 - при выявлении очагов патологического накопления должно дополняться рентгенографией.

Прогностические факторы

- Выживаемость больных саркомами матки зависит от многих факторов, среди которых наиболее важными являются:
 - распространенность опухоли;
 - гистологический тип;
 - степень злокачественности.
- Наиболее значимые клинические и морфологические факторы, определяющие прогноз жизни больных саркомами матки, представлены в табл. 20.

Таблица 20

Прогноз у больных саркомами матки

Гистологический тип	Прогноз	
	Благоприятный	Неблагоприятный
Лейомиосаркома	Репродуктивный возраст	Пери- и постменопауза
	Размер опухоли < 10 см	Размер опухоли > 10 см
	Число митозов < 10 в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа	Число митозов > 10 в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа
	Отсутствие некрозов в опухоли	Наличие некрозов в опухоли
	Подслизистое расположение узла	
Карциносаркома	I стадия	III–IV стадия
	Радикальная операция	Нерадикальная операция
	Гомологический саркоматозный компонент	Гетерологический саркоматозный компонент

Гистологический тип	Прогноз	
	Благоприятный	Неблагоприятный
	Инвазия в миометрий < 1/2 его толщины	Инвазия в миометрий > 1/2 его толщины
	Начало лечения в течение месяца после возникновения симптомов	
	Высокодифференцированный эпителиальный компонент	
	Возраст < 50 лет	Возраст > 50 лет
Эндометриальная стромальная саркома	Низкая степень злокачественности	Высокая степень злокачественности (недифференцированная эндометриальная саркома)
	Размер опухоли < 10 см	Размер опухоли > 10 см
	Отсутствие некрозов в опухоли	Наличие некрозов в опухоли
	Локализация в пределах эндометрия	

Лечение

- Лечение должно быть радикальным и адекватным биологическим свойствам опухоли, индивидуальным особенностям роста и клинической ситуации.
- Редкость сарком женских половых органов не позволяет провести крупных рандомизированных исследований эффективности разных методов их лечения.

Хирургическое лечение

- Наиболее традиционный и эффективный метод лечения сарком матки.
- Стандартный объем операции — экстирпация матки с придатками:
 - выполняют на I этапе лечения практически всем больным саркомами матки независимо от стадии заболевания и гистологического варианта опухоли;
 - оперативное вмешательство позволяет:
 - ◆ уточнить стадию;
 - ◆ удалить основную массу опухоли;
 - ◆ уточнить гистологическую структуру.
- На сегодняшний день спорными остаются следующие вопросы:
 - целесообразность повторного вмешательства после надвлага-

- лицевой ампутации матки с целью удаления оставшейся культы шейки матки при лейомиосаркоме матки;
- возможность органосохраняющего хирургического лечения при саркомах женских половых органов;
- возможность сохранения яичников у молодых;
- оправданность расширения объема оперативного вмешательства за счет удаления большого сальника, тазовой и парааортальной лимфаденэктомии.
- Показания для релапаротомии при лейомиосаркоме матки:
 - наличие опухолевого узла в культе шейки матки;
 - нерадикальность предыдущей операции — наличие опухоли в краях резекции.
- Органосохраняющие вмешательства (консервативная миомэктомия, сохранение яичников) возможны:
 - при лейомиосаркоме матки у больных репродуктивного возраста;
 - при рабдомиосаркоме шейки матки.
- Органосохраняющие вмешательства при карциносаркоме и эндометриальных стромальных опухолях не выполняются.
- При выявлении лейомиосаркомы до или во время операции при наличии неблагоприятных прогностических факторов целесообразно дополнять экстирпацию матки двусторонней лимфаденэктомией.
- С учетом высокой частоты метастазирования в регионарные лимфатические узлы и большой сальник и отсутствия эффективных методов, представляющих собой альтернативу хирургическому лечению, операцией выбора при недифференцированной эндометриальной саркоме и карциносаркоме матки I–II стадии следует считать расширенную экстирпацию матки с придатками и удаление большого сальника.

Химиотерапия

- Эффективность невысока независимо от гистологического варианта опухоли — частота полных и частичных ремиссий 15–30 %.
- Как самостоятельный метод не применяют.
- Используют в составе комбинированного лечения:
 - при лейомиосаркоме матки при наличии неблагоприятных прогностических факторов;
 - при недифференцированной эндометриальной саркоме I–II стадии;

- при карциносаркоме I–II стадии.
- Чаще всего применяют:
 - режим VAC (винкристин, доксорубин, циклофосфамид);
 - антрациклины в монорежиме.
- Значительно реже используют:
 - режим CAP;
 - комбинацию ифосфамида с доксорубином.
- Число курсов адьювантной химиотерапии 4–6, интервал между курсами 4 нед.

Лучевая терапия

- Лучевое воздействие на опухоль не улучшает общую выживаемость больных, влияя только на безрецидивный период.

Лейомиосаркома

- Послеоперационное облучение малоэффективно в связи с низкой радиочувствительностью опухоли. Оно не излечивает рецидивы и не улучшает отдаленные результаты лечения.
- У 75 % больных после комбинированного лечения с применением адьювантной лучевой терапии возникают отдаленные метастазы.

Карциносаркома

- Применяется как самостоятельный метод лечения, а также в составе комбинированного или комплексного лечения.
- На определенную радиочувствительность опухоли указывают отдаленные результаты лечения больных:
 - медиана выживаемости после хирургического лечения $19,2 \pm 3,1$ мес.;
 - после комплексного лечения $31,7 \pm 8,8$ мес.;
 - при распространенном процессе удается добиться продолжительной ремиссии (13–27 мес.).
- Может быть альтернативой хирургическому лечению при невозможности выполнения операции в связи с распространенностью опухоли или наличием тяжелой соматической патологии.
- В связи с агрессивностью опухоли допустимо сочетание предоперационной лучевой или неoadьювантной химиотерапии с расширенной операцией и послеоперационным химиолучевым лечением.

Эндометриальные стромальные опухоли

- Показания к лучевой терапии при эндометриальной стромальной саркоме низкой степени злокачественности:

- наличие неблагоприятных прогностических факторов;
- при распространении опухоли на шейку матки.
- При недифференцированной эндометриальной саркоме дистанционную гамма-терапию в составе комплексного лечения проводят всем больным.

Лечение при прогрессировании

- Солитарные или единичные метастазы лейомиосаркомы любой локализации подлежат хирургическому удалению. Активная хирургическая тактика оправдана, поскольку позволяет продлить жизнь больных.
- При прогрессировании недифференцированной эндометриальной стромальной саркомы, карциносаркомы и лейомиосаркомы применяют:
 - химиотерапию с включением производных платины и антрациклинов;
 - в ряде случаев ее комбинируют с лучевой терапией;
 - иногда проводят иммунотерапию.
- Симптоматическое лечение включает:
 - нефростомию при сдавлении мочеточников;
 - обезболивание.

Саркомы шейки матки

- Саркомы шейки матки составляют менее 1 % злокачественных опухолей шейки матки.
- Чаще всего наблюдаются рабдомиосаркома и лейомиосаркома, реже — гетерологические карциносаркомы.
- Рабдомиосаркома шейки матки чаще всего наблюдается в возрасте 10–20 лет, карциносаркома шейки матки — в постменопаузе, лейомиосаркома — в репродуктивном возрасте.
- Основная локализация:
 - граница тела и шейки матки;
 - реже на влагалищной части шейки матки.
- Основное клиническое проявление — выделения из половых путей.
- Могут быть бессимптомными.
- При визуальном осмотре опухоль выглядит:
 - лейомиосаркома или рабдомиосаркома — как миоматозный узел;
 - карциносаркома или эндометриальная стромальная саркома — как разрастания в виде цветной капусты на эктоцервиксе.

• Лечение:

- лейомиосаркома — хирургическое;
- эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности — комбинированное;
- карциносаркома и недифференцированная эндоцервикальная саркома — комплексное.

Саркомы яичников

Клиническая картина

- В яичниках могут развиваться любые саркомы, встречающиеся в матке.
- Чаще всего встречаются фибросаркомы и гетерологические карциносаркомы.
- Примерно 80 % больных в постменопаузе.
- Клинически саркомы яичников протекают, как рак яичников.
- У 87 % больных заболевание проявляется увеличением живота в объеме и болевым синдромом.
- У 90 % больных опухоль определяется при пальпации.
- У большинства больных наблюдаются канцероматоз брюшины и отдаленные метастазы.

Лечение

- Мнения о прогностической ценности гистологического типа опухоли и наличия остаточной опухоли противоречивы. Ряд исследователей считают, что при большой остаточной опухоли выживаемость больных снижается.
- На I этапе выполняют циторедуктивную операцию и определяют морфологическую стадию опухоли, затем проводят послеоперационную химиотерапию.
- Комбинации с включением производных платины имеют некоторые преимущества перед комбинациями без них.

Саркомы маточной трубы

- Крайне редкие и чрезвычайно злокачественные опухоли.
- Средний возраст больных 58 лет.
- Чаще всего наблюдается лейомиосаркома.
- Иногда встречаются карциносаркомы:
 - эпителиальный и стромальный компоненты обычно недифференцированные;
 - стромальный компонент в 40 % случаев имеет хрящевую или рабдоидную дифференцировку;

- в метастазах могут присутствовать один и оба компонента.

- Диагностируют обычно на поздних стадиях заболевания.
- На I этапе выполняют операцию, затем проводят полихимиотерапию с включением производных платины.

Прогноз

- Прогрессирование лейомиосаркомы и эндометриальных стромальных опухолей не зависит от их локализации.
- 5-летняя выживаемость больных саркомами матки составляет 30–60 % независимо от методов лечения.
- Карциносаркома тела матки и яичников характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом: более 5 лет живут 27 % больных карциносаркомой матки.
- Больные саркомами маточных труб и яичников умирают в течение 2 лет после постановки диагноза.
- Если прогрессирование возникает, то в 60 % случаев оно проявляется через 8 мес. после лечения, в 80 % — через 18 мес.
- Ведущей причиной смерти больных является множественное поражение метастазами легких и других внутренних органов.

Глава 23

Трофобластические опухоли

- Термин «трофобластическая болезнь» включает несколько связанных между собой форм патологии трофобласта:
 - простой пузырный занос;
 - инвазивный пузырный занос;
 - хориокарцинома;
 - опухоль плацентарного ложа;
 - эпителиоидная трофобластическая опухоль.
- Термин «трофобластические опухоли» объединяет два разных патологических процесса:
 - персистенция в организме матери трофобластических клеток после завершения беременности (чаще всего встречается после частичного или полного пузырного заноса);
 - малигнизация трофобласта (инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная опухоль).
- Особенности трофобластических опухолей:
 - возникают как во время беременности, так и после нее;
 - чаще всего малигнизация происходит после полного пузырного заноса;
 - высокая злокачественность;
 - быстрое отдаленное метастазирование;
 - высокая частота излечения с помощью химиотерапии даже при отдаленных метастазах;
 - сохранение репродуктивной функции после лечения у большинства молодых женщин.

Эпидемиология

- Трофобластические опухоли составляют 1 % онкогинекологических опухолей.
- Поражают женщин преимущественно репродуктивного возраста.
- Распространенность трофобластической болезни в Европе составляет 0,6–1,1 случаев на 1000 беременностей, в Германии — 12,9:1000, в США — 1:1200, в Азии и Латинской Америке — 1:200, в Японии — 2:1000.
- В странах Азии заболеваемость в 3–10 раз выше, чем в Северной Америке и Европе.
- Частота разных форм трофобластической болезни (по данным межрегионального центра в Шеффилде, Великобритания):
 - полный пузырный занос — 72,2 %;
 - частичный пузырный занос — 5 %;
 - хориокарцинома — 17,5 %;
 - другие формы — 5,3 %.

Этиология и патогенез

- Трофобластические опухоли возникают в результате малигнизации разных элементов трофобласта — цито- или синцитиотрофобласта, промежуточных клеток.
- Трофобластические опухоли обязательно связаны с беременностью.
- Трофобластические опухоли могут развиваться во время беременности, после родов, аборта, внематочной беременности, но чаще — после пузырного заноса.

Морфология

- Гистологическая форма трофобластической опухоли имеет важное прогностическое значение.
 - Пузырный занос: полный и частичный.
 - Инвазивный пузырный занос.
 - Хориокарцинома.
 - Трофобластическая опухоль плацентарного ложа.
 - Эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Пузырный занос

- Самая частая форма трофобластической болезни (1 случай на 1000 беременностей).
- Является результатом генетических нарушений беременности.

- Локализуется в матке, реже в маточной трубе.
- Чаще возникает у юных и пожилых беременных, имеющих низкое социально-экономическое положение.
- Не обладает инвазивным ростом, не метастазирует.
- Частота излечений 100 %.
- Выделяют полный и частичный пузырный занос.

Полный пузырный занос

- Чаще выявляется на 11–25-й неделе беременности.
- Чаще диплоидный (46,XX, обе X-хромосомы отцовские), в 3–13 % случаев — 46,XY хромосомы отцовские.
- Отсутствуют признаки эмбрионального развития.
- Злокачественная трансформация в 20 % случаев (при кариотипе 46,XY чаще развиваются метастатические опухоли).
- Клинически матка больше срока беременности.
- Макроскопически отечные хориальные ворсинки, пузырьки.

Частичный пузырный занос

- Выявляется на 9–34-й неделе беременности.
- Всегда триплоидный (чаще 69,XXY или 69,XXX, реже 69,XYU), с одной материнской хромосомой.
- Присутствуют фрагменты нормальной плаценты и плода.
- Возможна злокачественная трансформация (до 5 %).
- Клинически размеры матки меньше или соответствуют сроку беременности.
- Макроскопически фрагменты плода, плаценты и отечные хориальные ворсины.

Клиническая картина

- Обычно диагностируют до 18-й недели беременности.
- Кровотечение (более 90 %).
- Размер матки больше срока беременности (50 %).
- Двусторонние текалютеиновые кисты не менее 8 см (20–40 %).
- Осложнения:
 - неукротимая рвота беременных (20–30 %);
 - артериальная гипертензия, преэклампсия (10–30 %);
 - гипертиреоз: теплая кожа, тахикардия, тремор, увеличение щитовидной железы (2–7 %);
 - разрыв кист яичников, кровотечение, инфекционные осложнения;

- эмболия ветвей легочной артерии (2–3 %), сопровождается острыми дыхательными расстройствами (кашель, тахипноэ, цианоз), наблюдается при размере матки, соответствующем 20 нед. беременности и более; чаще развивается через 4 ч от эвакуации пузырного заноса;
- ДВС-синдром.

Диагностика

- Оценка клинических симптомов во время беременности.
- УЗИ малого таза.
- Определение уровня β -субъединицы ХГ в сыворотке крови (при нормальной беременности пик ХГ приходится на 9–10-ю неделю, уровень ХГ при этом не превышает 150 000 МЕ/л).

Тактика лечения

- Эвакуация пузырного заноса — вакуум-аспирация с последующим контрольным кюретажем.
- Гистологическое исследование материала.
- Пациенткам с резус-отрицательной кровью следует назначить антирезусный иммуноглобулин.
- Тщательное наблюдение в течение года:
 - еженедельное исследование уровня ХГ до получения 3 последовательных отрицательных результатов, затем ежемесячно до 6 мес., далее, в течение еще 6 мес., 1 раз в 2 мес.;
 - УЗИ малого таза через 2 нед. после эвакуации пузырного заноса, далее ежемесячно до нормализации уровня ХГ;
 - рентгенограмма грудной клетки после эвакуации пузырного заноса, далее через 4 и 8 нед. при динамическом снижении уровня ХГ;
 - обязательное ведение пациенткой менограммы не менее 3 лет после пузырного заноса.
- Особенности мониторинга уровня ХГ после удаления пузырного заноса:
 - в норме уровень ХГ нормализуется через 4–8 нед. после эвакуации пузырного заноса;
 - повышенный уровень ХГ через 8 нед. может свидетельствовать о развитии злокачественной трофобластической опухоли.
- При повышенном уровне ХГ через 8 нед. необходимо обследовать больную (гинекологическое исследование, УЗИ малого таза и рентгенография грудной клетки).

- При обнаружении объемных образований следует оценить риск резистентности опухоли по шкале FIGO и начать в соответствии с этим стандартную химиотерапию.
- Отсутствие визуализируемой опухоли и плато либо увеличение уровня ХГ в 3 исследованиях в течение 14 сут является показанием к монохимиотерапии.
- Наблюдение до 16 нед. после удаления пузырного заноса допустимо только при динамическом снижении уровня ХГ.
- Химиотерапия после удаления пузырного заноса при динамическом снижении уровня ХГ до нормального значения не проводится. Исключения составляют пациентки, у которых невозможен мониторинг после удаления пузырного заноса. Им проводят 3 курса химиотерапии в стандартном режиме — метотрексат с кальция фолинатом (лейковорин) — с последующим обследованием.
- В течение года после нормализации уровня ХГ рекомендуется контрацепция, предпочтительно оральными контрацептивами.

Прогноз

- Частота излечений после удаления пузырного заноса 80 %. В 20 % случаев возможно развитие злокачественной трофобластической опухоли.

Злокачественные трофобластические опухоли

- Варианты злокачественных трофобластических опухолей:
 - инвазивный пузырный занос;
 - хориокарцинома;
 - опухоль плацентарного ложа;
 - эпителиоидная трофобластическая опухоль.
- Возникновение злокачественной трофобластической опухоли:
 - 50 % случаев — после пузырного заноса (20 % случаев полного пузырного заноса и 5 % — частичного);
 - 25 % случаев — после нормальной беременности и родов;
 - 25 % случаев — после аборта и внематочной беременности;
 - с увеличением числа беременностей риск злокачественных трофобластических опухолей возрастает.
- Возраст больных чаще репродуктивный, реже опухоли развиваются в перименопаузе.

Инвазивный пузырный занос

Морфология

- Может встречаться одновременно с простым пузырным заносом.

- Морфологическое подтверждение возможно лишь при исследовании удаленной матки или метастатического очага (признаки инвазии ворсинок в миометрий и другие ткани).
- Инвазивный пузырьный занос характеризуется наличием отечных ворсин хориона, отсутствием эмбриональных сосудов и инвазией пролиферирующих элементов цито- и синцитиотрофобласта в миометрий.
- Опухоль обладает способностью к быстрой и глубокой инвазии в миометрий и может вызывать тяжелое внутрибрюшное кровотечение.

Клиническая картина

- Опухоль обычно локальная.
- Метастазы наблюдаются в 20–40 % случаев, преимущественно во влагалище, вульву, легкие.

Диагностика

- Основной клинический маркер — ХГ.
- Основной метод визуализации опухоли — УЗИ.

Лечение

- Высокая чувствительность к химиотерапии.

Прогноз

- Значительно чаще, чем при простом пузырьном заносе, трансформируется в хориокарциному.
- Возможна спонтанная регрессия опухоли.
- Частота излечений 100 %.

Хориокарцинома

Эпидемиология

- Частота 1 случай на 20 000 беременностей: 1 на 160 000 нормальных родов, 1 на 15 380 аборт, 1 на 5330 экстраэмбриональных беременностей, 1 на 40 пузырных заносов.

Морфология

- Имеет смешанную структуру: эпителий трофобласта, элементы цито-, синцитиотрофобласта и промежуточных клеток.
- Ворсинки отсутствуют.
- Характерна быстрая и глубокая инвазия в окружающие ткани и стенки сосудов.

- Быстрый рост опухоли сопровождается обширными центральными некрозами с сохранением по периферии жизнеспособных клеток.

Клиническая картина

- Первые клинические симптомы: кровотечение или отдаленные метастазы.
- Быстрый рост опухоли и глубокая инвазия в стенку матки сопровождаются кровотечением.
- Высокая частота метастазов в отдаленных органах:
 - легких (80 %);
 - влагалище (30 %);
 - органах малого таза (20 %);
 - печени и головном мозге (10 %);
 - селезенке, желудке, почках (5 %).

Лечение

- Высокая чувствительность к химиотерапии.

Прогноз

- Частота излечений 90 %.

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа

Морфология

- Редкая неворсинчатая опухоль, возникающая на плацентарной части трофобласта, преимущественно из клеток синцитиотрофобласта.
- Характерен инфильтрирующий рост с инвазией сосудистой стенки и замещением гладкомышечных элементов гиалином.
- Чаще представляет собой солидную опухоль, растущую в полости матки. Характерна инвазия миометрия, серозной оболочки матки и смежных органов.

Клиническая картина

- В 95 % наблюдений возникает после родов.
- Разрушение серозной оболочки матки проявляется массивным внутрибрюшным кровотечением.
- Характерно незначительное повышение уровня ХГ.
- Более информативно определение уровня плацентарного лактогена в сыворотке крови и иммуногистохимическое исследование

удаленных тканей для определения экспрессии плацентарного лактогена.

Лечение

- В отсутствие метастазов выполняют экстирпацию матки, затем проводят химиотерапию (комбинации для опухолей с высоким риском развития резистентности).
- При наличии метастазов проводят химиотерапию (комбинации для опухолей с высоким риском развития резистентности).

Прогноз

- Непредсказуемое клиническое течение: в 90 % случаев либо регрессирует, либо поддается лечению, в 10 % наблюдений метастазирует и слабочувствительна к стандартной химиотерапии.

Эпителиоидная трофобластическая опухоль

Эпидемиология

- Самая редкая трофобластическая опухоль. Впервые описана морфологами в 1995 г.
- Чаще развивается в репродуктивном возрасте, но может возникнуть и позже, спустя годы после последней беременности.

Морфология

- Развивается из клеток промежуточного трофобласта, характеризуется отсутствием ворсин, скоплением атипичных мононуклеарных трофобластических клеток и элементов синцитиотрофобласта, по внешнему виду сходных с эпителиальными клетками.
- «Острова» трофобластических клеток, окруженные обширными участками некроза и связанные между собой гиалинизированными структурами, — напоминают географическую карту.
- При иммуногистохимическом исследовании выявляют экспрессию α -ингибина, цитокератина, эпидермального фактора роста. Экспрессия ХГ и плацентарного лактогена отмечается только в центральной части опухоли.
- Опухоль характеризуется узловым ростом с инвазией миометрия. Некрозы и кровоизлияния редки.

Клиническая картина

- Опухоль чаще локализуется в дне или перешейке матки, при поражении цервикального канала имитирует клиническую картину рака цервикального канала.

- Первым проявлением болезни могут быть отдаленные метастазы. Признаки поражения матки при этом отсутствуют.
- Показано исследование уровня ХГ в сыворотке крови, гистологическое и иммуногистохимическое исследования удаленных тканей.

Лечение

- Хирургическое удаление первичной опухоли и метастазов.
- Химиотерапия (комбинации для опухолей с высоким риском развития резистентности).

Прогноз

- Клиническое течение предсказать трудно.

Классификация (ВОЗ и FIGO, 2002)

Стадия I	Опухоль ограничена маткой
Стадия II	Распространение на другие половые органы: придатки матки, широкие маточные связки, влагалище
Стадия III	Метастазы в легких
Стадия IV	Другие метастазы

Определение риска резистентности опухоли представлено в табл. 21.

Таблица 21

Определение риска резистентности опухоли

Возраст, годы	Баллы			
	0	1	2	4
	< 40	40 и более		
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	
Интервал между окончанием беременности и началом химиотерапии, мес.	< 4	4–6	7–12	> 12
Уровень ХГ, МЕ/л	< 1000	1000–10 000	10 000–100 000	> 100 000
Размер наибольшей опухоли, включая опухоль матки, см	< 3,0	3,0–4,9	5,0 и более	
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почки	ЖКТ	Печень, головной мозг

Окончание табл. 21

Возраст, годы	Баллы			
	0	1	2	4
	< 40	40 и более		
Количество метастазов	0	1–4	5–8	> 8
Предыдущая химиотерапия	–	–	Один препарат	Два препарата и более

При сумме 6 баллов и менее риск развития резистентности опухоли низкий, при сумме 7 баллов и более — высокий.

Диагностика

- Наличие у больной репродуктивного возраста нарушений менструального цикла, ациклических кровянистых выделений и беременности в анамнезе всегда требует исключения трофобластической болезни, для чего достаточно определить уровень ХГ в сыворотке крови. То же касается молодых больных с метастазами из невыявленного первичного очага.
- Анализ данных анамнеза:
 - беременность, завершившаяся родами, искусственным или самопроизвольным абортom, внематочная беременность;
 - опухоль может возникать во время беременности;
 - чаще всего опухоль развивается после пузырного заноса.
- Анализ жалоб:
 - нарушение менструального цикла (аменорея, олигоменорея), ациклические кровянистые выделения, маточное кровотечение;
 - боль внизу живота;
 - боль в грудной клетке;
 - кашель, кровохарканье;
 - головная боль;
 - проявления токсикоза беременных;
 - проявления тиреотоксикоза;
 - самостоятельное выявление метастазов во влагалище или объемных образований в малом тазу и брюшной полости.
- Гинекологическое исследование:
 - выявление опухолевых узлов во влагалище, шейке матки;
 - увеличение матки;
 - несоответствие размеров матки сроку беременности, дню после родов;
 - выявление опухолевых узлов в матке, малом тазу;
 - выявление текалютеиновых кист яичников, часто очень больших размеров.

- Общее состояние больной, как правило, не нарушено, за исключением пациенток со значительным распространением опухоли, поражением не только легких, но и головного мозга, печени и других органов.
- Гистологическое исследование:
 - обязательно тщательное морфологическое исследование всех тканей, удаленных у женщин репродуктивного возраста;
 - трофобластические опухоли — единственные опухоли человека, для диагностики которых не требуется обязательной морфологической верификации.
- Исследование уровня ХГ в сыворотке крови:
 - любое повышение уровня ХГ, не связанное с развивающейся беременностью, свидетельствует о трофобластической опухоли;
 - исключения составляют только герминогенные опухоли яичников, которые также могут секретировать ХГ;
 - чувствительность исследования уровня ХГ в диагностике трофобластической болезни близка к 100 %.
- Диагностика трофобластической болезни во время беременности:
 - один из диагностических критериев — отсутствие снижения уровня ХГ в сыворотке крови после 12-й недели беременности;
 - целесообразно оценить динамику роста α -фетопротеина, уровень которого в норме повышается с 11-й недели беременности;
 - если после 12-й недели беременности уровень ХГ повышается (в несколько раз превышает норму для данного срока беременности), а уровень α -фетопротеина снижается, можно думать о развитии трофобластической болезни.
- Исследование уровня плацентарного лактогена в сыворотке крови показано при подозрении на опухоль плацентарного ложа: низкий уровень ХГ при распространенном опухолевом процессе, низкая чувствительность опухоли к химиотерапии.
- Иммуногистохимическое исследование (определение экспрессии плацентарного лактогена опухолью) наиболее информативно при подозрении на опухоль плацентарного ложа.
- УЗИ малого таза и брюшной полости:
 - обязательный компонент стандартного обследования больных;
 - позволяет выявить первичную опухоль в матке (минимальный диаметр 0,4 см); у части больных с отдаленными метастазами первичная опухоль в матке не выявляется;

- позволяет выявить метастазы во влагалище, малом тазу, брюшной полости и забрюшинном пространстве;
- позволяет предварительно судить о характере опухоли: простой пузырьный занос, инвазивный пузырьный занос, хориокарцинома;
- УЗИ и определение уровня ХГ позволяют в ранние сроки после завершения беременности или эвакуации пузырьного заноса диагностировать злокачественную трофобластическую опухоль; это исключает необходимость повторных диагностических выскабливаний, снижая риск связанных с этим осложнений.
- Рентгенография грудной клетки:
 - обязательный компонент стандартного обследования больных;
 - выявление метастазов в легких (самая частая локализация метастазов — до 80 %), определение стадии и планирование лечения;
 - метастазы в легких могут определяться в виде как одиночных, так и множественных теней разных размеров, возможно тотальное поражение легочной ткани;
 - в ряде наблюдений метастазы в легких, особенно небольшие очаги, расположенные около диафрагмы, субплеврально, близко к средостению, при рентгенографии не обнаруживаются.
- КТ грудной клетки, брюшной полости, головы:
 - высокая информативность при диагностике метастазов в легких, паренхиматозных органах, средостении и забрюшинном пространстве;
 - при высоком уровне ХГ в отсутствие визуализируемых опухолей показана КТ грудной клетки;
 - КТ головы — обязательный компонент обследования больных с метастазами в легких и других органах; а также больных с резистентными трофобластическими опухолями.
- МРТ головы:
 - целесообразна для уточнения количества, локализации и размеров метастазов в головном мозге;
 - при планировании нейрохирургических вмешательств (МРТ с контрастированием);
 - при планировании оперативных вмешательств по поводу метастазов в легких.

Диагностические критерии (ВОЗ и FIGO, 2000)

- Плато или увеличение уровня ХГ в сыворотке крови после эвакуации пузырного заноса в 3 последовательных исследованиях в течение 2 нед. (1, 7 и 14-й дни).
- Повышение уровня ХГ через 6 мес. и более после эвакуации пузырного заноса.
- Гистологическая верификация диагноза: хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль.

План первичного обследования больных

- Определение уровня ХГ в сыворотке крови.
- Гинекологическое исследование.
- УЗИ малого таза.
- Рентгенография грудной клетки.
- При метастатическом поражении легких:
 - КТ головного мозга с контрастированием;
 - УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства.
- При метастатическом поражении головного мозга:
 - МРТ головы с контрастированием.
- При высоком уровне ХГ в отсутствие визуализируемой опухоли:
 - КТ грудной клетки.

Лечение

Планирование лечения

- Лечение больных следует проводить только в специализированной клинике, в которой могут быть проведены любые современные исследования, а главное, которая располагает опытом успешного лечения трофобластических опухолей.
- Прогноз при трофобластических опухолях определяется выбором химиотерапии 1-й линии, которая в настоящее время является стандартной и принята всеми трофобластическими центрами мира.
- Выбор химиотерапии 1-й линии определяется риском развития резистентности опухоли к химиотерапии (см. табл. 21).
- Пациенткам, получавшим ранее нестандартные режимы химиотерапии, после оценки риска следует начать стандартную химиотерапию.
- Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к химиотерапии.

Химиотерапия 1-й линии

- Низкий риск развития резистентности опухоли к химиотерапии — схема MtxL:
 - метотрексат — 50 мг в/м в 1, 3, 5, 7-й дни;
 - кальция фолинат (лейковорин) — 6 мг в/м в 2, 4, 6, 8-й дни через 30 ч после введения метотрексата;
 - повторение курсов с 15-го дня.
- Высокий риск развития резистентности опухоли к химиотерапии — схема ЕМА-СО:
 - этопозид — 100 мг/м² в/в капельно в 1-й и 2-й дни;
 - дактиномицин — 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни;
 - метотрексат — 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м² в 1-й день;
 - кальция фолинат (лейковорин) — 15 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем каждые 12 ч, всего 4 дозы;
 - циклофосфамид — 600 мг/м² в/в в 8-й день;
 - винкристин — 1 мг/м² в/в в 8-й день;
 - лечение в 1–2-й день проводят с обязательными гипергидратацией до 2 л, введением раствора гидрокарбоната натрия и противорвотной терапией;
 - повторение курсов с 15-го дня.

Наблюдение в процессе химиотерапии

- Еженедельный контроль уровня ХГ в сыворотке крови (0, 7, 14, 21-й дни и т. д.).
- Еженедельный общий анализ крови (0, 7, 14, 21-й дни и т. д.).
- Каждые 2 нед. биохимическое исследование крови (0, 14, 28-й дни и т. д.).
- Каждые 2 нед. общий анализ мочи (0, 14, 28-й дни и т. д.).
- Дополнительные исследования (УЗИ, рентгенография) при эффективном лечении проводят только по показаниям.
- Об эффективности лечения свидетельствует еженедельное снижение уровня ХГ.
- Лечение проводят до нормализации уровня ХГ либо до появления признаков резистентности опухоли. После нормализации уровня ХГ обязательно проводят 3 профилактических курса химиотерапии в том же режиме.

Наблюдение после лечения

- Главный критерий ремиссии — нормальный уровень ХГ в сыворотке крови.

- Динамическое наблюдение осуществляется в следующем режиме:
 - первые 3 мес. — каждые 2 нед.;
 - с 3-го по 6-й месяц — ежемесячно;
 - с 6-го по 12-й месяц — каждые 2 мес.;
 - при IV стадии наблюдение продолжают до 2 лет.

Резистентность трофобластических опухолей к химиотерапии

- Частота резистентности 11–24 %.
- Частота излечения больных с резистентными трофобластическими опухолями не превышает 50–80 %.
- Лечение больных с резистентными трофобластическими опухолями является сложной и до конца не решенной проблемой.
- Основные причины развития резистентности:
 - неадекватное планирование химиотерапии 1-й линии;
 - нарушение режима стандартной химиотерапии (снижение доз препаратов, увеличение интервалов между курсами, сокращение продолжительности химиотерапии);
 - необоснованная смена режимов химиотерапии;
 - отказ от профилактических курсов химиотерапии;
 - реже биологические особенности опухоли.
- Критерии развития резистентности трофобластических опухолей к химиотерапии:
 - повышение уровня ХГ во время или после химиотерапии (в течение первых 6 мес.), зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней;
 - плато или снижение уровня ХГ менее чем на 10 %, зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней.

Тактика при резистентности трофобластических опухолей к химиотерапии

- Обследование и лечение больных с резистентными трофобластическими опухолями должно проводиться только в специализированной клинике, поскольку прогноз определяется эффективностью химиотерапии 2-й линии.
- При выявлении резистентности опухоли необходимо срочное (в ближайшие 3 сут.) обследование:
 - гинекологическое исследование;
 - УЗИ малого таза и брюшной полости;

- в отсутствие отдаленных метастазов — рентгенография грудной клетки;
- при метастазах в легких — КТ грудной клетки и головы;
- при метастазах в головном мозге — МРТ головы.
- По результатам обследования планируется химиотерапия 2-й линии, которая в настоящее время также является стандартной.

Химиотерапия 2-й линии

- У больных с исходно низким риском резистентности повторно оценивают риск по шкале FIGO:
 - если сумма 6 баллов и менее, назначают дактиномицин в дозе 500 мкг в/в струйно в 1–5-й день (с противорвотными средствами), повторение курсов с 15-го дня химиотерапии;
 - если сумма 7 баллов и более, проводят химиотерапию в режиме ЕМА-СО.
- У больных с исходно высоким риском резистентности, проводят химиотерапию в режиме ЕМА-СЕ (ЕМА-ЕР):
 - этопозид — 100 мг/м² в/в капельно в 1, 2, 8-й дни;
 - дактиномицин — 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни;
 - метотрексат — 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1000 мг/м² в 1-й день;
 - кальция фолинат (лейковорин) — 30 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем каждые 12 ч, всего 7 доз;
 - цисплатин — 60–100 мг/м² в/в капельно в 8-й день;
 - лечение в 1–2-й день проводят с обязательными гипергидратацией до 2 л, введением раствора гидрокарбоната натрия и противорвотных средств;
 - повторение курсов с 15-го дня химиотерапии.
- При невозможности проведения химиотерапии в режиме ЕМА-СЕ используют альтернативный режим ЕР:
 - цисплатин — 100 мг/м² в/в капельно в 1-й день;
 - этопозид — 100 мг/м² в/в капельно в 1–5-й день;
 - повторение курсов с 21-го дня.
- Лечение проводят до нормализации уровня ХГ либо до появления признаков резистентности опухоли. После нормализации уровня ХГ обязательно проводят 3 профилактических курса химиотерапии в том же режиме.
- Наблюдение в процессе и после лечения проводят так же, как во время химиотерапии 1-й линии.
- При резистентности опухоли к химиотерапии 2-й линии возможно хирургическое удаление резистентных опухолей.

- При неэффективности стандартной химиотерапии 2-й линии проводят повторное обследование (см. выше), после чего решают вопрос о хирургическом лечении либо о химиотерапии 3-й линии (экспериментальные режимы).

Хирургическое лечение трофобластических опухолей

- Показания к хирургическому лечению:
 - кровотечение из первичной или метастатической опухоли, угрожающее жизни больной;
 - перфорация стенки матки опухолью;
 - резистентность первичной опухоли (при неэффективности стандартной химиотерапии 1–2-й линии в отсутствие отдаленных метастазов);
 - резистентность солитарных метастазов опухоли в отсутствие первичной опухоли и метастазов в других органах и при наличии возможности одномоментного удаления всех резистентных очагов и проведения химиотерапии после операции.
- Хирургическое лечение должно выполняться в специализированной клинике.
- Пациентку необходимо тщательно обследовать, включая МРТ головы. Обследование следует выполнять накануне операции.
- В день операции определяют уровень ХГ (затем еженедельно).
- Не позднее чем через 7 сут. после операции необходимо решить вопрос о возобновлении химиотерапии.
- Оптимальный объем операции:
 - органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста;
 - резекция пораженного органа в пределах здоровых тканей, в т. ч. эндоскопическим доступом.

Принципы лечения больных с метастазами трофобластических опухолей в головном мозге

- Больные с метастазами в головном мозге потенциально излечимы с помощью как только химиотерапии, так и комбинированного лечения (химио- и лучевая терапия).
- Ранняя диагностика метастазов в головном мозге.
- Лечение первичных больных с метастазами в головном мозге следует начинать с режима ЕМА-СО (на фоне дегидратационной терапии).

- При резистентной трофобластической опухоли с метастазами в головном мозге проводят химиотерапию 2-й линии (ЕМА-СЕ, ЕР). Возможности проведения лучевой терапии или хирургического удаления резистентных церебральных метастазов рассматривают индивидуально. С учетом быстрого метастазирования резистентной опухоли в головной мозг при неэффективности химиотерапии лучевую терапию фактически проводят с паллиативной целью, поскольку прогноз в этих ситуациях определяется прогрессированием резистентной опухоли в легких.
- Если метастазы резистентной трофобластической опухоли в головном мозге являются единственным проявлением болезни, рассматривают возможность проведения лучевой терапии или хирургического удаления опухоли.
- Для решения вопроса о хирургическом лечении проводят МРТ головы с контрастированием (для исключения субклинических метастазов). Вопрос о послеоперационной химиотерапии решается с учетом динамики уровня ХГ.
- Минимальная продолжительность контрацепции после успешного лечения — 2 года.

Лучевая терапия при трофобластических опухолях

- Основное показание — метастазы в головном мозге.
- Проводят дистанционную гамма-терапию на весь головной мозг: РОД 2 Гр, СОД 30–40 Гр.

Наблюдение больных с «остаточной» опухолью

- Нормальный уровень ХГ даже при наличии остаточной опухоли свидетельствует о ремиссии. Дополнительного лечения не требуется.
- Повышение уровня ХГ в период ремиссии у больных с остаточной опухолью (первичной или метастатической) свидетельствует, скорее всего, о неизлеченности (резистентности) опухоли. Если после обследования остаточная опухоль является единственным проявлением заболевания, рассматривают вопрос о хирургическом лечении (с последующим контролем уровня ХГ), при распространенном процессе — о химиотерапии.

Рецидивы злокачественных трофобластических опухолей

- Частота рецидивов злокачественных трофобластических опухолей составляет 3–8 %, у больных с высоким риском резистентности к химиотерапии — до 20 %.

- Все рецидивы диагностируют в срок от 6 до 36 мес. (чаще всего через 6–18 мес.).
- Частота излечения больных с рецидивами составляет 75 %.

Фертильность после химиотерапии

- Возможность деторождения у молодых пациенток сохраняется. Риск патологии беременности при этом не выше, чем в популяции.
- Безопасным (в отношении аномалий развития) сроком для наступления беременности и вынашивания здорового ребенка является 12 мес. после окончания последнего курса химиотерапии.
- Зависимости между химиотерапией по поводу злокачественных трофобластических опухолей и последующим бесплодием не выявлено.

Результаты лечения

- Частота излечений при трофобластических опухолях в зависимости от стадии составляет:
 - I стадия — 100 %;
 - II стадия — 100 %;
 - III стадия — 97 %;
 - IV стадия — 60 %.

Литература

- Аксель Е. М., Козаченко В. П., Ушакова Т. И. *Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников* / Под ред. В. А. Горбуновой. — М., 2001. — С. 4–9.
- Бохман Я. В. — СПб., 2002. — 463 с.
- Винокуров В. Л. *Практ. онкол.* 2000; 4: 38–41.
- Гарин А. М., Стенина М. Б., Тюляндин С. А. и др. *Совр. онкол.* 2000; 2(4): 113–5.
- Горбунова В. А. *Химиотерапия опухолевых заболеваний (краткое руководство)* / Под ред. Н. И. Переводчиковой. — М., 2000. — С. 138–140.
- Гранов А. М., Винокуров В. Л. — СПб., 2002.
- Григорова Т. М. — М., 1985. — С. 100–7.
- Давыдов М. И., Аксель Е. М. — М., 2005. — 268 с.
- Давыдова И. Ю. *Дис... канд. мед. наук.* — М., 2001.
- Жордания К. И. *Совр. онкол.* 2000; 2(2): 51–5.
- Жордания К. И. *Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников* / Под ред. В. А. Горбуновой. — М., 2001. — С. 58–65.
- Заридзе Д. Г. *Арх. патол.* 1992; 3: 5–10.
- Захарова Т. И. *Дис... канд. мед. наук.* — М., 1999. — 138 с.
- Зборовская И. Б., Ельчева И. А. *Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников* / Под ред. В. А. Горбуновой. — М., 2001. — С. 10–31.
- Зотиков А. И. *Автореф. дис... канд. мед. наук.* М., 1991. 22 с.
- Иванов С. Д., Акимов А. А., Акимов М. А. и др. *Успехи совр. биол.* 2001; 121(2): 198–200.
- Карсладзе А. И. *Практ. онкол.* 2000; 4: 14–8.
- Киселева Е. С. — М., 1996. — С. 254–82.
- Козаченко В. П. *Вестн. Росс. ассоциации акушеров-гинекологов* 1995; 2: 67–9.
- Креветенко М. П., Гуслицер Л. И., Пак Л. В. *Тез. II съезда онкологов стран СНГ.* — Киев, 2000. — С. 6.
- Ларейн Дж. *Под ред. Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард* / Пер. с англ. — М., 2002. — С. 690–6.
- Манзюк Л. В. *Материалы IV ежегодной Российской онкологической конференции.* — М., 2000. — С. 159–62.
- Мещерякова Л. А. *Дис... д-ра мед. наук.* — М., 2005.
- Мещерякова Л. А. *Дис... канд. мед. наук.* — М., 1998.
- Мещерякова Л. А., Козаченко В. П. *Акуш. и гин.* 1998; 3: 9–12.

- Мещерякова Л. А., Козаченко В. П. *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН* 2003; 4: 36–42.
- Мещерякова Л. А., Козаченко В. П. *Материалы V ежегодной Российской онкологической конференции*. — М., 2001.
- Мещерякова Л. А., Козаченко В. П. *Совр. онкол.* 2002; 4(4): 168–71.
- Мещерякова Л. А., Козаченко В. П., Кузнецов В. В. и др. *Материалы юбилейной конференции «Проблемы современной онкологии»*. — Томск, 1999. — С. 215–7.
- Мещерякова Л. А., Козаченко В. П., Чекалова М. А. и др. *Акуш. и гин.* 2004; 4: 50–5.
- Моторина Л. И., Михина З. П. *Вопр. онкол.* 1987; 12: 78–81.
- Новикова Е. Г., Антошечкина Е. Т. *Ошибки в клинической онкологии / Под ред. В. И. Чиссова и А. Х. Трахтенберга*. — М., 2001. — С. 422–55.
- Новикова Л. А., Григорова Т. М. — М., 1968.
- Орел Н. Ф. *Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников / Под ред. В. А. Горбуновой*. — М., 2001. — С. 116–24.
- Орлова Р. В. *Практ. онкол.* 2000; 4: 42–4.
- Переводчикова Н. И. — М., 2000.
- Райхлин Н. Т., Петров С. В. *Вестн. онкол.* 1998; 3: 3–10.
- Савинова В. Ф. *Дис... д-ра мед. наук*. — М., 1971. — С. 343.
- Стенина М. Б. *Практ. онкол.* 2000; 4: 25–31.
- Таранов А. Г. — М., 2002. — С. 115–7.
- Трапезников Н. Н., Абдрахманов Ж. Н., Алиев Д. А. и др. *Онкология.* 2000; 2(1–2): 6–11.
- Труханова Л. С., Парфенов И. Д., Турусов В. С. *Вопр. онкол.* 1990; 36: 563.
- Тюляндин С. А. — М., 1997. — С. 67.
- Урманчеева А. Ф. *Автореф. дис... д-ра мед. наук*. — СПб., 1994. — 47 с.
- Чекалова М. А. — М., 1997. — С. 201–25.
- Чекалова М. А. *Автореф. дис... д-ра мед. наук*. — М., 1998. — С. 18–31.
- Чекалова М. А. *Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников / Под ред. В. А. Горбуновой*. — М., 2001. — С. 47–57.
- Чекалова М. А., Федорова Е. В., Липман А. Д. *УЗ диагностика* 1996; 3: 62–5.
- Чиссова В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. — М., 2003. — С. 91–201.
- Шалекенов К. К. *Дис... канд. мед. наук*. — М., 1990.
- Ali M., Huang D., Goplerud et al. *Cancer* 1996; 77(9): 1934–9.

- Anderson J. M., Cassady J. R., Shimm D. S. et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(5): 1351–7.
- Athanassiou A., Begent R., Newlands E. et al. *Cancer* 1983; 52: 1728–35.
- Averette H. E., Nguyen H. N., Donato D. M. et al. *Cancer* 1993; 71: 1422–37.
- Azab M. B., Pejovic M., Theodore C. et al. *Cancer* 1988; 62: 585–92.
- Bafna U. D., Ahuja V. K. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7: 197–204.
- Bagshawe K. D. *Ann Acad Med* 1976; 5: 273.
- Bagshawe K. D. *Cancer* 1976; 38: 1373–85.
- Bagshawe K. D. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 1027–43.
- Bagshawe K. D. *J Reprod Med* 1984; 29: 813–20.
- Bagshawe K. D., Dent J., Newlands E. S. et al. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 758–802.
- Bagshawe K. D., Searl F. *Assays Med Biochem* 1997; 3: 25–73.
- Banazzi C., Cantu M. G., Lissoni A. et al. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: A813.
- Bates M., Everard J., Wall L. et al. *Hum Reprod* 2004; 19(2): 365–7.
- Begent R. H., Bagshawe K. D. *Semin Oncol* 1982; 9: 198–203.
- Behbarht K., Abu-Rustum N., Lee S. et al. *Gynecol Oncol* 2001; 81(1): 40–6.
- Benedetti-Panici P., Greggi S., Scambia G. et al. *Gynecol Oncol* 1994; 41: 212.
- Benedetti-Panici P., Landoni F., Greggi S. et al. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7. — P. 18.
- Berek S., Hacker F. — New York, 1994. — P. 395–6.
- Berek S., Heaps J., Fu Y. et al. *Gynaecol Oncol* 1991; 42(3): 197–201.
- Berkowitz R. S., Goldstein D. *Cancer Med* 1997; 4: 2327–36.
- Berkowitz R. S., Goldstein D. *N Engl J Med* 1996; 335: 1740–8.
- Berkowitz R. S., Goldstein D. P., Bernstein M. R. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 56–9.
- Bidzinski M., Lemieszczuk B., Drabik M. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18(6): 541–3.
- Binder S., Huang I., Fu Y. et al. *Gynecol Oncol* 1999; 49(3): 279–83.
- Bodurka D., Gershenson D. — London, 2002; 15: 213–27.
- Bolis G., Bonazzi C., Landoni F. et al. *Gynecol Oncol* 1988; 31: 439–44.
- Bosch F., de Sanjose S. J. *Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 3–13.
- Bourgeois H. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A577.
- Bower M., Newlands E., Holden L. et al. *J Clin Oncol* 1997; 15(7): 2636–43.
- Bracken M. B. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1123–35.

- Brown J., Shvartsman H. J Clin Oncol 2004; 22(17): 3517–23.*
Burke T. W. Oper Tech Gynecol Surg 1996; 1: 17–21.
Burrows A., Faddy M., Khoo S. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1996; 36(3): 331–4.
Chen J., Sankaranarayanan R., Shen Z. Zhonghua Zhou Lin Za Zhi 2000; 20(13): 202–6.
Cheng L., Thomas A. Am J Surg Pathol 2004; 28(10): 1341–6.
Chi D., Hoskins W. — New York, 2001. — P. 241–65.
Chyle V., Zagars G., Wheeler J. et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35(5): 891–905.
Clement P., Scully R. Hum Pathol 1990; 21: 363–81.
Coenen M., Berteloot P., Amant F. et al. Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 2000; 19: A1603.
Coulson L., Kong C., Zaloudek C. Am J Surg Pathol 2000; 24(11): 1558–62.
Dabbs D., Silverman J., Gesinger K. Arch Pathol Lab Med 1989; 113: 1151–4.
DeBaz B., Lewis T. Semin Oncol 1995; 22(2): 134–7.
Dembo A. J. Cancer 1985; 55: 2285–90.
Deng S., Yang X. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2002; 24(4): 418–21.
Dessau R., Rustin G., Dent J. et al. Gynecol Oncol 1990; 39(1): 56–9.
Dinh T. V., Slavin R. E., Bhagavan B. S. et al. Obstet Gynecol 1988; 72: 409–12.
DuBeshter B., Berkowitz R., Goldstein D. et al. Obstet Gynecol 1987; 69: 390–5.
Eisenkop S. M., Friedman R. L., Spirtos N. M. Cancer 2000; 88: 144–53.
Elliott P., Coppleson M., Russel P. et al. Int J Gynecol Cancer 2000; 10: 42–52.
Escobar P., Lurain J., Singh D. et al. Gynecol Oncol 2003; 91(3): 552–7.
Evans A. Jr., Soper J., Clarke-Pearson D. et al. Gynecol Oncol 1995; 59(2): 226–30.
Fischer U., Raptis G., Gessner W. Zentralbl Gynakol 2001; 123(14): 198–205.
Fisher P. M., Hancock B. W. Cancer Treat Rev 1997; 23: 1–16.
Flam F., Rutqvist L. Eur J Epidemiol 1992; 8: 683–6.
Freedman R., Tortolero-Luna G., Pandey D. et al. Obstet Gynecol Clin North Am 1996; 23(2): 545–71.
Fulop V., Mok S., Berkowitz R. J. Reprod Med 2004; 49(6): 415–22.
Gallion H., van Nagell J., Powell D. et al. Am J Obstet Gynecol 1979; 135(4): 447–51.

- Gamer E., Garrett A., Goldstein D. et al. *J Reprod Med* 2004; 49(6): 411–4.
- Garland S. M. *Pathology* 2002; 34: 213–24.
- Gershenson D. *Cancer* 1993; 71: 1581–90.
- Ghaemmaghami F., Modares M., Arab M. et al. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(2): 360–5.
- Gillet D. *Med J Aust* 1995; 163(3): 160–1.
- Griffiths I. *Br J Cancer* 1997; 76: 689–93.
- Gul T., Yilmazturk A., Erden A. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 74(1): 37–40.
- Gungor T., Ekin M., Dumanli H. et al. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(8): 860–2.
- Hacker N., Van der Velden J. *Cancer* 1993; 71(4): 1673–7.
- Hammond C., Borchert L., Tyrey L. et al. *J Obstet Gynecol* 1973; 115: 451–7.
- Hammond C., Weed J., Currie J. *Am J Obst Gynecol* 1980; 136: 844–58.
- Harrenbach E., Harris L., Grossen E. et al. *Cancer J* 2001; 11: 348–55.
- Hatch K., Fu Y. — New York, 1996. — P. 1111–44.
- Hellstrom A., Tegerstedt G., Silfversward C. et al. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 312–6.
- Hendrickson M. R., Kempson R. L. — New York, 1989. — P. 1591–654.
- Hillard A., Allen R., Beale G. *South Med J* 1993; 86: 1299–302.
- Homesley H., Blessing J., Schlaerth J. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 305.
- Homesley H., Bundy B., Sedlis A. et al. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(4): 997–1004.
- Horn L., Bilek K. *Gen Diagn Pathol* 1997; 142: 173–8.
- Horwich A., Sleijffer D., Fossa S. et al. *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 1844–52.
- Houwen C., Rietbroek R., Lok C. et al. *B.J.O.G.* 2004; 111(2): 143–7.
- Ino K., Kikkawa F., Suzuki T. et al. *Lab Invest* 2003; 83(12): 1799–809.
- Jones P. *Principles Pract Oncol Update* 2000; 14(1): 1–9.
- Jones W., Romain K., Erlandson R. et al. *Cancer* 1993; 72(7): 2175–81.
- Jones W., Wagner-Reiss K., Lewis J. Jr. *Gynecol Oncol* 1990; 38(2): 234–43.
- Jones W., Wolchok J., Lewis J. Jr. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6: 261–6.
- Kempson R., Bari W. *Hum Pathol* 1970; 1: 331–49.
- Keys H. M., Bundy B. N., Stehman F. B. et al. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154–61.
- Khan F., Everard J., Ahmed S. et al. *Br J Cancer* 2003; 89(12): 2197–201.
- Kim D., Hyung M., Kyung T. et al. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 690–4.
- Kim S. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17(6): 969–84.

- Kim S., Choi H., Byun J. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 305–12.
- Koh W., Wallace H., Greer B. et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26(5): 809–16.
- Kohorn E. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6: 279–85.
- Kohorn E., McCarthy S., Taylor K. *J Reprod Med Obstet Gynecol* 1998; 43(1): 14–20.
- Kuo K. T., Chen M. J., Lin M. C. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(3): 405–9.
- Kurman R. J., Norris H. J. *Hum Pathol* 1977; 8(5): 551–64.
- Lai C. H., Chang T. C. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3): 784–91.
- Lehman E., Gershenson D., Burke T. et al. *J Clin Oncol* 1994; 12(12): 2737–42.
- Levi F., Lucchini F., Negri E. et al. *Eur J Cancer* 2000; 36(17): 2266–71.
- Lifshitz S., Buchsbaum H. — Philadelphia, 1990.
- Lim U., Chew S., Ratnam S. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1976; 55(5): 407–12.
- Lissoni A., Cormio G., Bonazzi C. et al. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 348–50.
- Loong E., Wong F. *Fert Steril* 1990; 54(3): 530–1.
- Loret de Mola J., Goldfarb J. *Semin Oncol* 1995; 22(2): 193–7.
- Lorigan P. C., Coleman R. E., Hancock B. W. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: A812.
- Lurain J. R. *Semin Surg Oncol* 1990; 6: 347–53.
- Matsui H., Iitsuka Y., Suzuka K. et al. *J Reprod Med* 2004; 49(7): 531–4.
- Matsui H., Suzuka K., Iitsuka Y. et al. *Gynecol Oncol* 2000; 78(1): 28–31.
- McNeish I., Stricland S. et al. *J Clin Oncol* 2002; 20(7): 1838–44.
- Mochizuki M. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1992; 44(8): 918–28.
- Morris M., Eifel P., Lu J. et al. *N Engl J Med* 1999; 340: 1175–8.
- Mutch D. G., Soper J. T., Babcock C. J. et al. *Cancer* 1990; 66(5): 978–82.
- Nam J., Kim J., Park Y. et al. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7(5): 381–7.
- Namkoong S. E., Park J. S., Kim J. W. et al. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 136.
- Newlands E. S. *Curr Obstet Gynecol* 1995; 5(1): 19–24.
- Newlands E. S., Bagshawe K. D. *J Obstet Gynec* 1991; 98(6): 550–7.
- Newlands E., Bower M., Fisher R. et al. *J. Reprod Med Obstet Gynecol* 1998; 43(1): 53–9.
- Newlands E., Bower M., Holden L. et al. *J Reprod Med Obstet Gynecol* 1998; 43(2): 111–8.
- Ng T. Y., Wong L. C. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17(6): 893–903.
- Ngan H. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(2): 202–5.

- Ngan H., Chan F., Au V. et al. *Gynecol Oncol* 1998; 70(2): 192–4.
- Nikolic B., Lukic R. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(4): 677–9.
- Norris H. J., Zirkin H. J., Benson W. L. *Cancer* 1976; 37(5): 2359–72.
- Ohira S., Yamazaki T., Hatano H. et al. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19(4): 381–6.
- Omura G. A., Major F. J., Blessing J. A. et al. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1240–5.
- Ozols R. F. *Cancer J* 2002; 11: 147–59.
- Ozols R. F. — London, 2003. — P. 225–37.
- Park S., Armstrong S. *Br J Cancer* 2005; 92(2): 334–41.
- Pathology & Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* — Lyon, 2003. — P. 432.
- Peters W. III, Liu P., Barret R. et al. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 443.
- Piver M. S., Lurain J. R. *London* 1992; 2: 827–40.
- Piver M., Rutledge F., Smith J. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 265–72.
- Plascencia J. L., Gonzalez F. T., Vargas A. N. et al. *Ginecol Obstet Mex* 1995; 63: 417–21.
- Rajashekhar G., Loganath A., Roy A. et al. *Gynecol Oncol* 2003; 91(1): 101–11.
- Redline R., Abdul-Karim F. *J Semin Oncol* 1995; 22(2): 95–106.
- Rhoton V. A., Wagner J. M., Rutgers J. L. et al. *Hum Pathol* 1998; 29(3): 280–8.
- Robertson D., McNeilage J. *Semin Reprod Med* 2004; 22(3): 219–25.
- Roman L. D., Felix J. C., Muderspach L. I. et al. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 759–64.
- Rose P. G., Bundy B. N., Watkins E. B. et al. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144–53.
- Russell A. H., Mesic J. B., Scudder S. A. et al. *Gynecol Oncol* 1992; 47(1): 14–20.
- Rustin G., Newlands E., Begent R. et al. *J Clin Oncol* 1989; 7: 900–3.
- Sablinska B., Kietlinska Z., Zielinski J. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993; 14: 146–51.
- Salazar O. M., Bonfiglio T. A., Patten S. F. et al. *Cancer* 1978; 42: 1152–60.
- Samlal R., Van der Velden J., Ten Kate F. et al. *Cancer* 1997; 80: 1234–40.
- Sardi J., DiPaola G., Cachau A. et al. *Gynecol Oncol* 1996; 25: 139.
- Sardi J., Giaroli A., Sananes C. et al. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 61.
- Sardi J., Sananes C., Giaroli A. et al. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 441–50.
- Schechter N., Mychalczak B., Jones W. et al. *Gynecol Oncol* 1998; 68(2):

183–92.

Schneider D., Calaminus G., Harms D. et al. *J Reprod Med* 2005; 50(6): 439–46.

Schwartz S. M., Weiss N. S., Daling J. R. et al. *Cancer* 1996; 77(4): 717–24.

Scully R. E., Bonfilio T. A., Kurman R. J. — Berlin, 1994.

Segelov E., Campbell J., Ng M. et al. *J Clin Oncol* 1994; 12(12): 378–84.

Semer D. A., Macfee M. S. *J Semin Oncol* 1995; 22(2): 109–12.

Semple P., Denny L., Coughlan M. et al. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 157–61.

Sever M., Jones T., Roth L. et al. *Mod Pathol* 2005; 18(11): 1411–6.

Shih L. M., Kurman R. J. *Am J Surg Pathol* 1998; 23: 1393–403.

Shih L. M., Kurman R. J. *Hum Pathol* 1998; 29(1): 27–33.

Shih L. M., Kurman R. J. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20(1): 31–47.

Shih L. M., Seidman J. D., Kurman R. J. *Hum Pathol* 1999; 30(6): 687–94.

Shimizu T., Yaegashi N. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; 29(8): 1363–70.

Shirley R. L., Goldstein D. P., Collins J. J. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 63: 545–50.

Silverberg S. G. — New York, 1990. — P. 1729–72.

Sironi S., Picchio M., Mangili G. et al. *Gynecol Oncol* 2003; 91(1): 226–30.

Small W. Jr., Lurain J., Shetty R. et al. *Radiology* 1996; 200(1): 277–80.

Soper J. T. *J Reprod Med* 1994; 39: 168.

Soper J. T., Evans A. C., Rodriguez G. et al. *Gynecol Oncol* 1995; 56(3): 421–4.

Soper J. T., Ewans A. C. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 113–7.

Soto W. V., Goldstein D. P., Bernstein M. R. et al. *Gynecol Oncol* 1997; 64(1): 156–9.

Steven M., Sugarman S., Kavanagh J. *Med Oncol* 1989; 34: 245–54.

Sugarman S. M., Kavanagh J. J. *Med Oncol* 1993; 38: 342–53.

Sutton G., Bundy B., Delgado G. et al. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 50–3.

Suzin J., Grzesiac M., Giernat L. et al. *J Med Univ Lodz* 1999; 64: 154.

Suzuka K., Matsui H., Iitsuka Y. et al. *Obstet Gynecol* 2001; 97(3): 431–4.

Swisher E., Drescher C. *Gynecol Oncol* 1998; 68(1): 62–5.

Szulman A., Surti U. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 665–771.

Szulman A., Surti U. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 20–7.

Szulman A., Surti U. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 597–602.

- Talerman A. — *New York, 2002. — P. 1035–61.*
- Tewari K., Cappuccini F., Puthavala A. et al. *Cancer 2001; 91(4): 758–70.*
- Thomas G. M., Dembo A. J., Bryson S. C. et al. *Gynaecol Oncol 1991; 42(1): 9–21.*
- TNM Classification of Malignant Tumours. — New York, 2002. — P. 239.*
- Tomoda Y., Ishizuka T., Goto S. et al. *Curr Top Pathol 1992; 85: 225–7.*
- Tyrey L. *Semin Oncol 1995; 22(2): 121–9.*
- Vasey P. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 127.*
- Vasey P., Atkinson R., Coleman R. et al. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 2001; 20: A804.*
- Vermorken J. B. *14th International Congress on Anti-Cancer treatment. — Paris, 2003. — P. 136–41.*
- Vermorken J. B. *Int J Gynecol Cancer 2000; 10: 26–32.*
- Verschraegen C. *Hematol Oncol Clin North Am 1999; 13(1): 290–303.*
- Virchow R. — *Berlin, 1864.*
- Weed J. C. Jr., Hammond C. B. *Obstet Gynecol 1980; 55: 89–94.*
- Whelan S., Parkin D., Masuyer E. — *Lyon, 1990.*
- Whitney C., Sause W., Bandy B. et al. *J Clin Oncol 1999; 17: 1339–48.*
- Williams S., Bleasing J., Liao S. et al. *J Clin Oncol 1994; 12(4): 701–6.*
- Wolf N. G., Lage J. M. *J Semin Oncol 1995; 22(2): 113–8.*
- Xiang Y., Li Z., Cui Q. et al. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2000; 22(6): 555–7.*
- Xiang Y., Sun Z., Wan X. et al. *J Reprod Med 2004; 49(6): 443–6.*
- Xiuyu Y. *Int J Gynecol Cancer 2002; 12(5): 660.*
- Xu L. T., Sun C. F., Wang Y. E. et al. *Ann Thorac Surg 1985; 39: 257–9.*
- Yong R. H., Scully R. E. *Am J Surg Pathol 1985; 9: 543.*
- Yong R. H., Scully R. E. *Clin Obstet Gynecol 1984; 11: 93.*
- Yordan E. Jr., Schlaerth J., Gaddis O. et al. *Obstet Gynecol 1987; 69: 627–30.*
- Zaloubec C. J., Norris H. C. — *New York, 1981. — P. 1–35.*
- Zanetta G., Fei F., Parma G. et al. *Semin Oncol 2000; 27: 23–7.*
- Zografos G., Panou M., Panou N. *Int J Gynecol Cancer 2004; 14(5): 721–40.*

Научное издание

Баринов В. В., Блюменберг А. Г., Богатырев В. Н. и др.

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Под редакцией
Давыдова М. И., Летагина В. П.,
Кузнецова В. В.

Руководитель научно-информационного отдела
д-р мед. наук *А. С. Макарян*
Главный редактор *А. С. Петров*
Ответственный за выпуск *О. В. Жукова*
Корректор *М.Е. Былинская*
Компьютерная верстка *К. С. Миронов*
Препресс и дизайн обложки *К. С. Миронов*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.02.953.Д. 001179.03.05 от 15.03.2005 г.
Подписано в печать 20.04.2007. Формат 60 × 90/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Newton. Печать офсетная.
Объем 22,5 печ. л. Тираж 3000 экз. Заказ № 1172

ООО «Медицинское информационное агентство»
119435, Москва, ул. Погодинская, д. 18
Тел./факс: (495) 245-67-75;
E-mail: miapubl@mail.ru;
<http://www.medagency.ru>
Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Отпечатано в ОАО «Типография «Новости»
105005, Москва, ул. Ф. Энгельса, 46

ISBN 5-89481-429-4



9 785894 814292