

ОНКОХИРУРГИЯ ONCOSURGERY

Том 4 2'2012

ISSN 2077-4230

В ЭТОМ НОМЕРЕ:

ВЫБОР ОБЪЕМА
РЕКОНСТРУКТИВНО-
ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ
ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ОТДАЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ
КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ С
ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ
ТЕРАПИЕЙ

РОЛЬ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ
ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ
В ЛЕГКИХ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ.

ТОТАЛЬНАЯ МЕЗОРЕКТУМЭКТОМИЯ
С ВОДОСТРУЙНОЙ ДИСSEKЦИЕЙ

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ
КАРЦИНОМ МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ



Издательство
«Онкохирургия Инфо»

Уважаемые коллеги,

Второй номер журнала «ОНКОХИРУРГИЯ» приурочен
к крупному научному мероприятию -
II МЕЖДУНАРОДНОМУ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМУ ФОРУМУ
«ХИРУРГИЯ и ОНКОЛОГИЯ – 2012»

Санкт-Петербург 8-13 июня 2012 г.

В нем обсуждаются вопросы различных подходов к комбинированному
и хирургическому лечению опухолей различных локализаций.

Сделан акцент на уточняющую морфологическую диагностику опухолей,
приводятся данные о новых хирургических технологиях,
позволяющих повысить эффективность операций.

С уважением,
редакция журнала

Издательство ООО «ОНКОХИРУРГИЯ ИНФО»

115208, Москва, Восточная ул., д. 10, оф. 16
Тел.: (495) 663-15-66 8-915-356-03-07 Факс: (495) 221-11-73
E-mail: oncosurgery@mail.ru
www.oncology.oncosurgery.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР	Чиссов В.И. Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Зам. главного редактора	Решетов И.В. Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
	Кубышкин В.А. Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Генеральный директор	Боев А.С.
Зав. редакцией	Кулиш С.Л.
Главный научный редактор	Трахтенберг А.Х.
Научные редакторы	Домрачев С.А.
	Решетов Д.Н.
	Marek K. Dobke, США
Литературный редактор	Полесский В.А.
Переводчик	Урлова А.Н.
Компьютерный набор	Болсунова Д.Б.
Компьютерная верстка	Любимый А.В.

Формат 210x280 мм – Бумага мелованная. Печать офсетная Усл.печ.л. 7. Тираж 1000. Заказ № 3690
® Перепечатка полностью или частями возможна только с письменного разрешения редакции



Издательство
«Онкохирургия Инфо»

<http://www.oncology.oncosurgery.ru>

ОСНОВАН В 2008

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

УЧРЕДИТЕЛИ:

- Ассоциация онкологов России
- ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России
- Фонд паллиативной помощи и реабилитации больных
- Российская ассоциация терапевтических радиационных онкологов

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

В.И. Чиссов Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

И.В. Решетов Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.А. Кубышкин Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор

РЕДКОЛЛЕГИЯ:

М.Д. Алиев Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Ю.Ю. Андреева доктор медицинских наук,
Б.А. Бердов доктор медицинских наук, профессор
А.В. Бутенко доктор медицинских наук, профессор
Л.З. Вельшер доктор медицинских наук, профессор
Н.Н. Волченко доктор медицинских наук, профессор
Д.А. Гранов доктор медицинских наук, профессор
В.Ф. Касаткин Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Е.П. Куликов доктор медицинских наук, профессор
О.В. Пикин (секретарь) доктор медицинских наук
В.А. Порханов доктор медицинских наук, профессор
Д.Н. Решетов доктор медицинских наук
А.Ф. Романчишен доктор медицинских наук, профессор
Ю.С. Сидоренко Академик РАМН, РАН, доктор медицинских наук, профессор
В.Ю. Скоропад доктор медицинских наук
И.С. Стилиди Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.П. Харченко Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.А. Черкаев доктор медицинских наук, профессор
Е.Ц. Чойнзонов Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
А.А. Шелеско (секретарь) кандидат медицинских наук
Ю.А. Шелыгин доктор медицинских наук, профессор
А.В. Чжао доктор медицинских наук, профессор

РЕДОВЕТ:

А.А. Вишневский доктор медицинских наук, профессор
В.В. Дворниченко доктор медицинских наук, профессор
А.Г. Зирин доктор медицинских наук,
А.Н. Коновалов Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Н.О. Миланов Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.М. Моисеенко доктор медицинских наук, профессор
Г.А. Новиков доктор медицинских наук, профессор
О.А. Орлов доктор медицинских наук, профессор
Н.А. Осипова доктор медицинских наук, профессор
И.Г. Русаков доктор медицинских наук, профессор
В.Ф. Семглазов Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
А.В. Черниченко доктор медицинских наук, профессор
Е.В. Филоненко доктор медицинских наук, профессор

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

V. Anikin Великобритания
M. Auersperg Словения
Marek K. Dobke, США
G. dosSantos Португалия
N.O. Higgins Ирландия
I. Kott Израиль
M. Moraes Бразилия
D.L. Morton США
V. Parisi Италия
J. Pfeifer Австрия
R. Pollok США
M. Ramli Индонезия
F. Rochard Франция
J. Shah, США
H. Shukla Индия
K.V. Smitten Финляндия
M.G. Smola Австрия
W. Temple Канада
Г.В. Бондарь Украина
И.В. Залуцкий Белоруссия
Ya. Zhashkevich Польша

ПАРТНЕР ВСЕМИРНОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОБЩЕСТВ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОНКОЛОГОВ

Том 4 №2 • 2012

ОНКОХИРУРГИЯ ONCOSURGERY

FOUNDED IN 2008

The journal is included into the List of Russian leading peer-reviewed scientific journals in which publication of essential scientific results of dissertations in candidacy for the degree of Ph.D. and M.D. is obligatory

FOUNDERS:

- Oncologists Association of Russia
- P.A. Herzen Moscow cancer Research Institute
- Fund of Rehabilitation Palliative Medicine
- Association of Therapeutic Radiation Oncologists of Russia

EDITOR-IN-CHIEF:

V.I. Chissov Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor

DEPUTY OF THE EDITOR-IN-CHIEF:

I.V. Reshetov Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.A. Kubyshekin Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor

EDITORIAL BOARD:

M.D. Aliev Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
Y.Y. Andreeva doctor of medical sciences,
B.A. Berdov doctor of medical sciences, professor
A.V. Butenko doctor of medical sciences, professor
L.Z. Velsheer doctor of medical sciences, professor
N.N. Volchenko doctor of medical sciences, professor
D.A. Granov doctor of medical sciences, professor
V.F. Kasatkin Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
E.P. Kulikov doctor of medical sciences, professor
O.V. Pikin doctor of medical sciences
V.A. Porkhanov doctor of medical sciences, professor
D.N. Reshetov doctor of medical sciences
A.F. Romanchishen doctor of medical sciences, professor
Y.S. Sidorenko Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.Y. Skoropad doctor of medical sciences
I.S. Stilidi Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.P. Kharchenko Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.A. Cherekaev doctor of medical sciences, professor
E.C. Choinzonov Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
A.A. Shelesko candidate of medical sciences
Y.A. Shelygin doctor of medical sciences, professor
A.V. Chzhao doctor of medical sciences, professor

EDITORIAL COUNCIL:

A.A. Vishnevsky doctor of medical sciences, professor
V.V. Dvornichenko doctor of medical sciences
A.G. Zirin doctor of medical sciences
A.N. Kononov Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
N.O. Milanov Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.M. Moiseenko doctor of medical sciences, professor
G.A. Novikov doctor of medical sciences, professor
O.A. Orlov doctor of medical sciences, professor
N.A. Osipova doctor of medical sciences, professor
I.G. Rusakov doctor of medical sciences, professor
V.F. Semiglazov Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
A.V. Chernichenko doctor of medical sciences, professor
E.V. Filonenko doctor of medical sciences, professor

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD:

V. Anikin United Kingdom
M. Auersperg Slovenia
Marek K. Dobke, USA
G. dosSantos Portugal
N.O. Higgins Ireland
I. Kott Israel
M. Moraes Brazil
D.L. Morton USA
V. Parisi Italy
J. Pfeifer Austria
R. Pollok USA
M. Ramli Indonesia
F. Rochard France
J. Shah, USA
H. Shukla India
K.V. Smitten Finland
M.G. Smola Austria
W. Temple Canada
G.V. Bondar Ukraine
I.V. Zalutsky Belarus
Ya. Zhashkevich Poland

PARTNER OF WORLD FEDERATION OF SURGICAL ONCOLOGY SOCIETIES (WFSOS)

Volume 4 №2 • 2012

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Выбор объема реконструктивно-пластических операций при хирургическом лечении рака молочной железы <i>Волченко А.А., Пак Д.Д., Усов Ф.Н., Ефанов В.В., Водько А.В.</i>	4
Отдаленные эффекты комбинированного лечения злокачественных опухолей с интраоперационной лучевой терапией: поздние осложнения, метасистемные новообразования <i>Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Евдокимов Л.В., Медведев Ф.В., Попов А.М., Титова Л.Н.</i>	13
Роль хирургии в диагностике и лечении больных с очаговыми образованиями в легких при раке молочной железы <i>Пикин О.В., Трахтенберг А.Х., Осипов В.В., Колбанов К.И., Вурсол Д.А., Астахов Д.Н.</i>	21
Иммуногистохимические методы дифференциальной диагностики протоковых и дольковых карцином in situ молочной железы <i>Ефремов Г.Д., Завалишина Л.Э., Франк Г.А.</i>	26
Результаты органосохраняющих операций с интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапией у больных раком молочной железы T1-2No-1Mo <i>Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Слонимская Е.М., Дорошенко А.В.</i>	33
Рецидивы рака молочной железы после органосохраняющего лечения <i>Пак Д.Д., Рассказова Е.А.</i>	37
Уровни TRAP-5b в сыворотке крови и его экспрессия в ткани при раке молочной железы <i>Чиссов В.И., Сергеева Н.С., Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Ефанов В.В., Маршутина Н.В.</i>	49
Цитологическая диагностика рака молочной железы <i>Волченко Н.Н., Славнова Е.Н., Гладунова З.Д.</i>	55
Атомно-силовая микроскопия в цитологической диагностике рака желудка и предшествующих заболеваний <i>Чиссов В.И., Решетов И.В., Славнова Е.Н., Шабалова И.П., Никитина Л.В., Волченко Н.Н., Кудрин К.Г.</i>	61

ОПЫТ РАБОТЫ

Результаты тотальной мезоректумэктомии с применением водоструйной диссекции при раке прямой кишки: взгляд хирурга и патоморфолога <i>Сидоров Д.В., Франк Г.А., Майновская О.А., Ложкин М.В., Гришин Н.А., Петров Л.О., Троицкий А.А.</i>	67
Реконструктивно-пластические операции в комплексном лечении рака молочной железы <i>Мавроди Т.В.</i>	73

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Гигантская листовидная опухоль молочной железы <i>Волченко А.А., Пак Д.Д., Усов Ф.Н., Фетисова Е.Ю., Ефанов В.В.</i>	77
Первично-множественный метасистемный рак пищевода и молочных желез с аномальным расположением грудного отдела аорты <i>Куликов Е.П., Каминский Ю.Д., Карпов Д.В., Рязанцев М.Е., Виноградов И.Ю., Григорьев М.С.</i>	81
Комбинированное лечение метасистемного рака молочных желез <i>Мусабаева Л.И., Тузиков С.А., Старцева Ж.А., Великая В.В., Дорошенко А.В.</i>	84

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Использование силиконовых протезов в реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы <i>Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Трошенков Е.А.</i>	87
Методы интраоперационной профилактики лимфореи у больных раком молочной железы <i>Решетов И.В., Осипов В.В., Хияева В.А.</i>	93
Комплексное УЗИ с применением эластографии как метод для обнаружения опухолевых узлов в щитовидной железе и лимфатических узлах шеи <i>Бородин Н.Б.</i>	98

ЛЕКЦИЯ

Хирургия Моза при злокачественных опухолях мягких тканей лица: успехи и ограничения – Перспективы реконструктивной хирургии <i>Марек К. Добке</i>	105
--	-----

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

Selection of reconstructive and plastic surgery extent for treatment of patients with breast cancer <i>Volchenko A.A., Pak D.D., Usov F.N., Efanov V.V., Vodko A.V.</i>	4
Long-term effects of multimodal treatment of malignant tumors with IORT: late complications, second primaries. <i>Skoropad V.Yu., Berdov B.A., Evdokimov L.V., Medvedev F.V., Popov A.M., Titova L.N.</i>	13
The role of surgery in diagnosis and treatment of patients with focal lesions in lungs and breast cancer <i>Pikin O.V., Trakhtenberg A.Kh., Osipov V.V., Kolbanov K.I., Vursol D.A., Astakhov D.N.</i>	21
Immunohistochemical methods in differential diagnosis of ductal and lobular breast carcinomas in situ <i>Efremov G.D., Zavalishina L.E., Frank G.A.</i>	26
Outcomes after organ-preserving surgery with intraoperative and distant gamma therapy in patients with breast cancer T1-2No-1Mo <i>Musabaeva L.I., Lisin V.A., Slonimskaya E.M., Doroshenko A.V.</i>	33
Recurrent breast cancer after organ-preserving treatment <i>Pak D.D., Rasskazova E.A.</i>	37
Serum levels of TRAP-5b and its expression in breast tissue <i>Chissov V.I., Sergeeva N.S., Frank G.A., Zavalishina L.E., Efanov V.V., Marshutina N.V.</i>	49
Cytological diagnosis for breast cancer <i>Volchenko N.N., Slavnova E.N., Gladunova Z.D.</i>	55
Atomic force microscopy in cytological diagnostics for gastric cancer and pre-existing pathologies <i>Chissov V.I., Reshetov I.V., Slavnova E.N., Shabalova I.P., Nikitina L.V., Volchenko N.N., Kudrin K.G.</i>	61

EXPERIENCE

Results after total mesorectumectomy using water-jet in patients with rectal cancer: viewpoint of surgeon and pathologist. <i>Sidorov D.V., Frank G.A., Mainovskaya O.A., Lozhkin M.V., Grishin N.A., Petrov L.O., Troitskiy A.A.</i>	67
Reconstructive surgery in multimodality treatment for breast cancer <i>Mavrodi T.V.</i>	73

CASE REPORTS

Giant phyllodes tumor of breast <i>Volchenko A.A., Pak D.D., Usov F.N., Fetisova E.Ju., Efanov V.V.</i>	77
Multiple primary metachronous esophageal and breast cancer with abnormality in thoracic aorta <i>Kulikov E.P., Kaminskii Ju.D., Karpov D.V., Ryzancev M.E., Vinogradov I.Ju., Grigorieva M.S.</i>	81
Combined modality treatment for metachronous breast cancer <i>Musabaeva L.I., Tuzikov S.A., Startseva Zh.A., Velikaya V.V., Doroshenko A.V.</i>	84

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Silicon prostheses for reconstructive surgery in patients with breast cancer <i>Pak D.D., Rasskazova E.A., Troshenkov E.A.</i>	87
Intraoperative prevention of lymphorrhea in patients with breast cancer <i>Reshetov I.V., Osipov V.V., Khiyaeva V.A.</i>	93
Composite ultrasound with elastosonography as the method for detection of tumor nodes in thyroid gland and cervical lymph nodes <i>Borodina N.B.</i>	98

LECTION

Mohs' Surgery for Facial Soft Tissue Malignancies: Successes and Limitations – Reconstructive Surgeon Perspective <i>Marek K. Dobke</i>	105
--	-----

**ВЫБОР ОБЪЕМА
РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ
ОПЕРАЦИЙ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ
ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****Волченко А.А., Пак Д.Д., Усов Ф.Н., Водько В.В.***Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена Минздрава России, Москва, Россия*

Контакты: Усов Ф.Н. E-mail: fedus70@yandex.ru

Разработаны методики онкопластической хирургии, которые объединили принципы радикального онкологического хирургического лечения и пластической хирургии. При проведении органосохраняющего лечения косметический дефект удаленного объема и формы железы устраняется перемещением оставшейся части железы или используется объем других собственных тканей, а при выполнении радикальных подкожных мастэктомий образовавшийся дефект замещается объемом кожно-мышечных лоскутов или их комбинацией с эндопротезами.

Материал и методы. Широкое распространение в пластической хирургии молочной железы получило использование кожно-жирового лоскута на питающей ножке из широчайшей мышцы спины и кожно-жирового лоскута на питающей ножке из прямых(ой) мышц(ы) живота.

Кожно-жировой лоскут на питающей ножке из широчайшей мышцы спины имеет следующие преимущества: большая площадь широчайшей мышцы спины, высокая мобильность лоскутов, возможность сохранения автономного питания, незначительность функциональных потерь донорской зоны, исключительная пластичность трансплантатов на питающей ножке, что служит дополнительным источником кровоснабжения.

Поперечный ректоабдоминальный лоскут (TRAM-лоскут) обеспечивает реконструкцию утраченной железы за счет переноса массивного овального кожно-жирового лоскута на одной или двух прямых мышцах живота. Преимущества: лоскут представляет собой универсальный пластический материал, так как имеет достаточную массу для восстановления молочной железы необходимого объема, что обуславливает однородный и естественный вид сформированной железы, длительное сохранение симметрии молочных желез. Осложнения при пластике TRAM-лоскутом: краевые некрозы, пролапс передней брюшной стенки, жировые некрозы. Факторы риска: курение, тучность, предоперационное облучение грудной стенки, наличие рубцов на животе от предыдущих операций.

Преимущество свободного нижнего ягодичного лоскута – достаточный объем мягких тканей. К недостаткам относятся сложная укладка больного на операционном столе, риск повреждения сосудисто-нервного пучка (нарушение двигательной способности нижней конечности).

Восстановление молочной железы путем пересадки большого сальника часто используют после под-

**SELECTION OF RECONSTRUCTIVE
AND PLASTIC SURGERY EXTENT
FOR TREATMENT OF PATIENTS
WITH BREAST CANCER****Volchenko A.A., Pak D.D., Usov F.N., Vodko V.V.***P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,
Moscow, Russia*

Contact: Usov F.N. E-mail: fedus70@yandex.ru

The methods of oncoplastic surgery integrated principles of radical oncological surgical treatment and plastic surgery were developed. For organ-preserving treatment cosmetic defects of removed tissue and shape of gland are closed by transposed remnant glandular tissue or other autologous tissues, for radical subcutaneous mastectomy defect closure is performed by musculocutaneous flaps or with its combination with endoprosthesis.

Materials and methods. Displacement of parenchymal tissue. This method is based on transfer, rotation and transposition of large glandular flaps, decrease efficiently the volume loss and risk of local defect.

Volume displacement after organ-preserving surgery using latissimus dorsi flap

Mastectomy. Indications: aggressive course of disease, multicentric or multifocal tumor growth, histological type of the tumor, large areas of microcalcification represented on mammograms, which may indicate on large extension of carcinoma in situ, localization of tumor in central quadrant, adverse ratio between tumor size and breast size.

Subcutaneous mastectomy is used for removal of glandular tissue with preserving of skin and direct insertion of submuscular expander/implant or reconstruction with musculocutaneous flap improving cosmetic outcomes.

Skin-sparing mastectomy is feasible for patients with early stage disease, because skin of thoracic wall is the most common site for local recurrence, and sparing of breast skin decreases defect and improves cosmetic outcomes of volume replacement surgery.

The removal of nipple-areolar complex (NAC) has significantly worse esthetic outcomes after breast reconstruction. There are no appropriate techniques for simulation of nipple and areola, consequently oncologists try to spare NAC.

NAC reconstruction is performed by reimplantation of removed NAC, transplantation of pigmented skin grafts (from inguinal, retroaural regions, perineum), portion of labium minus, fragment of auricular cartilage, upper eyelid transplantation, tattoo.

Breast reconstruction with silicone endoprosthesis. Single-stage reconstruction with implant is a rapid method for reproduce appearance of removed breast.

The use of skin/fat pedicle latissimus dorsi or rectus abdominal flap is wide-spread.

Skin/fat pedicle latissimus dorsi flap has following advantages: large area of latissimus dorsi muscle, versatility, ability for preservation of autonomic blood supply, negligible functional deficit of donor site, excellent flexibility of pedicle flaps served as additional source of blood supply.

кожной мастэктомии. Ткань сальника на желудочно-сальниковой сосудистой ножке можно использовать для обеспечения надлежащего объема при восстановлении молочной железы малого размера или использовать лоскут для укрытия эндопротеза.

Отсроченные реконструкции предпочтительны в случае желания пациентки, у женщин с онкологическими и соматическими противопоказаниями, а также при прогнозировании неудовлетворительного косметического результата после первичного восстановления.

Новым направлением в реконструктивной хирургии молочной железы является использование аутологичного жира. Для восполнения объема после проведения мастэктомии и восстановительной хирургии молочной железы предложены инъекции аутологичного жира.

Выводы. Успех лечения по восстановлению объема, формы и контура молочной железы после мастэктомии или органосохраняющей операции зависит от адекватного выбора метода пластики и доступности ресурсов: хирургических навыков, оборудования и финансирования. Применение онкопластических операций способствует лучшей психологической адаптации больных раком молочной железы. Разнообразие модификаций и вариантов реконструктивных вмешательств рождает проблему выбора, которую с учетом клинических данных необходимо решать совместно с пациенткой.

Ключевые слова: молочная железа, хирургическое лечение, реконструкция, онкопластическая хирургия.

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием у женщин. В России в структуре злокачественных опухолей РМЖ с 1996 года уверенно занимает первое место. Абсолютное число заболевших в 2006 году составило 48 821, показатель заболеваемости на 100 000 населения 65,5. Число женщин, у которых впервые выявлена злокачественная опухоль молочной железы, в течение последних 10 лет увеличивается в среднем на 3,6% ежегодно, причем более половины заболевания (53%) приходится на лиц моложе 60 лет (Чиссов В.И. и соавт., 2009).

В Европейском Союзе каждый год РМЖ диагностируют приблизительно у 430 000 женщин. По оценкам Американского общества по борьбе с раковыми заболеваниями, в 2007 году зарегистрировано 178 480 новых случаев заболеваний РМЖ среди женщин, при этом число смертельных случаев составило 40 460 [2], так что в США РМЖ является

Transverse Rectus Abdominal Myocutaneous flap (TRAM flap). For this technique the reconstruction of removed breast is performed by transfer of huge oval skin/fat flap on one or two rectus abdominis muscles. The advantages: the flap is universal plastic material because it has necessary volume for breast reconstruction with homogenic and natural appearance of reconstructed breast, long-term symmetry of breasts. The complications include: margin necrosis, prolapse of anterior abdominal wall, fat necrosis. Risk factors: smoking, obesity, preoperative irradiation of chest wall, scars on the abdomen after prior surgery.

Free inferior gluteal perforator flap. Advantages: enough volume of soft tissue. Disadvantages: complex positioning of the patient on operative table, risk of damage of vessel and nerve bundles (lower limb function impairment).

Breast reconstruction with greater omentum. This flap is used commonly after subcutaneous mastectomy. Omental tissue on gastro-epiploic pedicle may be used for restore of small-sized breast or to cover the endoprosthesis.

Delayed reconstruction is preferred due to patient's желания, in patients with oncological or somatic contraindications, and also if there is a poor prognosis for cosmetic results after primary reconstruction.

Novel technique in breast reconstructive surgery is the use of autologous fat. For breast reconstruction after mastectomy and reconstructive breast surgery injections of autologous fat are proposed.

Conclusions. Oncoplastic breast surgery is a reconstructive surgery with restoration of volume, shape and edge of breast after mastectomy or organ-preserving surgery. The successful treatment depends on appropriate choice of plastic technique and availability of factors: surgical skills, devices and funding. Novel reconstructive methods may be improvement of prior techniques. Oncoplastic surgery contributes noticeably better psychological adaptation of patients with breast cancer. Variety of modifications and options of reconstructive surgery causes problem of choice, which should be solved with patient taking into account the clinical data.

Key words: breast, surgical treatment, reconstruction, oncoplastic surgery.

самым распространенным раковым заболеванием у женщин, и второй наиболее распространенной причиной смерти.

Определенные успехи в понимании патогенеза РМЖ и проведении систематического скрининга в странах Западной Европы и Америки, позволило выявлять РМЖ на ранней стадии. Ретроспективные и проспективные исследования методом случайной выборки показали, что органосохраняющие операции или подкожная мастэктомия в комбинации с лучевой терапией на начальных стадиях РМЖ [4, 5] обеспечивают те же показатели общей и безрецидивной выживаемости, что и при выполнении модифицированной радикальной мастэктомии. Эти наблюдения дали толчок к развитию миниинвазивных операций на молочной железе в сочетании с радиотерапией [6], целью которой является достижение локального безрецидивного течения заболевания.

Основным способом лечения инвазивной карциномы является органосохраняющее лечение, цель которого состоит при хороших косметических результатах в достижении частоты местных рецидивов, сопоставимой с частотой рецидивов после мастэктомии. У пациентов с опухолью меньше 2 см, при расстоянии опухоли до края резекции 2–3 см при квадрантэктомии, достигается сопоставимая частота рецидивов по сравнению с мастэктомией: в среднем 2,6% в течение 6 лет наблюдения [7]. Попытки достигнуть лучшего косметического результата за счет уменьшения расстояния от опухоли до краев резекции до 1 см при размере опухоли 2,5 см позволили улучшить косметический результат операции [8], но частота местного рецидива на протяжении десяти лет наблюдения увеличилась с 7,4 до 18,6% [9]. Несмотря на органосохраняющий характер операции, широкое местное иссечение в сочетании с радиотерапией не всегда приводят к хорошему косметическому результату, возникает необходимость в проведении корректирующей пластической процедуры: у 20–30% пациентов имеется остаточный дефект, причем разновидности данных дефектов варьируют от асимметрии без дефекта молочной железы до серьезного дефекта, для устранения которого необходима мастэктомия [10, 11].

На сегодняшний день разработаны методики онкопластической хирургии, которые объединили принципы радикального онкологического хирургического лечения и пластической хирургии. При проведении органосохраняющего лечения косметический дефект удаленного объема и формы железы устраняется перемещением оставшейся части железы или используется объем других собственных тканей, а при выполнении радикальных подкожных мастэктомий образовавшийся дефект замещается объемом кожно-мышечных лоскутов или их комбинацией с эндопротезами. Для достижения симметрии в отношении размера, формы и положения может потребоваться коррекция противоположной молочной железы.

Для восстановления формы молочной железы описаны различные методы пересадки паренхиматозной ткани. В основе этих методов лежит перемещение, ротация или транспозиция больших участков молочной железы, что эффективно уменьшает потерю объема на большом протяжении и снижает риск локального дефекта. Наиболее простой метод может заключаться в мобилизации лоскута молочной железы прямо вокруг операционного разреза до мобилизации всей молочной железы в зависимости от размеров дефекта. Применение редуционных методов для удаления злокачественных новообразований может быть оптимальным выбором при резекции молочной железы у пациенток, для которых грудь меньшего размера может рассматриваться как возможный

вариант выбора. Восстановление формы требует опыта и хороших знаний различных методов маммопластики, косметических разрезов и лоскутов на сосудистых ножках.

Восстановление объема молочной железы после органосохраняющих операций с применением широчайшей мышцы спины впервые описана Р. Noguchi и соавт. (1992). При опухоли в верхне-наружном квадранте молочной железы весь квадрант удаляли вместе с кожей и подлежащей грудной фасцией. Подмышечная лимфаденэктомия осуществлялась из того же разреза. При локализации опухоли во внутреннем квадранте квадрантэктомию и подмышечную лимфаденэктомию выполняли отдельно. Широчайшую мышцу спины частично отсепааровывали через доступ квадрантэктомии или подмышечный разрез как подкожно-мышечный лоскут, который затем перемещали на переднюю грудную стенку. При образовании дефекта после квадрантэктомии медиально или центрально, большую грудную мышцу расщепляли в ложе раны, что позволяло полностью мобилизовать широчайшую мышцу спины для проведения ее через расщепленную большую грудную мышцу и расположить ее должным образом. В редких случаях при необходимости иссечения большого объема кожи использовали лоскут широчайшей мышцы спины.

При восстановлении формы и объема молочной железы риск обнаружения опухоли в краях резекции обуславливает применение одно- или двухэтапного подхода. D. Rainsbury (2002) рекомендовал одноэтапный подход, при котором биопсия ложа выполнялась со стенок дефекта и субареолярной зоны после резекции опухоли и материал направляли для срочного гистологического исследования. После морфологического исследования стенки дефекта полностью повторно иссекалась непрерывным срезом и этот материал направлялся на гистологическое исследование. Отсутствие роста опухоли при срочном гистологическом исследовании являлось показанием к одноэтапной операции. Методика одноэтапного восстановления формы и объема ткани железы более предпочтительна, т.к. она лишена возможных недостатков двухэтапных операций, связанных с рубцовыми изменениями в ткани железы.

При РМЖ до 60% больных нуждаются в проведении мастэктомии. Показаниями являются агрессивное течение заболевания, мультицентрический или мультифокальный рост, гистологический тип опухоли, обширные участки микрокальцинатов на маммограмме, что может быть признаком широкого распространения карциномы *in situ* [12, 13], локализация опухоли в центральных квадрантах и неблагоприятное соотношение размеров опухоли и молочной железы. На решение об объеме оперативного вмешательства оказывает влияние личный выбор пациента и квалификация хирурга.

Радикальная мастэктомия относительно успешно решает лечебную задачу, вместе с тем реконструкция молочной железы весьма затруднительна, что связано с восстановлением значительного дефицита кожи, мягких тканей в отсутствии их резервов, созданием объема, формы железы, сосково-ареолярного комплекса (САК) и переходной складки, обеспечением симметрии молочных желез.

Термин подкожная мастэктомия используется при удалении железистой ткани с сохранением кожи. Первоначально операцию выполняли без замены объема удаленной ткани железы силиконовым протезом [14, 15]. Косметические результаты часто были плохими и сопровождалась осложнениями, включающими некроз кожи и потерю соска. Совершенствование операции подкожной мастэктомии в сочетании с непосредственным введением подмышечного экспандера/имплантата или восстановлением с использованием кожно-мышечного лоскута позволило улучшить косметические результаты [16]. Кожноберегающая мастэктомия подходит для пациентов с ранней стадией заболевания, поскольку кожа грудной стенки является самым распространенным участком местного рецидива, вместе с тем сохранение кожной оболочки молочной железы снижает дефектность и улучшает косметический результат процедуры по восстановлению объема [17, 18]. Удаление САК значительно ухудшает эстетический результат реконструкции молочной железы, что заставляет онкологов предпринимать попытки к его сохранению, так как нет надежных методик имитации соска и ареолы. Со временем размеры искусственно созданного соска уменьшаются, либо он исчезает, транспортированная или татуированная ареола часто депигментируется. По данным литературы, лишь 16% больных остаются довольны полученными результатами реконструкции САК [19]. Проблема сохранения ареолы и соска при проведении подкожной мастэктомии является весьма сложной. По мнению J.E. Rusby (2007), процент вовлечения САК в опухолевый процесс составляет 5,6–31% в зависимости от размера первичного опухолевого узла, расстояния до САК, локализации, гистологического типа опухоли, выраженности внутрипротокового компонента, мультицентричности роста, состояния регионарных лимфатических узлов [19].

Онкопластическая хирургия молочной железы – это операция по восстановлению объема, формы и контура молочной железы после мастэктомии или органосохраняющей операции. Необходимо сохранить симметрию между двумя молочными железами в отношении размера, формы и положения. Для достижения наилучшей симметрии может понадобиться коррекция противоположной молочной железы.

Восстановление косметического дефекта после удаления органа – самый действенный способ психотерапии, однако осуществляется он только по осознанному желанию самой пациентки. Роль врача в данном случае состоит в предоставлении полноценной информации о методах, результатах и возможных осложнениях реконструктивной хирургии, а также в оценке возможности и сроков выполнения оперативного вмешательства с точки зрения онколога. Условно все реконструктивно-пластические операции можно разделить на вмешательства с использованием тканевых экспандеров и/или эндопротезов, аутологичных тканей и различной их комбинации.

В 1887 году Аристид Вернейль использовал часть здоровой контралатеральной молочной железы на питающей ножке для восстановления другой молочной железы [24]. Винсент Черни сообщил в 1895 году о проведении подкожной мастэктомии у пациентки с хроническим маститом и множественными фиброаденомами, которую восстанавливали с использованием жира из липомы, расположенной в поясничной области. Бартлетт в 1917 году сообщил о группе из 6 пациентов, подвергнутых подкожной мастэктомии, где для восстановления объема использовался свободный жир из брюшной полости, бедер и ягодичной области [25]. Эти процедуры сопровождалась рассасыванием и жировым некрозом за короткий период времени, что привело к обширному фиброзу и кальцификатам. Итальянский хирург Игинио Тансини (1896) описал лоскут, состоящий из кожи и расположенной под ней широчайшей мышцы спины, которую сразу переносили для закрытия основных дефектов после ампутации молочной железы [26]. В 1912 году его ученик Стефано д'Эсте опубликовал свой опыт по использованию кожно-мышечных лоскутов для восстановления молочной железы после радикальной мастэктомии [27, 28].

В первой половине двадцатого века в практику были введены другие способы, в которых использовали ткани из прилежащих участков: контралатеральная молочная железа, подмышечная ямка и брюшная полость. Некоторые из этих процедур могли быть проведены в один этап, тогда как другие – в несколько этапов [29–32]. Однако ни одна из этих процедур не завоевала популярность из-за осложнений, связанных с повреждением лоскута и устойчивой асимметрией между молочными железами.

До 1899 года для увеличения объема груди использовали инъекции парафина, а затем ряд таких материалов, как например полиэтилен, но их применение сопровождалось местными и системными осложнениями, в связи с чем эти материалы были отвергнуты [33, 34].

Новый этап в развитии реконструктивно-пластической хирургии молочной железы связан

с созданием Т. Cronin, F. Gerow (1963) совместно с фирмой «Dow Corning» эндопротезов молочных желез на основе силикона, а затем и экспандеров (тканевых расширителей) для устранения дефицита кожи. Силиконовый эндопротез представляет собой замкнутую бесшовную капсулу из силиконовой резины, он повторно стерилизуется, выдерживает лучевую нагрузку в 100 Гр, не оказывая отрицательного действия на окружающие ткани, не изменяет своих физико-химических свойств, лишен канцерогенности.

Реконструкции молочной железы с помощью силиконового эндопротеза посвящено большое количество отечественных и зарубежных работ [34–37], которые свидетельствуют об удовлетворительном и хорошем косметическом эффекте подобных операций. Однако применение силиконовых эндопротезов и экспандеров не решило всех проблем пластики молочной железы в онкологии. По данным литературы, констриктивный фиброз капсулы эндопротеза возникает у 4–56% больных [38, 39], при использовании экспандеров – у 29–40% (40). Возможно отторжение эндопротеза из-за его смещения к поверхности кожи и ее перфорация [41]. Многие хирурги считают основными причинами осложнений качество самих силиконовых протезов и технические ошибки при освоении и разработке методик операций [42, 43].

Продолжается разработка методик с использованием кожно-жировых лоскутов на питающих сосудах. Наиболее широкое распространение в пластической хирургии молочной железы получили использование кожно-жирового лоскута на питающей ножке из широчайшей мышцы спины и кожно-жирового лоскута на питающей ножке из прямых(ой) мышц(ы) живота.

Кожно-жировой лоскут на питающей ножке из широчайшей мышцы спины впервые предложен I. Tansini (1906), дальнейшая разработка методики принадлежит N. Olivari (1976) [44]. Большая площадь широчайшей мышцы спины, высокая мобильность лоскутов, возможность сохранения автономного питания, несущественность функциональных потерь донорской зоны, исключительная пластичность трансплантатов на питающей ножке, что служит дополнительным источником кровоснабжения, обусловили успех применения широчайшей мышцы спины в реконструктивно-пластических операциях. В настоящее время в зависимости от индивидуальных особенностей пациентки используются различные методики реконструкции: как только собственными тканями, так и с применением эндопротеза.

Однако в ряде случаев имеются объективные причины, такие как атрофия широчайшей мышцы спины на стороне операции, пересечение торакодорсальной артерии во время мастэктомии, боль-

шой размер железы, не позволяющие широко применять данный способ пластики.

Использование кожно-жировых лоскутов на питающей мышечной ножке явилось определенным этапом в развитии реконструктивной хирургии РМЖ, а разработка операций восстановления железы поперечным ректоабдоминальным лоскутом (TRAM-лоскут) стала важной ступенью совершенствования комплекса лечебных мероприятий в целом. Впервые кожно-жировой лоскут на питающей ножке из прямой мышцы живота для устранения частичного дефекта молочной железы был применен J. Fernandez (1968), а полностью восстановил им железу J.M. Drever (1977) [44]. Суть метода состоит в реконструкции утраченной железы за счет переноса массивного овального кожно-жирового лоскута на одной или двух прямых мышцах живота. Лоскут представляет собой универсальный пластический материал, так как имеет достаточную массу для восстановления молочной железы необходимого объема, что обуславливает однородный и естественный вид сформированной железы, длительное сохранение симметрии молочных желез.

Наиболее частыми осложнениями пластики TRAM-лоскутом являются краевые некрозы, пролапс передней брюшной стенки, жировые некрозы. Факторы риска при данном виде реконструкции: курение, тучность, предоперационное облучение грудной стенки, наличие рубцов на животе от предыдущих операций ограничивают широкое применение данного вида операций.

Концепция хирургической задержки, когда хирургическая операция проводится через неделю после наложения лигатуры на поверхностные (SIEA) или глубокие нижние надчревные сосуды (DIEA) посредством нижнего поперечного разреза, является эффективной для TRAM-лоскута на одной мышечной ножке, улучшает жизнеспособность лоскута, делая результаты лечения сопоставимыми с пластикой свободным TRAM-лоскутом [46].

О свободном TRAM-лоскуте сообщалось в двух случаях восстановления молочной железы в 1979 году [47] до того, как он стал широко использоваться через несколько лет. Этот вид реконструкции предоставляет большое количество хорошо васкуляризованной ткани, длинную сосудистую ножку с сосудами большого диаметра для анастомоза, и обеспечивает легкость одновременного доступа к молочной железе и восстановлению донорского участка. Свободный TRAM-лоскут стал общераспространенным [48], при этом сохраняется иннервация и функции оставшейся мышцы.

Развитие микрососудистой хирургии позволило усовершенствовать уже имеющиеся методики пластики молочных желез и привело к уменьшению таких осложнений как краевой и тотальный некроз лоскутов, а также дало возможность раз-

работать другие варианты забора лоскутов (ягодичный) и свободной пересадки кожно-жирового лоскута с участком мышцы или без него [49-55]. Кожно-мышечный лоскут большой ягодичной мышцы был впервые использован для восстановления молочной железы при врожденной аплазии [45], а впоследствии для восстановления молочной железы после мастэктомии. Необходимо точное рассечение сосудистой ножки, при котором бы обеспечивалось достижение оптимального объема мягких тканей без необходимости использования имплантата.

Свободный нижний ягодичный лоскут описан в 1980 году [56], чуть позже он применен для пластики молочной железы [57]. У нижнего ягодичного лоскута имеется много преимуществ и недостатков, заключающихся в предоставлении достаточного объема мягких тканей, но необходимость сложной укладки больного на операционном столе и риск повреждения сосудисто-нервного пучка может отрицательно сказаться на двигательных способностях человека, что ограничивает проведение данного хирургического вмешательства.

Мягкотканевые лоскуты, размещаемые на перфорантных сосудах, защищают мышцы донорского участка и позволяют улучшить совместимость между донорским участком и участком реципиента. Нижний абдоминальный лоскут с использованием глубокой нижней надчревной артерии и вены без забора прямой мышцы живота был описан в 1989 году. Лоскут на ножке, размещаемый на глубоких надчревных сосудах, используется в восстановительной хирургии наряду с другими лоскутами, такими как перфорированный лоскут поверхностной ягодичной артерии (S-GAP) для билатерального восстановления молочной железы [58].

Мягкотканевые лоскуты, включающие кожу и подкожножировую клетчатку, позволяют избежать необходимости взятия мышцы. При этом сохраняется функция мышцы и снижается болезненность донорского участка [59]. У небольшого количества пациентов поверхностные глубокие надчревные сосуды можно использовать для поддержки абдоминального мягкотканевого лоскута [60, 61]. Кровоснабжение осуществляется от поверхности ко влагалищу прямой мышцы живота, при этом не повреждаются прямая мышца живота и фасция мышцы. Свободные TRAM, DIEP and SIEP лоскуты имеют преимущества и недостатки относительно друг друга в показателях длины ножки, диаметра сосуда и безопасного участка васкуляризации мягких тканей [62, 63].

Первоначальные свободные ягодичные лоскуты были кожно-мышечными. Перфорированные лоскуты поверхностной и глубокой ягодичной артерий (S-GAP и I-GAP) зависят от сосудистой ножки, которая отсекается без мышцы донорского участка, при этом длина ножки получается увели-

ченной, устраняется необходимость в венозном трансплантате и снижается болезненность донорского участка в результате атрофии мышечной ткани и повреждения примыкающего нерва [62].

С целью восстановления молочной железы возможна пересадка большого сальника, который чаще используют после подкожной мастэктомии. Ткань сальника на желудочно-сальниковой сосудистой ножке можно использовать для обеспечения надлежащего объема при восстановлении молочной железы малого размера или использовать лоскут для обеспечения покрытия эндопротеза [63].

Завершающим этапом любой из восстановительных методик является достижение симметрии молочных желез и реконструкция сосково-ареолярного комплекса.

Реконструкция САК может осуществляться местными тканями путем реимплантации удаленного САК, пересадки пигментированных участков кожи (паховой, заушной областей, зоны промежности), участка малых половых губ, кусочка хряща из ушной раковины, трансплантата верхнего века [64] осуществляется имитация ареолы путем татуировки. Реконструкцию молочной железы можно считать законченной только после пластики САК.

Одноэтапная пластика с использованием только имплантата является прямым хирургическим способом, дающим шанс на более быстрое послеоперационное возвращение к норме. При ретроспективном обзоре 410 одноэтапных пластических операций с использованием тканевых экспандеров/имплантатов, проведенных на 315 пациентах, показано, что 88% пациентов имели отличные эстетические результаты на протяжении, как минимум, одного года наблюдения [65]. Вместе с тем известно, что при этом виде реконструкции пациенты более требовательны к эстетическому результату операции. Кроме того, R.S. Roth с соавт. (2005) показали, что у пациентов, выбравших одномоментную реконструкцию, до операции в большей степени нарушено эмоциональное равновесие и гораздо выражен страх перед заболеванием, чем у тех женщин, которые готовятся к реконструктивному этапу уже после выполненной мастэктомии. Это повышает значимость отбора пациентов при решении вопроса о сроках пластической операции. Как известно, одномоментная реконструкция молочной железы не увеличивает риск развития местного рецидивирования опухоли и может считаться онкологически безопасной процедурой. Отсроченные реконструкции могут быть предпочтительны в случае особых пожеланий пациенток, у женщин с онкологическими и соматическими противопоказаниями, а также при прогнозировании неудовлетворительного косметического результата после первичного восстановления. Некоторые пациенты могут быть более довольны результатами отсроченной реконструкции, когда сравнивают

восстановленную молочную железу не со здоровой контралатеральной железой, а с калечащим дефектом грудной стенки.

Следует обратить внимание на то, что при отсроченном выполнении реконструктивной операции дополнительные технические трудности неизбежно возникают в связи с дефицитом покровных тканей после мастэктомии, особенно выраженный при последствиях радикальной мастэктомии по Halsted, а также с вовлечением в рубцовый процесс клетчатки и сосудов подмышечной области, что затрудняет или делает невозможным взятие торакодорзального лоскута или анастомозирование сосудов TRAM-лоскута при его свободной пересадке. Кроме того, обычно приходится иметь дело с неблагоприятными последствиями лучевой терапии в зоне реконструкции. Реконструктивно-пластические операции на молочной железе открывают новые возможности для полноценной реабилитации больных. В настоящее время при РМЖ перспективным является ее первичная реконструкция, когда пластическая операция выполняется во время этапа хирургического лечения: первым этапом выполняется онкологическая операция, затем реконструктивно-пластический этап. В исследованиях продемонстрирована онкологическая безопасность немедленной реконструкции молочной железы, не увеличивающей частоту местного рецидивирования заболевания (Petit J.Y., 2006).

Новым направлением в реконструктивной хирургии молочной железы является использование аутологического жира. Для восполнения объема после проведения мастэктомии и восстановительной хирургии молочной железы предложены инъекции аутологичного жира [70]. Сообщается о большом опыте осуществления таких процедур во Франции, где также используется метод «липомоделирования» для коррекции дефектов и неровностей после осуществления других хирургических методов [71]. Липонаполнение также было рекомендовано для коррекции дефекта, связанного с проведением курса лучевой терапии после реконструктивных операций с использованием тканевых протезов [71]. Однако при данной методике образуется много кальцификатов, очагов хронического воспаления, что затрудняет последующую интерпретацию рентгенологической картины и может привести к ошибочной диагностики *c-r in situ*.

Радиотерапия получает все большее показание к проведению у больных с ранними формами рака молочной железы, обеспечивая улучшение безрецидивной выживаемости [64–66] при этом оказывает неблагоприятное влияние на косметический результат реконструктивных операций. К осложнениям радиотерапии относятся ранние инфекции, смещение имплантата и существенная капсулярная контрактура в долгосрочной перспективе.

Для значительной части одноэтапных пластических операций требуется использование аутологического лоскута для обеспечения полного покрытия эндопротеза [66]. Исследования, в которых проводилось сравнение пластических операций с использованием облучаемого имплантата и аутологического лоскута, показывают снижение частоты осложнений в последней группе [67]. Однако не во всех исследованиях используются одинаковые дозы и схемы облучения, создавая затруднения для прямого сравнения влияния излучения на кожу и подкожные ткани.

В исследовании E. Delay (2007) сравнивались результаты лечения 108 пациентов, подвергнутых предоперационному облучению с последующим восстановлением TRAM-лоскутом, и 572 пациентов без облучения. Адипонекроз наблюдался у 17% пациентов, подвергнутых облучению, и у 10% пациентов второй группы. Авторы данного исследования сделали вывод, что предварительная лучевая терапия не является противопоказанием к восстановлению с помощью TRAM-лоскута, и применение TRAM-лоскутов является предпочтительным способом восстановления для пациентов, подвергаемых пластической операции после облучения [68].

В более поздних исследованиях [69] проводилось сравнение результатов лечения 32 пациентов, подвергаемых одноэтапной пластике с помощью свободного TRAM-лоскута в сочетании с послеоперационной радиотерапией, и 70 пациентов, подвергнутых радиотерапии до восстановления с помощью TRAM-лоскута. Между двумя группами не было существенных отличий по частоте появления ранних осложнений, но частота появления поздних осложнений была существенно выше в группе пациентов, подвергнутых одноэтапной пластике с последующей радиотерапией (87,5% против 8,6%, соответственно). Более того, у 28% пациентов из группы одноэтапного восстановления возникала необходимость в наложении дополнительного лоскута для коррекции контура молочной железы вследствие деформации лоскута. Проведение лучевой терапии не увеличивает частоту осложнений при проведении реконструктивных операций, однако следует учитывать неблагоприятное воздействие лучевой терапии на местные ткани, которое может привести к ухудшению косметического результата проводимого лечения.

В способах, применяемых для восстановления молочной железы, используются все технические передовые достижения пластической и восстановительной хирургии. Успех в лечении будет зависеть от адекватного выбора метода пластики и доступности ресурсов: хирургических навыков, оборудования и финансирования. Новые методы восстановительной хирургии могут представлять собой усовершенствования предыдущих методов, например, сосудистая задержка для улучшения

жизнеспособности TRAM-лоскута или в них могут использоваться потенциальные новаторские преимущества, как в случае пересадки жировых и стволовых клеток.

Все в большей степени признаются психологические потребности пациенток в восстановлении удаленного органа. Разнообразие модификаций и вариантов реконструктивных вмешательств рождает проблему выбора, которую с учетом клинических данных необходимо решать совместно с пациенткой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Сидоренко Ю.С., Старинский В.В. и др. Проблема организации онкологической помощи на современном этапе. Вопросы онкологии. 2009; 2: 11-18.
2. Демидов В.П., Пак Д.Д., Сарабикиян Э.К. и др. Онкология на рубеже 21 века. Возможности и перспективы: Сб. тез. М.: 1999; 188-190.
3. Бурлаков А.С. Реконструктивная хирургия в лечении больных раком молочной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: 2009; 40-43.
4. Малыгин Е.Н., Братик А.В., Малыгин С.Е. и др. Результаты наблюдения больных раком молочной железы после реконструктивно-пластических операций, выполненных в течение двадцати лет. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003; 2: 4-7.
5. Пак Д.Д. Органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции при комбинированном лечении больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: 1999; 50-55.
6. American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2007, <http://www.cancer.org/dopwnloads/STT/CAFF2007PWSecured.pdf>
7. Fisher B., Redmond C., Poisson R. et al. Eight year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. New. Eng. J. Med. 1999; 320(13): 822.
8. Fowble B.L., Solin L.J., Schultz D.J. et al. Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. Inter. J. Rad. Oncol. Biol. Physics. 1991; 21(2): 269.
9. Veronesi U., Banfi A., Salvadori B. et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long term results of a randomized trial. Eur. J. Cancer. 2000; 26: 668.
10. Sacks N.P., Baum M. Primary management of carcinoma of the breast. Lancet. 1993; 342: 1402-08.
11. Veronesi U., Salvadori B., Luimi A. et al. Conservative treatment of early breast cancer: long term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. Ann. Surg. 1990; 211: 250.
12. Veronesi U., Voilterrani F., Luimi A. et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. Eur. J. Cancer. 1990; 26: 670.
13. Mariani L., Salvadori B., Marubini E. et al. Ten year results of a randomized trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. Eur. J. Cancer. 1998; 34: 1156.
14. Clough K.B., Baruch J. La chirurgie plastique et le traitement conservateur du cancer du sein. Indications et resultats. Ann. de Chir. Plast. Esthetique. 1992; 37: 682.
15. Petit J.Y., Rigault L., Zekri A. et al. Poor esthetic results after conservative treatment of breast cancer. Techniques of partial breast reconstruction. Ann. de Chir. Plast. Esthetique. 2009; 34: 103.
16. O'Rourke S., Galea M., Morgan D. et al. Local recurrence after simple mastectomy. Br. J. Surg. 2004; 81: 386.
17. Harris J.R., Connolly J.L., Schnitt S.J. The use of pathological features in selecting the extent of surgical resection necessary for breast cancer patients treated by primary radiation therapy. Ann. Surg. 1984; 201: 164.
18. Goldman I.D., Goldwin R.M. Some anatomic considerations of subcutaneous mastectomy. Plast. Reconstr. Surg. 1972; 50: 211.
19. Rusby J.E., Brachtel E.F. et al. Microscopic anatomy within the nipple: implications for nipple-sparing mastectomy. Am. J. Surg. 2007; 194: 433-437.
20. Pennisi V.R., Capozzi A., Perez F.M. Subcutaneous mastectomy data: a preliminary report. Plas. Reconstr. Surg. 1977; 59: 53.
21. Wijayanayagam A., Kumar A.S., Foster A.D. et al. Optimizing the total skin-sparing mastectomy. Arch. Surg. 2008; 143(1): 38-45.
22. Donegan W.L., Perez-Mesa C.M., Watson F.R. Biostatistical study of locally recurrent breast cancer. Surg. Gyn. Obstetrics. 2006; 122: 529.
23. Kroll S.S., Ames F., Singletary S.E. et al. The oncologic risks of skin preservation at mastectomy when combined with immediate reconstruction of the breast. Surg. Gyn. Obstetrics. 2011; 172: 17.
24. Fowble B.L., Solin L.J., Schultz D.J. et al. Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. Inter. J. Rad. Oncol. Biol. Physics. 2001; 21(2): 269.
25. Kronowitz S.J., Kuerer H.M. Advances and surgical decision-making for breast reconstruction. Cancer. 2006; 107(5): p. 893-907.
26. Kroll S.S. Why autologous tissue? Clin. Plast Surg. 2008; 25(2): 251-59.
27. Schain W.S. et al. The sooner the better: a study of psychological factors in women undergoing immediate versus delayed breast reconstruction. Amer. J. Psych. 1995; 142(1): 40-46.
28. Rosenqvist S., Sandelin K., Wickman M. Patients' psychological and cosmetic experience after immediate breast reconstruction. Eur. J. Surg. Oncol. 2006; 22(3): 262-66.
29. Wickman M. Breast reconstruction – past achievements, current status and future goals. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg. 2005; 29(2): 81.
30. Bartlett W. An anatomic substitute for the female breast. Ann. Surg. 1917; 66(2): 208.
31. Tansini I. Sul mio processo di amputazione della mamello per cancro. Operative Presentation to the Milan Society for Medicine & Biology; 30 June 1908.
32. d'Este S. La technique de l'amputation de la mamelle pour carcinome mammaire. Revue. Chir. 1912; 45: 164.
33. Maxwell G.P. Iginio Tansini and the origin of the latissimus dorsi musculocutaneous flap. Plast. Reconstr. Surg. 2010; 65: 686.
34. Holdsworth W.G. A method of reconstructing the breast. Br. J. Plast. Surg. 2006; 9(2): 161.
35. Gillies H.M., Millard D.R. Jr. The Principles and Art of Plastic Surgery. – Boston: Little Brown and Company. 2005; 175-179.
36. Pontes R. Single stage reconstruction of the missing breast. Br. J. Plast. Surg. 2009; 26(4): 377.
37. Longacre J.J., Destefano G.A., Holmstrand K. Breast reconstruction with local derma and fat pedicle flaps. Plast. Reconstr. Surg. 1969; 24: 563.
38. Beekman W.H. et al. Augmentation mammoplasty: the story before the silicone bag prosthesis. Ann. Plast. Surg. 2009; 43(4): 446.
39. Spear S.L., Mardini S. Alternative filler materials and new implant designs: what's available and what's on the horizon? Clin. Plast. Surg. 2001; 28(3): 435.
40. Pontes R. Single stage reconstruction of the missing breast. Br. J. Plast. Surg. 2008; 27: 377.
41. Marshal D.R., Anstee E.J., Stapleton M.J. Postmastectomy

- breast reconstruction using a breast sharing technique. *Br. J. Plast. Surg.* 2007; 34: 426.
42. *Arnold P.G., Hartrampf C.R., Jurkiewicz M.J.* One stage reconstruction of the breast using the transposed greater omentum. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006; 57: 520.
 43. *Radovan C.* Reconstruction of the breast after radical mastectomy using the temporary expander. *Plast. Surg. Forum.* 2008; 1: 41.
 44. *Radovan C.* Advantages and complications of breast reconstruction using the temporary expander. *Plast. Surg. Forum.* 2010; 3: 83.
 45. *le Quang C.* Two new free flaps developed from aesthetic surgery. II the Inferior gluteal free flap. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2010; 4: 159.
 46. *Paletta C.E., Bostwick J. III, Nahai F.* The inferior gluteal free flap in breast reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 2009; 84: 875.
 47. *Holmstrom H.* The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. *Scandin. J. Plast. and Reconst. Surg.* 2009; 13: 423.
 48. *Grotting J.C., Urist M.M., Maddox W.A.* et al. Conventional TRAM flap versus free microsurgical TRAM flap for immediate breast reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 2009; 83: 828.
 49. *Shusterman M.A., Kroll S.S., Miller M.J.* et al. The free transverse rectus abdominis flap for breast reconstruction-one center's experience with 211 consecutive cases. *Ann. Plast. Surg.* 2004; 32: 234.
 50. *Feller A.M.* Free TRAM. Results and abdominal wall function. *Clin Plast Surg* 1994; 21:223. *Blondeel PN, Morris SF, Hallock GG* et al., eds. *Perforator flaps: anatomy, technique and clinical applications* (Vol. I, II). – St Louis: Quality Medical Publishing. 2006; 37.
 51. *Koshima I., Soeda S.* Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *Br. J. Plast. Surg.* 2009; 42: 645.
 52. *Allen R.J., Treece P.* Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Ann. Plast. Surg.* 2004; 32: 32.
 53. *Hamdi M., Blondeel P., Van Landuyt* et al. Bilateral autogenous breast reconstruction using perforator free flaps: A single center's experience. *Plast. Reconstr Surg.* 2004; 114: 83.
 54. *Blondeel N., Vanderstraeten G.G., Monstrey S.J.* et al. The donor site morbidity of free DIEP flaps and free TRAM flaps for breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 2007; 50: 322.
 55. *Grotting J.C.* The free abdominoplasty flap for immediate breast reconstruction. *Ann. Plast. Surg.* 2011; 27: 351.
 56. *Arnez Z.M., Khan U., Pogorelec D.* et al. Breast reconstruction using the free superficial inferior epigastric artery (SIEA) flap. *Br. J. Plast. Surg.* 2009; 52: 276.
 57. *Chevray P.M.* Breast reconstruction with superficial inferior epigastric flaps: A prospective comparison with TRAM and DIEP flaps. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 114: 1077.
 58. *Allen R.J.* Discussion. Breast reconstruction with superficial inferior epigastric flaps: A prospective comparison with TRAM and DIEP flaps. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 114: 1084.
 59. *Heitman C., Levine J.L., Allen R.J.* Gluteal artery perforator flaps. *Clin. Plast. Surg.* 2007; 34(1): 123–30.
 60. *Rosato F.E., Horton C.E., Maxwell G.P.* Postmastectomy breast reconstruction. *Cur. Probl. Surg.* 2008; 17(11): 585–629.
 61. *Sultan M., Smith M., Estabrook A.* et al. Immediate breast reconstruction in patients with locally advanced disease. *Ann. Plast. Surg.* 2007; 38(4): 345–349.
 62. *Styblo T.M., Lewis M.M., Carlson G.W.* et al. Immediate breast reconstruction for stage III breast cancer using transverse rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flap. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 3(4): 375–380.
 63. *Cordeiro P.G., McCarthy C.M.* A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: Part I. A prospective analysis of early complications. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006; 118(4): 825–831.
 64. *Javaid M., Song F., Leinster S.* et al. Radiation effects on the cosmetic outcomes of immediate and delayed autologous breast reconstruction: An argument about timing. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2006; 59(1): 16–26.
 65. *Kroll S.S., Schusterman M.A., Reece G.P.* et al. Breast reconstruction with myocutaneous flaps in previously irradiated patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 93(3): 460–69; discussion 470–471.
 66. *Fisher B., Anderson S., Bryant J.* et al. Twenty year follow-up of a randomised trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New. Eng. J. Med.* 2002; 1233–1241.
 67. *Sanuki J-I., Eisuke Fukuma E., Wadamori K.* et al. Volume replacement with polyglycolic acid mesh for correcting breast deformity after endoscopic conservative surgery. *Clin. Breast. Cancer.* 2005; 6(2): 175.
 68. American Society for Aesthetic Plastic Surgery. Reports from the Aesthetic Meeting 2007 – Part II http://www.psp-interactive.com/issues/articles/2007-07_08.asp
 69. *Delay E., Chekaroua K., Mojalall A.* et al. Australia and New Zealand Journal of Surgery (2007) 73 (Suppl. 2): A237–238.
 70. Breast Enlargement by Fat Injection – American Society for Aesthetic Plastic Surgery Position Statement (2003) <http://www.surgery.org/press/news-release.php?iid=266>
 71. French Society of Plastic and Reconstructive Surgery. Recommendation regarding fat injections in breast (Jan 2008) <http://www.plasticiens.org/Faq.php?IdRubrique=11#Reponse>
 72. *Pinsolle V., Chichery A.* et al. Autologous fat injection in Poland's syndrome. *J. Plast. Reconstr. Aesth. Surg.* 2008; Feb 21 [E-publication ahead of print].

**ОТДАЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ
КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
С ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ
ТЕРАПИЕЙ: ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ,
МЕТАХРОННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ****Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Евдокимов Л.В.,
Медведев Ф.В., Попов А.М., Титова Л.Н.***ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России,
Обнинск, Россия*

Контакты: Скоропад В.Ю. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru

Цель: изучить отдаленные эффекты комбинированного лечения с интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ) и оценить возможный вклад ИОЛТ в их развитие.

Материал и методы. 232 больным раком желудка (78 больных), толстой кишки (74), молочной железы (61) и почки (19) проведено комбинированное лечение с ИОЛТ. 174 пациента прослежены более 3 лет и 142 – более 5 лет. Методики лечения существенно различались в зависимости от локализации, размеров, морфологии и стадии опухоли. У большинства больных применяли различные методики неoadъювантной и/или адъювантной терапии. Отдаленные результаты лечения больных, получивших ИОЛТ, сравнивали с больными, леченными по сходной схеме без ИОЛТ в рамках рандомизированных исследований.

Результаты. Поздними считали осложнения, развившиеся через 3 и более мес. после лечения. Различные патологические состояния в эти сроки имели место более чем у половины больных. Однако часть из них не связаны с лечением: воспалительные заболевания, прогрессирование опухоли и т. д., которые зачастую выглядели как токсические проявления. В целом, количество и структура поздних осложнений лечения были сравнимы в группах больных с и без ИОЛТ. Поздние (более 5 лет после лечения) рецидивы были выявлены только у 3 больных, у всех были отдаленные метастазы, диагностированные через 77–86 мес. после лечения. Метахронные первичные опухоли были выявлены у 4 (5%) больных раком желудка, леченных с ИОЛТ, и у 2 (4%) больных в контрольной хирургической группе. У всех были опухоли различных отделов желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Еще более часто полинеоплазии развивались у больных раком толстой кишки – у 9 (12%). Интервал времени до диагностики второй опухоли варьировал от 2 до 16 лет, медиана составила 6 лет. У больных раком молочной железы и почки метакхронные опухоли зарегистрированы не были. Ни одна опухоль не локализовалась в поле ИОЛТ, за исключением рака поджелудочной железы через 10 лет после лечения рака желудка.

Заключение. Различные патологические состояния после комбинированного лечения злокачественных новообразований развиваются достаточно часто, однако не все они связаны с проведенным лечением. В связи с применением многокомпонентных лечебных схем вычленив вклад ИОЛТ представляется весьма сложным. Для предотвращения развития поздних осложнений исключи-

**LONG-TERM EFFECTS
OF MULTIMODAL
TREATMENT OF MALIGNANT
TUMORS WITH IORT:
LATE COMPLICATIONS,
SECOND PRIMARIES.****Skoropad V.Yu., Berdov B.A., Evdokimov L.V.,
Medvedev F.V., Popov A.M., Titova L.N.***Federal State Institution «Medical Radiological Research Center» of the
Russian Ministry of Health and Social Development, Obninsk, Russia*

Contact: Skoropad V.Yu. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru

Purpose. To evaluate long-term effects of multimodal treatment of solid tumors, and to identify possible IORT contribution in their development.

Materials and Methods. Two hundred and thirty two patients with gastric (78 pts.), colorectal (74 pts.), breast (61 pts.) and kidney (19 pts.) cancers were treated with IORT (10–20 Gy). One hundred seventy four patients were followed-up for more than 3 years and 142 patients were followed-up for more than 5 years. The treatment schemes varied significantly depending on the tumor site, stage, size and morphology. In most patients neoadjuvant and/or adjuvant therapy (radio-, chemo- or radio-chemotherapy) were used. Long-term results of IORT groups were compared with patients underwent the same treatment without IORT and enrolled in randomized (gastric cancer) or non-randomized studies.

Results. Late morbidity which was determined as an event occurred more than 6 months after the treatment was seen more than in a half of the patients. Partly it was due to non-treatment-related conditions: inflammatory diseases, tumor progression etc., which sometimes looked like toxic events. Late toxicity was generally comparable in IORT and non-IORT groups. Late (after 5 years) recurrence was registered in 3 patients with gastric and kidney cancers; in all cases distant metastases were diagnosed in 77–86 months after the treatment for the initial tumor. Metachronous primary tumors were identified in 4 (5%) patients with gastric cancer treated with IORT and in 2 (4%) patients underwent surgical treatment alone. All second tumors were gastro-intestinal or pancreatic cancers. Second primaries were more often in patients with colorectal cancer – 9 (12%). Median time to the diagnosis of the second tumor was 6 years, ranged 2–16 years. No second tumors were diagnosed in other groups. None of the second malignancies was located in IORT field except for pancreatic cancer diagnosed in 10 years after the treatment of gastric cancer. In this case pancreas was partly involved in the irradiation field.

Conclusions. Late toxicity after multimodal treatment of solid tumors is high but partly it may be masked by conditions unrelated to the treatment. Because of very complex treatment approaches it is difficult to identify IORT contribution. Precise IORT technique and the optimal total dose which does not exceed normal tissue tolerance are essential for the prevention of late treatment complications. Late recurrences were rare in our experience. The incidence of the

тельно важно тщательное соблюдение техники ИОЛТ, как и всех других компонентов лечения. Суммарная очаговая доза не должна превышать пределов толерантности нормальных тканей. Поздние рецидивы достаточно редки, а частота развития метакронных новообразований – высока, особенно у больных раком толстой кишки. В отдаленном после лечения периоде появление вторых опухолей представляется наиболее серьезной проблемой, особенно в случае ранних стадий.

Ключевые слова: интраоперационная лучевая терапия, поздние осложнения, метакронные новообразования.

ВВЕДЕНИЕ

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) – высокотехнологичный метод лечения злокачественных новообразований. Он заключается в подведении во время оперативного вмешательства высокой дозы электронного излучения непосредственно к опухоли или зоне наиболее вероятного развития рецидива. При этом становится возможным прецизионное облучение «мишени», в т. ч. в случае глубококорасположенных опухолей, а также защита окружающих органов и тканей, что дает возможность значительно увеличить очаговую дозу и уменьшить риск развития лучевых осложнений. Оптимальным видом излучения, позволяющим реализовать преимущества ИОЛТ, является высокоэнергетическое электронное излучение. Физические характеристики электронного излучения – быстрое падение дозы на глубине и гомогенное распределение в тканях – позволяют резко снизить по сравнению с фотонным или гамма-излучением интегральную дозу, уменьшив тем самым облучение окружающих опухоль здоровых тканей и органов.

В последние годы интерес к ИОЛТ существенно возрос, что в первую очередь связано с внедрением в клиническую практику специализированных мобильных ускорителей электронов. В ведущих европейских и американских клиниках было продемонстрировано очевидное преимущество мобильных ускорителей электронов в связи с их компактностью, мобильностью, минимальными требованиями к дополнительной радиационной защите, точностью подведения аппликатора к мишени и относительно низкой стоимостью.

В отличие от практически единодушного мнения об отсутствии негативного влияния ИОЛТ на течение раннего послеоперационного периода, поздние эффекты воздействия высоких однократных доз электронного излучения в должной степени не изучены и оцениваются неоднозначно [1, 4, 5, 7]. Оценка поздних осложнений и потенциального канцерогенного эффекта является одной из важнейших задач любого исследования, включающего использование новых комбинированных методов лечения с адъювантной терапией.

В 1993–2008 гг. в МРНЦ проходили масштабные клинические исследования безопасности и эффек-

second primary malignancies is relatively high especially for colorectal cancer. In the late period after the treatment the appearance of the second tumors seems to be even more important problem than the recurrence especially for early stage tumors.

Key words: intraoperative radiation therapy, late complications, metachronous primary tumors.

тивности ИОЛТ у больных злокачественными новообразованиями основных локализаций [4]. Непосредственные результаты, показатели выживаемости были ранее представлены в многочисленных публикациях сотрудников МРНЦ. Целью настоящей работы явилась оценка отдаленных эффектов комбинированного лечения, а также попытка выявить специфический вклад ИОЛТ в развитие поздних осложнений и метакронных опухолей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для проведения ИОЛТ использовали электронное излучение ускорительного комплекса «Микротрон М». Процедура ИОЛТ включала выполнение следующих этапов: (1) ревизия, удаление первичной опухоли, лимфодиссекция; (2) установка аппликатора, ограничивающего поле облучения, выбор дозы и энергии электронного излучения; (3) транспортирование больного, укладка в каньоне ускорителя с формированием необходимой конфигурации поля облучения; (4) ИОЛТ, дистанционный визуальный и ЭКГ-контроль; (5) транспортировка больного в операционную, пластический этап операции. Объектом ИОЛТ было «ложе» опухоли и зона регионарного лимфогенного метастазирования. Использовали круглые и прямоугольные поля от 6 до 10 см. Однократные дозы варьировали от 10 до 20 Гр, энергия пучка электронов – от 8 до 12 МэВ. Согласно протоколам исследования, больные регулярно проходили контрольное обследование в амбулаторных условиях, а также в стационаре МРНЦ.

К поздним мы относили все осложнения, развившиеся у больных через 3 и более мес. после лечения. Для определения метакронных опухолей использовали критерии S. Warren, O. Gates [16]: (1) злокачественный характер каждой опухоли должен быть подтвержден морфологически; (2) опухоли должны быть расположены отдельно; (3) должна быть исключена возможность того, что вторая опухоль является метастазом первой. Метакронными считали опухоли, выявленные более чем через 6 мес. после диагностики первой опухоли.

Методики лечения, число больных, в т. ч. наблюдаемых более 3 и 5 лет после завершения лечения, представлены в таблице 1. Всего комбини-

рованное лечение с ИОЛТ получили 232 больных; сроки наблюдения за 174 больными превышают 3 года, а за 142 больными – 5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поздние осложнения

Рак желудка. Комбинированное лечение с ИОЛТ было проведено 78 больным, в т. ч. 42 – в рамках рандомизированного исследования (контрольную группу составил 41 больной, получивший хирургическое лечение). В отдаленные после лечения сроки изучали функциональное и структурное состояние поджелудочной железы, печени, почек, поскольку эти органы находились в зоне воздействия всех компонентов комбинированного лечения (Табл. 2, 3). Функциональное состояние печени, о котором судили на основании биохимических тестов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, билирубин, общий белок, холестерин) у больных обеих групп не претерпевало существенных изменений в течение 1 года после лечения. Увеличение отдельных показателей у ряда больных было связано либо с клинической манифестацией метастатического поражения печени, либо с воспалительными заболеваниями панкреато-билиарной системы (холецистит, панкреатит и др.). Содержание холестерина в сыворотке крови, как показатель липидного обмена, у всех больных находилось в пределах нормальных значений. Нами также не отмечено влияния метода лечения на функцию почек. Как следует из

Показатели (норма)	Группы больных	Срок исследования			
		3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
АЛТ* (0-45)	1	24 (1)	24 (1)	20 (0)	28 (1)
	2	15 (0)	20 (0)	26 (1)	14 (0)
АСТ* (0-45)	1	21 (0)	24 (0)	21 (0)	27 (2)
	2	20 (0)	22 (0)	28 (1)	19 (0)
Щелочная фосфатаза* (80-270)	1	211 (2)	227 (2)	287 (2)	287 (3)
	2	175 (1)	193 (0)	160 (0)	186 (0)
Общий билирубин* (2-20)	1	11 (0)	15 (1)	11 (0)	13 (2)
	2	15 (2)	17 (2)	21 (3)	13 (1)
Холестерин** (3,4-7,2)	1	4,8 (0)	4,7 (1)	4,2 (0)	4,6 (2)
	2	4,7 (0)	4,4 (1)	4,0 (0)	4,6 (2)
Белок ** (60-80)	1	68 (0)	67 (3)	70 (0)	67 (3)
	2	67 (1)	63 (1)	72 (0)	69 (0)
Амилаза* (0-96)	1	33 (0)	33 (0)	39 (0)	38 (0)
	2	48 (0)	39 (0)	72 (1)	50 (0)
Глюкоза* (3,9-5,8)	1	5,2 (3)	5,3 (2)	4,6 (0)	4,8 (1)
	2	4,5 (0)	5,0 (0)	4,5 (0)	5,0 (1)
Мочевина* (3,3-6,7)	1	4,3 (0)	4,9 (1)	4,0 (0)	5,2 (1)
	2	5,0 (1)	5,3 (2)	5,2 (0)	5,2 (1)
Креатинин* (45-100)	1	62 (0)	65 (0)	54 (0)	68 (3)
	2	68 (2)	75 (1)	77 (1)	67 (2)

* в скобках указано число больных, у которых данный показатель превышал нормальные цифры.
** в скобках указано число больных, у которых данный показатель был ниже нормальных цифр.

Локализация опухоли	Группы	Методика лечения	Число больных		
			Всего	Наблюдаются	
				более 3 лет	более 5 лет
Рак желудка*	–	Предоперационная лучевая терапия 20-25 Гр/5 дней + операция + ИОЛТ 20 Гр	78	44	32
Рак ободочной кишки*	«Фиксированные» отделы	Предоперационная лучевая терапия 18 Гр/3 дня + операция + ИОЛТ 20 Гр	33	59	53
	«Мобильные» отделы	Операция + ИОЛТ 20 Гр	41		
Рак молочной железы**	1-2AB стадии (T1-2N0-1M0), размер опухоли до 3 см, без метастазов в подмышечных лимфатических узлах	Операция (радикальная резекция молочной железы) + ИОЛТ 10 Гр + послеоперационная лучевая терапия 46-50 Гр / 5 нед. (на зоны регионарного лимфооттока) и 40 Гр/4 недели на ткань молочной железы	22	60	51
	2-3A стадии (T1-3N1-2M0), размер опухоли более 2 см, метастазы в подмышечных лимфатических узлах	Предоперационная лучевая терапия 12 Гр/2 дня + операция (радикальная мастэктомия) + ИОЛТ 10 Гр + послеоперационная лучевая терапия 46-50 Гр / 5 нед. (на зоны регионарного лимфооттока)	39		
Рак почки	–	Операция (нефрэктомия) + ИОЛТ 20 Гр	19	11	6

* при наличии показаний больным было рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии по месту жительства.
** всем больным проводили химиотерапию по схеме CMF; 1 цикл в неoadъювантном и 4-7 циклов в адъювантном режиме.

лочная фосфатаза, билирубин, общий белок, холестерин) у больных обеих групп не претерпевало существенных изменений в течение 1 года после лечения. Увеличение отдельных показателей у ряда больных было связано либо с клинической манифестацией метастатического поражения печени, либо с воспалительными заболеваниями панкреато-билиарной системы (холецистит, панкреатит и др.). Содержание холестерина в сыворотке крови, как показатель липидного обмена, у всех больных находилось в пределах нормальных значений. Нами также не отмечено влияния метода лечения на функцию почек. Как следует из

Структурные и функциональные изменения	1 группа n = 29		2 группа n = 26	
	абс.	%	абс.	%
Атрофия и фиброз паренхимы поджелудочной железы	16	55	18	62
Хронический панкреатит	4	14	5	17
Сахарный диабет	1	3	1	3
Хронический пиелонефрит	2	7	4	14
Киста правой почки	1	3	2	7
Конкременты левой почки.	1	3	-	-
Аплазия левой почки.	1	3	-	-

представленных в таблице 2 данных, как экзокринная, так и эндокринная функция поджелудочной железы в сроки до 1 года после окончания лечения не различалась у больных обеих групп.

В сроки от 5 до 10 лет после лечения были обследованы 58 больных, леченных в рамках рандомизированного исследования, по 29 из каждой группы. При анализе учитывали клиническую картину, лабораторные показатели, а также структурные изменения органов. Основными методами диагностики были: физикальное обследование, СКТ, УЗИ, радионуклидные исследования, биохимический и общий анализы крови, анализ мочи. Как следует из представленных в таблице 3 данных, при сравнении первой и второй групп была выявлена сходная картина как функциональных нарушений (хронический панкреатит, сахарный диабет), так и структурных изменений в поджелудочной железе. Последние у всех больных проявлялись явлениями атрофии и фиброза паренхимы. Интересными представляются результаты анализа функционального состояния почек. Число больных хроническим пиелонефритом во второй группе было в два раза больше, чем в первой. В то же время у одного больного первой группы была отмечена аплазия левой почки, которая, вероятнее всего, явилась конечным результатом хронического пиелонефрита. Исход хронического пиелонефрита во вторичное сморщивание почки, по-видимому, может быть связан с применением комбинированного лечения на фоне скрытого хронического заболевания, но этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Частота фиброзных изменений левой почки, которая частично попадает в поле предоперационной лучевой терапии, была одинаковой в обеих группах.

Рак ободочной кишки. Комбинированное лечение с ИОЛТ было проведено 74 больным. У одного больного через три года после комбинированного лечения рака правой половины толстой кишки с ИОЛТ в дозе 20 Гр развилась стриктура правого мочеточника. Попытки стентирования, а также пластики мочеточника успеха не имели, и в последующем больному была выполнена нефрэктомия. Больной наблюдается более 10 лет без признаков рецидива. Несмотря на то, что у всех больных вы-

деляли мочеточники, брали их на держалки и выводили из поля облучения, развитие этого осложнения мы связываем с ИОЛТ, поскольку подобные осложнения описаны и другими авторами [7]. У остальных больных при сроках наблюдения до 15 лет каких-либо поздних осложнений, которые можно было бы связать с лучевым компонентом лечения, выявлено не было.

Рак молочной железы. ИОЛТ была применена у 61 больной раком молочной железы, которые были разделены на две подгруппы в зависимости от стадии опухоли. Лечение было комплексным и включало наряду с радикальной операцией и ИОЛТ дистанционную лучевую терапию на ложе опухоли и зоны регионарного лимфооттока, послеоперационную химиотерапию. Как следует из представленных в таблице 4 данных, различий в частоте и характере поздних осложнений лечения по сравнению с группами исторического контроля, которые получили аналогичное лечение без ИОЛТ, не было.

Рак почки. Показания для проведения ИОЛТ были следующие: размеры опухоли более 7 см и/или признаки инвазии паранефральной клетчатки. В исследование было включено 19 больных (9 мужчин, 10 женщин). Из них у 17 пациентов диагноз был установлен впервые, у 2 имел место местный рецидив рака после хирургического лечения. В этой группе больных данных о развитии каких-либо поздних осложнений не получено.

Метакронные злокачественные опухоли

Метакронные злокачественные опухоли (табл.5) были выявлены у 4 из 78 (5,1%) больных раком желудка, получивших комбинированное лечение с ИОЛТ. В контрольной хирургической группе в рамках рандомизированного исследования (41 больной) метакронные опухоли были диагностированы у двух больных (4,9%). Спектр вторых опухолей и частота их развития в группах сравнения не различались. В группе больных раком ободочной кишки вторые опухоли были диагностированы у 9 (12%) больных. В целом, у больных раком желудка все вторые опухоли локализовались в различных отделах желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железе. У больных раком ободочной кишки спектр вторых опухолей был шире,

Поздние осложнения лечения у больных раком молочной железы

Таблица 4

Характер осложнений	Радикальная резекция молочной железы + ИОЛТ, n = 22 абс. (%)	Радикальная резекция молочной железы без ИОЛТ, n=24 абс. (%)	Радикальная мастэктомия + ИОЛТ, n=39 абс. (%)	Радикальная мастэктомия без ИОЛТ, n=35 абс. (%)
Фиброз мягких тканей	3 (13,6)	4 (16,7)	2 (5,1)	3 (8,6)
Фиброз легкого	1 (4,5)	-	1 (2,6)	2 (5,7)
Отек верхней конечности 1 ст.	1 (4,5)	2 (8,3)	6 (15,4)	7 (20,0)
Отек верхней конечности 2 ст.	1 (4,5)	1 (4,2)	5 (12,8)	5 (14,3)
Брахиалексит	-	-	1 (2,6)	3 (8,6)
Тугоподвижность плечевого сустава	-	-	2 (5,1)	3 (8,6)

преимущественных локализаций не наблюдали. Метакронные опухоли выявляли в сроки от 2 до 16 лет, медиана составила 6 лет. Ни одна из вторых опухолей, за исключением рака поджелудочной железы, выявленного через 10 лет после лечения рака желудка, не находилась в поле ИОЛТ.

У больных раком молочной железы и почки метакронных злокачественных опухолей выявлено не было.

В связи с применением высоких однократных доз ионизирующего излучения, имеющих радиобиологические особенности, можно было ожидать, что ИОЛТ обладает специфическим профилем токсичности, особенно поздней. Вместе с тем, следует помнить, что ИОЛТ всегда является одним из компонентов комбинированного воздействия. Поэтому поздние осложнения со стороны нормальных тканей у больных, которым проведено многокомпонентное лечение, следует интерпретировать как результат воздействия многофакторных механизмов повреждения на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Не следует забывать, что под маской поздних осложнений лечения могут протекать различные воспалительные и дегенеративные процессы, а также прогрессирование первичной и/или метакронных опухолей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поздние осложнения

В конце 80-х – начале 90-х годов 20 века был опубликован ряд работ, посвященных изучению поздних осложнений в нормальных тканях в эксперименте. F. Ahmadu-Suka и соавт. [6] сообщили о результатах исследования толерантности поджелудочной железы к различным дозам ИОЛТ в сочетании с фракционированным облучением. Комплекс воздействия включал: резекцию желудка по Бильрот-2; ИОЛТ в дозах 17,5–40 Гр; послеоперационное облучение в дозе 50 Гр по 2 Гр за фракцию. Лабораторные исследования проводили до операции и регулярно повторяли в течение 5 мес. С помощью разработанных критериев количественной оценки гистологических изменений авторами была выявлена статистически достоверная зависимость между дозой ИОЛТ и степенью повреждения поджелудочной железы. Содержание нормальных ацинарных клеток в контрольной группе (85%) было достоверно выше, чем в группе облученных собак (22–32%; $p < 0,01$). В то же время повреждение островковых клеток отсутствовало; ни у одного животного не было клинических и лабораторных признаков сахарного диабета.

H. Heijmans и соавт. [11] представили результаты изучения функции поджелудочной железы при использовании ИОЛТ в дозах 25–35 Гр. В поле ИОЛТ включали всю поджелудочную железу. У одной собаки, получившей ИОЛТ в дозе 30 Гр, через 8 мес. на аутопсии был обнаружен стеноз обще-

го желчного протока с развитием вторичного цирроза печени. В целом, при сроках наблюдения до 1 года ни у одного из животных не было отмечено признаков панкреатита, диабета или экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Однако при использовании ИОЛТ в дозе 35 Гр отмечалось снижение уровня инсулина в крови. Авторами был сделан вывод о безопасности подведения к поджелудочной железе дозы 25 Гр. В то же время предполагалось, что использование больших доз может привести к недостаточности эндокринной функции органа в отдаленные сроки.

В «ранних» сообщениях ряда авторов есть указания на поздние осложнения у больных, которым проводили ИОЛТ по поводу рака желудка. Так, Y.Y. Jiang и соавт. [13] наблюдали изменения проксимальных отделов тощей кишки у 5 из 100 больных после ИОЛТ в дозе 30–40 Гр. Основными симптомами были выраженные боли в эпигастрии и рвота. На операции начальный сегмент тонкой кишки сразу за связкой Трейца имел вид «свинцовой трубки», кишечная стенка была утолщена, просвет резко сужен. Авторы расценили это осложнение как следствие попадания тонкой кишки в поле ИОЛТ и рекомендовали экранировать эту зону свинцовой пластиной. T. Inamoto и соавт. [12] сообщили о развитии у 3 из 57 больных раком желудка в поздние сроки осложнений, вероятно связанных с ИОЛТ: у одного была язва культи желудка, у двух – стриктура общего желчного протока. F.A. Calvo и соавт. [10] сообщили о развитии у 9 (19%) больных, получивших ИОЛТ в дозе 15 Гр и послеоперационную лучевую терапию в дозе 46 Гр, тяжелых энтеритов, потребовавших у двух оперативного лечения в связи со стенозом просвета и перфорацией стенки кишки. С другой стороны, W.F. Sindelar и соавт. [15] отметили развитие энтеритов у 6 (24%) больных, потребовавших у двух выполнения повторных операций после проведения только послеоперационной лучевой терапии в дозе 50 Гр. Таким образом, наиболее вероятной представляется связь этого осложнения с послеоперационным облучением.

F.A. Calvo и соавт. [10] также отметили развитие желудочно-кишечного кровотечения у 5 (10%) больных через 3–12 мес. после комбинированного лечения с ИОЛТ и послеоперационным облучением. У 3 пациентов при экстренной ангиографии были выявлены артерио-кишечные фистулы (из культи левой желудочной артерии). Авторы предложили, как одно из возможных, следующее объяснение развития данного осложнения: лучевой энтерит – микроперфорация стенки кишки – инфицирование брюшной полости – эрозия стенки артерии – артерио-кишечный свищ. Следует подчеркнуть, что в соответствии с техникой выполнения ИОЛТ тонкую кишку никогда не включали в поле облучения. Чревный ствол и его ветви, а также верхняя

брыжеечная артерия, напротив, являлись зоной как ИОЛТ, так и послеоперационной лучевой терапии. Этими же авторами описана деструкция в телах Т12, L1 и L2 позвонков у 6 (12%) больных, из них одному потребовалось ортопедическое пособие, второму – оперативное вмешательство.

В нашем исследовании у больных раком желудка ни одно из вышеперечисленных осложнений не наблюдалось, системные исследования функции и структуры поджелудочной железы, а также ряда других органов и тканей не показали роста числа осложнений и наличия каких-либо специфических осложнений по сравнению с хирургическим лечением. На рисунке 1 представлены данные МРТ, из которых видно отсутствие изменений нормальных тканей в зоне комбинированного воздействия (поджелудочная железа, мягкие ткани забрюшинного пространства, магистральные сосуды, позвонки) у больного через 10 лет после лечения.

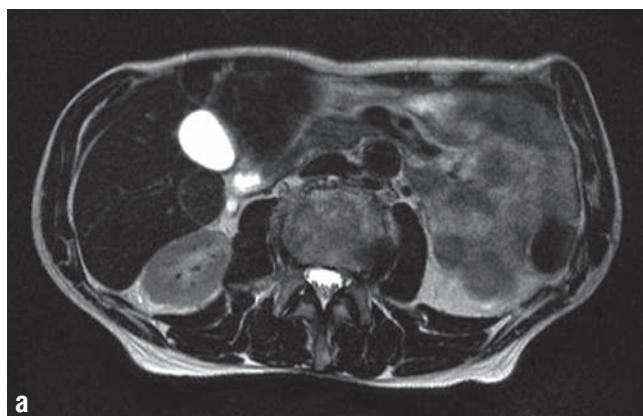


Рис. 1. МРТ больного Т., выполненная через 10 лет после комбинированного лечения рака желудка (предоперационная лучевая терапия 25 Гр, гастрэктомия, ИОЛТ 20 Гр) на уровне пред- и интраоперационного лучевого воздействия во фронтальной (а) и сагиттальной (б) плоскостях.



А.А. Завьялов и соавт. [8] подвели итоги 15-летнего опыта применения ИОЛТ в Томском НИИ онкологии. Авторы не выявили увеличения числа поздних лучевых повреждений при применении ИОЛТ по сравнению с традиционными методами лечения у больных злокачественными новообразованиями носа и околоносовых пазух, местно-распространенными формами рака щитовидной железы, раком желудка, шейки и тела матки. В то же время у 12 из 50 (24%) больных с опухолями опорно-двигательного аппарата было отмечено развитие поздних лучевых повреждений

в сроки от 6 до 24 мес. при курсовой СОД 77–82 Гр (128–137 ед. ВДФ). Фиброз мягких тканей наблюдали у 8 больных, патологический перелом – у 2, неврит – у 2. Таким образом, при комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей с применением ИОЛТ и дистанционной лучевой терапии было отмечено повышение частоты лучевых повреждений нормальных тканей, которое авторы связывали как с увеличением площади облучения при дистанционной гамма-терапии, так и с использованием суммарной дозы в очаге-мишени 77–82 Гр по изозффекту. Комбинированное лечение по поводу сарком длинных трубчатых костей с ИОЛТ 20 Гр было проведено 52 больным, в т. ч. 16 в сочетании с дистанционной фракционированной лучевой терапией (СОД 20–44 Гр); средняя величина курсовой дозы смешанного облучения составила 85 изогр. В отдаленном послеоперационном периоде у 2 из 16 больных, получивших смешанное облучение, наблюдались лучевые повреждения тканей – постлучевой неврит и патологический перелом кости. Авторы отметили, что ключевым моментом при планировании лечения является правильный выбор как дозы ИОЛТ, так и дистанционной фракционированной лучевой терапии, с учетом изозффективности их воздействия на нормальные ткани. По мнению авторов, величина суммарной курсовой дозы смешанного облучения не должна превышать 60–65 изогр (100–125 усл. ед. ВДФ) в мишени.

И. Azinovic и соавт. [4] изучили поздние эффекты комбинированного лечения с ИОЛТ у 195 больных с опухолями различных локализаций, проживших более 5 лет после лечения (медиана наблюдения составила 94 мес.). Большинство больных получили лечение по поводу сарком костей и мягких тканей (36%), опухолей желудочно-кишечного тракта (24%) и мочеполовой системы (14%). Авторы разделили больных в зависимости от интенсивности лечения на 3 группы: операция + ИОЛТ (9%); операция + ИОЛТ + дистанционная фракционированная лучевая терапия ± химиотерапия (46%); операция + ИОЛТ + дистанционная фракционированная лучевая терапия ± адъювантная химиотерапия/химиолучевая терапия (45%). В целом, отсутствие поздних осложнений или минимальные их проявления имели место у 50% больных, осложнения 2 степени – у 27% и 3–4 степени – у 23%. Частота и степень тяжести осложнений достоверно повышались с увеличением интенсивности лечения ($p < 0,001$). Наиболее часто тяжелые поздние осложнения были отмечены у больных саркомами костей (28 из 46 больных; 60%), намного реже – у больных раком легкого (0%) и желудочно-кишечного тракта (4%). Самым частым ИОЛТ-специфичным видом поздних осложнений авторы считают периферическую нейропатию (12%). Авторы заключили, что частота и степень тяжести поздних осложнений со сторо-

ны нормальных тканей весьма значительны, однако вклад ИОЛТ в поздние тканевые повреждения в клинических условиях, за исключением периферической нейропатии, до настоящего времени не ясен и требует дальнейшего изучения.

Е.М. Слонимская и соавт. [14] оценили эффективность органосохраняющего лечения 218 больных раком молочной железы с применением интраоперационной (10 Гр) и послеоперационной дистанционной фракционированной (СОД 45–48 Гр) лучевой терапии. Авторы оценили у 93% больных косметический эффект как «отличный» и «хороший», у 7% – как «удовлетворительный».

Полученные нами данные также подтверждают относительную безопасность проведения комбинированного лечения с ИОЛТ в дозе 10–20 Гр больным с опухолями желудочно-кишечного тракта, молочной железы, почки.

Таким образом, тяжелые поздние осложнения в основном отмечаются у больных, получавших сочетанную интра- и послеоперационную лучевую терапию, химиотерапию. Развитие их, очевидно, связано с превышением толерантности нормальных тканей в зоне лучевого воздействия. Следует отметить, что по результатам экспериментальных исследований на крупных лабораторных животных использованный уровень доз был расценен как безопасный. Тем не менее, полученные нами данные показали отсутствие роста числа и тяжести поздних осложнений лечения при применении ИОЛТ. Полученные результаты мы связываем с применением оригинальных технических средств, соблюдением методики и техники выполнения всех компонентов комбинированного лечения, применением доз лучевого воздействия, не превышающих толерантность здоровых тканей.

Метакронные опухоли

По данным популяционных исследований, число больных с полинеоплазиями постоянно увеличивается и становится одной из наиболее серьезных проблем современной онкологии. С другой стороны, эта тема в мировой и, особенно, отечественной литературе освещена крайне скудно, в т. ч. и в отношении ИОЛТ. Механизмы развития вторых опухолей могут существенно различаться: генетические нарушения, канцерогенный эффект внешней среды, индукция проводимым лечением и т. д. Для отнесения второй опухоли к радиоиндуцированной В.Е. Powers и соавт. [14] предложили следующие критерии: опухоль должна локализоваться в пределах поля облучения, необходимо ее морфологическое подтверждение и достаточно длительный латентный период от лечения до ее появления, а также низкая вероятность ее спонтанного образования.

Подводя итоги серии экспериментальных исследований в Национальном институте рака США,

М. Barnes и соавт. [9] сообщили о развитии 9 опухолей в пределах поля ИОЛТ у 8 (23%) животных. Две из них представляли собой доброкачественные опухоли периферических нервов, 7 – злокачественные опухоли из костной, хрящевой и мышечной тканей. Опухоли обнаруживали через 24–58 мес. (в среднем – 40 мес.) после ИОЛТ в дозах 25–35 Гр. Из сообщения не ясно, получали животные только ИОЛТ или в сочетании с фракционированным облучением. В.Е. Powers и соавт. [14] сообщили о развитии в поле ИОЛТ опухолей поясничного отдела позвоночника, имевших строение низкодифференцированной остеогенной саркомы, у 8 из 67 (12%) собак через 4–5 лет после воздействия. Только в одном случае было отмечено развитие опухоли после ИОЛТ в дозе 47,5 Гр; остальные 7 опухолей развились в группе из 27 животных, получивших комбинацию ИОЛТ с фракционированным облучением. Причем только в одном случае опухоль была выявлена при использовании ИОЛТ в дозе 25 Гр, остальные – 32,5–47,5 Гр. Ни у одного животного контрольной группы, получивших только фракционированное облучение, опухолей обнаружено не было.

Клинических исследований, посвященных развитию полинеоплазий после ИОЛТ, в мировой литературе крайне мало. I. Azinovic и соавт. [7] сообщили о развитии метакронных злокачественных новообразований у 8 (4%) из 195 больных, получивших комбинированное лечение с ИОЛТ, в сроки 15–85 мес. (медиана – 56,5 мес.). Ни одна из вторых опухолей не была в поле ИОЛТ, три находились на границе с полем дистанционной фракционированной лучевой терапии.

М.Н. Aziz и соавт. [8] проанализировали риск развития индуцированных метакронных опухолей у больных раком молочной железы при применении ИОЛТ низкоэнергетическим рентгеновским излучением (50 кВ, 20 Гр) с помощью аппарата «Intrabeam» по сравнению с другими методиками лучевой терапии – ускоренным парциальным облучением (СОД 34 Гр/ РОД 3,4 Гр/ 2 раза в день в течение 5 дней) и традиционным фракционированным облучением (СОД 50 Гр/2 Гр за фракцию). Авторы оценили соотношение средней и максимальной очаговых доз, а также объемов облучения в критических органах, к которым были отнесены пораженная молочная железа, вторая молочная железа, оба легких, сердце и позвоночник. Авторы показали, что риск развития метакронной радиоиндуцированной опухоли достоверно ниже в случае применения ИОЛТ по сравнению с другими методиками лучевой терапии.

Таким образом, высокая частота развития метакронных опухолей в поле ИОЛТ, преимущественно сарком, в экспериментальных исследованиях не нашла подтверждения в клинике. До настоящего времени в клинических публикациях нет ни одно-

го достоверного сообщения об индуцированной опухоли в поле ИОЛТ. Более того, результаты М.Н. Aziz и соавт. [8] в отношении рака молочной железы позволяют предположить уменьшение риска развития вторых опухолей при применении ИОЛТ вместо фракционированного облучения. Показанные в данной работе достаточно высокие цифры развития вторых опухолей у больных с опухолями желудочно-кишечного тракта лишь отражают современную глобальную тенденцию к постоянному росту частоты полинеоплазий [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительный собственный клинический опыт и анализ мировой литературы позволяет нам заключить, что включение ИОЛТ в состав комбинированного лечения злокачественных новообразований основных локализаций не приводит к росту числа и тяжести поздних осложнений. Для достижения подобных результатов необходимо строгое соблюдение методических и технических подходов как к ИОЛТ, так и к остальным компонентам лечения. Суммарная доза при сочетанном облучении не должна превышать толерантность нормальных тканей. Единственным ИОЛТ-специфичным осложнением является периферическая нейропатия, профилактике и лечению которой следует уделить серьезное внимание. Не получены также достоверные данные об индуцирующем влиянии ИОЛТ на развитие метастатических опухолей у человека. Тем не менее, нам хотелось бы подчеркнуть, что частота развития полинеоплазий, независимо от метода лечения, имеет постоянную тенденцию к росту. Клиническое значение вторых опухолей исключительно велико, особенно в случае ранних стадий и благоприятного прогноза при лечении первой опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Завьялов А.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А. и др. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2004; 2-3: 75-85.
2. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Результаты лечения первично-множественных злокачественных опухолей с локализацией одной из них в желудке. Вопросы онкологии 2007; 3: 298-303.
3. Слонимская Е.М., Дорошенко А.В., Гарбуков Е.Ю. и др. Сочетанная интраоперационная и дистанционная лучевая терапия при органосохраняющем лечении больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2009; 4: 18-22.
4. Цыб А.Ф., Бердов Б.А., Скоропад В.Ю. и др. Интраоперационная лучевая терапия злокачественных опухолей: 15-летний опыт МРНЦ РАМН. Медицинский Алфавит. Радиология. 1 2008; 7: 17-21.
5. Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.И. Интраоперационная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований. – Томск: Изд-во НТЛ. 2006; 216.
6. Ahmadu-Suka F., Gillette E.L., Withrow S.J. et al. Pathologic response of the pancreas and duodenum to the experimental intraoperative irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1988; 14: 1197-1204.
7. Azinovic I., Calvo F.A., Puebla F. et al. Long-term normal tissue effects of intraoperative electron radiation therapy (IOERT): late sequelae, tumor recurrence, and second malignancies. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001; 49(2): 597-604.
8. Aziz M.H., Schneider F., Clausen S. et al. Can the risk of secondary cancer induction after breast conserving therapy be reduced using intraoperative radiotherapy (IORT) with low-energy x-rays? Radiat. Oncol. 2011; 6(1): 174.
9. Barnes M., Duray P., DeLuca A., et al. Tumor induction following intraoperative radiotherapy: late results of the National Cancer Institute canine trials. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1990; 19: 651-660.
10. Calvo F.A., Aristu J.J., Azinovic I. Intraoperative and external radiotherapy in resected gastric cancer: update report of a phase 2 trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1992; 24: 729-736.
11. Heijmans H.J., Mehta D.M., Kleibeuker J.H., et al. Intraoperative irradiation of the canine pancreas: short-term effects. Radiother. Oncol. 1993; 29: 347-352.
12. Inamoto T., Honda K., Kobayashi N., et al. Intraoperative radiation therapy for cancer in the abdomen. In: Intraoperative radiation therapy. M. Abe, M. Takahashi, eds. Pergamon. Press. 1991; 187-190.
13. Jiang Y.Y., Lu J.Q., Chen G.X., Song S.B. The basic and clinical studies of intraoperative radiation therapy for gastric cancer. Intraoperative radiation therapy. M. Abe, M. Takahashi, eds. Pergamon Press. 1991; 187-190.
14. Powers B.E., Gillette E.L., McChesney S.L., et al. Bone necrosis and tumor induction following experimental intraoperative irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989; 17: 559-567.
15. Sindelar W.F., Kinsella T.J., Tepper J.E., et al. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. Am. J. Surg. 1993; 165: 178-187.
16. Warren S., Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. Am. J. Cancer. 1932; 16: 1358-1414.

РОЛЬ ХИРУРГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОЧАГОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ В ЛЕГКИХ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫПикин О.В.¹, Трахтенберг А.Х.¹, Осипов В.В.², Колбанов К.И.¹, Вурсол Д.А.¹, Астахов Д.Н.²¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава России,² ФМБЦ ФМБА им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия

Контакты: Пикин О.В. E-mail: pikin_ov@mail.ru

Актуальность. У 3% женщин, леченных по поводу рака молочной железы, при динамическом наблюдении рентгенологически диагностируют солитарную тень в легком. У абсолютного большинства подтверждают ее метастатическую природу, у остальных диагностируют метастатический первичный рак, доброкачественную опухоль и другие неопухолевые заболевания легкого. Выявление метастаза рака молочной железы в легком обычно свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, поскольку средняя продолжительность жизни больных не превышает 12–24 мес. Проблема выбора оптимальной лечебной тактики у больных с метастазом рака молочной железы в легком остается нерешенной и требует дальнейшего изучения.

Материалы и методы. Нами оперированы 91 больная с очаговыми образованиями в легких, выявленных на этапе обследования (n=12) по поводу рака молочной железы или при динамическом наблюдении (n=79). По данным компьютерной томографии у всех больных образования в легких трактовали как метастазы. Солитарная тень диагностирована у 67 (73,6%), единичные – у 15 (16,5%) и множественные – у 9 (9,9%) больных. У больных с солитарной тенью в легком операция носила лечебно-диагностический характер. Во время операции обязательно выполняли срочное морфологическое исследование удаленного препарата и в случае дифференциальной диагностики между периферическим раком легкого и солитарным метастазом предпочтение отдавали лобэктомии или классической сегментэктомии с медиастиальной лимфаденэктомией.

Результаты. Послеоперационные осложнения развились у 7 (7,6%) больных и были успешно ликвидированы консервативными мероприятиями. Послеоперационной летальности не было. По данным планового морфологического исследования у 15,0% больных раком молочной железы, образования в легких, выявленные на этапе первичного обследования или при динамическом наблюдении не являлись метастазами, а при солитарной тени число больных первичным раком легкого и доброкачественной патологией составило 20,0%. Анализ сопоставимых групп показал преимущество хирургического компонента в плане комплексного лечения больных с метастазами рака молочной железы в легком: 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 87,5, 46,4 и 25,0%, а после только химиогормонотерапии – 70,4, 18,5 и 7,4% соответственно. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от количества

THE ROLE OF SURGERY IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH FOCAL LESIONS IN LUNGS AND BREAST CANCERPikin O.V.¹, Trakhtenberg A.Kh.¹, Osipov V.V.², Kolbanov K.I.¹, Vursol D.A.¹, Astakhov D.N.²¹ P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,² FMBC named after Burnazyan A.I. of FMBA, Moscow, Russia

Contact: Pikin O.V. E-mail: pikin_ov@mail.ru

Relevance. During follow-up in 3% of female patients underwent treatment for breast cancer, solitarian shadow in lung is diagnosed by X-ray. For majority of patients metastasis are confirmed, other patients have metachronous primary cancer, benign tumor and other non-tumor disease of lung. Diagnosis of lung metastasis of breast cancer is a poor prognostic factor because an average surveillance in these patients do not exceed 12–24 months. The problem of choice of appropriate treatment in patients with lung metastasis of breast cancer remains unresolved and requires further study.

Materials and methods. We performed surgical treatment in 91 patients with focal lesions in lungs, diagnosed during examination for breast cancer (n=12) or during follow-up (n=79). According to CT lung lesions were interpreted as metastases in all patients. Solitary shadow was in 67 (73.6%) patients, single – in 15 (16.5%) and multiple – in 9 (9.9%) patients. For patients with solitary shadow in lung surgery served as therapeutic and diagnostic method. Intraoperative histological study of the removed specimen was obligate and for differential diagnosis of peripheral lung cancer and solitary metastasis lobectomy or conventional segmentectomy with mediastinal lymphadenectomy was preferred.

Results. Postoperative complications occurred in 7 (7.6%) patients and were treated by means of medical therapy. There were no deaths in postoperative period. According to routine histological study in 15.0% of patients with breast cancer lung lesions diagnosed during primary examination or follow-up were not metastatic, for patients with solitary shadow primary lung cancer and benign pathology accounted for 20.0%. Analysis of comparable groups showed the superiority of surgical step in multimodality treatment of patients with lung metastases of breast cancer: 1, 3 and 5-year survival rates accounted for 87.5%, 46.4% and 25.0%, and for only chemo-hormone therapy – 70.4%, 18.5% and 7.4%, respectively. Comparative analysis of long-term outcomes according to number of metastases showed that for solitary metastasis 5- and 10-year survival rates after surgical treatment were 31.6% and 15.8% (recurrence-free – 25.0% and 10.3%). Adjuvant chemo-hormone therapy significantly improved these results to 42.1% and 18.8%, respectively. For solitary metastasis of breast cancer there were no superiority between only surgical treatment and only chemo-hormone therapy. The most prognostic factors were duration of DFI, intrathoracic lymph nodes status, number of metastases, treatment option and pattern of operation.

Conclusion. For lung lesions in patients with breast cancer especially for solitary shadow morphological veri-

метастазов показал, что при солитарном метастазе после хирургического лечения 5- и 10-летняя выживаемость составила 31,6 и 15,8% (безрецидивная – 25,0 и 10,3%). Химиогормонотерапия в адъювантном режиме способствует достоверному улучшению этих результатов до 42,1 и 18,8% соответственно. При солитарном метастазе рака молочной железы только хирургическое лечение не имеет преимуществ перед только химиогормональной терапией. Наиболее значимые прогностические факторы: количество метастазов, величина DFI, состояние внутригрудных лимфатических узлов, метод лечения и характер операции.

Заключение. При выявлении образований в легких у больных раком молочной железы, особенно в случае солитарной тени, необходимо морфологически верифицировать характер изменений, поскольку у каждой пятой больной при плановом морфологическом исследовании диагностируют первичный периферический рак или доброкачественную патологию легкого. Диагностическая торакоскопия является надежным способом верификации изменений в легких, особенно при субплевральной локализации образований. При подтверждении солитарного метастаза обязательным компонентом является проведение лекарственного противоопухолевого лечения после операции. При единичных и множественных метастазах лечение начинают с химиогормонотерапии и лишь при сохранении солитарной или единичных теней решают вопрос об удалении метастазов.

Ключевые слова: рак молочной железы, образования в легком, хирургия, прогноз.

ВВЕДЕНИЕ

У 3% женщин, леченных по поводу рака молочной железы, при динамическом наблюдении рентгенологически диагностируют солитарную тень в легком. У абсолютного большинства подтверждают ее метастатическую природу, у остальных диагностируют метастатический первичный рак, доброкачественную опухоль и другие неопухолевые заболевания легкого [1]. По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, из 50 больных, ранее леченных по поводу рака молочной железы и оперированных с солитарной тенью в легком, метастатическая природа опухоли доказана у 40 (80,0%), у остальных диагностирован метастатический первичный периферический рак (10,0%), доброкачественная опухоль или туберкулома (10,0%) легкого. Трем больным последней группы до операции проводили полихимиотерапию по поводу предполагаемого метастаза [2]. Выявление метастаза рака молочной железы в легком обычно свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, поскольку средняя продолжительность жизни больных не превышает 12-24 мес. [3, 4]. Проблема выбора оптимальной лечебной тактики у больных с метастазом рака молочной железы в легком остается нерешенной и требует дальнейшего изучения. Поскольку метастазы рака этой локализации чувствительны к лекарственному противоопухолевому лечению, на первом эта-

pe проведения химиогормонотерапии и лишь при ее неэффективности решают вопрос о целесообразности оперативного вмешательства.

Key words: breast cancer, lesion in lung, surgery, prognosis.

пе проводят химиогормонотерапию и лишь при ее неэффективности решают вопрос о целесообразности оперативного вмешательства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами оперированы 91 больная с очаговыми образованиями в легких, выявленных на этапе обследования (n=12) по поводу рака молочной железы или при динамическом наблюдении (n=79). По данным компьютерной томографии образования в легких трактовали как метастазы у всех больных. Солитарная тень диагностирована у 67 (73,6%), единичные – у 15 (16,5%) и множественные – у 9 (9,9%) больных. У больных с солитарной тенью в легком операция носила лечебно-диагностический характер. Во время операции обязательно выполняли срочное морфологическое исследование удаленного препарата и в случае дифференциальной диагностики между периферическим раком легкого и солитарным метастазом предпочтение отдавали лобэктомии или классической сегментэктомии с медиастинальной лимфаденэктомией. При субплевральной локализации очага в легком с целью дифференциальной диагностики в последние годы широко используем торакоскопию.

Больным выполнены следующие типы операций: атипичная резекция легкого – у 61 (67,0%), из

них видеоторакоскопическая – у 16 (26,2%), прецизионное удаление – у 3 (3,3%), классическая сегментэктомия – у 2 (2,2%), лобэктомия – у 24 (26,4%), из них торакоскопическая – у 3 (12,5%) и пневмонэктомия – лишь у 1 (1,1%) больной. При хирургическом лечении метастазов в легких придерживались принципа щадящих оперативных вмешательств. Сублобарные резекции составили 72,5%. Тем не менее, одной больной выполнили пневмонэктомию по жизненным показаниям в связи с осложнением опухолевого процесса – легочным кровотечением.

«Радикальные» операции по поводу метастазов выполнены у 67 (87,0%), у 10 (13,0%) вмешательство носило паллиативный характер и заключалось в удалении максимально возможных очагов с целью повышения эффективности возможного дальнейшего лекарственного лечения. «Радикальной» считали операцию, когда были удалены все выявленные метастазы.

При выработке лечебной тактики учитывали чувствительность метастазов к химиогормонотерапии. Если при солитарном метастазе предпочтение отдавали хирургическому методу, то при выявлении единичных и множественных метастазов на первом этапе проводили лекарственное противоопухолевое лечение и лишь при его неэффективности решали вопрос о целесообразности их удаления. Лекарственное противоопухолевое лечение проведено у 19 (82,6%) из 23 оперированных больных с единичными и множественными метастазами. Эффективность лечения оценивали после каждых двух курсов химиотерапии. Отсутствие признаков прогрессирования опухолевого процесса, резистентность к проводимому лечению считали показанием к хирургическому удалению метастазов. С солитарным метастазом рака молочной железы химиотерапия в адъювантном режиме проведена у 41 (75,9%) больных, также с учетом чувствительности опухоли к химиотерапии. Из 54 больных оперированных по поводу солитарного метастаза, у 5 (9,3%) первоначально были диагностированы единичные и множественные метастазы, однако в процессе химиотерапии отмечена положительная динамика в виде резорбции очагов в легочной ткани с сохранением солитарной тени.

При отборе больных для хирургического лечения руководствовались следующими критериями: изолированное поражение легких, резистентность к консервативному противоопухолевому лечению, отсутствие рецидива первичной опухоли, удовлетворительные функциональные резер-

вы остающейся паренхимы легких, возможность удаления всех метастазов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Послеоперационные осложнения развились у 7 (7,6%) больных и были успешно ликвидированы консервативными мероприятиями. Послеоперационной летальности не было.

Интересные результаты получены при плановом морфологическом исследовании удаленных образований (табл.1).

Таким образом, примерно у 15,0% больных раком молочной железы образования в легких, выявленные на этапе первичного обследования или при динамическом наблюдении, не являлись метастазами, а при солитарной тени число больных первичным раком легкого и доброкачественной патологией составило 20,0%, что подтверждают данные, опубликованные нами ранее [2]. У одной больной раком молочной железы с множественными очагами в легких в результате выполненной диагностической торакоскопии был диагностирован саркоидоз, что позволило опровергнуть предположение о метастатическом поражении легких и избежать назначения небезразличной для больной химиотерапии. Полученные данные подтверждают необходимость верификации изменений в легких, выявленных у больных раком молочной железы либо на этапе первичного обследования, либо при динамическом наблюдении, что позволяет у значительного числа больных исключить прогрессирование опухолевого процесса и выбрать адекватную лечебную тактику.

Нами изучены отдаленные результаты хирургического лечения 77 больных с метастазами рака молочной железы в легких. Для сравнительного анализа отдаленных результатов была ретроспективно изучена группа больных (29) с метастазами рака молочной железы в легких, лечение которым проводили химиогормонотерапию. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, количеству метастазов, величине безрецидивного периода (DFI). Анализ сопоставимых групп показал преимущество хирургического компонента в плане ком-

Результаты планового морфологического исследования в зависимости от количества образований в легких

Таблица 1

Данные гистологического исследования	Количество образований в легких						Всего
	солитарный		единичные		множественные		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Метастаз рака молочной железы	54	80,5	15	100,0	8	88,9	77 (84,6)
Рак легкого	7	10,5	-	-	-	-	7 (7,7)
Метастаз меланомы	1	1,5	-	-	-	-	1 (1,1)
Доброкачественная патология	5	7,5	-	-	-	-	6 (6,6)
Солитарная фибрознаяопухоль плевры	1	1,5	-	-	-	-	-
Хондрогамартома	3	4,5	-	-	-	-	-
Туберкулома	1	1,5	-	-	1	11,1	-
Саркоидоз	-	-	-	-	-	-	-
Итого	67	100.0	15	100.0	9	100.0	91 (100.0)

плексного лечения: 1, 3 и 5-летняя выживаемость составила 87,5, 46,4 и 27,4%, а после только химиогормонотерапии – 70,4, 18,5 и 7,4% соответственно (Рис. 1). В хирургической группе 12,5% больных пережили 10 лет.

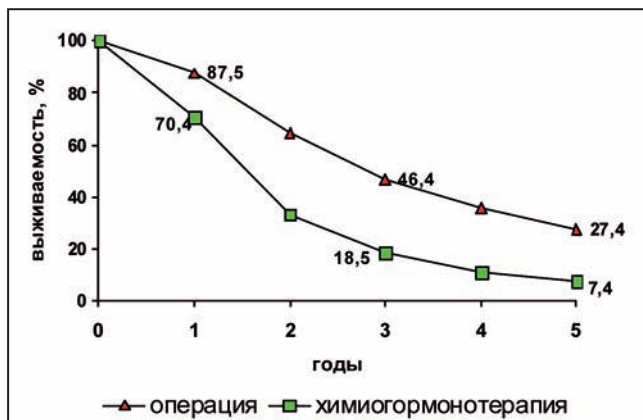


Рис. 1. Выживаемость больных с метастазами рака молочной железы в легких в зависимости от метода лечения.

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от количества метастазов показал, что при солитарном метастазе рака молочной железы после хирургического лечения 5- и 10-летняя выживаемость составила 31,6 и 15,8% (безрецидивная 25,0 и 10,3%). Химиогормонотерапия в адъювантном режиме способствует достоверному улучшению этих результатов до 42,1 и 18,8% соответственно.

При солитарном метастазе рака молочной железы в легком только хирургическое лечение не имеет преимуществ перед химиогормональной терапией. Различия в показателях 3-х летней выживаемости практически нивелируются к пяти годам. Учитывая высокую чувствительность метастазов рака молочной железы к лекарственному противоопухолевому лечению, закономерные результаты достигают у больных, которым после удаления солитарного метастаза из легкого проводят адъювантную химиогормонотерапию. Применение же только хирургического метода при солитарном метастазе рака молочной железы нецелесообразно. Выживаемость больных с солитарным метастазом рака молочной железы в зависимости от метода лечения представлена на рисунке 2.

Агрессивная хирургическая тактика в сочетании с лекарственным противоопухолевым лечением при единичных метастазах в легких рака молочной железы оказалась достаточно эффективной: 5- и 10-летняя выживаемость составила 16,9 и 8,3%. В группе больных, получивших только химиогормонотерапию (n=15), ни одна не пережила пять лет. Прогноз лечения множественных метастазов рака молочной железы в легких плохой. Три года после операции пережили лишь 16,8% больных.

Анализ прогностических факторов при метастазах рака молочной железы в легких позволил выделить

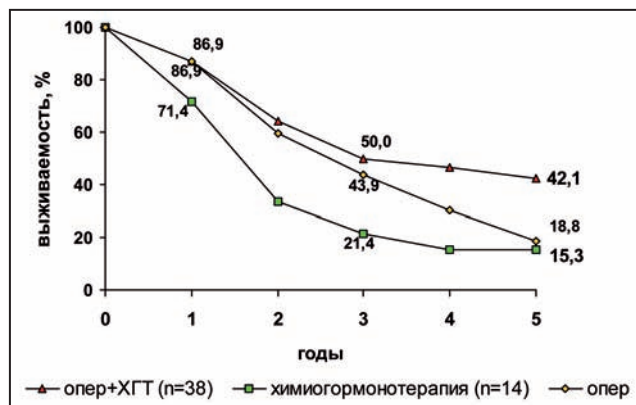


Рис. 2. Выживаемость больных с солитарным метастазом рака молочной железы в зависимости от метода лечения.

наиболее значимые: количество метастазов, состояние внутригрудных лимфатических узлов, величина DFI, метод лечения и характер операции (Табл. 2).

При анализе прогностической значимости величины DFI в однородных группах больных (солитарный метастаз в легком, отсутствие метастазов в средостенных лимфатических узлах, радикальная операция) оказалось, что дискриминационным уровнем безрецидивного интервала является 36 мес. В нашем исследовании величина DFI менее 36 мес. 5-летняя выживаемость составила 30,9%, а при безрецидивном интервале, равном или большем 36 мес., она увеличилась практически в два раза и составила 56,9% ($p < 0,023$, log-rank). При единичных и множественных метастазах величина DFI не оказывает существенного влияния на прогноз. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза являются поражение внутригрудных лимфатических узлов и нерадикальность выполненной операции на легком (Табл. 2).

Прогностический фактор	5-летняя выживаемость (%)	p
DFI**		
<36 мес. (n=33)	30,9	0,023
≥36 мес. (n=21)	56,9	
Характер операции		
«радикальная» (n=67)	28,6	0,01
паллиативная (n=10)	0,0	
Состояние внутригрудных л/у		
N+ (n=11)	0,0	0,0264
N- (n=66)	32,6	
Количество метастазов		
солитарный (n=54)	31,6	0,023***
единичные (n=15)	16,9	
множественные (n=8)	0,0	
Объем операции		
сублобарные резекция (n=57)	26,7	0,672*
лобэктомия (n=19)	31,6	

* различия статистически недостоверны ($p > 0,05$)

** для солитарного метастаза

По материалам авторов разных клиник, результаты хирургического лечения метастазов рака молочной железы в легких существенно разнятся (Табл. 3).

Таким образом, по сводным данным литературы, более 5-ти лет переживают 35,0–80,0% оперированных больных, в среднем 51,6% (медиана 42–79 мес.), а после химиогормонотерапии – лишь 5,0–10,0% (медиана 9–33 мес.).

В последние годы многие исследователи расширяют показания к хирургическому компоненту лечения больных с метастазами рака молочной железы в легких и рассматривают его как необходимый этап комплексного воздействия. Продолжительность жизни оперированных больных, особенно с солитарным метастазом, больше, чем при только лекарственной противоопухолевой терапии. А. Salat и соавт. (1998) сообщили о результатах лечения 125 больных раком молочной железы с метастазами в легких: в группе оперированных больных 5-летняя выживаемость составила 80%, медиана – 79 мес., в то время как в группе больных, леченных лекарственным методом – всего 9 мес. По данным М. Murabito и соавт. (2000), большинство больных с метастатическим поражением легких умирают через 19–32 мес. с момента установления диагноза. Friedel G. и соавт. (2002) обобщили результаты лечения больных с метастазами рака молочной железы в легких (данные 18 клиник Европы и США): из 467 оперированных больных 182 (38%) прожили более 5 лет, причем только трети из них проводили дополнительное противоопухолевое лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выбор адекватной лечебной тактики при метастазах рака молочной железы в легких, особенно определение показаний к применению хирургического компонента, до настоящего времени остается актуальной проблемой современной клинической онкологии. Лечебная стратегия должна основываться на комплексном подходе. При выявлении образований в легких у больных раком молочной железы, особенно в случае солитарной тени, необходимо морфологически верифицировать характер изменений, поскольку у каждой пятой больной при плановом морфологическом исследовании диагностируют первичный периферический рак или доброкачественную патологию легкого. Диагностическая торакоскопия является надежным малоинвазивным способом верификации изменений в легких, особенно при субплевральной локализации образований. При подтверждении солитарного метастаза обязательным

Таблица 3
Эффективность хирургического и комплексного лечения больных с метастазами рака молочной железы в легких (данные литературы)

Автор, год публикации	Число больных	Пережили более 5 лет (в %)
Lanza L. и соавт. (1992)	37	50,0
Staren E. и соавт. (1992)	33	35,0
McDonald M. и соавт. (1994)	60 (43)*	42,0
Simpson R. и соавт. (1997)	17 (15)*	62,0
Livartowski A. и соавт. (1998)	40	54,0
Murabito M. и соавт. (2000)	86 (63)*	80,0
Friedel G. и соавт. (2002) (данные 18 клиник)	467 (159)*	38,0
Всего	740	51,6

* в скобках указано число больных, которым после удаления метастазов в легких проводили химио-/химиогормонотерапию.

компонентом является проведение лекарственного противоопухолевого лечения после операции. При единичных и множественных метастазах лечение начинают с химиогормонотерапии и лишь при сохранении солитарной или единичных теней решают вопрос об удалении метастазов. Лекарственное противоопухолевое лечение продолжают после операции, что существенно улучшает отдаленные результаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singletary E., Walsh G., Vauthey J., et al. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2003; 8(3): 241–251.
2. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В., Паршин В.Д. Метастатические опухоли легких. – М., 2009; 236с.
3. McDonald M.L., Deschamps C., Ilstrup D.M., et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 58(9): 1599–1602.
4. Staren E.D., Salerno C., Rongione A., et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch. Surg.* 1992; 127(5): 1282–1284.
5. Lanza L.A., Natarajan G., Roth J.A., et al. Long-term survival after resection of pulmonary metastases from carcinoma of the breast. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 54(8): 244–248.
6. Simpson R., Kennedy S., Carmalt H. et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1997; 67(6): 717–719.
7. Livartowski A., Chapelier A., Beuzeboc P., et al. Surgical excision of pulmonary metastases of cancer of the breast: apropos of 40 patients. *Bull. Cancer*. 1998; 85(7): 799–802.
8. Murabito M., Salat A., Mueller M.R. Complete resection of isolated lung metastases from breast carcinoma results in a strong increase in survival. *Minerva. Chir.* 2000; 55(3): 121–127.
9. Friedel G., Pastorino U., Ginsberg R.J. et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 22(5): 335–344.
10. Salat A., Murabito M., Groeger A., Staffen A., Muller M.R. Significant extension of survival by complete resection of isolated lung metastases after breast carcinoma. *Chirurg.* 1998; 69(7): 735–740.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОТОВОКОВЫХ И ДОЛЬКОВЫХ КАРЦИНОМ *IN SITU* МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫЕфремов Г.Д.¹, Завалишина Л.Э.², Франк Г.А.²

¹ ФГУ «НИИ Урологии Минздравсоцразвития РФ»,
Лаборатория патологической анатомии,
² ФГБУ «МНИОИ им.П.А.Герцена Минздрава России,
Отделение патанатомии,
Москва Россия.

Контакты: Ефремов Г.Д. E-mail: efremov.gen@yandex.ru

Цель работы: определение наиболее эффективной комбинации биологических характеристик для дифференциальной диагностики между протоковыми и дольковыми карциномами *in situ*, особенно в случаях необычной морфологической структуры опухоли.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли 99 пациенток, проходивших лечение или обследованных в МНИОИ им. П.А. Герцена с 1993 по 2009 г. по поводу карциномы *in situ* молочной железы. Среди них были 71 больная с протоковой формой преинвазивной карциномы и 28 больных с дольковой формой заболевания. Для исследования были выбраны следующие антитела: Е-кадхерин и β -катенин (маркеры клеточной адгезии), CK 5/6 и CK 14 (маркеры базального эпителия), CK-H (34 β E12).

Результаты. Экспрессия Е-кадхерина была выявлена в 68 образцах внутритротокового рака *in situ* (95,7%). Во всех наблюдениях классической внутридольковой карциномы первого типа (19, 68%) было выявлено полное отсутствие экспрессии Е-кадхерина. Среди случаев с выраженной клеточной атипией (второй тип) выявлены 4 (14,2%) с наличием полного мембранного окрашивания клеток. При оценке полученных результатов высокомолекулярного цитокератина наблюдали позитивное окрашивание в классической дольковой карциноме *in situ* (16 наблюдений из 19,84%). Кроме того, позитивное окрашивание опухолевых клеток на высокомолекулярный цитокератин отмечали в 14 случаях внутритротоковой карциномы (10 из 71), причем в четырех случаях окрашивание было интенсивным. Положительная экспрессия цитокератина 5/6 типа была получена в 3 наблюдениях внутритротокового и одном внутридолькового рака. Экспрессия цитокератина 14 типа была обнаружена у 1 больной протоковой карциномой *in situ* и у 1 – внутридольковой карциномой. Коэкспрессия цитокератинов 5/6 и 14 была найдена в 3 образцах протоковой и 1 образце внутридольковой карциномы. Таким образом, экспрессия цитокератинов 5/6 и 14 была обнаружена в 4 случаях протоковой и 2 случаях дольковой карциномы *in situ*. В остальных наблюдениях эти протеины экспрессировались только миоэпителиальными клетками.

Выводы. Определен алгоритм дифференциальной диагностики между дольковыми и протоковыми карциномами *in situ*, позволяющий быстро и эффективно различать их между собой, особенно в случае нестандартной или редкой гистологической формы опухоли.

IMMUNOHISTOCHEMICAL METHODS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DUCTAL AND LOBULAR BREAST CARCINOMAS *IN SITU*Efremov G.D.¹, Zavalishina L.E.², Frank G.A.²

¹ Research Urology Institute of Ministry of Public Health and Social Development, Laboratory of pathological anatomy,
² P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, the department of Pathological Anatomy,
Moscow, Russia

Contact: Efremov G.D. E-mail: efremov.gen@yandex.ru

The objective was to determine the most efficient combination of biological characteristics for differential diagnosis between ductal and lobular carcinoma *in situ*, especially in the case of uncommon morphological structure of tumor.

Materials and methods. The study group included 99 patients underwent treatment and examination in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute in the period from 1993 to 2009 for breast cancer *in situ*. Among them 71 patients were with ductal pre-invasive carcinoma and 28 patients with lobular cancer. We selected antibodies as follows: E-cadherin and β -catenin (markers of cell adhesion), CK 5/6 and CK 14 (markers of basal epithelium), CK-H (34 β E12).

Results. Expression of E-cadherin was determined in 68 specimens of intraductal cancer *in situ* (95.7%). In all cases of conventional intralobular carcinoma type 1 (19 cases, 68%) there was complete absence of E-cadherin expression. In all cases with prominent cellular atypia (type 2) there were 4 cases (14,2%) with total staining cell membranes. The analysis of high molecular weight cytokeratin showed the positive staining to be associated with conventional lobular carcinoma *in situ* (16 cases of 19, 84%). Additionally, the positive staining of tumor cells for high molecular weight cytokeratin intraductal carcinoma was in 14% of cases (10 cases of 71) with intensive staining in 4 cases. Positive expression of cytokeratin 5/6 was in 3 cases of intraductal and 1 case of intralobular cancer. Expression of cytokeratin 14 was in 1 patient with ductal carcinoma *in situ* and in 1 patient with intralobular cancer. Co-expression of cytokeratins 5/6 and 14 was in 3 specimens of ductal and 1 specimen of intralobular cancer. Thus, expression of cytokeratins 5/6 and 14 was in 4 cases of ductal and 2 cases of lobular carcinoma *in situ*. For the rest cases this expression was only in myoepithelial cells.

Conclusion. Thus, we determined the scheme of differential diagnostics between lobular and ductal carcinoma *in situ*, allowing distinguish rapidly and efficiently these forms of neoplasms, especially for non-conventional or rare histological type of tumor.

Key words: carcinoma *in situ*, ductal carcinoma *in situ*, lobular carcinoma *in situ*, immunohistochemistry, non-invasive breast cancer.

Ключевые слова: карцинома *in situ*, протоковая карцинома *in situ*, дольковая карцинома *in situ*, иммуногистохимия, неинвазивный рак молочной железы.

ВВЕДЕНИЕ

Дифференциальный диагноз между протоковыми и дольковыми карциномами *in situ* молочной железы имеет важное клиническое значение в связи с различной лечебной тактикой в современной терапии пациенток.

Дольковая карцинома *in situ* была исторически выделена как отдельная морфологическая форма дольковой неоплазии, характеризующаяся внутридольковой пролиферацией мономорфных мелких клеток, полностью выполняющих структуру дольки и ведущих к ее расширению [1]. Первоначально дольковая карцинома *in situ* представляли как облигатное предопухолевое заболевание. Это предположение базировалось на морфологическом подобии дольковой карциномы *in situ* с инвазивным дольковым раком. Публикации C.D. Haagensen и соавт. (1978), P.P. Rosen и соавт. (1978) показали, что изменения эпителия долек, описываемые как дольковый рак *in situ* и атипическая дольковая гиперплазия, не имеют существенного прогностического значения для последующего развития инвазивной карциномы [2, 3]. И сейчас, спустя более чем шестьдесят лет после первоначального описания, роль дольковой карциномы *in situ* в развитии инвазивного рака окончательно не определена. В последние годы она рассматривается скорее как индикатор риска развития инвазивной карциномы, а не как истинное предопухолевое поражение. В связи с этим современная терапия дольковой карциномы *in situ* в большинстве случаев предполагает наблюдение после проведенной биопсии и терапию антиэстрогенами [24].

Протоковая карцинома *in situ*, в отличие от дольковой, по мнению многих авторов, представляет собой неопластическое внутрипротоковое поражение, характеризующееся эпителиальной пролиферацией, клеточной атипией и потенциальной способностью к инвазии. Этот вид карциномы *in situ* считают заболеванием, увеличивающим риск развития инвазивного рака молочной железы в 8–10 раз [4, 5]. В зависимости от степени ядерного полиморфизма и внутрипротокового некроза, в меньшей степени от митотической активности и гистологического строения, протоковую карциному *in situ* подразделяют на три степени дифференцировки. Часто обнаруживаются поражения разной степени дифференцировки в пределах материала одной и той же биопсии или даже в пределах одного протока.

В большинстве случаев типичные морфологические признаки позволяют успешно дифференцировать протоковую и дольковую карциномы между

собой. Однако существует ряд таких атипичных форм, как плеоморфная дольковая карцинома *in situ*, солидная форма протоковой карциномы или карцинома *in situ* с центральным некрозом (комедонекрозом), встречающаяся как при дольковой, так и при протоковой форме заболевания, псевдоацинарная форма внутридольковой карциномы и смешанный вариант с характерными как для внутридольковой, так и для внутрипротоковой карцином чертами. Эти формы зачастую сложны для однозначной трактовки морфологом. В связи с этим в последние годы широко применяются иммуногистохимические методы исследования, позволяющие эффективно классифицировать карциномы *in situ* сложной структуры. Для дифференциальной диагностики в этой группе опухолей используется Е-кадгерин – трансмембранный протеин, являющийся одним из основных белков межклеточной адгезии. Потеря мембранной экспрессии Е-кадгерина считается характерным признаком дольковой неоплазии, в то время как большинство протоковых карцином интенсивно экспрессируют белок так же, как и нормальный протоковый эпителий. Однако изредка встречающаяся потеря экспрессии Е-кадгерина клетками протоковой карциномы так же, как и появление экспрессии протеина при дольковых неоплазиях, может вести к диагностическим ошибкам [6]. Поэтому ведется поиск дополнительных характеристик опухоли, которые могут быть значимыми в таких случаях.

Селективная потеря экспрессии Е-кадгерина, протеина клеточной адгезии, в настоящее время считают одной из общепринятых характеристик дольковых неоплазий [10–12]. Основной причиной потери экспрессии при этом виде опухолей является делеция длинного плеча 16 хромосомы, на котором находится ген CDH1, кодирующий Е-кадгерин [13].

Однако, по данным литературы, этот маркер не является абсолютно эффективным, т. к. в 5–10% случаев выявляется экспрессия Е-кадгерина в дольковых неоплазиях, и примерно в таком же проценте случаев протоковых раков экспрессия этого протеина может отсутствовать или быть очень слабой [6, 14, 15]. Ослабление экспрессии Е-кадгерина в протоковых карциномах в первую очередь может быть связано с такими влияющими на экспрессию протеина эпигенетическими нарушениями, как гиперметилирование гена CDH1 или с вторичной модификацией совершенно нормального белка [16]. Однако следует иметь в виду и возможные артефакты, зависящие от проведения иммуногистохимического исследования. Так, Y.J. Choi и соавт., используя два различных вида антител к Е-кадгерину (ECH-6, Cell Marque и NCH-38, Dako) с различными системами детекции (LSAB2 и EnVision), получили дискордантные результаты в 5 случаях из 78 (6,4%) [6]. В то же время

аберрантная экспрессия Е-кадхерина при дольковых опухолях в ряде случаев может быть связана с неспецифическим связыванием антитела с цитоплазматическими белками Р и N-кадхеринами [17] или ошибочной интерпретацией экспрессии протеина на мембранах остаточных клеток протокового эпителия или миоэпителиальных клетках [15]. Ряд исследователей используют как дополнительные маркеры высокомолекулярный цитокератин, специфичный для клеток дольковой неоплазии, и мембранные белки α -, β - и γ -катенины, характерные для протоковых клеток [7, 8] и также участвующие в процессах адгезии.

Целью нашей работы стало определение наиболее эффективной комбинации биологических характеристик для дифференциальной диагностики между протоковыми и дольковыми карциномами *in situ*, особенно в случаях необычной морфологической структуры опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу вошли 99 пациентов, проходивших лечение или обследованных в МНИОИ им. П.А. Герцена с 1993 по 2009 г. по поводу карциномы *in situ* молочной железы. Среди них были 71 больная с протоковой формой преинвазивной карциномы и 28 с дольковой формой заболевания, что составило 71,7 и 28,3% соответственно. Средний возраст больных, включенных в исследование, – 56,4 года (38–75 лет). 29 (29,3%) пациенток находились в менопаузе, 70 (70,7%) – в репродуктивном периоде. У всех больных, кроме одной, определялось одностороннее поражение молочной железы (98,9%).

Образцы опухолевой ткани для исследования получали методом толстоигольной биопсии (6–6%) или после секторальной резекции (63–63,6%), секторальной резекции с расширенной лимфаденэктомией (21–21,2%), мастэктомии (9–9%).

Биоптаты и образцы операционного материала фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине и заливали в парафиновые блоки после соответствующей проводки. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Оценку морфологических характеристик (некроз, поляризация клеток по отношению к базальной мембране) проводили по принципу: 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака.

Для иммуногистохимических исследований отбирали наиболее показательные фрагменты, с которых выполняли срезы толщиной 4 микрона. Срезы наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали при температуре 370С в течение 18 час. Восстановление антигенной активности проводили в миниавтоклаве «2100 Retrieval» («Pick Cell») при 1210С в течение 20 мин и последующем остывании в течение 90 мин. Восстановление проводили в цитратном буфере рН 6,0. В качестве де-

тектора применяли систему «EnVision» («Dako»), в качестве хромогена – диаминобензидин. Для получения результатов, пригодных для количественной обработки, реакции проводили с помощью автоматического иммуногистостейнера «Avtostainer Dako». Для исследования были выбраны следующие антитела: Е-кадхерин и β -катенин (маркеры клеточной адгезии), СК 5/6 и СК 14 (маркеры базального эпителия), СК-Н (34 β E12).

Используемые антитела и условия проведения реакций (метод восстановления антигенной

Наименование	Фирма-производитель	Разведение	Условия демаскировки
Е-кадхерин моноклональные	Dako	1:100	121°, рН 6,0 цитратный буфер
β -катенин моноклональные	Dako	1:200	121°, рН 6,0 цитратный буфер
СК-Н (34 β E12)	Dako	1:50	121°, рН 6,0 цитратный буфер
СК 5/6	Dako		121°, рН 6,0 цитратный буфер
СК 14	Novocastra	1:70	121°, рН 6,0 цитратный буфер
ER моноклональные	Dako	1:35	121°, рН 6,0 цитратный буфер
PgR моноклональные	Dako	1:50	121°, рН 6,0 цитратный буфер

активности и разведения антител) представлены в таблице 1.

Интенсивность реакций, локализованных на мембранах клеток, оценивали полуколичественным способом по балльной шкале от 0 до 3 с помощью анализатора изображения «Leica Q550»:

0 – отсутствие реакции;

1 – слабая реакция, частичное, точечное окрашивание;

2 – умеренная реакция, полностью окрашенные мембраны;

3 – сильная реакция, полностью окрашенные мембраны.

Пороговым значением позитивности считали обнаружение в препарате более 5% окрашенных клеток. Результаты реакций с антигенами, имеющими ядерную локализацию (рецепторы эстрогенов и прогестеронов), оценивали путем подсчета количества окрашенных ядер на 100 ядер в 3 полях зрения, полученные результаты оценивали по 8-балльной шкале.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере в программе «Статистика» (Statsoft, Inc.). Сравнительный анализ параметрических признаков проводился с помощью критерия Стьюдента, Непараметрические количественные признаки оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 и критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В зависимости от клеточного состава и структурных особенностей дольковой карциномы *in situ* мы разделили все наблюдения на два основных типа. При первом, классическом типе (19 наблюдений, 68%) клетки, выполняющие просвет ацинусов и концевых протоков, были мелкие и однородные. Ядра клеток округлые, мономорфные, без структуризации хроматина, митозы отсутствовали. Цитоплазма была почти неразличима. Иногда среди мелких однородных клеток встречались более крупные со светлой, оптически пустой цитоплазмой и структурным ядром. При этом клетки, заполняющие просвет ацинусов, в отличие от протоковой карциномы *in situ*, лежали разрозненно. Второй, плеоморфный тип (6 наблюдений, 21,4%) характеризовался нарастанием анапластических признаков. В этом случае ацинусы и концевые протоки были существенно увеличены по сравнению с первым типом. Клетки, выполняющие просветы ацинусов, были больших размеров, ядра клеток более крупные, преимущественно мономорфные, светлые с равномерным распределением хроматина. Митозы встречались редко. В двух случаях (7%) были отмечены черты солидной внутридольковой карциномы, в одном случае (3,5%) выявлялось поражение со смешанными чертами внутридольковой и внутрипротоковой карцином (Рис. 1).

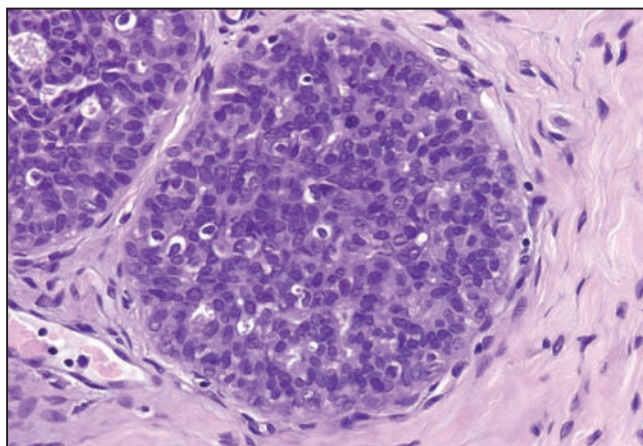


Рис. 1. Сплошные структуры, клеточный состав которых не позволяет однозначно провести дифференциальный диагноз между высокодифференцированной протоковой и дольковой карциномой *in situ*. Окраска гематоксилин–эозином, ув. 40Х.

Внутрипротоковые карциномы *in situ*, в зависимости от гистологического строения, наличия внутрипротокового некроза, степени ядерного полиморфизма и митотической активности, были разделены на две группы по степени дифференцировки – высоко- и низкодифференцированные (Табл. 2).

Высокодифференцированная внутрипротоковая карцинома *in situ* (34 случая, 47,9%) была представлена мелкими мономорфными клетками, образующими аркады, микропапиллярные, кри-

Таблица 2

Варианты архитектуры внутрипротокового рака *in situ*

Варианты	Высокодифференцированный (n = 34)		Низкодифференцированный (n = 37)	
	абс.	%	абс.	%
Угревидный	-	-	19	51,4
Солидный	12	35,3	2	5,4
Криброзный	7	20,6	12	32,4
Папиллярный	15	44,1	3	8,1
Стелющийся	-	-	1	2,7

брозные или солидные структуры. Ядра однородны и имеют правильное распределение хроматина с малозаметными нуклеолами. В отдельных случаях встречались редкие фигуры митоза. В просвете некоторых протоков имелись слущенные клетки. Некроз и угревидные структуры отсутствовали.

Очаги низкодифференцированной внутрипротоковой карциномы (37 случаев, 52,1%) были образованы резко атипичными клетками, расположенными как в один слой, так и с формированием микропапиллярных, криброзных и солидных структур. Ядра клеток отличались резким полиморфизмом, плохой поляризацией, нечетким контуром и грубым распределением хроматина с четкими нуклеолами. Фигуры митоза и микрокальцинаты встречались часто, но не во всех случаях. Характерным признаком низкодифференцированного внутрипротокового рака *in situ* являлся угревидный некроз (комедонекроз) с наличием в центре эпителиальных структур некротических масс, окруженных пролиферирующими крупными полиморфными клетками опухоли.

Экспрессия Е-кадгерина была выявлена в 68 образцах внутрипротокового рака *in situ* (95,7%), причем в большинстве случаев уровень экспрессии был оценен как 3+ (66 образцов, 93%) и лишь в 2 случаях оценивался как 2+. На рисунке 2 представлена характерная картина полного мембранного окрашивания при типичной внутрипротоковой карциноме. Три случая, в которых экспрессия Е-кадгерина отсутствовала, были первоначально охарактеризованы по морфологическим критери-

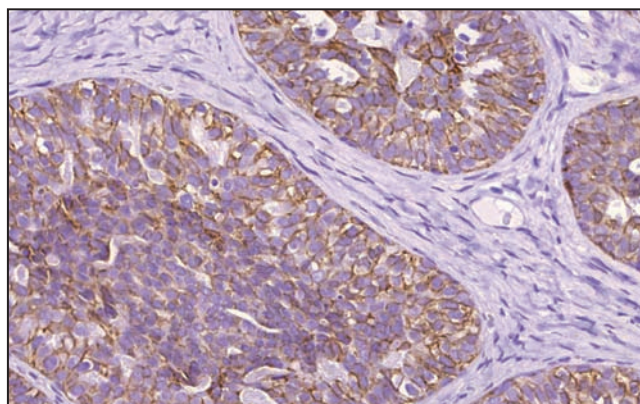


Рис. 2. Положительная экспрессия Е–кадгерина в протоковой карциноме *in situ*. Ув. 40Х.

ям как высокодифференцированная протоковая карцинома *in situ* солидного строения.

Во всех наблюдениях классической внутридольковой карциномы первого типа (19 случаев, 68%) было выявлено полное отсутствие экспрессии Е-кадгерина. Среди случаев, квалифицированных при морфологическом исследовании как внутридольковый рак с выраженной клеточной атипией (второй тип), были выявлены 4 случая (14,2%) с наличием полного мембранного окрашивания клеток, причем в трех интенсивность окрашивания была оценена как 3+, в одном – как 2+. Случай, характеризующийся смешанными морфологическими признаками, также показал выраженную экспрессию Е-кадгерина, расцененную как 3+.

Таким образом, исследование экспрессии Е-кадгерина доказало его высокую специфичность как маркера, характерного для внутрипротоковой карциномы: его экспрессия определялась при этом виде опухолей достоверно чаще ($p=0,0005$, $RR=6,7$; $95\% CI=3,21-14,12$).

Тем не менее, в 7 случаях слабой или спорной экспрессии Е-кадгерина для уточнения диагноза было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к β -катенину как дополнительному показателю, характерному для протоковых неоплазий. Позитивное мембранное окрашивание было получено в 2 из 3 внутрипротоковых карцином, негативных по экспрессии Е-кадгерина, что подтвердило протоковую природу этих поражений. В одном примере экспрессия β -катенина также была отрицательной, и он был, таким образом, квалифицирован как внутридольковая карцинома. В двух из 4 наблюдений дольковой карциномы *in situ* с aberrантной экспрессией Е-кадгерина была обнаружена экспрессия β -катенина, что позволило отнести эти опухоли к внутрипротоковым, несмотря на первичный морфологический диагноз. В 2 случаях окрашивание на β -катенин было негативным.

Наряду с исследованием уровня экспрессии молекул адгезии было проведено изучение экспрессии высокомолекулярного цитокератина, который ряд авторов считают специфическим маркером долькового эпителия. При оценке полученных результатов было показано, что позитивное окрашивание характерно для большинства случаев классической дольковой карциномы *in situ* (16 наблюдений из 19, 84%), интенсивность окрашивания варьировала от 2+ до 3+, иммуногистохимическая реакция локализовалась в перинуклеарной области цитоплазмы. Кроме того, позитивное окрашивание опухолевых клеток на высокомолекулярный цитокератин отмечали в 14% случаев внутрипротоковой карциномы (10 из 71), причем в четырех наблюдениях окрашивание было интенсивным. В одном из них экспрессия Е-кадгерина и β -катенина отсутствовала, что позволило дополни-

тельно подтвердить дольковую природу опухоли. В целом, экспрессию высокомолекулярного цитокератина при дольковой карциноме *in situ* выявляли достоверно чаще, чем при протоковой ($p=0,0006$, $RR=4,05$; $95\% CI=1,99-8,12$).

Было также оценено иммуногистохимическое окрашивание с антителами к цитокератинам 5/6 и 14 типов. Положительная экспрессия цитокератина 5/6 типа была получена в 3 наблюдениях внутрипротокового и 1 внутридолькового рака. Экспрессия цитокератина 14 типа была обнаружена у одной больной протоковой карциномой *in situ* и у одной внутридольковой карциномой. Коэкспрессия цитокератинов 5/6 и 14 была найдена в 3 образцах протоковой и одной внутридольковой карциномы. Таким образом, экспрессия цитокератинов 5/6 и 14 была обнаружена в 4 случаях протоковой и 2 дольковой карциномы *in situ*. В остальных наблюдениях эти протеины экспрессировались только миоэпителиальными клетками (Рис. 3). Очевидно, что эти маркеры не могут быть использованы для дифференциальной диагностики между дольковыми и протоковыми карциномами *in situ*. В позитивных по экспрессии цитокератинов случаях была исследована экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона. Во всех случаях она отсутствовала, что позволило отнести их к базально-клеточному раку *in situ*.

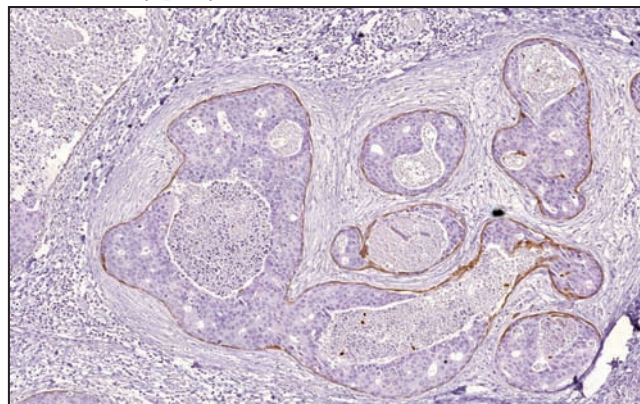


Рис. 3. Отрицательная экспрессия СК-5/6 в протоковой карциноме *in situ*. Положительная экспрессия данного цитокератина в базальных клетках может служить внутренним контролем. Ув. 10X.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование подтверждает результаты опубликованных ранее работ, показывающих, что в ряде случаев морфологические признаки не позволяют эффективно дифференцировать внутридольковую и внутрипротоковую карциномы *in situ*. В первую очередь это относится к нестандартным типам карцином, таким как плеоморфная и псевдоацинозные формы внутридолькового рака, солидная форма внутрипротоковой карциномы и др.

Для выяснения причин потери экспрессии или aberrантной экспрессии Е-кадгерина, обнаруженной нами в 7 (7%) из 99 случаев долькового и протокового рака *in situ*, было проведено дополни-

тельное иммуногистохимическое исследование с применением антител к β -катенину как альтернативному маркеру протоковой неоплазии. В норме β -катенин в сочетании с α - и γ -катенинами составляет единый связывающий комплекс с Е-кадхерином на клеточной мембране [8]. В ряде случаев при нарушении экспрессии Е-кадхерина по тем или иным причинам экспрессия катенинов сохраняется и может служить альтернативным маркером присутствия связывающего комплекса на мембране [7]. В нашем исследовании дополнительное использование β -катенина в качестве дополнительного маркера протоковых неоплазий позволило квалифицировать 4 опухоли из 7 с aberrантной экспрессией Е-кадхерина как внутритротоковую карциному, а 3 предположительно отнести к дольковым поражениям.

В дополнение к белкам адгезии нами была изучена экспрессия высокомолекулярного цитокератина как важного показателя, характерного для дольковых неоплазий, успешно использованного некоторыми исследователями ранее [18]. Было получено окрашивание мембран и цитоплазмы клеток большинства дольковых (84%) и части протоковых (14%) карцином *in situ*. Степень окрашивания, как правило, была слабой или средней степени выраженности. Эти результаты в целом совпадают с данными, полученными другими исследователями. Так, Wheeler и соавт. в своем исследовании, посвященном изучению тубулолобулярных опухолей, отмечали, что часть низкодифференцированных внутритротоковых карцином умеренно экспрессировали высокомолекулярный цитокератин [19], а Lacroix-Triki с соавт. обнаружили, что окрашивание клеток дольковых карцином в ряде случаев было слабым [20]. По мнению авторов, причиной подобной неоднозначной реакции может быть перекрестная реакция антитела 34 β E12 с цитокератином 14 типа, который, экспрессируясь в инвазивных карциномах, является признаком неблагоприятного прогноза [21, 22]. Однако значение экспрессии этого маркера при карциномах *in situ* пока не совсем ясно. Кроме того, причиной дискордантной экспрессии могут быть такие технические особенности метода окрашивания, как выбор титра антител и системы детекции. Тем не менее, окрашивание на высокомолекулярный цитокератин может быть использовано как дополнительный маркер внутридолькового рака *in situ*, поскольку экспрессию этого маркера выявляли при дольковых раках достоверно чаще ($p = 0,006$).

Исследование экспрессии цитокератинов базального типа (СК5/6 и СК14) также выявило дополнительные характеристики протоковой и дольковой карциномы *in situ*. При анализе полученных результатов обращает на себя внимание тот факт, что во всех 6 случаях положительной экспрессии

СК5/6 и СК14 отсутствовала экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона, что позволило отнести эти опухоли к базальному типу карцином *in situ*. Прогностическое значение базалоидной карциномы пока не до конца ясно, однако есть предположения, что подобный тип карцином обладает более агрессивным поведением и чаще ассоциируется с развитием инвазивного рака молочной железы [23].

Таким образом, нами определен алгоритм дифференциальной диагностики между дольковыми и протоковыми карциномами *in situ*, позволяющий быстро и эффективно различать их между собой, особенно в случае нестандартной или редкой гистологической формы опухоли. Кроме учета морфологических признаков, при дифференциальной диагностике необходимо использование иммуногистохимического исследования, прежде всего с двумя маркерами (Е-кадхерин и β -катенин), помогающими достоверно выявить экспрессию характерных антигенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Foote F., Stewart F. Lobular carcinoma *in situ*: a rare form of mammary carcinoma. Am. J. Pathol. 1941; 17: 491-499.
2. Haagensen C.D., Lane N., Lattes R., Bodian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma *in situ*) of the breast. Cancer. 1978; 42: 737-769.
3. Rosen P.P., Kosloff C., Lieberman P.H. et al. Lobular carcinoma *in situ* of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. Am. J. Surg. Pathol. 1978; 2: 225-251.
4. Page D.L., Dupont W.D., Rogers L.W., Rados M.S. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. Cancer. 1985; 55: 2698-2708.
5. Fitzgibbons P.L., Henson D.E., Hutter R.V. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch. Pathol. Lab. Med. 1998; 122(12): 1053-1055.
6. Choi Y.J., Pinto M.M., Hao L., Riba A.K. Interobserver variability and aberrant E-cadherin immunostaining of lobular neoplasia and infiltrating lobular carcinoma. Mod. Pathol. 2008; 21: 1224-1237.
7. Dabbs D.J., Bhargava R., Chivukula M. Lobular versus ductal breast neoplasms: the diagnostic utility of p210 catenin. Am. J. Surg. Pathol. 2007; 31: 427-437.
8. Esposito N.N., Chivukula M., Dabbs D.J. The ductal phenotypic expression of the E-cadherin/catenin complex in tubulolobular carcinoma of the breast: an immunohistochemical and clinicopathologic study. Mod. Pathol. 2007; 20: 130-138.
9. Sullivan M.E., Seema A.K., Sullu Y. et al. Lobular carcinoma *in situ* variants in breast cores. Arch. Pathol. Lab. Med. 2010; 134: 1024-1028.
10. Mall R., Mitze M., Frixen U.H., Birchmeier W. Differential loss of E-cadherin expression in infiltrating ductal and lobular breast carcinomas. Am. J. Pathol. 1993; 143(6): 1731-1742.
11. Wahed A., Connelly J., Reese T. E-cadherin expression in pleomorphic lobular carcinoma: an aid to differentiation from ductal carcinoma. Ann. Diagn. Pathol. 2002; 6(6): 349-351.
12. Acs G., Lawton T.J., Rebbeck T.R. et al. Differential expression of E-cadherin in lobular and ductal neoplasms of the breast and its biologic and diagnostic implications. Am. J. Clin. Pathol. 2001; 115: 85-98.

13. *Hwang E.S., Nyante S.J., Chen Y.Y., et al.* Clonality of lobular carcinomas *in situ* and synchronous invasive lobular carcinoma. *Cancer*. 2004; 100: 2562-2572.
14. *Da Silva L., Parry S., Reid L., et al.* Aberrant expression of E-cadherin in lobular carcinomas of the breast. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32: 773-783.
15. *Hwang H., Sullivan M.E., Susnik B.* Lobular neoplasia. *Diagn. Histopath.* 2010; 16(7):337-344.
16. *Sarrio D., Moreno-Bueno G., Hardisson D., et al.* Epigenetic and genetic alterations of APC and CDH1 genes in lobular breast cancer: relationships with abnormal E-cadherin and catenin expression and microsatellite instability. *Int. J. Cancer*. 2003; 106: 208-215.
17. *Lehr H.A., Folpe A., Yaziji H., et al.* Cytokeratin 8 immunostaining pattern and E-cadherin expression distinguish lobular from ductal breast carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2000; 114: 190-196.
18. *Bratthauer G.L., Moinfar F., Stamatakis M.D., et al.* Combined E-cadherin and high molecular weight cytokeratin immunoprofile differentiates lobular, ductal and hybrid mammary intraepithelial neoplasias. *Hum. Pathol.* 2002; 33(6): 620-627.
19. *Wheeler D.T., Tai L.H., Bratthauer G.L., et al.* Tubulolobular carcinoma of the breast: An analysis of 27 cases of a tumor with hybrid morphology and immunoprofile. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28: 1587-1593.
20. *Lacroix-Triki M., Mery E., Voigt J.J., et al.* Value of cytokeratin 5/6 immunostaining using D5/16 B4 antibody in the spectrum of proliferative intraepithelial lesions of the breast. A comparative study with 34betaE12 antibody. *Virchows. Arch.* 2003; 442: 548-554.
21. *Dairkee S.H., Puett L., Hackett A.J.* Expression of basal and luminal epithelium-specific keratins in normal, benign and malignant breast tissue. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1988; 80: 691-695.
22. *Malzahn K., Mitze M., Thoenes M., Moll R.* Biological and prognostic significance of stratified epithelial cytokeratins in infiltrating ductal breast carcinomas. *Virchows. Arch.* 1998; 433: 119-129.
23. *Lamovec J., Falconieri G., Salviato T., Pizzolito S.* Basaloid carcinoma of the breast: a review of 9 cases, with delineation of a possible clinicopathologic entity. *Ann. Diagn. Pathol.* 2008; 12(1): 4-11.
24. *Митрофанова Н.А., Семизлазов В.Ф., Семизлазов В.В., Бусько Е.А., Зайцев А.Н., Топузов Э.Э.* Рак молочной железы. М.: МЕДпресс-информ. 2009; 97-101.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ С ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ И ДИСТАНЦИОННОЙ ГАММА-ТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T1-2N0-1M0

Мусабаева Л.И., Лисин В.А.,
Слонимская Е.М., Дорошенко А.В.

Научно-исследовательский институт онкологии
Сибирского отделения РАМН, Томск, Россия

Контакты: Мусабаева Л.И. E-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk

Изучена эффективность органосохраняющих операций, сочетающихся с интраоперационной и дистанционной лучевой терапией, у больных раком молочной железы T1-2N0-1M0.

Материалы и методы. Приведены данные пятилетнего наблюдения 370 больных раком молочной железы РМЖ T1-2N0-1M0, из которых 252 пациентки составляли исследовательскую группу, а 118 больных – контрольную. Пациенткам исследовательской группы выполнена органосохраняющая операция, во время которой проведена интраоперационная лучевая терапия электронным пучком с энергией 6 МэВ в дозе 10 Гр. В дальнейшем в этой же группе проведена дистанционная гамма-терапия в стандартном режиме фракционирования. Суммарная курсовая доза интраоперационной и дистанционной лучевой терапии с учетом временного интервала между этими процедурами составила 60 изоГр. Больным контрольной группы после органосохраняющей операции на оставшуюся молочную железу проводили только дистанционную гамма-терапию в суммарной дозе 50 Гр. Сроки наблюдения – от 1 года до 5 лет. У больных с применением смешанной лучевой терапии и в контрольной группе изучали частоту возникновения местных рецидивов, показатели безрецидивной, метастатической и общей выживаемости.

Результаты. За пятилетний период рецидивы рака молочной железы в основной группе были диагностированы у 6 (2,38%) больных, а в контрольной группе – у 13 (11%) больных ($p=0,001$). В первой группе, по сравнению с контрольной, достигнуты достоверно значимые результаты: уменьшение частоты местных рецидивов, увеличение показателей безрецидивной и общей выживаемости.

Выводы. Таким образом, метод лечения больных раком молочной железы, включающий органосохраняющую операцию, интраоперационную и дистанционную лучевую терапию, обеспечивает более высокую эффективность лечения по сравнению с методом, в который интраоперационная терапия не включена.

Ключевые слова: рак молочной железы, органосохраняющая операция, интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия, пятилетнее наблюдение.

OUTCOMES AFTER ORGAN-PRESERVING SURGERY WITH INTRAOPERATIVE AND DISTANT GAMMA THERAPY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER T1-2N0-1M0

Musabaeva L.I., Lisin V.A.,
Slonimskaya E.M., Doroshenko A.V.

Cancer Research Institute of Siberian Branch of RAMS,
Tomsk, Russia

Contact: Musabaeva L.I. E-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk

The objective. To study the efficacy of organ-preserve surgery combined with intraoperative and distant radiotherapy in patients with breast cancer T1-2N0-1M0

Materials and methods. Five-year outcomes in 370 patients with breast cancer T1-2N0-1M0 with 252 pts in study group and 118 pts in control group are reported. For study group organ-preserve surgery was performed with intraoperative radiotherapy by 6 MeV electron beam in 10 Gy dose. Subsequently distant radiotherapy in convenient fractionation regimen was performed with 60 isoGy total dose of intraoperative and postoperative distal radiotherapy taking into account the interval between these procedures. For control group after organ-preserving surgery only distant gamma therapy in 50 Gy total dose. Follow-up period was 1 to 5 years. Local recurrence, recurrence-free, metastasis-free and total survival rates were assessed in group of combined radiotherapy and in the control group.

Results. For 5-year follow-up in the study group recurrent breast cancer occurred in 6 (2.38%) patients, in the control group – in 13 (11%) patients ($p=0.001$). In the study group outcomes were significantly better: decrease of local recurrence rate, better recurrence-free and total survival rates comparing with the control group.

Conclusion. For breast cancer combined modality treatment including organ-preserving surgery, intraoperative and distant radiotherapy provides better efficacy of treatment comparing with options without intraoperative radiotherapy.

Key words: breast cancer, organ-preserving surgery, intraoperative electron and distant gamma therapy, five-year outcomes.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ) проводят в 150 онкологических центрах на всех континентах, и один раз в два года проходят международные симпозиумы по этой проблеме. Число больных раком молочной железы (РМЖ), которые перенесли органосохраняющее лечение с ИОЛТ или ИОЛТ и дистанционной гамма-терапией (ДГТ) в различных клиниках стран Европы и Америки, достигает уже несколько тысяч. В 1998 году было образовано международное общество по применению ИОЛТ (ISORT). В октябре 2010 года в Аризоне (США) состоялся очередной конгресс Международного общества ИОЛТ, на котором были представлены результаты комбинированного лечения с ИОЛТ злокачественных новообразований различных локализаций из институтов и радиологических центров Европы, Америки и России, в т. ч. Москвы, Томска и Обнинска [1]. К обсуждаемым вопросам, касающимся назначения ИОЛТ или смешанной лучевой терапии (ИОЛТ и ДГТ), относится оценка эффективности нового метода лечения у больных РМЖ после проведения органосохраняющей операции (ОСО). До настоящего времени единой точки зрения в отношении выбора однократной дозы ИОЛТ, эффективности метода лечения, характера осложнений, возможности сочетания с ДГТ нет. Поэтому исследования, как считают многие ученые за рубежом и в России, следует продолжать, т. к. сохраняется перспектива применения данного метода. Оценку эффективности комбинированного лечения после ОСО с ИОЛТ и ДГТ у больных РМЖ T1-2N0-1M0 проводят с учетом пятилетних результатов. В НИИ онкологии СО РАМН г. Томска смешанную лучевую терапию с ИОЛТ и ДГТ при раке молочной железы T1-2N0-1M0 применяют с 2005 года, и опубликованы материалы, касающиеся различных аспектов применения нового метода [2-4].

Цель работы – изучить эффективность органосохраняющих операций, сочетающихся с интраоперационной и дистанционной лучевой терапией, у больных РМЖ T1-2N0-1M0.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 370 больных РМЖ T1-2N0-1M0, которые распределялись на две группы – исследовательскую (252 больные) и контрольную (118 пациенток). Всем больным на первом этапе выполняли ОСО. В первой группе операции сопровождалась проведением ИОЛТ в однократной дозе 10 Гр на «ложе» удаленной опухоли с последующим выполнением ДГТ на всю оставшуюся молочную железу. ИОЛТ проводили пучком быстрых моноэнергетических электронов с энергией 6 МэВ на бетатроне МИБ-6Э, который расположен непосредственно в операци-

онной. Больным контрольной группы после ОСО на оставшуюся молочную железу проводили только ДГТ в суммарной дозе 50 Гр на гамма-аппарате «THERATRON».

ДГТ в основной группе проводили в стандартном режиме фракционирования так, чтобы суммарная курсовая доза ИОЛТ и ДГТ с учетом временного интервала между этими процедурами составила 60 изоГр. Длительность временного интервала между ИОЛТ и ДГТ не была постоянной, а изменялась в зависимости от состояния пациентки после перенесенной операции. Поэтому для нахождения числа сеансов послеоперационной гамма-терапии было получено математическое выражение, учитывающее длительность временного интервала между ИОЛТ и ДГТ. Это выражение имеет вид:

$$N = (0,83 ВД\Phi_{np} - D_u^{1,538} (\Delta T)_n^{-0,169}) d_\phi^{-1,538} (\Delta t)_\phi^{0,169}, \quad (1)$$

где ВДФпр – предельно допустимое значение фактора Время – Доза – Фракционирование;

ΔT_n – временной интервал в сутках между ИОЛТ и ДГТ;

d_ϕ и Δt_ϕ – соответственно однократная доза и временной интервал для выбранного фракционированного режима облучения.

При наиболее часто встречающемся значении фактора ВДФпр = 100 ед. выражение будет иметь вид:

$$N = [83 - D_u^{1,538} (\Delta T)_n^{-0,169}] d_\phi^{-1,538} (\Delta t)_\phi^{0,169} \quad (2)$$

При проведении ИОЛТ и ДГТ осуществлялось необходимое дозиметрическое планирование, при котором в обеих группах были рассчитаны пространственные распределения дозы в облучаемом объеме тела. В основной группе рассчитано также суммарное распределение поглощенной дозы, создаваемое электронами при ИОЛТ и гамма-излучением при ДГТ.

На рисунке 1 приведен общий вид гистограммы дозного поля в относительных единицах, образованного только гамма-излучением при гамма-терапии с двух встречных полей (А), а также показано суммарное распределение дозы электронов и гамма-излучения (Б). При сравнении гистограмм А и Б отчетливо видно локальное увеличение поглощенной дозы на гистограмме Б, создаваемое электронным пучком при ИОЛТ непосредственно в зоне «ложа» удаленной опухоли.

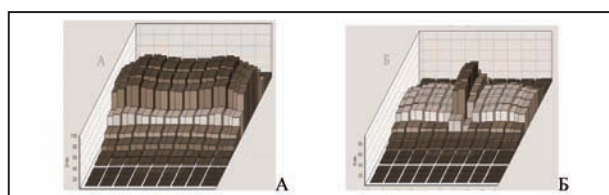


Рис. 1. Характер пространственного распределения дозы гамма-излучения (А) и суммарной дозы электронов и гамма-излучения (Б) в относительных единицах.

Сроки наблюдения за больными составляли от 1 года до 5 лет. В обеих группах оценивали частоту рецидивов, показатели безрецидивной, метастатической и общей выживаемости. Продолжительность жизни больных без признаков рецидива и общую выживаемость высчитывали моментным методом по Kaplan-Meier с применением log-rank-теста. Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 6.0.

Результаты исследования и обсуждение. За пятилетний период наблюдения рецидивы РМЖ T1-2N0-1M0 были диагностированы у 6 (2,38 %) больных, которые получили ИОЛТ и ДГТ, и у 13 (11%) – в контрольной группе. При использовании смешанной лучевой терапии (ИОЛТ и ДГТ) рецидивы опухоли наблюдали достоверно реже, чем после применения только ДГТ в контрольной группе ($p=0,001$) (Табл. 1).

Частота и сроки появления местных рецидивов опухоли			Таблица 1
Сроки наблюдения, годы	Число больных, абс. (%)		
	Группа I ИОЛТ+ДГТ, n=252	Группа II ДГТ, n=118	
1	1 (0,39)	3 (2,5)	
2	3 (1,19)	4 (3,4)	
3	2 (0,79)	2 (1,7)	
4	0	1 (0,8)	
5	0	3 (2,5)	
Всего	6 (2,38)*	13 (11)	

Примечание: * различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p<0.05$).

При изучении частоты и сроков возникновения местных рецидивов установлено, что в группе больных, получавших ИОЛТ и ДГТ, практически все рецидивы были выявлены в течение первых 3 лет наблюдения. Из них в зоне проведения ИОЛТ рецидивы опухоли возникли только у 3 больных (1,19%), тогда как в группе контроля рецидивы практически равномерно возникали на протяжении всего 5-летнего периода наблюдения. У больных контрольной группы рецидивы за пятилетний период наблюдения отмечены у 13 (11%).

Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в исследуемой группе оказались достоверно выше, составив $97,3\pm 1,08\%$, тогда как у больных контрольной группы – $86,7\pm 3,5\%$ ($p=0,02$) (Табл. 2, Рис. 2).

Развитие гематогенных метастазов у больных, которым проводили ИОЛТ и ДГТ, выявлено за пятилетний период наблюдения у 14 (5,56%) больных. Более высокая частота развития отдалённых метастазов наблюдалась в контрольной группе с ДГТ – у 16 больных (13,5%), что было значимо больше, чем в основной исследуемой группе ($p=0,01$). При этом показатели 5-летней безметастатической выживаемости (Табл. 3, Рис. 3) в исследуемой группе имели

Показатели безрецидивной выживаемости			Таблица 2
Сроки наблюдения, годы	Безрецидивная выживаемость, %		
	Группа I ИОЛТ+ДГТ, n=252	Группа II ДГТ, n=118	
1	99,6±0,3	97,4±1,4	
2	98,7±0,7	94±2,1	
3	97,3±1,08	92,2±2,4	
4	97,3±1,08	91,2± 2,6	
5	97,3±1,08*	86,7±3,5	
p=0,02			
Примечание: *различия статистически значимы в сравнении с контрольной группой (p<0,05).			

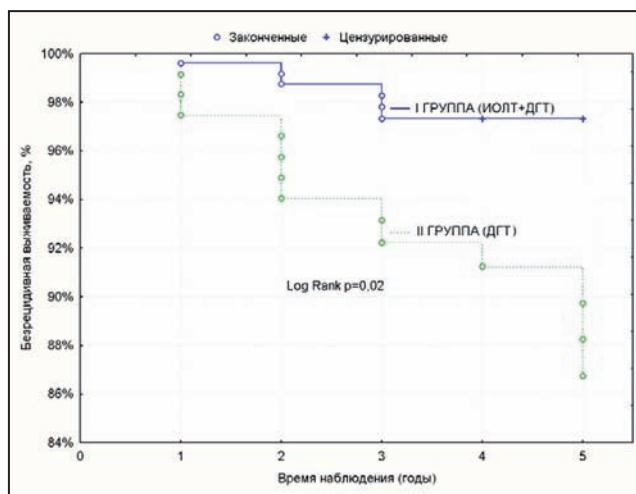


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных РМЖ T1-2N0-1M0 в зависимости от применяемого метода лучевой терапии.

Частота и сроки появления метастазов у больных исследуемых групп			Таблица 3
Сроки наблюдения, годы	Количество больных, абс. (%)		
	Группа I ИОЛТ+ДГТ, n=252	Группа II ДГТ, n=118	
1	3 (1,19)	3 (2,5)	
2	8 (3,17)	2 (1,7)	
3	3 (1,19)	4 (3,4)	
4	0	3 (2,5)	
5	0	4 (3,4)	
Всего	14 (5,56)*	16 (13,5)	

Примечание: *различия статистически значимы в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$).

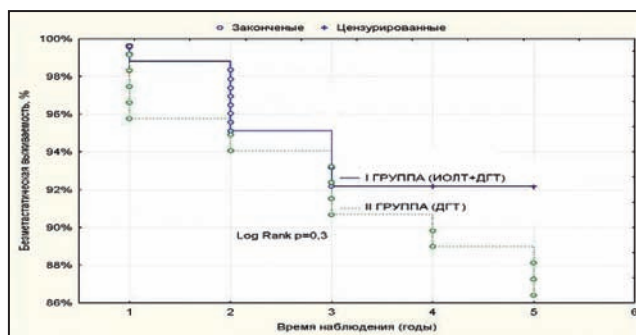


Рис. 3. Безметастатическая выживаемость больных РМЖ в зависимости от метода лучевой терапии.

тенденцию повышения показателей относительно группы контроля и составили $92,2 \pm 2,1$ и $86,3 \pm 3,1\%$ соответственно ($p > 0,05$).

От прогрессирования основного заболевания за пятилетний период наблюдения погибли 5 (2,4%) пациенток, получивших смешанную лучевую терапию (ИОЛТ и ДГТ) и 12 (10,1%) больных, которым проводили ДГТ в стандартном режиме. Как следует, из данных, летальные исходы достоверно чаще наблюдались у пациенток, получавших только ДГТ ($p < 0,05$).

Аналогичная закономерность выявлена и в отношении показателей общей 5-летней выживаемости, которые составили $97,8 \pm 0,9$ и $89,7 \pm 2,7\%$ соответственно ($p = 0,03$) (Табл. 4, Рис. 4).

Таблица 4

Показатели общей выживаемости в зависимости от метода лучевой терапии		
Сроки наблюдения, годы	Общая выживаемость, %	
	Группа I ИОЛТ+ДГТ, n=252	Группа II ДГТ, n=118
1	$99,5 \pm 0,4$	$98,3 \pm 1,1$
2	$98,3 \pm 0,8$	$97,4 \pm 1,4$
3	$97,8 \pm 0,9$	$94 \pm 2,1$
4	$97,8 \pm 0,9$	$92,3 \pm 2,4$
5	$97,8 \pm 0,9$	$89,7 \pm 2,7^*$
$p = 0,03$		
Примечание: * различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).		

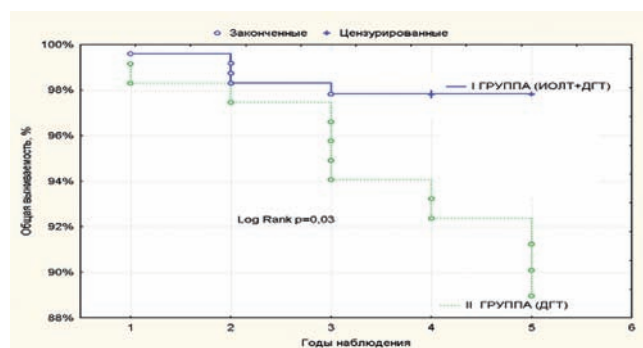


Рис. 4. Общая выживаемость больных РМЖ T1-2N0-1M0 после органосохраняющей операции в зависимости от применяемого метода лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что рецидивы опухоли РМЖ после ОСО и смешанной лучевой терапии (ИОЛТ + ДГТ) наблюдались значительно реже, чем после применения адъювантной ДГТ в стандартном режиме у больных контрольной группы ($p = 0,001$), что расценивается отдельными авторами как появление роста новых очагов РМЖ. Нельзя исключить и возможность возникновения у отдельных больных рецидивов рака в молочной железе вследствие мультицентричного характера роста опухоли, который не был выявлен на этапах диагностики.

Полученные данные свидетельствуют также о том, что метод лечения, включающий ИОЛТ на «ложе» удаленной опухоли в однократной дозе 10 Гр, позволяет достоверно уменьшить частоту возникновения местных рецидивов РМЖ T1-2N0-1M0, увеличить показатели безрецидивной выживаемости в сравнении с пациентками, которые в послеоперационном периоде получали только ДГТ в суммарной очаговой дозе 50 Гр. Кроме того, у больных РМЖ T1-2N0-1M0 после ОСО, дополненной проведением ИОЛТ и ДГТ, произошло достоверное снижение частоты летальных исходов и соответственно увеличение показателей 5-летней общей выживаемости по сравнению с больными контрольной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Медведев Ф.В., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Смирнова И.А.** Интраоперационная лучевая терапия рака молочной железы. Онкохирургия 2010; 2(3): 46-51.
2. **Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Лисин В.А., Слонимская Е.М., Дорошенко А.В.** Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2010; 55(5): 42-47.
3. **Слонимская Е.М., Мусабаева Л.И., Дорошенко А.В.** и др. Коллиматор для облучения мягких тканей и молочной железы. Патент на полезную модель №71074 от 27 февраля 2008.
4. Новая медицинская технология ФС №2010/386 «Комплексное лечение больных раком молочной железы с применением интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапии при органосохраняющих операциях» от 26 октября 2010.

**РЕЦИДИВЫ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ
ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ****Пак Д.Д., Рассказова Е.А.***Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена Минздрава России,
Москва, Россия*

Контакты: Рассказова Е.А. E-mail: rasskaz2@yandex.ru

Рассмотрены особенности рецидивов рака молочной железы в зависимости от возраста пациенток, гистологического типа опухолевого узла, проведения лучевой терапии, а также от иммуногистохимических данных.

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 435 пациенток, которым с 2000 по 2006 г. выполнены органосохраняющие операции (радикальные резекции) при раке молочной железы.

Характеристика пациенток по стадиям: 0 – 5 (1,1%), I – 181 (41,3%), IIА – 154 (35,3%), IIВ – 44 (10%), IIIА – 51 (11,6%), IIIВ – 1 (0,2%), IIIC – 2 (0,5%). Лучевая терапия проведена у 296 (67,6%) больных.

По стандартам лечения с учетом показаний проводили курсы полихимиотерапии по схемам CAF, AC, TAC, AT. Число курсов полихимиотерапии составило 4-6.

За 5-летний срок наблюдения диагностированы рецидивы у 10 (2,3%) больных, до 10-летнего срока наблюдения – у 20 (4,6%).

Самый высокий процент рецидива выявлен при HER2-подтипе РМЖ (10%), на 2 месте – трижды-негативный РМЖ (6,1%), на 3 месте – люминальный А подтип (3,1%).

Лечение рецидивов заключалось в следующем: удаление оставшейся части молочной железы – у 14 пациенток, из которых у 5 удаление молочной железы дополнительно интраоперационной ФДТ, у 5 – подкожное удаление молочной железы с одномоментной реконструкцией, что связано с возможностью данного вмешательства. Одной пациентке из-за множественных отдаленных метастазов проведена полихимиотерапия.

Заключение. С учетом новых данных о подтипах РМЖ и результатов нашего исследования можно рекомендовать не выполнять лучевую терапию после органосохраняющих операций при узловых образованиях 1 см и меньше, при благоприятных морфологических критериях (отсутствие мультицентричности, раковых эмболов по периферии узла и в ткани молочной железы, отсутствие инвазивного протокового рака III степени злокачественности, а также трижды-негативного и HER2 подтипа РМЖ).

На частоту появления рецидивов влияют: стадия РМЖ, молодой возраст пациенток, гистогенез и подтип опухоли. При сочетании неблагоприятных прогностических факторов следует прибегать к реоперации на молочной железе.

Ключевые слова: молочная железа, органосохраняющее лечение, рецидивы рака молочной железы.

**RECURRENT BREAST CANCER
AFTER ORGAN-PRESERVING
TREATMENT****Pak D.D., Rasskazova E.A.***P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,
Moscow, Russia*

Contact: Rasskazova E.A. E-mail: rasskaz2@yandex.ru

Specifics of breast cancer recurrences after organ-preserving treatment are discussed in the article.

Materials and methods: we analyzed retrospectively outcomes in 435 patients underwent organ-preserving treatment for breast cancer in the period from 2000 to 2006. All patients had radical breast resections in the department of general oncology of P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute.

Results: The distribution of patients according to the stage of disease was as following: stage 0 – 5 (1.1%), I – 181 (41.3%), IIА – 154 (35.3%), IIВ – 44 (10%), IIIА – 51 (11.6%), IIIВ – 1 (0.2%), IIIC – 2 (0.5%).

Radiotherapy was performed in 296 (67.6%) cases, with no radiotherapy in 142 (32.4%) cases.

According to current recommendations considering indications polychemotherapy was performed in CAF, AC, TAC, AT regimens. The number of courses accounted for 4-6.

For 5-year follow-up there were 10 (2.3%) recurrences. Up to 10-year follow-up 20 (4.6%) recurrences were diagnosed.

The most common recurrences were for HER2 breast cancer subtype (10%), the second was triple-negative breast cancer – 6.1%, the third – luminal A subtype – 3.1%.

The treatment for recurrence was as follows: removal of remnant breast in 14 patients, in whom 5 patients had surgery with intraoperative photodynamic therapy, in 5 cases there were subcutaneous mastectomy with single-stage reconstruction due to possibility of the operation or demand of patient. In 1 case surgery was not performed due to multiple distant metastases, the patient underwent polychemotherapy.

Conclusion: According to new data on breast cancer subtypes and our results radiotherapy after organ-preserving treatment may not be performed for tumors of 1 cm and less, good morphological criteria (absence of multicentric growth, cancer emboli along tumor periphery and in breast tissue, absence of invasive ductal cancer grade 3 and triple-negative or HER2-positive breast cancer).

The recurrence rate of breast cancer is associated with stage of diseases, young age, histogenesis and subtype of tumor. For combination of poor prognostic factors re-operation should be considered.

Key words: breast, organ-preserving treatment, recurrent breast cancer.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1 место в структуре онкологической заболеваемости в РФ среди женского населения и имеет постоянную тенденцию к росту. В настоящее время в России ежегодно регистрируют более 50 000 новых случаев рака молочной железы (в 2009 г. – 54 315) и более 23 000 смертей (в 2009 г. – 23 517), при этом у 62% заболевших выявляют относительно ранние (I-II) стадии заболевания. Следует отметить, что в России за последние 10 лет удельный вес I-II стадий РМЖ возрос на 10%, увеличилось число больных, выявленных при профилактических осмотрах (с 14,9 до 21,9%).

За последние годы сделано много важных работ в хирургическом лечении пациенток с РМЖ. При начальных стадиях заболевания возможно выполнение органосохраняющих операций с или без реконструктивно-пластического компонента. Лечение планируют при участии хирурга, химиотерапевта, радиолога и морфолога, что позволяет наилучшим образом сочетать локальные и системные методы терапии.

В последние годы наметились новые подходы к лечению РМЖ, связанные с уменьшением объема оперативного вмешательства на молочной железе и на лимфатических путях без нарушения онкологического радикализма. Среди причин отхода от устоявшейся в течение десятилетий агрессивной хирургической тактики:

- увеличение числа больных с ранними стадиями рака;
- создание эффективной комбинации оперативного вмешательства с лучевым, химиогормональным и таргетным воздействием;
- пересмотр клиничко-биологических концепций течения опухолевого процесса;
- совершенствование инструментальной диагностики.

Радикальная резекция молочной железы является органосохраняющей операцией и предусматривает удаление сектора молочной железы вместе с опухолью, части подлежащей фасции большой грудной мышцы, а также подключичной, подмышечной, подлопаточной клетчатки с лимфатическими узлами в едином блоке. При этой операции удаляют не менее 1/4 или 1/3 молочной железы, отступая 3–3,5 см от пальпируемого края опухоли. При локализации опухоли в медиальных отделах молочной железы операция может быть выполнена из двух разрезов кожи – на молочной железе и в подмышечной области. Радикальную резекцию молочной железы выполняют с обязательным интраоперационным морфологическим исследованием соскобов с краев резекции молочной железы.

В мире наиболее часто используемыми вариантами органосохраняющих операций являются лампэктомия (в российском варианте – секторальная резекция с подмышечной лимфаденэктомией) и квадрантэктомия (радикальная резекция).

Breast cancer occupies the first place in the structure of oncological morbidity in Russia among women and there is the continuous up trend. However in some countries there is a tendency to stabilize or even to decrease in mortality rates.

Nowadays in Russia more than 50 000 of new cases of breast cancer (54 315 in 2009) and more than 23 000 of deaths (23 517 in 2009) are registered annually with relatively early stages (I-II) of operable breast cancer in 62% of patients. It is worth to notice that for last 10 years the proportion of breast cancer stage I-II in Russia has increased to 10%, the number of patients with breast cancer detected during periodic screening increased (from 14.9 to 21.9%).

Over recent years many important developments in surgical treatment of patients with breast diseases were made.

For early stage breast cancer organ-preserving surgery with/without reconstruction is possible. The treatment planning requires participation of several specialists including surgeon, chemotherapist, radiologist and pathmorphologist, this approach allow to combine properly local and systemic therapeutic methods.

Over recent years new approaches to treatment of breast cancer associated with decrease of extension for surgery on breast and lymph basins with no compromise of radicality. Withdrawal of aggressive surgical tactics established for decades may be explained by several reasons as follows:

- increase of the number of patient with early cancer;
- development of efficient combination of surgery with radiotherapy and hormone and chemotherapy and targeted therapy;
- reconsideration of clinical and biological aspects of oncological process;
- advance of instrumental diagnostics.

The radical resection of breast is organ-preserving surgery and involves en-block removal of breast segment with tumor, part of underlying pectoralis major and also suclavian, axillary, subscapular fat tissue with lymph nodes. For this method not less than 1/4 or 1/3 of breast with 3–5 cm of normal tissues. For localization of tumor in medial parts of the breast the surgery may be performed by two skin incisions – on the breast and in axillary region. Partial resection is performed with obligatory intraoperative morphological study of smears from resection margins.

The lumpectomy (segmental resection with axillary lymphadenectomy in Russian modification) and quadrantectomy (radical resection) are the most frequent organ-preserving surgeries all over the world.

Randomized clinical study of lumpectomy and quadrantectomy was conducted in 1990. The study included 705 patients with maximal tumor size up to 2.5. All patients received post-operative radiotherapy. The distant metastases rate and survival rates were similar in both groups, but in patients with lumpectomy the local recurrence rate was significantly higher

Рандомизированное исследование результатов двух операций, лампэктомии и квадрантэктомии, было проведено в 1990 г. В исследование были включены больные с максимальным размером опухоли до 2,5 см, (всего 705 пациенток). Всем больным проводили послеоперационное облучение. Развитие отдаленных метастазов и выживаемость больных в группах оказались идентичными, но у больных, перенесших лампэктомию, местный рецидив развивался достоверно чаще, чем у оперированных в объеме квадрантэктомии (7,0 и 2,2% соответственно).

С 1973 г в Национальном институте по лечению рака (Милан) проводилось рандомизированное исследование, в которое включались больные с размером первичной опухоли до 2 см и без пальпируемых подмышечных метастазов. Радикальная мастэктомия по Halsted была выполнена 349 больным (1-я группа), квадрантэктомия с послеоперационным облучением – 352 (2-я группа). Квадрантэктомия предполагала иссечение опухоли и 2-3 см прилежащей здоровой ткани молочной железы с подлежащей фасцией и кожей, а также подмышечную лимфаденэктомию всех трёх уровней. Если опухоль локализовалась в верхненаружном квадранте, то ее удаление и лимфаденэктомию выполняли единым блоком. Статистически значимых различий между группами больных по безрецидивной и общей выживаемости не отмечено.

Наконец, минимальная по объёму удаляемой ткани молочной железы лампэктомия (lump – глыба, кусок, комок) была разработана в ходе исследований Национального проекта дополнения операций на молочной железе и кишечнике (США, NSABBP). При такой операции выполняли удаление опухоли и лимфаденэктомию из двух отдельных разрезов: через дугообразный кожный разрез, ориентированный по кожным складкам (иссечение кожи и подлежащей фасции было необязательным, запас здоровых тканей железы не регламентировался) удаляли опухоль; через кожный разрез, пересекающий подмышечную область в горизонтальном направлении, проводили лимфаденэктомию. В исследование входили больные (n=1 851) с величиной опухоли не более 4 см. Сравнивали группы больных с: лампэктомией (1-я группа), лампэктомией с лучевой терапией (2-я группа), модифицированной радикальной мастэктомией (3-я группа). При поражении лимфатических узлов проводили адъювантную химиотерапию. При 12-летнем наблюдении местный рецидив в молочной железе развивался у больных 1-й группы в 35%, 2-й группы – в 10%. Достоверные различия общей выживаемости и выживаемости без отдалённых метастазов между сравниваемыми группами отсутствовали. Общий вывод о равной эффективности органосохраняющего лечения и радикальных мастэк-

than in patients with quadrantectomy: 7.0 vs. 2.2%, respectively.

In 1973 in National Cancer Institute (Milan) the randomized clinical trial included patients with primary tumor up to 2 cm with no palpable axillary metastases was performed. Halsted radical mastectomy was in 349 patients (group 1), quadrantectomy with post-operative irradiation – 352 patients (group 2). Quadrantectomy included removal of tumor and 2-3 cm of adjacent normal tissue with underlying fascia and skin, and axillary lymphadenectomy with all 3 levels. For upper-lateral localization tumor removal and lymphadenectomy were performed en-block. There was no significant difference in recurrence-free and overall survival rates between groups.

Finally, the surgical method with minimal volume of removed tissue – lumpectomy was developed during the investigations of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABBP, UUSA). For this surgery removal of tumor and lymphadenectomy were performed through two distinct incisions: through arcuate skin incision oriented along skin folds (excision of skin and underlying fascia was not obligatory, the margins of normal tissues was not scheduled) the tumor was removed; through skin horizontal incision across axillary region the lymphadenectomy was performed. The study included patients (n=1851) with tumor not more than 4 cm in size. Comparative analysis of groups with different treatment methods, such as: lumpectomy (group 1), lumpectomy+radiotherapy (group 2), modified radical mastectomy (group 3); was performed. For positive lymph nodes patients received an adjuvant chemotherapy. For 12-year follow up the local recurrence rate in patients of group 1 accounted for 35%, group 2-10%. There were no significant difference between overall and metastasis-free survival rates. The conclusion about equal efficiency of organ-preserving treatment and radical mastectomy was confirmed during 20-year follow-up. The local recurrence rate for lumpectomy was 39.2%, for lumpectomy+radiotherapy – 14.3% (p<0,001).

U. Veronesi et al. (1995) analyzed outcomes in 1973 patients with mean follow-up period of 82 months and showed that for tumors up to 2.0-2.5 cm the organ-preserving treatment was permissible. For Halsted radical mastectomy, quadrantectomy+radiotherapy, lumpectomy+radiotherapy, quadrantectomy alone groups, overall survival rates were similar, but local recurrence rates for lumpectomy+radiotherapy and quadrantectomy alone were significantly higher than those for quadrantectomy+radiotherapy and radical mastectomy.

Segmental resection occupies intermediate place between quadrantectomy and sectoral resection. The segment of breast is removed up to pectoralis major fascia with not less than 10 mm margins and overlying skin. For this surgery less amount of tissue is removed comparing with quadrantectomy and, thus, better cosmetic results are obtained.

томий подтвержден и при 20-летнем наблюдении. Частота местного рецидива после лампэктомии составила 39,2%, после лампэктомии с облучением – 14,3% ($p < 0,001$).

U. Veronesi и соавт. (1995), анализируя результаты лечения 1 973 больных со средней продолжительностью наблюдения 82 мес., пришли к выводу, что при размере опухоли до 2,0-2,5 см вполне возможно проведение органосохраняющего лечения. В группе больных, оперированных в объеме радикальной мастэктомии по Холстеду, квадрантэктомии с лучевой терапией, лампэктомии с лучевой терапией и квадрантэктомии без облучения, показатели общей выживаемости не разнятся между собой, однако частота развития местных рецидивов после лампэктомии с облучением и квадрантэктомии без облучения значительно выше, чем после квадрантэктомии с облучением и радикальной мастэктомии.

Сегментарная резекция занимает промежуточное положение между квадрантэктимией и секторальной резекцией. Сегмент молочной железы удаляют до фасции большой грудной мышцы, отступая от краев опухоли не менее 10 мм. Кожа над этим участком железы также иссекается. В ходе этой операции удаляют меньший объем тканей в сравнении с квадрантэктимией и, соответственно, достигают лучшие косметические результаты.

Сегментарная резекция, которая была описана K. Aspergen и соавт. (1988), является операцией выбора в большинстве скандинавских стран и Европе в то время, как лампэктомия широко используется в США, где в соответствии со стандартами NCCN проведение послеоперационной лучевой терапии является обязательным.

Большинство рандомизированных исследований убедительно доказывают, что при тщательном отборе больных в группы для проведения органосохраняющего лечения показатели их выживаемости не уступают таковым в группах пациенток, перенесших радикальную мастэктомию (Табл. 1).

На основании сравнительного анализа рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований различных вариантов орга-

The segmental resection, described by K. Aspergen et al. (1988), is the surgery of choice in the majority of Scandinavian countries and Europe, while lumpectomy is widely used in USA, where according to NCCN recommendations post-operative radiotherapy is obligatory.

The majority of randomized studies show that proper selection of patients for organ-preserving treatment allowed survival rates to be similar as for radical mastectomy (Table 1).

Authors	Local recurrence rate after organ-preserving treatment	Local recurrence rate after radical mastectomy	Overall survival rates
V.V. Vishnyakova et al.	9.1% (7-year)	2.6-3.7%	Similar
U.Veronesi et al.	8.8 % (20-year)	2.3%	Similar
B.Fisher et al.	39.2-14.3% (20-year)		Similar
J.A. Van der Hage et al.	10.8%	5.9%	Similar
C.M.Portnoi and K.P. Laktionov	4.0-5.5%	2.4%	Similar

According to comparative analysis of randomized and non-randomized clinical studies of different options of organ-preserving treatment for breast cancer stage I and IIA, the extent of surgery seems not to impact on 5-year survival rates.

In the recent meta-analysis EBCTCG, assessed the contribution of radiotherapy to organ-preserving treatment for breast cancer, two large groups of patients were studied: 3673 – organ-preserving treatment+radiotherapy and 3638 – organ-preserving treatment alone. Radiotherapy not only decreased the local recurrence rate in more than 3 times (relative risk 0.31; $2p < 0.00001$); but also decreased disease-caused mortality risk during 15 years (relative risk 0.83; $2p = 0.0002$). Ten year local recurrence rate in patients with negative lymph nodes accounted for 29.2% in group without radiotherapy and for 10.0% – with radiotherapy. In patients with positive lymph nodes these rates were 46.5 and 13.1%, respectively. 10-year disease-caused mortality rate in patients with negative lymph nodes was 20.3% without radiotherapy and 17.4% with radiotherapy. In patients with positive lymph nodes – 45.2 and 36.5%, respectively. On the other hand radiotherapy was associated with 1.61-fold increase in risk of lung cancer ($2p = 0.0007$), 2.06-fold for esophageal cancer ($2p = 0.05$), 1.71-fold for leukemia ($2p = 0.04$), 2.34-fold for soft tissue sarcomas ($2p = 0.05$); 1.27-fold increase in mortality from heart diseases ($2p = 0.0001$), 1.94-fold for pulmonary embolism ($2p = 0.02$), 1.78-fold for lung cancer ($2p = 0.0004$), 2.40-fold for esophageal cancer ($2p = 0.04$).

For group 1 overall survival rate was 92.8%, group 2 – 91.8%, group 3 – 87.3%, group 4 – 89.4%, group 5 – 92.6%. Local recurrence rate were significantly higher in patients of group 1, who underwent organ-

Авторы	Частота местного рецидива после органосохраняющего лечения		Показатели общей выживаемости
	органосохраняющего лечения	РМЭ	
V.V. Vishnyakova и соавт.	9,1% (7-летние)	2,6-3,7%	Одинаковы
U. Veronesi и соавт.	8,8% (20-летние)	2,3%	Одинаковы
B. Fisher и соавт.	39,2-14,3% (20-летние)		Одинаковы
J.A. Van der Hage и соавт.	10,8%	5,9%	Одинаковы
С.М. Портной и соавт.	4,0-5,5%	2,4%	Одинаковы

носохраняющего лечения рака молочной железы I и II стадий можно сделать вывод, что объем оперативного вмешательства не оказывает существенно влияния на результаты 5-летней выживаемости.

В последнем метаанализе EBCTCG, оценивающим вклад лучевой терапии в органосохраняющее лечение РМЖ, сравнивали две грандиозные группы больных: 3673 – органосохраняющая операция с лучевой терапией и 3638 – только органосохраняющая операция. Лучевая терапия снижала не только частоту местного рецидива более чем в 3 раза (относительный риск 0,31; $2p < 0,00001$), но также и риск смерти от РМЖ на протяжении 15 лет (относительный риск 0,83; $2p = 0,0002$). Частота местных рецидивов при 10-летнем наблюдении у больных без поражения лимфатических узлов составила 29,2% при отсутствии лучевой терапии и 10,0% – при ее проведении. У больных с поражением лимфатических узлов эти показатели соответствовали 46,5 и 13,1%. 10-летняя смертность от РМЖ у больных без поражения лимфатических узлов составила 20,3% при отсутствии лучевой терапии и 17,4% при проведении лучевой терапии, а у больных с поражением лимфатических узлов – 45,2 и 36,5% соответственно. С другой стороны, проведение лучевой терапии сопровождалось повышением частоты рака легкого в 1,61 раза ($2p = 0,0007$), рака пищевода – в 2,06 раза ($2p = 0,05$), лейкозов – в 1,71 раза ($2p = 0,04$), сарком мягких тканей – в 2,34 раза

preserving treatment without lymphadenectomy or adjuvant radiotherapy. The average local recurrence rate accounted for 28.6%. For patients with additional treatment this rate was approximately 3–4 times lower and accounted for 8.4 to 2.4%. According to these data radiotherapy after organ-preserving surgery seemed to decrease significantly local recurrence rate. Distant metastasis rates in patients with breast cancer stages I–IIA were similar in all groups.

The stage of disease is crucial for choice of organ-preserving treatment.

However cancer staging includes predominantly quantitative characteristics and the extent of oncological process and does not represent other important factors as follows: biological and mitotic activity of tumor, growth rate of tumor, heterogeneity of cancer cells, reactivity and hormonal status of organism, which determine the prognosis of disease. Surgical treatment should be radical, ablative and at the same time provide early rehabilitation, that's why one should preserve breast shape for rehabilitation in the surgical period improving life quality of the patient.

It is worth discussing the development of breast cancer local recurrence. While analyzing results of organ-preserving treatment the question arises: whether local recurrence of breast cancer increases risk of dissemination and impairs overall survival rate?

Several authors considered the recurrence to be only local process and for recurrence timely per-

Organ-preserving treatment for breast cancer

Table 2

Group of patients	Organ-preserving treatment	Number of patients	Breast cancer staging	5-year outcomes, %		
				Local recurrence	Distant metastases	Survival rates
I	Partial resection+D1	2441	I-IIA T1-2N0M0	7.6-40.4	10.1	92.8
II	Tumorectomy or partial resection +RT	3478	I-IIA T1-2N0M0	7.1-13.5	10.5	91.8
III	Tumorectomy or partial resection+D1 +RT	6560	I-IIA T1-2N0M0 (tumor up to 4 cm)	6.2-10.2	7.8	87.3
IV	Radical resection	286	I-IIA T1-2N0M0	4.6-9.1	8.7	89.4
V	Radical resection+RT	800	I-IIA T1-2N0M0	4.2-4.6	9.2	92.6
Total:		13785				

Методы органосохраняющего лечения рака молочной железы

Таблица 2

Группа больных	Характер органосохраняющего лечения	Число больных	Стадия	5-летние результаты, %		
				Местные рецидивы	Отдаленные метастазы	Выживаемость
I	Секторальная резекция+Д1	2441	I-IIA T1-2N0M0	7,6-40,4	10,1	92,8
II	Туморэктомия или секторальная резекция+ЛТ	3478	I-IIA T1-2N0M0	7,1-13,5	10,5	91,8
III	Туморэктомия или секторальная резекция с Д1+ЛТ	6560	I-IIA T1-2N0M0 (опухоль до 4 см)	6,2-10,2	7,8	87,3
IV	Радикальная резекция	286	I-IIA T1-2N0M0	4,6-9,1	8,7	89,4
V	Радикальная резекция+ЛТ	800	I-IIA T1-2N0M0	4,2-4,6	9,2	92,6
ВСЕГО:		13785				

($2p=0,05$), а также повышением смертности от болезней сердца в 1,27 раза ($2p=0,0001$), от тромбоэмболии легочной артерии – в 1,94 раза ($2p=0,02$), от рака легкого в – 1,78 раза ($2p=0,0004$), от рака пищевода – в 2,40 раза ($2p=0,04$).

Для больных I группы показатель общей выживаемости составил 92,8%, II группы – 91,8%, III группы – 87,3%, IV группы – 89,4%, V группы – 92,6%. Достоверно чаще местные рецидивы встречались в I группе больных, у которых органосохраняющие операции выполнены без удаления лимфатических узлов регионарных зон и дополнительной лучевой терапии. Частота местных рецидивов в среднем составила 28,6%. Среди больных, получавших дополнительное лечение, в послеоперационном периоде этот показатель был примерно в 3–4 раза меньше и составил от 8,4 до 2,4%. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что лучевая терапия после органосохраняющих операций достоверно снижает частоту местных рецидивов рака. Отдаленные метастазы РМЖ I–IIA стадии во всех группах наблюдали примерно одинаково, независимо от методов органосохраняющего лечения.

Принципиальным в выборе пациенток для органосохраняющих операций является стадия опухолевого процесса. Однако стадия рака, учитывающая в основном количественную характеристику опухолевого процесса и его распространенность, не отражает другие весьма важные стороны заболевания: биологическую и митотическую активность опухоли, темп ее роста, гетерогенность опухолевых клеток, реактивность организма и гормонального статуса, что в конечном итоге определяет прогноз заболевания. Хирургическое вмешательство должно быть одновременно радикальным и абластичным, но в то же время преследовать задачу ранней реабилитации. Поэтому при выполнении органосохраняющих операций необходимо стараться сохранить форму молочной железы, тем самым уже на хирургическом этапе решая задачу улучшения качества жизни больных.

Остановимся на особенностях возникновения местного рецидива РМЖ. При анализе результатов органосохраняющих операций неизбежно возникает вопрос: действительно ли развитие местного рецидива в молочной железе не приводит к повышению риска диссеминации процесса и ухудшению общей выживаемости?

Одни авторы считают рецидив только местным процессом, при возникновении которого своевременно выполненная мастэктомия или удаление рецидива с повторным облучением решают проблему для большинства больных. В результате показатели общей выживаемости групп пациенток статистически значимо не различались.

Другие считают, что возникновение рецидива предшествует генерализации онкологического процесса, исходя из того, что рецидивная опухоль

formed mastectomy or removal of recurrence with repeated radiotherapy resolved a problem for majority of patients. There was no significant difference in overall survival rates for this group of patients.

Other authors think that development of recurrence precedes tumor dissemination. They presume that recurrent tumor is the source of dissemination or that the disease was primarily disseminated and local recurrence was a marker of activation of oncological process.

There is a controversial rendering of these results: a) the recurrent tumor is a source of dissemination, b) by starting of treatment the disease already has been disseminated, local recurrence is only the marker of oncological process activity, thus, the extent of surgery, radiotherapy have no significance for survival of patients. According to B.Fisher et al. (1991): Relationship between local recurrence and distant metastasis is not causal. There are equal metastasis rates both in patients with organ-preserving surgery and patients with mastectomy. Local recurrence is predictor factor but not a cause of distant metastases.

Another poor prognostic factor is the presence of cancer cells in peritumoral vessels. This factor has a direct correlation with distant metastasis and without adjuvant chemotherapy increases metastasis rate in patients regardless the extent of surgical treatment.

For invasive ductal carcinoma the rate of tumor emboli in blood vessels varies from 21 to 75%, extratumoral emboli are detected in 25% of cases with 91–100% of positive lymph nodes. Several authors consider blood vessels invasion to be poor prognostic factor only if 2 or more lymph nodes are positive, others think that prognostic value of this sign is important only for patients with negative lymph nodes. For negative lymph nodes the recurrence risk in patients with vessel invasion in breast is 4,7 times greater than in patients with no vessel invasion. For vessel invasion in breast tissue the recurrence rates account for 14 to 29.5%.

The main control method for recurrences is radiotherapy.

According to ESMO post-operative radiotherapy is recommended for all patients with organ-preserving surgery. Irradiation of whole breast results in 2/3 reduction of local recurrence risk, and additional boost is associated with another 50% reduction. Moreover, there is a benefit of radiotherapy on survival. Boost irradiation is indicated for elderly patients and in patients with several factors of low recurrence risk (wide resection margins, N0, no vessel invasion). In patients over 70 y.o. with hormone-dependent tumors, maximal stage pT1N0 and negative surgical margins radiotherapy may be not performed without prejudice for survival. Partial irradiation of breast is not recommended except for clinical trials. For organ-preserving treatment breast irradiation with single dose of 1.8–2 Gy to total dose of 45–50 Gy

является источником диссеминации или к началу лечения болезнь была уже распространенной, а местный рецидив явился маркером активации опухолевого процесса.

Возможна двоякая трактовка этих результатов: а) рецидивная опухоль является источником диссеминации опухоли; б) к началу лечения болезнь уже была диссеминирована, местный рецидив является только маркером активности опухолевого процесса, следовательно, объём операции, проведение лучевой терапии не имеют значения для выживаемости больных. Как писали В. Fisher и соавт. (1991), «Связь между местным рецидивом и отдаленным метастазированием не является причинной. Отдаленные метастазы возникают с равной частотой как у больных с органосохраняющей операцией, так и с мастэктомией. Местный рецидив – предсказатель риска, а не причина отдаленных метастазов».

Еще один негативный фактор при органосохраняющих операциях – наличие опухолевых клеток в перитуморальных сосудах. Данный фактор напрямую связан с отдаленным метастазированием и при отсутствии адъювантной химиотерапии повышает вероятность развития отдаленных метастазов у больных, независимо от объема оперативного пособия на молочной железе.

При инвазивном протоковом раке частота раковой эмболии в кровеносных сосудах колеблется от 21 до 75%, экстрамуральную эмболию выявляют в 25%, при этом у 91-100% этих больных наблюдается метастатическое поражение лимфатических узлов. Одни авторы считают инвазию кровеносных сосудов плохим прогностическим признаком только при поражении 2-х и более лимфатических узлов. Другие полагают, что прогностическое значение этого признака играет роль только при отсутствии метастазов в лимфатических узлах, когда риск рецидива у больных с инвазией сосудов в ткани железы в 4,7 раза выше по сравнению с группой больных с отсутствием данного признака. При инвазии сосудов в ткани железы частота рецидивов составляет от 14 до 29,5%.

Основным методом борьбы с рецидивами является лучевая терапия.

По данным ESMO, послеоперационная лучевая терапия рекомендуется всем больным, перенесшим органосохраняющие операции. Облучение всей молочной железы снижает риск развития местного рецидива на 2/3, а подведение дополнительного буста снижает его еще на 50%. Кроме того, лучевая терапия оказывает положительное влияние на выживаемость. В целом, облучение бустами показано и пожилым больным, но может не проводиться при сочетании факторов низкого риска местного рецидива (широкие края резекции, N0, отсутствие сосудистой инвазии). У больных старше 70 лет с гормонозависимыми опухолями, максимальной стадией pT1N0 и негативными краями резекции возможен

is performed, the boost dose accounts for 10-16 Gy in 2 Gy fraction, regional zones are irradiated for medial localization of tumor (irradiation of parasternal lymph nodes with single dose of 2 Gy up to total dose of 46 Gy), for positive lymph nodes zones of regional metastasis is irradiated with single dose of 2 Gy up to total dose of 46 Gy.

More short scheme of fractionating (16 fractions of 2.66 Gy) with similar efficiency and side-effects may be performed with careful use in young patients or after additional irradiation of regional zones because these groups of patients are not represented in clinical trials or their number is minimal. After sparing surgery local recurrences develop in 15-40% of patients if irradiation is refused.

However, in 2010 Canadian investigators supposed that for early breast cancer 3-week irradiation in higher dose had similar efficiency as convenient 5-week radiotherapy. Ten-year local recurrence risk in 662 women underwent short course of radiotherapy was 6.2% versus 6.7% in 612 women with convenient radiotherapy. Accordingly, 10 years later good cosmetic result was in 71.3% of patients with convenient treatment and in 69.8% of patients with short course.

In N.N. Petrov Cancer Research Institute randomized trial investigating efficiency of post-operative therapy for invasive ductal breast cancer pT1-2N0M0 was performed, 317 patients with tumor up to 2.5 cm in size were enrolled. Surgical treatment included wide sectoral resection (77 of 317 women) or sectoral resection with axillary lymphadenectomy level 2 in the majority of patients (240 of 317 women). In addition to radiotherapy patients received chemo and hormone therapy.

Radiotherapy was performed in 149 women, for whom the remnant breast was irradiated with 50-60 Gy total dose (2 Gy x 5 days/week) in 80 patients, and in 69 – also regional zones were irradiated (total dose 40-50 Gy, 2 Gy x 5 days/week).

In this study the main prognostic factor for long-terms outcomes after radiotherapy was tumor size. According to table 3, there was no significant difference in 5-year recurrence rates for tumor less than 1 cm in patients with and without radiotherapy.

Local recurrence rates in patients with breast cancer <1 cm (91 women)			
The type of recurrence	Control	Radiotherapy	P value
Recurrence in the postoperative scar	0/51	1/40 (2.5%)	>0.05
Recurrence in other quadrant	3/51 (5.9%)	2/40 (5%)	>0.05
Recurrence in the breast	3/51 (5.9%)	3/40 (7.5%)	>0.05
Recurrence in regional lymph nodes	2/51 (3.9%)	2/40 (5%)	>0.05
Loco-regional recurrence	5/51 (9.8%)	5/40 (12.5%)	>0.05

There were other results in patients with tumor from 1 to 2.5. For this group post-operative radio-

отказ от лучевой терапии без ущерба выживаемости. Частичное облучение молочной железы вне рамок клинического исследования не рекомендуют.

При органосохраняющих операциях облучают молочную железу РОД 1,8-2 Гр до СОД 45-50 Гр, при подведении буста доза обычно составляет 10-16 Гр фракциями по 2 Гр, регионарные зоны облучают при медиальной локализации опухоли (облучение парастеральных лимфатических узлов РОД 2 Гр до СОД 46 Гр). При поражении лимфатических узлов облучают зоны регионарного метастазирования РОД 2 Гр до СОД 46 Гр.

Возможны более короткие схемы фракционирования (16 фракций по 2,66 Гр), которые обладают примерно такой же эффективностью и сопоставимыми побочными эффектами, но должны использоваться с осторожностью у молодых пациенток или после дополнительного облучения регионарных зон, т. к. эти категории больных либо вовсе не оценены в соответствующих клинических исследованиях, либо их количество было минимальным. При отказе от облучения после экономных операций локальный рецидив развивается у 15-40% больных.

Однако в 2010 г. канадские исследователи пришли к выводу, что при раннем раке молочной железы 3-недельный курс облучения более высокими дозами столь же эффективен, как и стандартная 5-недельная лучевая терапия. 10-летний риск локального рецидива у 662 женщин, получивших короткий курс облучения, составил 6,2% против 6,7% у 612 женщин после стандартной лучевой терапии. Кроме того, хороший косметический эффект через 10 лет отмечен у 71,3% пациенток, прошедших стандартное облучение, и у 69,8% женщин, получивших укороченный курс.

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проведено рандомизированное исследование по оценке эффективности послеоперационной лучевой терапии инвазивного протокового рака молочной железы pT1-2N0M0 у 317 больных с размерами опухоли до 2,5 см включительно. У подавляющего большинства пациенток (240 из 317) хирургическое вмешательство выполняли в объеме широкой секторальной резекции (77 женщин из 317) или сегментарной резекции, дополненной аксиллярной диссекцией II уровня. Наряду с лучевым лечением больные получали химиотерапию и гормонотерапию.

Лучевую терапию получали 149 женщин, из них у 80 облучена только оставшаяся молочная железа в СОД 50-60 Гр (РОД 2 Гр x 5 раз в неделю), а у 69 лучевому воздействию (СОД 40-50 Гр, РОД 2 Гр x 5 раз в неделю) подвергались и зоны регионарного метастазирования.

В данном исследовании основным фактором, определяющим влияние облучения на отдаленные результаты лечения, оказалась величина опухоли. Как видно из таблицы 3, 5-летняя частота рецидивов при размерах опухоли менее 1 см ста-

Table 4
Local recurrence rates in patients with breast cancer from 1 to 2,5 cm (226 women)

The type of recurrence	Control	Radiotherapy	P value
Recurrence in the postoperative scar	3/117 (2.6%)	1/109 (0.9%)	>0.05
Recurrence in other quadrant	5/117 (4.3%)	0/109	<0.05
Recurrence in the breast	8/117 (6.8%)	1/109 (0.9%)	<0.05
Recurrence in regional lymph nodes	3/117 (2.6%)	1/109 (0.9%)	>0.05
Loco-regional recurrence	11/117 (9.4%)	2/109 (1.8%)	<0.05

therapy (table 4) reduced loco-regional recurrence rates from 9.4% to 1.8% and significantly ($p<0.05$) improved 5-year recurrence-free survival rates from $91.0\pm 4.1\%$ to $97.8\pm 1.6\%$.

According to obtained results, irradiation of the breast including zones of regional metastases or without in patients with breast cancer pT1N0M0 1 cm and less did not promote reducing local recurrence rates. For tumors more than 1 cm but less than 2.5 cm (pT1-2N0M0), radiotherapy significantly decreased ($p<0.05$) loco-regional recurrence rates and increased recurrence-free survival rates.

MATERIAL AND METHODS

In the period from 2000 to 2006 in the department of general oncology of P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute 438 radical resections with or without reconstruction were performed. Total number of patients was 435, in 3 patients primary multiple synchronous breast cancer was diagnosed, two-side radical resection was performed in all 3 cases.

The distribution of patients according to the stage of disease was as following: stage 0 – 5 (1.1%), I – 181 (41.3%), IIA – 154 (35.3%), IIB – 44 (10%), IIIA – 51 (11.6%), IIIB – 1 (0.2%), IIIC – 2 (0.5%).

Multicentric primary breast cancer as several tumors in one breast was in 51 (11.6%) cases.

Radiotherapy was performed in 296 (67.6%) cases, with no radiotherapy in 142 (32.4%) cases.

According to current recommendations considering indications polychemotherapy was performed in CAF, AC, TAC, AT regimens. The number of courses accounted for 4-6.

For hormone receptor positive tumor hormone therapy was prescribed. Women with preserved menstrual function received anti-estrogen therapy to 5 years with or without ovarian function suppression. Current ovarian function suppression is performed via hormones (Zoladex) or laparoscopic oophorectomy. For tamoxifen intake target organs (uterus) are examined via ultrasound to exclude hyperplasia and other neoplasms of the endometrium.

For menopausal women aromatase inhibitors are preferred with treatment for 5 years. If necessary possible side-effects of prescribed medications are managed, specifically osteoporosis.

тистически не различалась и в группе женщин, подвергнутых лучевой терапии, и среди тех, кто ее не получал.

Совершенно иная картина наблюдалась у больных с опухолями от 1 до 2,5 см включительно. У них послеоперационная лучевая терапия способ-

Таблица 3 Частота рецидивов рака молочной железы у больных с размером опухоли < 1 см (n=91)			
Тип рецидива	Контроль	Лучевая терапия	p
Рецидив в послеоперационном рубце	0/51	1/40 (2,5%)	>0,05
Рецидив в другом квадранте	3/51 (5,9%)	2/40 (5%)	>0,05
Рецидив в молочной железе	3/51 (5,9%)	3/40 (7,5%)	>0,05
Рецидив в регионарных лимфатических узлах	2/51 (3,9%)	2/40 (5%)	>0,05
Местно-регионарный рецидив	5/51 (9,8%)	5/40 (12,5%)	>0,05

ствовала отчетливому сокращению числа местно-регионарных рецидивов с 9,4 до 1,8% и достоверному ($p<0,05$) повышению 5-летней безрецидивной выживаемости с $91,0\pm 4,1$ до $97,8\pm 1,6\%$ (Табл. 4).

Исходя из полученных данных, радиационное воздействие на молочную железу, включая зоны регионарного метастазирования или без них,

Таблица 4 Частота возникновения рецидивов рака молочной железы у больных с размером опухоли от 1 до 2,5 см включительно (n=226)			
Тип рецидива	Контроль	Лучевая терапия	p
Рецидив в послеоперационном рубце	3/117 (2,6%)	1/109 (0,9%)	>0,05
Рецидив в другом квадранте	5/117 (4,3%)	0/109	<0,05
Рецидив в молочной железе	8/117 (6,8%)	1/109 (0,9%)	<0,05
Рецидив в регионарных лимфатических узлах	3/117 (2,6%)	1/109 (0,9%)	>0,05
Местно-регионарный рецидив	11/117 (9,4%)	2/109 (1,8%)	<0,05

у больных РМЖ pT1N0M0 с размером опухоли 1 см и менее не способствует снижению частоты местного рецидива. В то же время при опухолях более 1 см, но не превышающих 2,5 см (pT1-2N0M0), облучение приводит к достоверному ($p<0,05$) уменьшению процента местно-регионарных рецидивов и соответствующему увеличению безрецидивной выживаемости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении общей онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена с 2000 по 2006 г. выполнено 438 радикальных резекций с/без пластики молочной железы. Общее число больных – 435, у 3 пациенток диагностирован первично-множественный синхронный рак молочных желез, во всех 3 случаях была выполнена двусторонняя радикальная резекция. Распределение пациенток по стадиям: 0-5 (1,1%), I – 181 (41,3%), IIА – 154 (35,3%), IIБ – 44 (10%), IIIА – 51 (11,6%), IIIБ – 1 (0,2%), IIIC – 2 (0,5%).

For Her2/neu 3+ positive expression targeted therapy is prescribed if indicated – herceptin, lapatinib for 6 months.

We analyzed rates of recurrence in remnant breast in 435 patients. For 5-year follow-up there were 10 (2.3%) recurrences. Up to 10-year follow-up 20 (4.6%) recurrences were diagnosed.

To detect local recurrence clinical examination, ultrasound and mammography were performed.

Local recurrence of breast cancer is defined as regrowth of tumor in the breast and in regional lymph nodes. In many cases the pattern of growth is characterized as follows: single or multiple, nodal or diffuse (lymphangitic, infiltrative, carcinoma en cuirasse).

Time of the development of local recurrence accounted for 1.5 to 11 years (table 5). In one case in the remnant breast tissue in the nipple-areolar complex area Paget's disease was observed, and in 1 case with further development of carcinosarcoma. Synchronous recurrence and distant metastasis were in 6 patients.

Table 5 Time to recurrence	
Time to recurrence	Number of recurrences
Up to 3 years	3
3-5 years	7
5-11 years	10
Total:	20

The correlation between recurrence and histogenesis was as follows: invasive ductal grade 2 in 8 cases, invasive ductal grade 3 – 5, mixed cancer – 2, invasive lobular – 2, Paget's disease – 1, mucinous carcinoma – 1, unknown histopathological type (IV degree of treatment response) – 1 case (table 6). However, for recurrence of rare types of breast cancer 3 cases comprised 5,4% and Paget's disease accounted for 25% among rare tumors.

In 4 cases poor morphological factors were cancer emboli near the tumor, invasive growth, cancer in situ near the tumor.

Table 6 Relationship between recurrence rate and histological type of breast cancer			
Histological type of breast cancer	Number of cases	Recurrences	
		abs.	%
Invasive ductal grade 2	214	8	3.8
Invasive ductal grade 3	76	5	6.6
Invasive lobular	50	2	4.0
Invasive lobular with invasive ductal	43	2	4.6
Others	55	3	5.4
Total:	438	20	4.6

Table 7 Recurrences of breast cancer in remnant breast according to stage in patients without radiotherapy		
Stage	Number of patients	Recurrence rate
I (T1N0M0)	108	4 (3.7%)
IIA (T2N0M0, T1N1M0)	27	4 (14.8%)
IIB (T2N1M0)	1	1 (100%)
Total:	136	9 (6.6%)

Мультицентричный первично-множественный рак в виде нескольких очагов опухоли в одной молочной железе наблюдали у 51 (11,6%) пациентки.

Лучевую терапию проводили у 296 (67,6%) больных.

По стандартам лечения с учетом показаний проводили курсы полихимиотерапии по схемам CAF, AC, TAC, AT. Число курсов полихимиотерапии составило 4–6.

В случае гормонопозитивной опухоли назначали гормонотерапию: женщинам с сохраненной менструальной функцией – антиэстрогены до 5 лет, как с исключением, так и без исключения функции яичников. На современном этапе исключение функции яичников осуществляют с помощью гормонов (золадекс) или лапароскопического удаления яичников. При приеме тамоксифена контролируют органы мишени (матка) с помощью ультразвукового исследования для исключения гиперплазий и других новообразований эндометрия.

В случае менопаузы предпочтение отдают ингибиторам ароматазы с тем же периодом назначения до 5 лет. При необходимости корректируют возможные побочные эффекты назначаемых препаратов, а именно – остеопороз.

При экспрессии рецепторов Her2/neu 3+ назначают таргетную терапию по показаниям – герцептин, лапатиниб до 6 мес. приема.

Мы проанализировали рецидивы в оставшейся части молочной железы у 435 больных. За 5 летний срок наблюдения диагностировано 10 (2,3%) рецидивов. До 10-летнего срока наблюдения рецидивы диагностированы в 20 (4,6%) случаях.

С целью обнаружения местных рецидивов выполняли клиническое обследование, ультразвуковое исследование и маммографию.

Традиционно под рецидивами РМЖ подразумевают возобновление опухолевого роста в молочной железе и в зонах расположения регионарных лимфатических узлов. Нередко указывают на характер роста рецидива: одиночный или множественный, узловой или диффузный (он же – лимфангитический, инфильтративный, панцирный).

Сроки возникновения рецидива составили от 1,5 до 11 лет (Табл. 5). У одной больной в оставшейся части молочной железы в области сосково-ареолярного комплекса выявлен рак Педжета, еще у одной в дальнейшем возникла карциносаркома. Одномоментное появление рецидива и отдаленных метастазов диагностировано у 6 пациенток.

Изучение зависимости возникновения реци-

Время возникновения рецидивов		Таблица 5
Время возникновения рецидивов	Число рецидивов	
До 3 лет	3	
3-5 лет	7	
5-11 лет	10	
Всего:	20	

Table 8 Recurrences of breast cancer in remnant breast according to stage in patients with radiotherapy		
Stage	Number of patients	Recurrence rate
I (T1N0M0)	73	3 (4.1%)
IIA (T2N0M0, T1N1M0)	127	2 (1.6%)
IIB (T2N1M0)	43	1 (2.3%)
III A (T1-3N1-2M0)	50	5 (10%)
Bcero:	293	11 (3.8%)

The recurrences occurred most commonly in patients with Her2-positive breast cancer and accounted for 10%, the second was triple-negative breast cancer – 6.1%, the third – luminal A subtype – 3.1%.

The treatment for recurrence was as follows: removal of remnant part of the breast – in 14 patients, in whom 5 surgeries was accomplished by intraoperative photodynamic treatment, subcutaneous mastectomy with intermediate reconstruction related with possibility of operation or demand of the patient – in 5 cases. In 1 case the surgery was not performed due to multiple distant metastases, the patient underwent polychemotherapy.

Thus, in 25% of cases we spared breast increasing the extent of surgery to subcutaneous mastectomy with primary reconstruction by autologous tissue or in combination with endoprosthesis. Later there were no recurrences in this group of patients.

In 4 cases recurrences developed in young women (up to 40 y.o.), in 16 - over 40 y.o. The number of patients younger 40 y.o. was 34, over 40 y.o. – 401 patients. These results showed that young women had significantly higher recurrence risk accounted for 11.8% versus older patients – 3.9% ($p < 0,05$).

CONCLUSION

According to new data on breast cancer subtypes and our results radiotherapy after organ-preserving treatment may not be performed for tumors of 1 cm and less, absence of poor morphological criteria (multicentric growth, cancer emboli along tumor periphery and in breast tissue, invasive ductal cancer grade 3 and triple-negative or HER2-positive breast cancer).

For 5-year follow up in patients underwent organ-preserving treatment for breast cancer recurrences developed in 10 (2.3%) patients.

The recurrence rate of breast cancer is associated with stage of disease, young age, histogenesis and subtype of tumor. For combination of poor prognostic factors re-operation should be considered.

Post-operative irradiation of remnant breast had no significant impact on local recurrence rate, but time to recurrence increased for 3–4 year.

Patients with poor prognostic factors should receive combined modality treatment and include all methods reducing risk of recurrence and metastasis.

The number of organ-preserving surgeries should be increased due to improved diagnostics and, thus,

дива от гистогенеза опухоли выявило следующую картину: инвазивный протоковый рак II степени злокачественности – 8 х, инвазивный протоковый рак III степени злокачественности – 5, комбинированный рак – 2, инвазивный дольковый рак – 2, рак Педжета – 1, слизистый рак – 1, без гистологического определения (IV степень лечебного патоморфоза) – 1 (Табл. 6).

В 4 случаях неблагоприятными морфологическими признаками прогноза возникновения рецидива были раковые эмболы в сосудах вблизи

Таблица 6 Зависимость частоты рецидивов РМЖ от гистологической формы опухоли			
Гистологическая форма рака	Число больных	Рецидивы	
		абс.	%
Инвазивный протоковый II степени злокачественности	214	8	3,8
Инвазивный протоковый III степени злокачественности	76	5	6,6
Инвазивный дольковый	50	2	4,0
Инвазивный дольковый в комбинации с инвазивным протоковым	43	2	4,6
Другие формы	55	3	5,4
Всего:	438	20	4,6

Таблица 7 Рецидивы РМЖ в оставшейся части молочной железы в зависимости от стадии у больных, не получавших лучевую терапию		
Стадии РМЖ	Число пациенток	Число рецидивов
I (T1N0M0)	108	4 (3,7%)
IIA (T2N0M0, T1N1M0)	27	4 (14,8%)
IIB (T2N1M0)	1	1 (100%)
Всего:	136	9 (6,6%)

Таблица 8 Рецидивы РМЖ в оставшейся части молочной железы в зависимости от стадии у больных, получавших лучевую терапию		
Стадии РМЖ	Число пациенток	Число рецидивов
I (T1N0M0)	73	3 (4,1%)
IIA (T2N0M0, T1N1M0)	127	2 (1,6%)
IIB (T2N1M0)	43	1 (2,3%)
III A (T1-3N1-2M0)	50	5 (10%)
Всего:	293	11 (3,8%)

опухолевого узла, рост инвазивного рака, c-r in situ вблизи опухолевого узла.

Самый высокий процент рецидива выявлен при HER2-подтипе РМЖ (10%), на 2 месте – трижды-негативный РМЖ (6,1%), на 3 месте – люминальный А подтип (3,1%).

Лечение рецидивов заключалось в следующем: удаление оставшейся части молочной железы – у 14 пациенток, их которых у 5 удаление молочной железы дополнено интраоперационной ФДТ, у 5 – подкожное удаление молочной железы с одномоментной реконструкцией, что связано с возможностью данного вмешательства. Одной пациентке из-за множественных отдаленных метастазов проведена полихимиотерапия.

increase of the early stage breast cancer rate. Hamstring mastectomy in patients with breast cancer stage I seems to be extremely radical when partial breast resection may be performed.

Sparing organ-preserving surgery (lumpectomy, tumorectomy) on breast with lymphadenectomy should be performed in the limited number of patients only for breast cancer stage I and small size of tumor, enhancement of indications for this surgery will be resulted in high recurrence rate and will increase the risk of distant metastasis and, thus, need for re-operation and multimodality treatment.

REFERENCE / ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М., Семглазов В.Ф. Подтипы рака молочной железы и их гормонально-метаболическое «обеспечение»: прикладной аспект. VIII Международная ежегодная конференция «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». СПб.: 2011; 42-52.
2. Бурлаков А.С. Радикальность или сохранение органа в хирургическом лечении рака молочной железы: косметика и онкология. Российский онкологический журнал. 2002; 2: 8-12.
3. Давыдов М.И., Летагин В.П. Практическая маммология. М.: 2007; 272.
4. Дмитриев А.А. Органосохраняющие операции при раке молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб.: 2001; 24.
5. Дружков О.Б., Гатауллин И.Г., Дружков Б.К., Дружков М.О. Подкожная радикальная резекция: IX Международный конгресс. Казань. 2009; 79.
6. Ермаков А.В. Экономные операции у больных с начальными стадиями рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2004; 36.
7. Канаев С.В. Роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы. Практическая онкология. 2002; 3(1): 45-51.
8. Криворотко П.В., Семглазов В.В., Канаев С.В. и др. Факторы, влияющие на развитие местного рецидива после органосохраняющих операций на молочной железе: VIII Международная ежегодная конференция «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». СПб.: 2011; 21-31.
9. Орлов О.А. Совершенствование ранней диагностики и хирургического этапа органосохраняющего лечения рака молочной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь. 2001; 48.
10. Пак Д.Д. Органосохраняющие, функционально-щадящие и реконструктивно-пластические операции при комбинированном лечении больных раком молочной железы: Дис. ... д-ра мед. наук. М.: 1998; 569.
11. Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Ермошеникова М.В. Рак молочной железы. М.: 2010; 160.
12. Пасов В.В. Особенности клинического течения и методы лечения местных лучевых повреждений у больных раком молочной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск. 2000; 38.
13. Портной С.М., Лактионов К.П., Коротких И.Ю. Органосохраняющие операции при раке молочной железы. Онкохирургия-2010 «В будущее через новые технологии». М.: 2010; 156-157.
14. Семглазов В.В., Семглазов В.Ф., Ермаченко А.М. Диагностика и лечение минимальных форм рака молочной железы. VIII Международная ежегодная конференция «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». СПб.: 2011; 144-149.

Таким образом, в у 25% больных удалось сохранить молочную железу, увеличив объем операции до подкожной мастэктомии с первичной пластикой аутооткрянками или в комбинации с эндопротезами. В последующем в данной подгруппе рецидивов не выявлено.

В 4 наблюдениях рецидивы возникли у женщин молодого возраста (до 40 лет), в 16 – после 40 лет (женщин до 40 лет – 34, после 40 лет – 401), т. е. у женщин молодого возраста риск возникновения рецидива высок (11,8%), у женщин более старшего возраста он ниже (3,9%; $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом новых данных о подтипах РМЖ и результатов нашего исследования можно рекомендовать не выполнять лучевую терапию после органосохраняющих операций при узловых образованиях 1 см и меньше и при благоприятных морфологических критериях (отсутствие мультицентричности, раковых эмболов по периферии узла и в ткани молочной железы, отсутствие инвазивного протокового рака III степени злокачественности, а также трижды-негативного и HER2 подтипа РМЖ).

За 5 лет наблюдений за больными РМЖ, перенесшими органосохраняющее лечение, рецидивы развились у 10 (2,3%) пациенток.

Таким образом, на частоту появления рецидивов влияет стадия РМЖ, молодой возраст пациенток, гистогенез и подтип опухоли. При сочетании неблагоприятных прогностических факторов следует прибегать к реоперации на молочной железе.

Послеоперационное облучение оставшейся части молочной железы не оказало достоверного влияния на частоту рецидива, но время до его возникновения увеличилось на 3-4 года.

При наличии неблагоприятных прогностических факторов лечение должно быть комбинированным и включать все обязательные компоненты для снижения риска рецидивов и отдаленных метастазов.

Несомненно, число органосохраняющих операций должно быть увеличено за счет улучшения диагностики и, как следствие, выявления начальных стадий РМЖ. Выполнять пациенткам при РМЖ I стадии калечащую мастэктомию, когда можно выполнить радикальную резекцию молочной железы, наверное, слишком радикальный метод хирургического лечения.

Выполнение экономных органосохраняющих операций (лампэктомия, туморэктомия) на молочной железе и на лимфатических путях (Д1) возможно только у ограниченного числа больных при I стадии РМЖ и небольшом размере опухолевого узла, поскольку расширение показаний для данных операций приведет к высокому проценту рецидивов, а также увеличению риска появления отдаленных метастазов, и, соответственно, необходимости повторной операции и комплексного лечения.

15. Тер-Арутюнянц С.А., Осипов В.В., Аксененко А.В., Полюшкин Д.В. Ускоренное частичное облучение молочной железы в плане комбинированного лечения: альтернатива традиционному курсу дистанционной лучевой терапии? Онкохирургия-2010 «В будущее через новые технологии». М.: 2010; 158-159.
16. Хмелевский Е.В. Лучевая терапия рецидивов рака молочной железы. Вopr. онкол. 2000; 46(2): 167-171.
17. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М.: 2011; 260.
18. Aspergen K., Holmberg L., Adami H.-O. Standardization of the surgical technique in breast-conserving treatment of breast cancer. Br. J. Surg. 1988; 76: 807-810.
19. Fisher B., Anderson S., Fisher E. et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. Lancet. 1991; 338(8763): 327-331.
20. Fisher B., Anderson S., Redmond C.K., et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1456.
21. Kris M.G., Benowitz S.I., Adams S. Успехи клинической онкологии 2010: наиболее значимые достижения в лечении, профилактике и скрининге онкологических заболеваний. Сообщение Американского общества клинической онкологии (ASCO). Журнал клинической онкологии. 2011; 5(1): 80-101.

**УРОВНИ TRAP-5B В СЫВОРОТКЕ
КРОВИ И ЕГО ЭКСПРЕССИЯ
В ТКАНИ ПРИ РАКЕ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****Чиссов В.И., Сергеева Н.С., Франк Г.А.,
Завалишина Л.Э., Ефанов В.В., Маршутина Н.В.***Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена Минздрава России, Москва, Россия*

Контакты: Сергеева Н.С. E-mail: prognos.06@mail.ru

Тартрат-резистентная кислая фосфатаза 5b типа (TRAP-5b) – фермент, секретируемый остеокластами и участвующий в норме в remodelировании костной ткани, а именно в остеоллизе. В клинической практике исследование в динамике сывороточных уровней TRAP-5b используют для оценки эффективности антирезорбтивной терапии при остеопорозе. В ряде публикаций описано повышение сывороточных концентраций этого фермента у больных раком молочной железы с метастатическим поражением костной ткани.

Цель работы: провести сравнительную оценку уровней TRAP-5b у доноров и больных раком молочной железы разных клинических групп, а также иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани молочной железы как возможного источника эктопической экспрессии данного маркера остеоллиза.

Материалы и методы. Сывороточные уровни TRAP-5b оценивали с помощью иммуноферментной тест-системы «Bone TRAP» assay» (Immunodiagnostic Systems, Англия) у 80 первичных больных раком молочной железы без метастазов в костную ткань и 70 доноров женского пола, сходных по возрасту.

Экспрессию TRAP-5b в опухолевой ткани исследовали по результатам непрямой иммуногистохимической реакции с использованием мышиных моноклональных антител (anti-TRAcP, clon ZY-9C5 «Invitrogen», США) на 12 образцах РМЖ и 5 – рака яичников (в качестве контроля).

Результаты. Установлено, что уровни TRAP-5b у первичных больных раком молочной железы без метастазов в костной ткани во всех возрастных группах достоверно превышают таковые у доноров (4,0 vs 2,35, 4,64 vs 3,6, 5,54 vs 5,1 ед/л в группах моложе 45, 45-55 и старше 55 лет соответственно), что, вероятно, не связано с наличием у части больных скрытых метастазов в костной ткани, так как концентрации маркера у этих больных не зависели от клинической стадии заболевания. Иммуногистохимическое исследование показало экспрессию TRAP-5b в фибробластах соединительной и жировой стромы опухоли и в раковом эпителии паренхимы во всех (12 из 12) гистологических препаратах злокачественных опухолей молочной железы. Все 5 образцов ткани рака яичников (опухоли, редко метастазирующей в костную ткань) оказались TRAP-5b-негативными.

Выводы. Обнаружен эктопический синтез фермента остеоллиза TRAP-5b в опухолевой ткани молочной железы, что может быть одной из причин частого метастазирования рака молочной железы в костную ткань.

**SERUM LEVELS
OF TRAP-5B
AND ITS EXPRESSION
IN BREAST TISSUE****Chissov V.I., Sergeeva N.S., Frank G.A.,
Zavalishina L.E., Efanov V.V., Marshutina N.V.***P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,
Moscow, Russia*

Contact: Sergeeva N.S. E-mail: prognos.06@mail.ru

Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP-5b) is the enzyme, released by osteoclasts and in normal condition involved in bone tissue remodeling, that is in osteolysis. In clinical practice the TRAP-5b serum levels dynamics is used for assessment of antiresorptive therapy efficacy for osteoporosis. In several articles the increasing of serum levels in patients with bone metastases of breast cancer was described.

The objective: to make comparative assessment of TRAP-5b levels in donors and patients with breast cancer of different clinical groups and also to perform immunohistochemical study of breast tumor tissue as potential source of ectopic expression of this marker of osteolysis.

Materials and methods: serum level of TRAP-5b were measured by enzyme immunoassay «Bone TRAP» assay» (Immunodiagnostic Systems (IDS), England) in 80 primary patients with breast cancer without bone metastases and 70 female donors, matching by age.

Expression of TRAP-5b in tumor tissue was assessed by results of indirect immunohistochemical reactions with mouse monoclonal antibody (anti-TRAcP, clon ZY-9C5 «Invitrogen», USA) in 12 specimens of breast cancer and 5 ovarian cancer (as control group).

Results: TRAP-5b levels in primary patients with breast cancer without bone metastases in all age groups were significantly higher than those in donors (4,0 vs 2,35 U/l, 4,64 vs 3,6 U/l, 5,54 vs 5,1 U/l, in groups of patients under 45 y.o., 45-55 and more than 55 y.o., respectively), and were unlikely to be associated with occult bone metastases, because concentrations of the marker in these patients did not depend on clinical stage of disease. Immunohistochemical study showed the TRAP-5b expression in fibroblasts of connective tissue and fat stroma of tumor and cancer epithelium of parenchyma in all (12 of 12) specimens of malignant breast tumors. All 5 specimens of ovarian cancer (tumor with rare bone metastasis) were TRAP-5b-negative.

Conclusion: ectopic synthesis of bone resorption enzyme TRAP-5b in breast tumor tissue was determined, this is likely to be one of the causes of bone metastases of breast cancer.

Key words: breast cancer, bone resorption marker TRAP-5b, immunohistochemical study.

Ключевые слова: рак молочной железы, маркер остеопороза TRAP-5b, иммуногистохимическое исследование.

В структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения России рак молочной железы (РМЖ) занимает одно из лидирующих мест [1]. Значительная часть первичных больных подвергаются комбинированному и/или комплексному лечению и составляют группу риска рецидива заболевания и, как следствие, требуют длительного мониторинга.

Для РМЖ характерно как лимфогенное, так и гематогенное метастазирование, причем в последнем случае оно часто реализуется в виде метастазов в костной ткани. Показатели выживаемости онкологических больных с изолированными метастазами в костях значительно выше, чем больных с висцеральными метастазами [2], что, в частности, связано с расширением терапевтических возможностей в лечении вторичных костных поражений. Это диктует необходимость изучения механизмов костного метастазирования РМЖ и разработки на этой основе методов ранней диагностики метастазов в костной ткани и контроля эффективности лечения.

Мониторинг группы риска развития рецидива РМЖ как правило осуществляется лучевыми методами, периодичность назначения которых ограничивается лучевыми нагрузками, а приемлемая чувствительность достигается при размерах метастатических очагов в костной ткани, превышающих 1 см в диаметре. Использование для мониторинга больных (с целью доклинического выявления метастатического поражения костей) серологических опухолеассоциированных маркеров (ОМ) СА 15-3 и РЭА также ограничено их недостаточной диагностической чувствительностью [3-5]. Поэтому поиск ОМ, пригодных для этой цели, остается актуальным.

Ряд сообщений последних лет свидетельствует о перспективности исследования маркеров костного метаболизма у онкологических больных с метастазами в костной ткани, в частности, для мониторинга терапии. Одним из таких маркеров является тартрат-резистентная кислая фосфатаза 5b типа (TRAP-5b).

TRAP-5b – железосодержащий гликопротеин – фермент, секретируемый остеокластами и участвующий в норме в остеолитическом, обеспечивает заключительные внутриклеточные стадии деградации органического костного матрикса при ремоделировании костной ткани [6-9].

В клинической практике исследование в динамике сывороточных уровней TRAP-5b иммуноферментным методом используют для оценки эффективности антирезорбтивной терапии при остеопорозе [10, 11]. Отдельные сообщения посвящены изучению возможности использования TRAP-5b у больных РМЖ для мониторинга эффективности терапии при метастатическом поражении костной ткани [12-15].

Ранее нами исследован TRAP-5b у российских доноров и показано, что во всех возрастных группах его уровни в значительном проценте случаев превышают рекомендованные верхние границы нормы [16]. Далее было показано, что при РМЖ без поражения костной ткани сывороточные концентрации TRAP-5b еще выше, чем в соответствующих возрастных группах доноров [16].

Полученные ранее данные явились основанием для продолжения работы в этом направлении: накопления и анализа данных об уровнях TRAP-5b у доноров и больных разных клинических групп, а также поиска источников повышенных сывороточных концентраций TRAP-5b у больных РМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование сывороточных уровней TRAP-5b было включено 70 доноров женского пола в возрасте 22-77 лет (средний возраст – 50 лет).

В целом распределение доноров по возрасту было близко к таковому по заболеваемости РМЖ (Рис. 1А). Обследованная группа больных РМЖ (n=84) по возрастному критерию была сходна с таковой у доноров – средний возраст 55 лет, диапазон – 31-78 лет (Рис. 1Б).

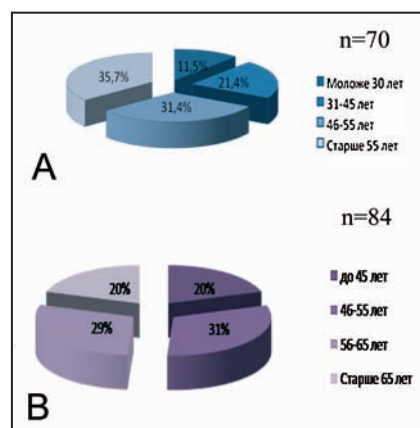


Рис. 1. Распределение доноров (А) и больных РМЖ без костных метастазов (Б) по возрасту.

Более половины (54%) больных РМЖ имели ранние стадии заболевания (I-IIA); местнораспространенный процесс диагностирован у 46% обследованных: IIB-IIIA стадия – 32%, IIIB стадия – 14% (Рис. 2).

Размеры первичной опухоли в молочной железе у подавляющего большинства (78%) больных не превышали 5 см в наибольшем измерении. Доминантную группу (66%) составляли больные с размерами первичного опухолевого узла, соответствующими T1-T2. У 13% больных имелось

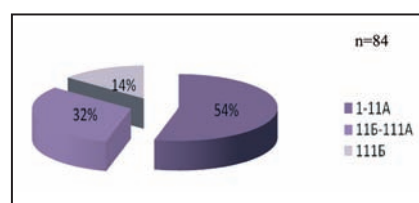


Рис. 2. Распределение больных РМЖ без метастазов в костной ткани по стадиям опухолевого процесса.

поражение кожи молочной железы и /или распространение опухоли на грудную стенку.

В соответствии с заключительным гистологическим диагнозом, у 40 из 84 больных (48%) не было поражения регионарного лимфатического коллектора, у 27 больных (32%) имелись метастазы в 2-4 подмышечных лимфатических узлах; у 18% установлено метастатическое поражение 5-9 подмышечных или подключичных лимфатических узлов.

Среди гистологических типов доминировал инфильтративный протоковый рак (58 из 84 наблюдений); инфильтративный дольковый рак и сочетание нескольких типов рака встречались существенно реже (Табл. 1). Большая часть опухолей (52 из 84) имела II степень злокачественности, 25 – III степень злокачественности, 7 – I степень злокачественности (Табл. 1).

Таблица 1 Характеристика больных РМЖ без метастазов в костях по гистологическому типу опухоли				
Гистологический тип опухоли	Степень злокачественности			Число больных
	I	II	III	
Инфильтративный протоковый рак	3 (5%)	37 (64%)	18 (31%)	58 (70%)
Инфильтративный дольковый рак	1 (11%)	5 (56%)	3 (33%)	9 (11%)
Сочетание нескольких типов рака	3	8	4	15
Всего	7	52	25	84 (100%)

Уровень TRAP-5b в сыворотке крови оценивали твердофазным прямым иммуноферментным методом с помощью моноклональных антител, специфичных для TRAP-5b остеокластов, используя наборы «Bone TRAP» assay» (Immunodiagnostic Systems, Англия).

Иммуногистохимическое исследование TRAP-5b было выполнено на гистологических препаратах 12 первичных больных РМЖ, из них у 7 была инфильтративная протоковая форма, у 2 – инфильтративная дольковая, у 2 – сочетание этих двух форм и у одной – коллоидный РМЖ. В качестве своеобразной «контрольной» (для РМЖ) группы при иммуногистохимическом анализе TRAP-5b исследовали 5 препаратов первичных больных серозной цистаденокарциномой яичников, для которой метастазирование в костную ткань нехарактерно.

Иммуногистохимическое исследование TRAP-5b было проведено с использованием моноклональных антител anti-TRAcP («Invitrogen»), clon ZY-9C5, в рабочем разведении. Визуализацию проводили с помощью детекционной системы «EnVision» (Dako, Дания) по стандартной методике. В качестве хромогена применяли диаминобензидин (ДАБ). Препараты докрашивали гематоксилин-эозином. Иммуногистохимическое исследование проводили в автоматическом режиме в иммуноавтоматостейнере (Dako). Оценку результатов исследования проводили на световом микроскопе Leica DMRB полуквантитетивным методом.

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ Excel 97 и Statistica. Достоверность различий в концентрациях TRAP-5b по группам больных оценена с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение TRAP-5b у больных РМЖ без костных метастазов в сравнении с донорами представлено в таблице 2, из которой следует, что у больных РМЖ без выявленных костных метастазов так же, как у доноров, наблюдается рост средних (по подгруппам) значений TRAP-5b с 4,0 ед/л (в подгруппе моложе 45 лет) до 5,55 ед/л (в подгруппе старше 55 лет). Закономерно, что и диапазон колебаний TRAP-5b при этом сдвигался вправо, т.е. в сторону более высоких значений. Так, максимальные зарегистрированные значения этого маркера у больных РМЖ моложе 45 лет составили 6,5 ед/л, в средней (46-55 лет) возрастной группе – 7,44 ед/л и в старшей (> 55 лет) – 14,6 ед/л. При этом обращает на себя внимание тот факт, что у больных РМЖ без выявленных костных метастазов в каждой возрастной группе средние значения этого маркера выше, чем в соответствующей возрастной подгруппе доноров (4,0 vs 2,35 ед/л для подгруппы моложе 45 лет; 4,64 vs 3,6 ед/л для подгруппы 46-55 лет; 5,54 vs 5,1 ед/л в подгруппе старше 55 лет). Процент случаев повышения TRAP-5b у больных РМЖ без выявленных костных метастазов также оказался в каждой подгруппе выше, чем у доноров (26,7 vs 0%; 34,6 vs 18,2%; 17,9 vs 8%). Полученные данные подтверждают на большем числе на-

Таблица 2 Сравнение уровней TRAP-5b у доноров и больных РМЖ без костных метастазов разных возрастных групп						
Возрастные группы обследованных	Доноры (n=70)			Больные РМЖ (n=80)		
	Средние значения TRAP-5b (ед/л ± m)	Диапазон колебаний TRAP-5b (ед/л)	Процент повышенных значений TRAP-5b*	Средние значения TRAP-5b (ед/л ± m)	Диапазон колебаний TRAP-5b (ед/л)	Процент повышенных значений TRAP-5b*
Моложе 45 лет	2,35±1,2 (n=23)	0,2-4,2	0%	4,0±1,4 (n=15)	2,2-6,5	26,7%
46-55 лет	3,6±1,3 (n=22)	1,1-5,8	18,2%	4,64±1,5 (n=26)	2,0-7,44	34,6%
Старше 55 лет	5,1±1,4 (n=25)	3,0-7,8	8%	5,54±1,8 (n=39)	1,84-14,6	17,9%
В целом	3,7±1,3	0,2-7,8	8,6%	4,7±1,6	1,84-14,6	25%

* Рассчитанные по собственным данным ДУ (Хср. + 1,7): пременопауза – 5,17 ед/л, постменопауза – 7,48 ед/л

блюдений ранее описанную нами закономерность.

Чтобы исключить вероятность различий, связанных с аномально высокими уровнями маркера у отдельных больных, мы построили по описанным выше данным графики зависимости TRAP-5b от возраста у доноров и у больных РМЖ без выявленных костных метастазов и их сопоставили (Рис. 3). Прежде всего, следует отметить, что как у доноров, так и у больных РМЖ зависимость от возраста оказалась линейной во всем возрастном диапазоне, причем в обеих группах наклон прямых к оси абсцисс был близким и составлял около 40 градусов (Рис. 3). Очевидно, что каждая декада жизни у женщин-доноров приводит к возрастанию TRAP-5b на 0,7 ед/л, что составляет 50% от средней исходной величины в 20-тилетнем возрасте (полученной путем экстраполяции прямой 2 рисунка 3 на ось ординат). С другой стороны, очевидно (Рис. 3, 1), что прямая, отражающая зависимость TRAP-5b от возраста у больных РМЖ без выявленных костных метастазов, во всем возрастном диапазоне находится по крайней мере на 1,0 ед/л выше, чем у доноров. Долгое время этот факт не имел объяснения, однако уверенность в достоверности полученных данных позволила нам его опубликовать [16].

Почему эти данные явились для нас неожиданными? Общепринятым считается представление о том, что высокий уровень эстрогенов является фактором риска развития РМЖ и одновременно фактором «защиты» от остеопороза. Следовательно, можно было ожидать, что уровни TRAP-5b у больных РМЖ без метастазов в костях будут по крайней мере сходными или меньше таковых у доноров.

При анализе этих данных мы не могли исключить, что более высокие уровни TRAP-5b у больных РМЖ без метастатического поражения костей могут быть связаны с наличием у некоторой части из них скрытых метастазов в костях. Чтобы проверить это предположение, мы разделили всех обследованных больных РМЖ на подгруппы по клиническим стадиям опухолевого процесса и сравнили у них средние значения TRAP-5b. Если предположить, что у ряда больных имеются скрытые метастазы в костях, то вероятность этого должна повышаться с увеличением стадии заболевания. Следовательно, мы должны наблюдать рост средних (по подгруппам) значений маркера. Полученные данные систематизированы в таблице 3.

Средний возраст больных во всех клинических подгруппах был близким, и в каждой из них примерно в равной мере встречались как молодые, так и пожилые пациентки, т. е. по этому критерию подгруппы были сопоставимы. А средние уровни TRAP-5b у больных РМЖ без выявленных костных метастазов были практически одинаковыми: $5,94 \pm 1,56$ ед/л; $4,8 \pm 1,84$ ед/л; $4,55 \pm 1,89$ ед/л; $4,6 \pm 1,3$ ед/л; $4,02 \pm 0,83$ ед/л, т. е. не было даже тен-

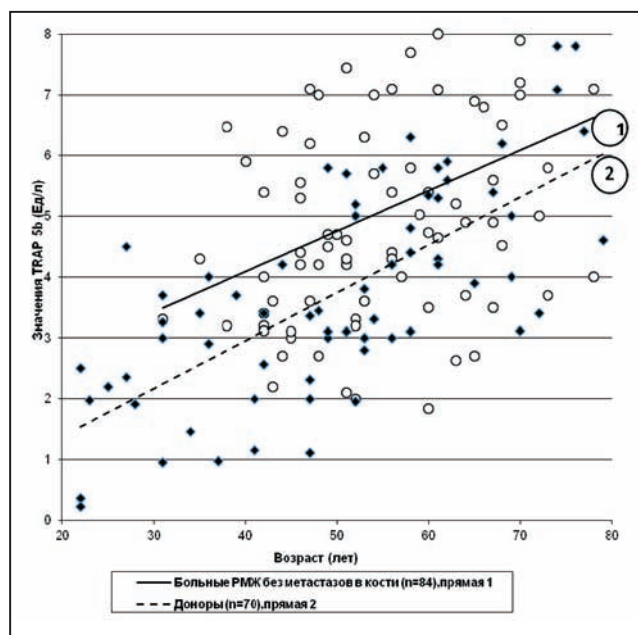


Рис. 3. Зависимость TRAP-5b от возраста у доноров и больных РМЖ без метастазов в костной ткани.

денции их роста с увеличением стадии заболевания. Следовательно, более высокие уровни TRAP-5b у больных РМЖ (в сравнении с донорами соответствующих возрастных подгрупп), вероятно, не связаны с наличием скрытых метастазов в костной ткани у части из них.

Одним из возможных предположений, объясняющих этот факт, было то, что в клетках опухолевой ткани молочной железы активируется эктопический синтез TRAP-5b, который частично выделяется в сыворотку крови. Данное предположение, безусловно, идет «вразрез» с устоявшимся мнением о том, что TRAP-5b является маркером исключительно остеокластов, участвуя в разрушении костного матрикса. Для проверки этого предположения мы исследовали возможную экспрессию TRAP-5b в опухолевой ткани молочной железы иммуногистохимическим методом. Полученные результаты систематизированы в таблице 4.

Во всех 12 случаях иммуногистохимическая реакция с антителами к TRAP-5b была расценена как положительная: в 7 – слабоположительная (+), в 1 – умеренно положительная (++), в 4 – выраженно положительная (+++).

Таблица 3
Уровни TRAP-5b больных РМЖ без костных метастазов при разных стадиях заболевания (n=80)

Стадия	Число больных	Средний возраст больных (годы)	Диапазон колебаний TRAP-5b (ед/л)	Средние значения TRAP-5b (ед/л ± m)	Медиана значений TRAP-5b (ед/л)
I	21	58 (42 – 73)	2,7 – 14,6	$5,94 \pm 1,56$	6,3
IIA	19	57 (42 – 70)	2,1 – 8,9	$4,8 \pm 1,84$	4,7
IIB	12	50 (38 – 63)	2,0 – 7,1	$4,55 \pm 1,89$	4,4
IIIA	16	57 (31 – 79)	3,2 – 7,1	$4,6 \pm 1,3$	4,3
IIIB	12	51 (38 – 60)	1,84 – 5,4	$4,02 \pm 0,83$	4,35

Анализ иммуногистологических препаратов (в сопоставлении с окрашенными гематоксилин-эозином) показал, что TRAP-5b-позитивными являются два типа клеток: фибробластоподобные и раковый эпителий. TRAP-5b-позитивные фибробластоподобные клетки были выявлены как среди опухолевых клеток паренхимы, так и в соединительнотканной строме опухоли. (Рис. 4 а, б, в, г), в т. ч. между адипоцитами в жировой ткани, окружающей или инфильтрирующей опухоль (Рис. 4 д, е). TRAP-5b-позитивные клетки ракового эпителия в большинстве случаев были «вкраплены» в строму опухоли (Рис. 5 а, б). Лишь в одном случае (расцененном как +++) TRAP-5b-позитивной оказалась большая часть опухолевых клеток (Рис. 5 в, г). Причем в этом случае большая часть TRAP-5b локализовалась в клетках апикально. В остальных 11 случаях TRAP-5b был выявлен в цитоплазме как фибробластоподобных, так и эпителиальных раковых клеток в виде зернистого окрашивания.

Таблица 4					
Результаты оценки иммуногистологической реакции РМЖ и раке яичников с антителами к TRAP-5b					
Объект исследования	Количество случаев	Результаты оценки TRAP-5b			
		-	+	++	+++
РМЖ до лечения	12	-	1		
Скирр молочной железы после лечения	1	1	-		
Рак яичников до лечения	5	5	-		

С целью уточнения природы TRAP-5b-позитивных фибробластоподобных клеток на срезах этих же гистологических препаратов была поставлена реакция с антителами к гладкомышечному актину, выявляющему миоэпителий. Прямое сопоставление TRAP-5b-позитивных и актин-позитивных срезов показало, что TRAP-5b-позитивные фибробластоподобные клетки не являются миоэпителием, т. е. их можно отнести к фибробластам соединительнотканной стромы опухолей (как по морфологическим признакам, так и по локализации в ткани).

Для предварительного суждения о том, является ли экспрессия TRAP-5b исключительной особенностью РМЖ или характерна и для других злокачественных новообразований, сходное иммуногистологическое исследование провели для 5 случаев первичных раков яичника, для которых метастазирование в костную ткань нехарактерно. Во всех 5 случаях реакция с антителами к TRAP-5b была расценена как отрицательная: TRAP-5b не был выявлен ни в строме, ни в паренхиме опухолей (Рис. 5 д, е).

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлены результаты исследования сывороточных уровней фермента TRAP-5b, отражающего, по данным литературы, остеолитическую активность остеокластов, у первичных

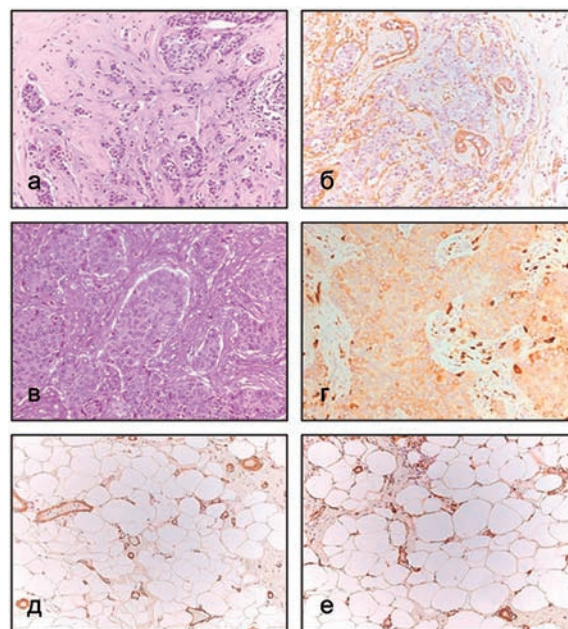


Рис. 4. TRAP-5b-позитивные клетки в ткани РМЖ (ув. 200X):
б – в паренхиме опухоли;
г – в строме опухоли;
д, е – в жировой строме опухоли;
а, в – окраска гематоксилин-эозином.

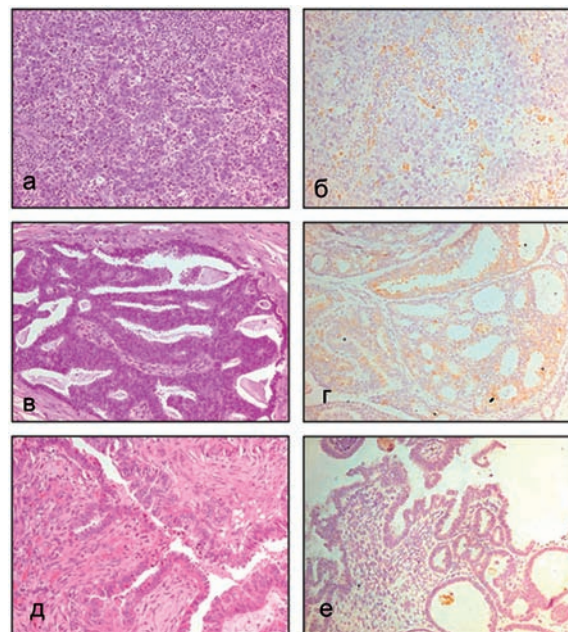


Рис. 5. Иммуногистологическое исследование TRAP-5b в опухолевой ткани молочной железы и яичников (ув. 200X):
б – в строме и паренхиме опухолевой ткани РМЖ;
г – в раковом эпителии молочной железы;
е – отсутствие реакции в ткани рака яичников;
а, в, д – окраска гематоксилин-эозином.

больных РМЖ без метастатического поражения костной ткани.

Было показано, что сывороточные уровни TRAP-5b линейно увеличиваются с возрастом как у доноров, так и у больных РМЖ. Причем в каждой возрастной группе диапазон индивидуальных значений этого маркера был широким. В то же время

средние значения TRAP-5b в каждой возрастной подгруппе больных были примерно на 30% выше, чем у доноров. Мы полагаем, что это не связано с наличием у части из них скрытых костных метастазов, т. к. средние (по подгруппам) концентрации маркера не зависели от стадии опухолевого процесса.

С целью поиска дополнительных (к остеокластам) источников TRAP-5b у больных РМЖ без метастатического поражения костной ткани мы провели иммуногистологическое исследование TRAP-5b на срезах ткани РМЖ.

Было установлено, что РМЖ является TRAP-5b-продуцирующим. Экспрессия TRAP-5b наблюдается как в фибробластах соединительнотканной и жировой стромы опухоли, так и в раковом эпителии паренхимы. Доля TRAP-5b-позитивных клеток в разных РМЖ варьирует, но в большинстве случаев не превышает 20%. Серозные цистаденокарциномы яичников (при генерализации, как правило, не формирующие метастазы в костной ткани) оказались TRAP-5b-негативными.

Эти результаты позволяют предположить, что источником повышенного сывороточного уровня TRAP-5b у больных РМЖ без костных метастазов является сама опухолевая ткань молочной железы. Можно предположить, что интенсивность синтеза TRAP-5b в опухолевой ткани молочной железы велика, т. к. небольшая опухолевая масса (в сравнении с объемом костной ткани организма) вносит существенный вклад в общую сывороточную концентрацию этого фермента.

Установленный факт эктопической экспрессии TRAP-5b в ткани РМЖ может быть одной из причин частого метастазирования РМЖ в костную ткань. В этих случаях TRAP-5b-позитивные клетки РМЖ в некотором смысле подготавливают для себя «нишу» в костной ткани, способствуя ее разрушению, благодаря специфической ферментативной активности TRAP-5b. Детальное исследование этого вопроса является перспективой дальнейших научных разработок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.Ж 2011; 259.
2. Seibel M.J, Woitge H.W. Basic principles and clinical applications of biochemical markers of bonemetabolism: biochemical and technical aspects. J. Clin. Densit. 1999; 2: 299-321.
3. Frempong A., Darko E., Addai B.W. The use of carbohydrate antigen (CA) 15-3 as a tumor marker in detecting breast cancer. Pak. J. Biol. Sci. 2008; 11: 1945-1948.
4. Lumachi F., Brandes A.A., Ermani M. et al. Sensitivity of serum tumor markers CEA and CA 15-3 in breast cancer recurrences and correlation with different prognostic factors. Anticancer Res. 2000; 20: 4751-4755.
5. Practice Guidelines and Recommendations for use of Tumor Markers in the Clinic. The National Acad. Clin Biochem. 2002; 15: 1-56.
6. Halleen J.M., Alatalo S.L., Suominen H. et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. J. Bone. Miner. Res. 2000; 15: 1337-1345.
7. Halleen J.M., Alatalo S.L., Jankila A.J. et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a specific and sensitive marker of bone resorption. Clin. Chem. 2001; 47: 597-600.
8. Halleen J.M., Ylipahkala H., Alatalo S.L. et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b, but not 5a, correlates with other markers of bone turnover and bone mineral density. Calcif. Tissue. Int. 2002; 71: 20-25.
9. Jankila A.J., Takahashi K., Sun S.Z. et al. Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b as serum marker for osteoclastic activity. Clin. Chem. 2001; 47 (1): 74-80.
10. Halleen J.M., Nenonen A.M., Alatalo S.L. et al. Comparison of serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b with other markers of bone turnover in monitoring alendronate therapy. J. Bone. Miner. Res. 2003; 18(1): 104.
11. Stepan J.J., Burckhardt. Serum activity of type 5b ACP and biochemical markers of type I collagen degradation in osteoporotic men with Klinefelter's syndrome treated with an intravenous ibandronate. Calcif. Tissue. Int. 2002; 70: 79.
12. Любимова Н.В., Пашков М.В., Тюляндин С.А. и др. Тартратрезистентная кислая фосфатаза – биохимический критерий костного метастазирования. Сибирский онкологический журнал. 2004; 12: 22-25.
13. Capeller B., Caffier H., Sutterlin M.W., Dietl J. Evaluation of tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) 5b as serum marker of bone metastases in human breast cancer. Anticancer Res. 2003; 23: 1011-1015.
14. Chao T.Y., Yu J.C., Ku C.H. et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a useful serum marker for extensive bone metastasis in breast cancer patients. Clin. Cancer. Res. 2005; 11: 544-550.
15. Chung Y.C., Ku C.H., Chao T.Y. et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b activity is a useful bone marker for monitoring bone metastases in breast cancer patients after treatment. Cancer. Epid. Biomarkers. Prev. 2006; 15: 424-428.
16. Ефанов В.В., Сергеева Н.С., Пак Д.Д. и др. Исследование TRAP-5b – маркера резорбции костной ткани у доноров и у больных РМЖ без метастазов в костях. Рос. онкологический журнал. 2008; (6): 12-14.

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Волченко Н.Н., Славнова В.Н., Гладунова З.Д.

Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена Минздрава России, Москва, Россия

Контакты: Славнова Е.Н. mnioict@mail.ru

Цель работы: разработка дифференциально-диагностических цитологических критериев различных гистологических форм рака молочной железы.

Материалы и методы исследования. Для изучения цитоморфологических критериев различных гистологических форм рака молочной железы использовались соскобы и аспирационные биоптаты от 420 женщин. Исследовались рутинные и жидкостные цитологические препараты. Применение жидкостной цитологии позволяет получить монослой клеток, сосредоточенных на ограниченном участке предметного стекла, уменьшить фоновые изменения. Окраска цитологических препаратов осуществлялась по методу Паппенгейма в модификации Лейшмана.

Результаты исследования. Определены цитологические критерии инвазивного протокового, долькового, коллоидного, тубулярного, медулярного, папиллярного, аденокистозного, мукоэпидермоидного, апокринового, онкоцитарного, липидсекретирующего, метапластического, перстневидно-клеточного рака, рака Педжета. Выделение различных гистологических форм обусловлено характерной цитологической картиной и особенностями клинического течения опухолевого процесса.

Выводы. Цитологические критерии рака молочной железы различных гистологических форм, разработанные путем идентификации опухолевых клеток в мазках и гистологических препаратах, позволили дать правильное цитологическое заключение о раке и степени дифференцировки с достоверностью 95,5%, безошибочно судить о гистологической форме опухоли в 72,3%. Предлагаемые цитологические характеристики различных гистологических форм рака молочной железы отражают многообразие клеточных характеристик в молочной железе и позволяют диагностировать рак с указанием морфологического строения опухоли уже на предоперационном этапе.

Ключевые слова: цитологическая диагностика, рак молочной железы, гистологическая форма.

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей у женщин, поэтому эта патология находится в центре внимания клиницистов-онкологов, направляющих свои усилия на решение проблемы ранней диагностики и повышения эффективности лечения этого тяжелого заболевания.

Среди комплекса методов предоперационной диагностики цитологический занимает одно из ведущих мест. Его широко использует в диагностике патологии молочных желез, поскольку он отлича-

CYTOLOGICAL DIAGNOSIS FOR BREAST CANCER

Volchenko N.N., Slavnova E.N., Gladunova Z.D.

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,
Moscow, Russia

Contact: Slavnova E.N. mnioict@mail.ru

The objective to determine differential and diagnostic cytological criteria for different histological types of breast cancer.

Materials and methods. Scrapings and aspiration materials from 420 female patients were used for study of cytomorphological criteria for different histological types of breast cancer. Routine and liquid cytological specimens were studied. The fluid cytology allows to obtain cellular monolayer on the localized area of glass slide, to decrease background changes. Cytological stain according to Pappenheim with Leishman's modification was performed.

Results. Cytological criteria for invasive ductal, lobular, mucinous, tubular, medullar, papillary, adenocystic, mucopapillary, apocrine, oncocytic, lipid secreting, metaplastic, signet ring cell breast cancer, Paget's cancer were determined. Definition of different histological types was based on specific cytogram and features of neoplastic process.

Conclusion. Cytological criteria for different histological types of breast cancer, determined by identification of tumor cells in smears and histological specimens, allowed to make correct cytological conclusion about cancer and degree of differentiation with 95.5% accuracy, to estimate correctly the histological type of tumor in 72.3% of cases. The supposed cytological criteria of different histological types of breast cancer represent the variety of cellular properties in breast and allow diagnosing cancer with indicating of morphological structure of tumor prior to operation.

Key words: cytological diagnostics, breast cancer, histological type.

ется простотой получения материала, малой травматичностью и доступными недорогими способами окраски мазков, спецификой цитологических картин разных патологических процессов.

Цитологический метод позволяет определить характер опухолевого процесса, гистологический тип и дифференцировку опухоли, степень распространения, оценить фоновые изменения в молочной железе, выраженность лечебного патоморфоза, проконтролировать радикализм оперативного вмешательства [1–3, 5, 13, 20].

Достоверность цитологической диагностики высока и составляет 89,4–97,3% [10, 11, 15, 19, 22].

Не подлежит сомнению, что одним из важных прогностических факторов при РМЖ является морфологическая структура опухоли [18]. По данным литературы [7, 8, 12, 21], в 70–80% РМЖ не имеет признаков специфичности и описывается как инвазивный протоковый рак; 10–17% всех злокачественных опухолей молочной железы составляет рак долькового строения; 10–15% – редкие формы рака: коллоидный, тубулярный, медулярный, папиллярный, аденокистозный, мукоэпидермоидный, секреторный, апокриновый, онкоцитарный, липидсекретирующий, метапластический, перстневидно-клеточный, рак Педжета.

Выделение указанных гистологических форм обусловлено характерной морфологической картиной и особенностями клинического течения опухолевого процесса [6, 9, 14, 16, 17, 26, 27]. Например, при коллоидном, тубулярном, аденокистозном, ювенильном и медулярном раке большинство исследователей отмечают относительно благоприятное течение болезни: относительно редкие локальные рецидивы и отдаленные метастазы, что позволяет при этих формах проводить органосохраняющее лечение. Другие формы рака, например, инфильтративный дольковый по клиническому течению мало отличается от инфильтративного протокового, однако высокая частота первично-множественных (30–85%) и билатеральных поражений (6–47%) обуславливает высокую частоту местных рецидивов и ставит под сомнение возможность выполнения экономного оперативного вмешательства. Некоторые формы рака, такие как инфильтративный протоковый высокой степени злокачественности, перстневидно-клеточный, липидосекретирующий имеют плохой прогноз и требуют, вероятно, дополнительной терапии уже на ранних стадиях заболевания [8, 9, 24].

В литературе имеются многочисленные описания цитологических картин РМЖ [1, 4, 5, 13, 15, 23, 25, 29]. Однако требования, предъявляемые к цитологическому методу, неуклонно возрастают. Они сводятся не только к выявлению рака, но и к определению степени дифференцировки и гистологической формы.

В отечественной литературе практически отсутствуют дифференциально-диагностические цитологические характеристики сравнительно редких опухолей молочной железы. Это объясняется, во-первых, редкой встречаемостью. Кроме того, гистоморфологические критерии большинства из них стали подробно изучаться лишь в последние годы [2, 4, 28, 30].

Целью нашего исследования явилась разработка дифференциально-диагностических цитологических критериев различных гистологических форм РМЖ.

Для изучения цитоморфологических критериев различных гистологических форм РМЖ использовали соскобы и аспирационные биоптаты от 420 женщин в возрасте от 37 до 69 лет, оперированных в МНИОИ им. П.А. Герцена. Исследовали цитологические препараты, приготовленные как обычным способом, так и жидкостным методом, при котором содержимое аспирата помещали в специальную среду накопления, а затем центрифугировали 5 мин при 1000 об/мин на центрифуге Cytospin-3 («Shandon», Великобритания). Применение жидкостной цитологии позволяет получить монослой клеток, сосредоточенных на ограниченном участке предметного стекла, уменьшить фоновые изменения. Окраску цитологических препаратов осуществляли по методу Паппенгейма в модификации Лейшмана.

Цитологическая диагностика различных форм РМЖ основывается на гистологической классификации ВОЗ (Lyon, 2003), тем не менее определение некоторых форм рака ограничено.

Определение гистологической формы опухоли при РМЖ представляется обоснованным и возможно в тех случаях, когда выявляются клеточные критерии особенностей опухолей различного гистологического строения, своеобразие секреторной функции, слизевидное превращение стромы, а также некоторые морфологические свойства клеток.

Самую большую морфологическую группу РМЖ составляет **инвазивный протоковый рак (ИПР)**. В эту группу опухолей входит рак, ранее описываемый как солидный рак, аденокарцинома, скирр [30, 33]. В цитологических препаратах ИПР характеризуется значительным многообразием клеток, микроскопических картин и обнаруживает в совокупности все основные признаки злокачественности. На первое место среди этих признаков выступают клеточный и ядерный полиморфизм, полихромазия ядер и цитоплазмы, увеличение ядерно-цитоплазменного отношения, размер ядер, появление гипертрофированных и многочисленных ядрышек. Как правило, значительное число клеток ИПР имеет признаки дистрофических изменений: фон мазков часто составляют бесструктурные массы, фрагменты ядер и цитоплазма разрушенных клеток.

ИПР по степени дифференцировки делится на 3 группы: высокая, умеренная, низкая. При определении степени дифференцировки рака учитывают степень полиморфизма клеток, гиперхромия ядер, митотическую активность, способность клеток к образованию различных структур (Рис. 1).

В цитологических препаратах возможна оценка степени злокачественности ИПР. Степень злокачественности рака сопряжена со степенью дифференцировки, но не всегда с ней совпадает. В цитологических препаратах степень злокачественности определяется на основании оценки трех призна-

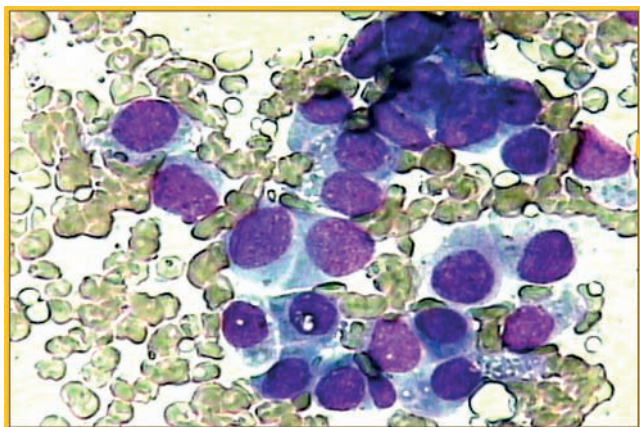


Рис. 1. Цитограмма умереннодифференцированного протокового рака молочной железы. Окр. по Лейшману. Ув. 1000X.

ков: процентного содержания «голых» ядер, диаметра ядер и структуры хроматина.

Инвазивный дольковый рак (ИДР) – гистологический тип рака, представляющий определенные трудности для цитологической диагностики. Выделяется несколько вариантов инвазивного долькового рака: классический, альвеолярный, солидный, тубулярный, маститоподобный, а также ИДР на фоне фибroadеномы (Рис. 2).

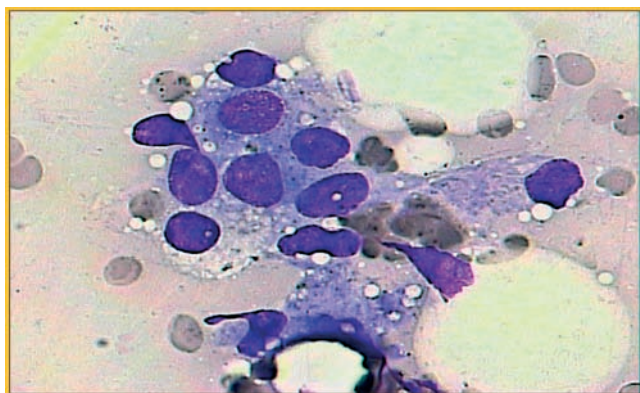


Рис. 2. Цитограмма долькового рака молочной железы. Классический вариант. Окр. по Лейшману. Ув. 1000X.

Медулярный рак характеризуется мономорфной цитологической картиной: клетки опухоли многочисленны, расположены разрозненно, не образуют структур, иногда видны скопления, нагромождения элементов. Клетки имеют округлую форму, округлое ядро, расположенное центрально или эксцентрически; цитоплазма небольшая, часто в виде узкого ободка, с неровными контурами. Ядра крупные, полиморфные гипо-, нормохромные, хроматин мелко-клеточный зернистый и тяжистый, равномерный. Ядрышки обнаруживаются постоянно, крупные единичные или множественные. Митозы многочисленны. Часто, как правило, присутствуют лимфоциты, редко плазматические клетки, единичные макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты.

При **папиллярном раке** подавляющее большинство клеток опухоли расположено в сосочковых и криброзных комплексах нередко при-

чудливого вида. Клетки мономорфны, среднего, мелкого, иногда крупного размера, с интенсивно окрашенным ядром и базофильной цитоплазмой. Ядрышки обычно не видны. Митозы выявляются лишь при выраженной анаплазии. В клетках, расположенных разрозненно и по периферии сосочковых комплексов, отмечаются дистрофические изменения: жировая дистрофия, набухание, вакуолизация. Отмечается апокринизация опухолевых клеток. Фон мазка составляют бесструктурные массы, фрагменты ядер и цитоплазма разрушенных клеток, обнаруживаются макрофаги, гистиоциты, лимфоциты.

Коллоидный рак характеризуется наличием обильной слизевидной серовато-синеватой массы, в которой расположены небольшие группы и скопления мелких и средних клеток опухоли, напоминающие пролиферирующий эпителий (Рис. 3), но отличающиеся от него диффузной гиперхромией и расплывчатостью границы ядра и цитоплазмы. Могут встречаться клетки с признаками внутриклеточной секреции слизи. Иногда обнаруживаются капилляры, единичные фиброциты. Часты кальцинаты. Коллоидный рак необходимо дифференцировать с фибroadеномой с выраженным ослизнением стромы, где, как правило, меньше слизи и менее выражена гиперхромия ядер. Коллоидный рак часто сочетается с ИДР, и при тонкоигольной аспирационной биопсии не всегда можно выявить второй компонент опухоли.

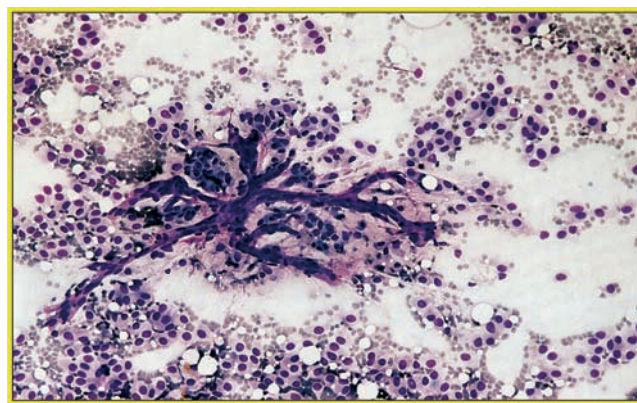


Рис. 3. Цитограмма коллоидного рака молочной железы. Окр. по Лейшману. Ув. 100X.

Рак из перстневидных клеток характеризуется внутриклеточной продукцией слизи. Клетки опухоли крупного и среднего размера, имеют округлую форму. Наличие вакуоли, занимающей почти всю цитоплазму и оттесняющей ядро к периферии, придает многим клеткам сходство с перстнем, но такие классические клетки встречаются редко, чаще обнаруживаются педжетоидного типа клетки, характерные для ИДР. Ядра вогнутые, бобовидные, овальные и редко округлые, окрашиваются гиперхромно. Цитоплазма слабо базофильная или ортохромная, часто не имеет четких границ; нередко цитоплазма разделена на экто- и эндоплаз-

му, которые окрашиваются с различной интенсивностью. Фон препарата иногда представлен слизевидной массой, обычно необильной, во многих случаях слизь отсутствует.

Диагностируют перстневидно-клеточный рак при наличии в препарате от 50% и более разрозненно расположенных клеток типа перстневидных.

Рак Педжета. Цитологический диагноз устанавливают по соскобам с эрозированной или язвенной поверхности соска при обнаружении крупных округлых клеток с обильной нежноконтурированной светлой цитоплазмой, иногда содержащей пигмент или муцинсекретирующие вакуоли с признаками пара-, гиперкератоза и большим округлым светлым ядром; часто видны ядрышки различных размеров. В соскобах с эрозии (язвы) соска фон мазка составляют нейтрофильные лейкоциты, плазматические клетки, лимфоциты, гистиоциты, среди которых обнаруживаются клетки опухоли. Необходимо учитывать, что при раке Педжета часто обнаруживают внутритротоковый рак и ИПР с формированием узла в молочной железе.

Метапластический рак молочной железы можно разделить на три группы: рак с частичной плоскоклеточной метаплазией, плоскоклеточный рак и метапластический рак с гетерологичными элементами.

Плоскоклеточный рак характеризуется полиморфизмом опухолевых клеток с разной величины ядрами, как правило, расположенными центрально, многие ядра гиперхромны; хроматин грубый, ядрышки увеличены в размере. Цитоплазма обильная, частью с признаками ороговения или в виде узкого ободка, иногда с полигональными контурами, нередко гомогенная, светлая, прозрачная. Клетки располагаются разрозненно, а также в виде многослойных пластов и тканевых клочков с нагромождением отдельных элементов. Плоскоклеточный рак, развившийся в области кисты, как правило, высококодифференцированный, на фоне фиброаденомы – умеренно- или высококодифференцированный.

Аденоплоскоклеточный рак сочетает в цитограммах элементы плоскоклеточного и аденогенного раков.

Метапластический рак с гетерологичными элементами включает хондроидный, остеонидный, рабдоидный и гигантоклеточный компоненты, наряду с клетками железистого рака.

Апокринный рак характеризуется крупными светлыми клетками округлой, призматической и кубической формы с обильной цитоплазмой светлого, голубого, розоватого или сиреневого цвета, с азурофильными или оксифильными гранулами, расположенными беспорядочно или в апикальной части; иногда гранулы в цитоплазме отсутствуют. Ядра округлые, расположены эксцентрически, с глыбчатым хроматином и крупными полиморфными ядрышками. Границы клеток

обычно расплывчатые, можно наблюдать отрыв апикальной части цитоплазмы.

Онкоцитарную карциному диагностируют при наличии в препарате более 70% онкоцитарных клеток. Термин онкоцит означает «раздутая клетка». Обязательным является накопление митохондрий, которые занимают 60% цитоплазмы. Онкоцитарные опухоли могут встречаться в других органах и тканях.

Микроскопическая картина характеризуется наличием крупных и среднего размера клеток с обильной цитоплазмой, насыщенной мелкими эозинофильными гранулами. Ядра мономорфные, округлые или овальные, с заметными ядрышками. Митозы редкие. Клетки располагаются в виде железистых комплексов или солидно.

Для диагностики используют иммуноцитохимическую реакцию с антимитохондриальными антителами, являющимися специфическим маркером онкоцитарных новообразований. При этом наблюдается выраженная цитоплазменная положительная иммунологическая реакция с антигенами, располагающимися на мембранах митохондрий, обнаруживающаяся в 70-90% неопластических клеток.

Тубулярный рак. В цитологических препаратах отмечаются тубулярные структуры с просветом в центре, иногда плотные округлые и ветвящиеся скопления из мелких клеток с гиперхромными ядрами и узкой базофильной гомогенной цитоплазмой, весьма сходных с нормальным эпителием молочной железы. Форма клеток кубическая, иногда призматическая. Ядра округлые, часто мономорфные, иногда с небольшим полиморфизмом; ядрышки мелкие, 1-2 в ядре. Фон препарата составляет пролиферирующий эпителий молочной железы, фиброциты, элементы жировой клетчатки. При отсутствии характерных тубулярных структур при этой форме рака нередко ставится неверный диагноз долькового рака или железисто-фиброзной мастопатии.

Липидсекретирующий рак характеризуется накоплением в клетках липидов, которые являются продуктом секреции.

Выделяют 2 типа липидсекретирующего рака: гистиоцитоподобный и напоминающий рак из салых желез.

Для уточнения диагноза липидсекретирующего рака возможно проведение цитохимической реакции на жир с суданом-3, при этом жировые гранулы окрашиваются в черный цвет.

Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (карциноид) – довольно редкая опухоль молочной железы. Ее происхождение объясняется наличием в протоках нейроэктодермальных клеток, относящихся к Апуд-системе. Эти опухоли молочной железы могут продуцировать АКТГ, серотонин, кальцитонин, гастрин, х-энкефалин, панкреатический пептид, В-эндорфин, синаптофизин, нейроспецифическую эналазу и некоторые другие

биологически активные вещества, выявляемые иммуноцитохимически.

Цитологическая картина карциноида молочной железы аналогична таковой при этих опухолях других органов: клетки мономорфные, мелких и средних размеров, кубической или призматической формы, располагаются преимущественно разрозненно или в небольших скоплениях, образуя псевдожелезистые и розетовидные структуры, иногда ориентированные вокруг капилляров. Ядра относительно мономорфны, нередко с центрально расположенным ядрышком, хроматин глыбчатый, цитоплазма от скудной до обильной с азурофильной зернистостью. Возможно наличие двуядерных клеток. Для уточняющей дифференциальной диагностики карциноидов используют окраску по Гримелиусу (в цитоплазме выявляются аргирофильные гранулы), а также современные иммуноцитохимические методы с определением экспрессии хромогранина, синаптофизина, нейроспецифической энолазы и т. д.

Аденокистозный рак (цилиндрома, криброзный рак) – редко встречающаяся опухоль молочной железы (Рис. 4). Цитологическая картина этой опухоли довольно своеобразна: большое число мелких округлых и кубических клеток, располагающихся в обширных скоплениях, часто как бы ветвящихся. В пластах и тяжах отмечается большое число просветов, окруженных венчиком клеток (крибровые структуры). Значительное число клеток образуют железистоподобные комплексы с оксифильным веществом, иногда темно-малинового цвета, расположенным в центре структуры в виде гомогенного шаровидного образования вытянутой, овальной или веретенообразной формы. В препаратах могут встречаться мелкие одноклеточные клетки двух видов: чаще с гиперхромными, реже с гипохромными ядрами, занимающими большую часть клетки. Ядра могут содержать от 1 до 4 ядрышек. Цитоплазма узкая базофильная. Фон препарата составляет оксифильное межклеточное вещество, располагающееся между клетками и структурами и как бы раздвигающее их.

Мукоэпидермоидный рак редко встречается в молочной железе. Цитологическая картина имеет

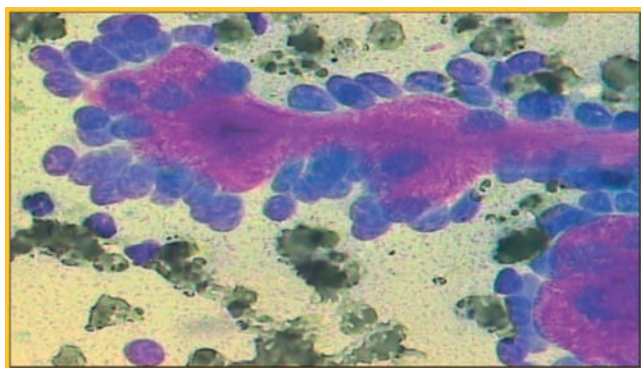


Рис. 4. Цитограмма адено-кистозного рака молочной железы. Окр. по Лейшману. Ув. 1000X.

такой же вид, как и при этой форме рака в слюнной железе. В препарате в основном присутствуют опухолевые клетки двух видов: слизееобразующие и эпидермоидные. Для этих опухолей характерно образование кистозных полостей, наличие воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитологические критерии РМЖ различных гистологических форм, разработанные путем идентификации опухолевых клеток в мазках и гистологических препаратах, позволили дать правильное уверенное цитологическое заключение о раке и степени дифференцировки с достоверностью 95,5%, безошибочно судить о гистологической форме опухоли в 72,3% случаев. Предлагаемые цитологические характеристики различных гистологических форм РМЖ отражают многообразие клеточных характеристик в молочной железе и позволяют диагностировать рак с указанием морфологического типа опухоли уже на предоперационном этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агамова К.А. Цитопатология рака и нераковых поражений молочных желез: Дис. ... д-ра мед. наук. М.: 1969.
2. Агамова К.А. Ранняя онкологическая патология. М.: Медицина. 1985.
3. Агамова К.А. К вопросу о причинах ошибок цитологической диагностики и возможных путях их предупреждения. Новости клин. цитол. России. 1997; 1: 5–10.
4. Агамова К.А., Сидорова Н.А., Гладунова З.Д., Славнова Е.Н. и соавт. Цитологические классификации опухолевых и неопухолевых заболеваний молочной железы и эндометрия: Методические рекомендации. М.: 1997.
5. Веснин А.Г., Агамова К.А., Гладунова З.Д., Трофимова Е.Ю., Славнова Е.Н. Комплексная лучевая и цитологическая диагностика рака молочной железы: Пособие для врачей. СПб.: 1998.
6. Волченко Н.Н., Гладунова З.Д., Савостикова М.В., Славнова Е.Н. Возможности цитологического метода в диагностике долькового рака молочной железы. Новости клин. цитол. России. 2003; 6(3): 13–14.
7. Волченко Н.Н., Кармакова Т.А., Якубовская Р.И. О некоторых формах рака молочной железы. Арх. патол. 1994; 56(4): 18–22.
8. Волченко Н.Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы: Дис. ... д-ра мед. наук. М.: 1998.
9. Волченко Н.Н., Франк Г.А. Комплекс морфологических прогностических факторов при раке молочной железы: Пособие для врачей. М.: 2000.
10. Герасименко И.И. Дооперационная морфологическая диагностика заболеваний молочной железы. Новости клин. цитол. России. 2001; 2: 54–55.
11. Жандарова Л.Ф., Купицина Т.А. Этапы цитологической диагностики при раке молочной железы. Клиническая лабораторная диагностика. 1995; 5: 6–7.
12. Керимов Р.А., Трапезников Н.Н., Комов Д.В., Хайленко В.А., Аджарова Г.А., Корженкова Т.П., Миткевич Е.А. Диагностика мультицентричного рака молочной железы: Тезисы IV съезда онкологов СНГ «Онкология 2000». Киев. 2000; 874.
13. Лазарев И.М., Габуня М.К., Романова Р.Д., Пунка Ж.В., Домрова Д.В., Гаран Л.Г., Ренека И.П. Цитологическая диа-

- гностика рака молочной железы в поликлинических условиях. Новости клин. цитол. России. 2001; 3-4: 120-121.
14. *Летягин В.П., Лактионов К.П., Ермилова В.Д., Крылова Н.О., Высоцкая Н.В., Котов В.А.* Редкие формы рака молочной железы. М.: Медицина. 1995.
 15. *Петрова А.С.* Цитологическая диагностика опухолевых и предопухолевых процессов. М.: Медицина. 1985.
 16. *Сидорова Н.А., Волченко Н.Н.* Возможности цитологического метода в установлении особых гистологических форм рака молочной железы. Лаборатория. 1987; 4: 274-276.
 17. *Сидорова Н.А., Волченко Н.Н.* Цитологические картины некоторых редких опухолей молочной железы (наблюдения из практики). Лабораторное дело. 1987; 6: 417-419.
 18. *Франк Г.А., Волченко Н.Н.* Морфологическая диагностика инвазивных форм рака молочной железы: Методические рекомендации. М.: 1997.
 19. *Albert U-S., Duda V., Hadji P., Goerke K., Hild F., Bock K., Ramaswamy A.* Imprint cytology of core needle biopsy specimens of breast lesions: A rapid approach to detecting malignancies, with comparison of cytologic and histopathologic analyses of 173 cases. Acta. Cytol. 2000; 44(1): 57-62.
 20. *Bridges C.L., Brainard J.A., Powers C.N.* Fine needle aspiration of infiltrating lobular carcinoma of the breast: Abstr. 48th Annual Scientific Meeting of the American Society Cytopathology. Acta. Cytol. 2000; 44(5): 884.
 21. *Chao Tzu-Chien, Wang Chia-Siu, Chen Shin-Chen, Chen Miin-Fu.* Metaplastic carcinomas of the breast. J. Surg. Oncol. 1999; 71(4): 220-225.
 22. *Dangnelie I.* Cyto-ponctions a l'aiguille fine et/on micro biopsies. Rev. Med. Bruxelles. 1995; 16(4): 216-217.
 23. *Dey Pranab, Ghoshal Sushmita, Pattari Sanjib Kumar.* Nuclear image morphometry and cytologic grade of breast carcinoma. Acta Cytol. 2001; 45(1): 102.
 24. *Gamel J.W., Meyer J.S., Miller B.A.* The clinical impact of stage and histology of the clinical course of breast cancer: Abstr. 5th Soc. Int. Cell Cycle Soc. Cell Proliferat. 1995; 28(5): 306.
 25. *Greeley FC, Frost AR.* Cytologic features of ductal and lobular carcinoma in fine needle aspirates of the breast. Acta. Cytol. 1997; 41(1): 333-340.
 26. *Jayaram Gita, Swain Meenakshi, Chew Ming Tsuey, Yip Chend Har.* Cytologic appearances in invasive lobular carcinoma of the breast. A study of 21 cases. Acta. Cytol. 2000; 44(2): 169-174.
 27. *Joshi Anuradha, Kumar Neeta, Verma Kusum.* Diagnostic challenge of lobular carcinoma on aspiration cytology. Diagn. Cytopathol. 1998; 18(3): 179-183.
 28. *Miller M.J., Chhieng D., Lin O.* FNA breast: Non-epithelial neoplasms mimicking primary ductal/lobular carcinoma: Abstr. 48th Annual Scientific Meeting of the American Society Cytopathology. Acta. Cytol. 2000; 44(5): 885.
 29. *Nayar Ritu, De Frias Denise V.S., Bourtsos E.P., Sutton V., Bedrossian C.* Cytologic differential diagnosis of papillary pattern in breast aspirates: Correlation with histology. Ann. Diagn. Pathol. 2001; 5(1): 34-42.
 30. *Volchenko N.N., Savostikova M.V., Slavnova E.N. et al.* Differentiated cytomorphometric diagnosis of invasive ductal breast cancer and invasive lobular breast cancer. 28th European Congress of Cytology. Antwerpen. 2002; 88.

**АТОМНО-СИЛОВАЯ МИКРОСКОПИЯ
В ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ
РАКА ЖЕЛУДКА И ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ***

Чиссов В.И.¹, Решетов И.В.¹, Славнова Е.Н.¹,
Шабалова И.П.³, Никитина Л.В.³,
Волченко Н.Н.¹, Кудрин К.Г.²

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России

² ФГОУ ИПК ФМБА России

³ ГБОУ ДПО РМАПО, Москва, Россия

Контакты: Славнова Е.Н. mnioict@mail.ru

Цитологическое исследование материала гастробиопсий является полноценным морфологическим исследованием и позволяет увеличить эффективность выявления рака желудка на ранних стадиях. Но существуют определенные ограничения цитологического метода, связанные с субъективизмом оценки препаратов врачом. Преодоление ошибки цитологической диагностики помогает новый метод – атомно-силовая микроскопия.

Цель исследования – определить возможности атомно-силовой микроскопии в цитологической диагностике поражений желудка.

Материалы и методы. В работе использовали исследовательский комплекс «Интегра» производства ЗАО «НТ-МДТ» (Зеленоград), включающий атомно-силовой микроскоп и компьютер с программным обеспечением.

Для исследования использовали мазки-отпечатки с биоптатов слизистой оболочки желудка, полученных с помощью щипцовой биопсии у 30 пациентов с различными поражениями желудка: гастрит – у 10, полип желудка у 10, рак желудка – у 10.

Результаты. Для клеток гастрита, полипа и рака желудка получены количественные характеристики высоты цитоплазмы, ядра, ядрышка и их соотношений. Были получены различия в значениях соотношения высоты ядра и цитоплазмы для нормальных клеток и клеток рака ($1,57 \pm 0,01$ – $2,08 \pm 0,02$ и $2,49 \pm 0,07$ соответственно). Различались также показатели отношения высоты ядрышка к высоте ядра для полипов ($2,08 \pm 0,02$) и рака ($0,176 \pm 0,003$).

Заключение. Новый метод атомно-силовой микроскопии позволяет определить объективные дифференциально-диагностические морфометрические критерии рака желудка. Для клеток рака по сравнению с нормальным покровно-яточным эпителием характерно статистически значимое увеличение соотношения высоты ядра и цитоплазмы, высоты ядрышка и ядра ($p < 0,05$).

Ключевые слова: атомно-силовая микроскопия, цитологическая диагностика, рак желудка.

**ATOMIC FORCE MICROSCOPY
IN CYTOLOGICAL DIAGNOSTICS
FOR GASTRIC CANCER
AND PRE-EXISTING PATHOLOGIES**

Chissov V.I.¹, Reshetov I.V.¹, Slavnova E.N.¹,
Shabalova I.P.³, Nikitina L.V.³,
Volchenko N.N.¹, Kudrin K.G.²

¹ P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

² FSI Institute of advanced training of FMBA of Russia,

³ Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russia

Contact: Slavnova E.N. mnioict@mail.ru

Cytological study of gastric biopsy samples is a proper morphological study and improve the detection of early gastric cancer. However, there are certain limitations of cytological method associated with subjective assessment of samples by doctor. It is the atomic force microscopy which is a new method for overcoming mistakes of cytological diagnostics.

The objective – to determine facilities of atomic force microscopy in cytological diagnostics of gastric pathologies.

Material and methods. The study complex Integra by NT-MDT, Zelenograd, Russia, which includes atomic force microscope and computer with software was used.

We studied touch smears of gastric mucous layer obtained by forceps biopsy in 30 patients with different gastric pathologies as follows: gastritis – in 10, gastric polyp – 10, gastric cancer – 10.

Results. For cells in groups of gastritis, polyp and gastric cancer quantitative characteristics for the height of cytoplasm, nucleus, nucleolus and its relationship. the difference between height of nucleus and cytoplasm was detected for normal and cancer cells (1.57 ± 0.01 – 2.08 ± 0.02 and 2.49 ± 0.07 , respectively). The ratio between height of nucleolus and nucleus was also different for polyp (2.08 ± 0.02) and cancer (0.176 ± 0.003).

Conclusion. New method of atomic-force microscopy allows determining objective differential and diagnostic morphometric criteria of for gastric cancer. For cancer cells there is significant increase of relationship for height of nucleus and cytoplasm, nucleolus and nucleus comparing with normal superficial foveolar epithelium ($p < 0.05$).

Key words: anatomic force microscop, cytological diagnostics, gastric cancer.

* Работа проведена в рамках Госконтракта №16.513.11.3069 «Разработка научных основ исследования объемной ультраструктуры клеток средствами атомно-силовой микроскопии для уточнения диагноза и выработки плана лечения на различных этапах развития рака и других патологических состояний».

* The investigation was performed within the terms of State contract №16.513.11.3069 «The development of scientific basis of three-dimensional ultrastructure of cells using atomic force microscopy for adjustment of diagnosis and treatment schedule in patients with different stage cancer and other pathologies».

По данным агентства по изучению рака LARS (International Agency for Research on Cancer), рак желудка (РЖ) по заболеваемости среди всей онкологической патологии занимает четвертое место, а по смертности – второе [12, 18, 20, 21].

В нашей стране при высоком уровне заболеваемости только 5–10% новообразований желудка диагностируют на ранних стадиях. Удельный вес запущенных форм рака на протяжении многих лет составляет 22–25%, без тенденции к снижению [5, 10, 12]. Высокий уровень заболеваемости РЖ в России, преобладание стадий распространенной опухоли и как следствие неблагоприятные результаты лечения и прогноз определяют важность и необходимость своевременной диагностики РЖ и предшествующих заболеваний.

При высокой информативности гистологического метода при инфильтративно-язвенной форме РЖ он может давать ложноотрицательные результаты до 10% всех биопсий [2, 11].

Цитологическое исследование является полноценным методом морфологической верификации диагноза. Цито-гистологические сопоставления материала гастробиопсий показывают расхождения до 23,5%, однако при выполнении повторных биопсий количество расхождений снижается на 45,5%. Таким образом, в целом расхождения составляют 12% и связаны с цитологической гиподиагностикой рака желудка. При совместном применении цитологии и гистологии точность диагностики РЖ составляет 97,9% [13]. Однако включение цитологического метода, как необходимого, в стандарт обследования больных с заболеваниями желудка до настоящего времени не является общепризнанным. Возможно, это связано с недостаточной информированностью врачей, выполняющих эндоскопические исследования.

Определенные ограничения могут быть обусловлены способом получения материала, локализацией патологического очага, его гистологического строения, а также способностью врача-цитолога интерпретировать результаты исследования.

Попытки избежать ошибки привели к разработке новых диагностических технологий, которые нацелены на улучшение качества цитологических препаратов, повышение чувствительности метода [1, 3, 4, 7–9, 14, 15]. Одной из новых перспективных технологий является жидкостная цитология. В силу распределения материала на предметном стекле в виде монослоя снижается количество неполноценных мазков, а также ложноотрицательных результатов цитологического исследования. Тонкослойные микропрепараты позволяют использовать современные дополнительные методы и компьютерные технологии [8, 19].

Одним из новых направлений в клинической цитологии является атомно-силовая микроскопия

(АСМ), позволяющая изучить структуру и разнообразные свойства поверхностей с разрешением порядка нескольких нанометров за несколько минут. При использовании АСМ получают трехмерное изображение клеток и макромолекул на их поверхности. Методом АСМ можно исследовать как рутинные цитологические мазки, так и жидкостные монослойные препараты [6, 16, 17].

Цель исследования – определить возможности АСМ в цитологической диагностике заболеваний желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

АСМ проводили на базе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена. В работе использовали исследовательский комплекс «Интегра» производства ЗАО «НТ-МДТ» (г. Зеленоград, Россия), включающий в себя атомно-силовой микроскоп и компьютер с программным обеспечением (Рис. 1).

Физической основой работы АСМ служит взаимодействие между острием зонда, сканирующего исследуемый образец, и поверхностью. В процессе сканирования зонд движется строка за строкой по изучаемому образцу (Рис. 2). При этом острие зонда приподнимается и опускается, очерчивая микрорельеф поверхности образца.

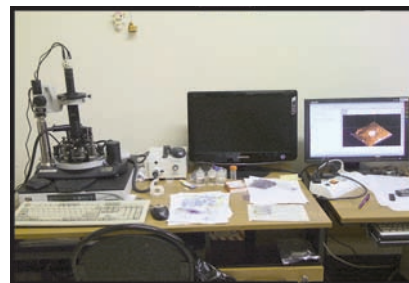


Рис.1. Атомно-силовой микроскоп в составе комплекса «Интегра».

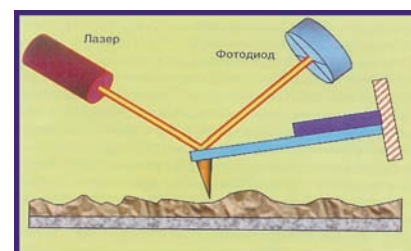


Рис. 2. Принцип работы атомно-силового микроскопа.

Для исследования использовали мазки-отпечатки с биоптатов слизистой оболочки желудка, окрашенные по Романовскому, полученные с помощью щипцовой биопсии у 30 больных с различными поражениями желудка: гастрит – 10, полип желудка – 10, рак желудка – 10 больных.

С помощью аппаратно-программного комплекса «Интегра» изображения цитологических препаратов для морфометрических исследований вводили в компьютер. Все препараты анализировали с помощью световой микроскопии, на них выбирали участки, где клетки располагались в один слой, а затем анализировали с помощью АСМ. Для

исследований выбирали клетки эпителия желудка с чёткими границами цитоплазмы, ядра и ядрышек.

Критериями отбора препаратов для ввода изображений были:

- хорошее качество мазка (правильная фиксация и окрашивание клеточного материала);
- информативный клеточный состав;
- подтвержденный гистологическим исследованием диагноз.

Измерения в компьютере производили в точках изображения – пикселях (минимальный элемент цифрового изображения). При проведении измерений программа измеряла число пикселей, приходящихся на объект. Для получения результатов в реальных единицах измерения (нанометрах, микронах) выполняли калибровку аппаратно-программного комплекса. Для этого получали изображение шкалы эталонного объекта-микрометра (ТУ ДТ7.216.009.ПС ОМП), снятое при калибруемом увеличении на данной системе. В процессе калибровки определяли размер пикселя при рабочем увеличении системы в выбранных единицах измерения. Полученную единожды калибровку сохраняли в памяти компьютера и использовали для всех последующих измерений.

Методом АСМ определяли основные морфометрические параметры клеток:

- высоту цитоплазмы, нм;
- высоту ядра, нм;
- отношение высоты ядра и высоты цитоплазмы, нм;
- высоту ядрышка, нм;
- отношение высоты ядрышка над ядром к высоте ядра, нм.

Нами были отобраны цитологические изображения различных поражений слизистой оболочки желудка (Табл. 1).

В каждом препарате измеряли морфометрические параметры 30 клеток, что необходимо для получения достоверных статистических данных.

Полученные цифровые данные обрабатывали с помощью программ, входящих в состав программного комплекса «Интегра».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведены морфометрические измерения параметров клеток покровно-ямочного эпителия на изображениях цитологических препаратов мазков-отпечатков с биоптатов слизистой оболочки желудка в 30 наблюдениях: 10 – доброкачественные заболевания желудка (хронический гастрит разной этиологии) (рис. 3, 4), 10 – предшествующая патология (полип) (рис. 5, 6) и 10 – злокачественные опухоли (аденокарцинома, перстневидноклеточный рак) (рис. 7, 8, 9, 10).

В результате получили набор значений из 5 выбранных перед исследованием морфометрических параметров клеток (цитоплазмы, ядра,

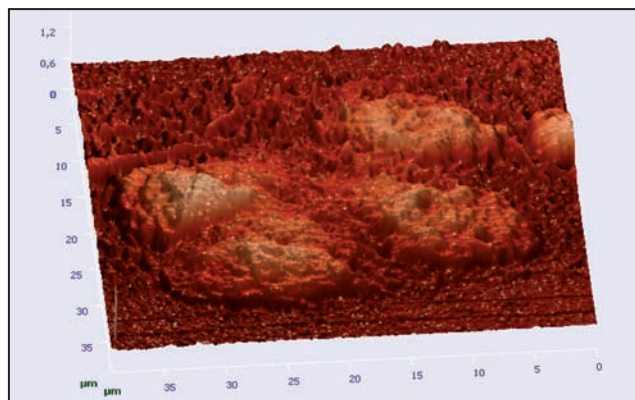


Рис. 3. АСМ изображение клеток покровно-ямочного эпителия при гастрите.

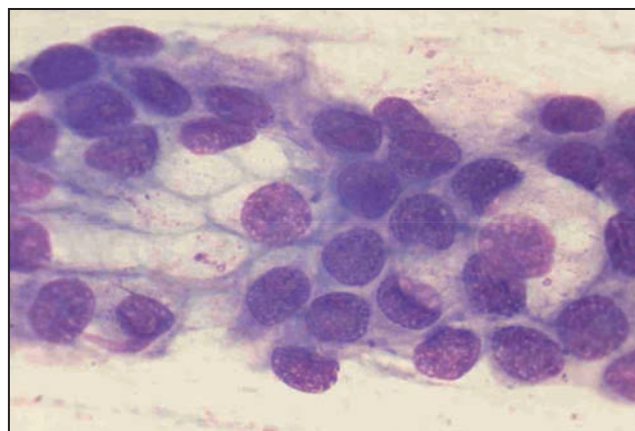


Рис. 4. Цитограмма клеток покровно-ямочного эпителия при гастрите. Азурэозин. Об.100X.

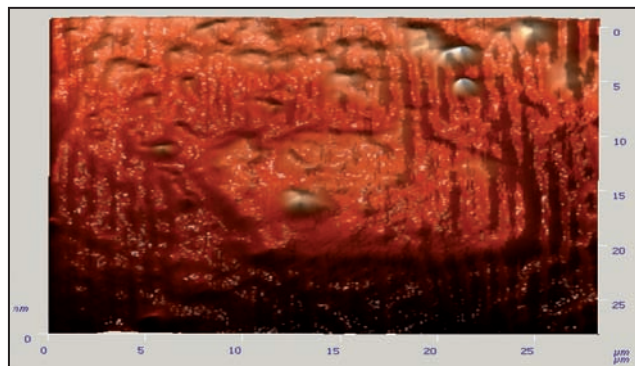


Рис. 5. АСМ изображение клеток покровно-ямочного эпителия полипа.

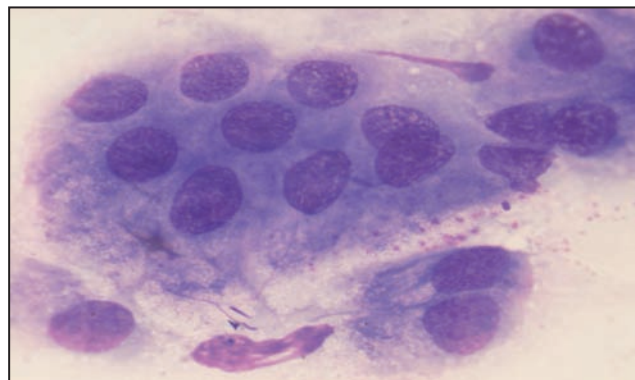


Рис. 6. Цитограмма клеток покровно-ямочного эпителия при полипе. Азурэозин. Об.100X.

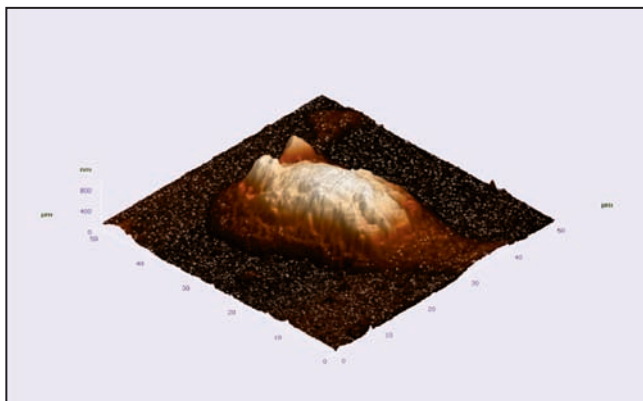


Рис. 7. АСМ изображение клетки высокодифференцированной аденокарциномы желудка.

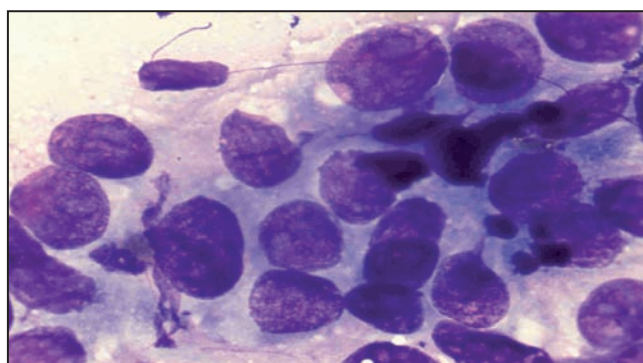


Рис. 8. Цитограмма высокодифференцированной аденокарциномы желудка. Азурэозин. Об.100X.

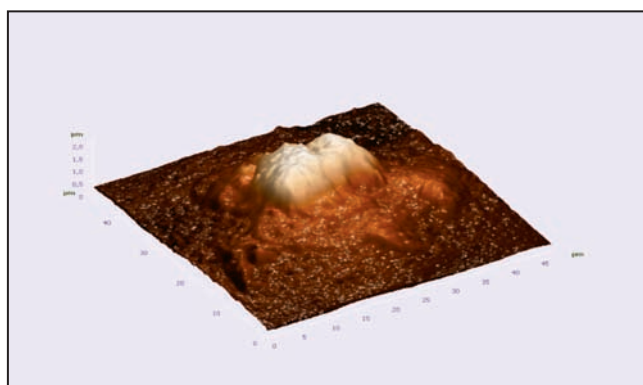


Рис. 9. АСМ изображение клетки перстневидноклеточного рака желудка.

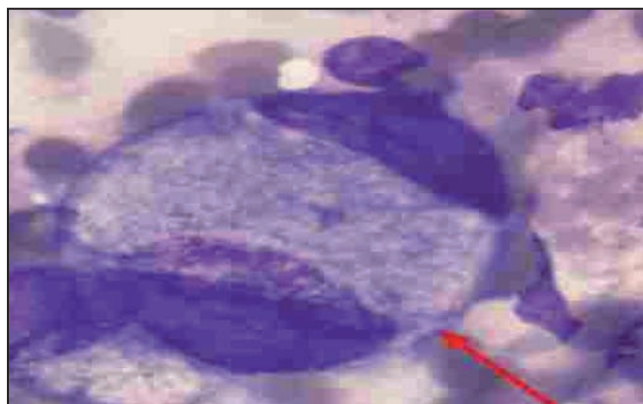


Рис. 10. Цитограмма перстневидноклеточного рака желудка. Азурэозин. Об.100X.

ядрышек) при различных патологических процессах желудка.

Для клеток гастрита, полипа и рака желудка получены количественные характеристики высоты цитоплазмы, ядра, ядрышка и их соотношения (Табл. 2). Различия были выявлены в значениях соотношения высоты ядра и цитоплазмы: для нормальных клеток – $1,57 \pm 0,01$ – $2,08 \pm 0,02$, для клеток рака – $2,49 \pm 0,07$. Различались показатели отношения высоты ядрышка к высоте ядра: для полипов – $2,08 \pm 0,02$, для рака – $0,176 \pm 0,003$.

При гастритах в клетках эпителия хорошо определялась гладкость микрорельефа ядер. Контуры ядра и цитоплазмы ровные, в отличие от клеток рака.

При проведении АСМ в клетках рака отмечали грубый микрорельеф поверхности ядер, ядрышки хорошо просматривались в виде локальных возвышений над поверхностью ядра, ядерно-цитоплазменное соотношение сдвинуто в сторону ядра. Контуры ядра и цитоплазмы неровные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый метод АСМ позволяет определить объективные дифференциально-диагностические морфометрические критерии рака желудка. Для клеток рака, по сравнению с нормальным покровно-ямочным эпителием, характерно статистически значимое увеличение соотношения высоты ядра и цитоплазмы, высоты ядрышка и ядра ($p < 0,05$).

Данные параметры могут служить объективным критерием дифференциальной диагностики между раковыми и нормальными клетками.

Таким образом, проведенная работа позволяет расширить возможности объективизации цитологического метода диагностики опухолей и неопухлевых заболеваний желудка.

Метод АСМ позволяет получить дополнительную дифференциально-диагностическую морфометрическую информацию о клетках рака, по сравнению с клетками нормального покровно-ямочного эпителия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдалян А.М., Климачев В.В., Лазарев А.Ф. Микроспектрофотометрические дифференциально-диагностические критерии оценки дисплазии слизистой оболочки и инвазивной карциномы желудка. Вопросы онкологии. 2005; 51(4): 450–454.
2. Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И. Болезни органов пищеварения. Руководство по гастроэнтерологии для врачей. СПб.: ДЕАН. 2006.
3. Волченко Н.Н., Славнова Е.Н., Сухарев С.С., Чиссов В.И., Решетов И.В., Быков В.А. Атомно-силовая микроскопия в онкоцитологии. Онкохирургия. 2011; 5: 12–17.
4. Говорун В.М., Момыналиев К.Т. Современные подходы к молекулярной диагностике и типированию клинических изоляторов *Н. pylori* в России. Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002; 12(3): 57–66.

5. *Кашкин С.В.* Новейшие методы эндоскопической диагностики и лечения предопухолевой патологии и раннего рака желудка. Автореф. дис. ... канд. мед наук. М.: 2002.
6. *Киричников М.П.* Молекулярная диагностика детских инфекций методом атомно-силовой микроскопии. В мире науки. 2006; 9: 82-85.
7. *Лысков Ю.А.* Морфометрия в диагностике заболеваний желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004; 1: 166-167.
8. *Петров С.В., Райхлин Н.Т.* Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей. Казань. Титул. 2004.
9. *Рыбаков М.Г., Эмануэля В.Л.* Методологические принципы организации цитологических и гистологических исследований: Пособие для врачей. СПб.: 2001.
10. *Тазалов В.А., Коваленко В.Л.* Рак желудка: современное состояние проблемы. Хабаровск. 2006.
11. *Черняховская Н.Е., Андреев В.Г., Черепянец Д.П., Поваляев А.В.* Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки: Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ. 2008.
12. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). М.: 2012.
13. *Шабалова И.П., Никитина Л.В.* Значение цитологического исследования материала биопсии для выявления рака желудка. Лаборатория. 2011; 4: 6-8.
14. *Шапиро Н.А., Шибанова А.И., Елеубаева Ж.Б.* Цитологическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и кишки. М.-Алматы: Репроцентр. М.: 2011.
15. *Шимчук С.Ф.* Изучение показателей пролиферации и апоптоза клеток желудочного эпителия у больных с предраковой патологией желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2005; 4: 68-72.
16. *Яковлева В.А., Лисицын Ф.В., Манькин А.А., Коньшева Т.А.* Опыт применения Атомно-силовой микроскопии при исследовании цитологических препаратов у женщин с папилломавирусными поражениями и опухолями гениталий. Новости клинической цитологии России. 2007; 1-2: 35-37.
17. *Chernoff D.A.* Atomic force/scanning probe microscopy of pharmaceutical and biological materials. Nanotech. 2008. Technical Proceedings of the Nanotechnology Conference and Trade Show. 2008; 2.
18. *Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M.* CGLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide (revision 1.0 IARS Cancer Base №5). Lyon: IARS Press. 2001.
19. *Limaye A., Comor A.J., Huang X., Luff R.* Comparative analysis of conventional Papanicolaou test and fluid-based thin-layer method. Arch. Pathol. Lab. Med. 2003; 127: 200-204.
20. *Hamilton S.R., Aaltonen L.A., eds.* Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press. 2000.
21. *Rozen P.* Cancer of the gastrointestinal tract: early detection or early prevention? Eur. J. Cancer. Prev. 2004; 13; 71L.A. 75.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ТОТАЛЬНОЙ
МЕЗОРЕКТУМЭКТОМИИ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ВОДОСТРУЙНОЙ
ДИССЕКЦИИ ПРИ РАКЕ
ПРЯМОЙ КИШКИ:
ВЗГЛЯД ХИРУРГА
И ПАТОМОРФОЛОГА**

Сидоров Д.В., Франк Г.А., Майновская О.А.,
Ложкин М.В., Гришин Н.А., Петров Л.О., Троицкий А.А.

Московский научно-исследовательский онкологический
институт им. П.А. Герцена Минздрава России, Москва, Россия

Контакты: Славнова Е.Н. mnioict@mail.ru

В работе приведен собственный, первый в России опыт применения водоструйного диссектора ERBEJET2® в ходе выполнения оперативных вмешательств по поводу рака прямой кишки.

Методика водоструйной диссекции на этапе мобилизации препарата применена нами у 5 больных раком прямой кишки. Средний возраст больных составил $58,3 \pm 14,2$ лет (47–78). В исследованной группе было 2 мужчин и 3 женщины. У всех больных оперативные вмешательства выполняли по поводу аденогенного рака прямой кишки, морфологически верифицированного на предоперационном этапе. Удаленные препараты исследованы морфологически. Для оценки качества хирургического лечения были использованы критерии, разработанные в исследованиях Ph. Quirke. При микроскопическом исследовании циркулярного края резекции, помимо определения хирургического клиренса, оценивали выраженность и глубину повреждения ткани мезоректума. Для сравнения были выбраны две контрольные группы по 5 больных, у которых мобилизацию прямой кишки производили с применением монополярного коагулятора и гармонического скальпеля. Исследованные группы были сопоставимы по гендерному составу, возрасту, локализации и распространенности опухолей. Все оперативные вмешательства выполняла одна бригада хирургов.

Средняя продолжительность операции составила $143 \pm 39,1$ мин. (от 105 до 190). Объем кровопотери оценен как минимальный во всех 5 наблюдениях. Интраоперационных осложнений не зафиксировано. Течение послеоперационного периода гладкое у всех больных. Диуретические нарушения отсутствовали. Средняя продолжительность послеоперационного пребывания пациентов в стационаре – 9 дней (7–11).

При морфологическом исследовании качество мезоректумэктомии было оценено как хорошее (Grade 3) у всех 5 пациентов. Среднее количество исследованных лимфоузлов составило $24,2 \pm 6,4$. Метастатическое поражение лимфатических узлов мезоректальной клетчатки выявлено у трех больных. В двух контрольных группах качество мезоректумэктомии также было оценено как хорошее (Grade 3) у всех 10 пациентов. В группе больных, у которых мобилизацию прямой кишки выполняли с применением водоструйной диссекции, повреждения тканей (фасции и клетчатки) практически

**RESULTS AFTER TOTAL
MESORECTUMECTOMY
USING WATER-JET
IN PATIENTS WITH
RECTAL CANCER:
VIEWPOINT OF SURGEON
AND PATHOLOGIST.**

Sidorov D.V., Frank G.A., Mainovskaya O.A.,
Lozhkin M.V., Grishin N.A., Petrov L.O., Troitskiy A.A.

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute
Moscow, Russia

Contact: Slavnova E.N. mnioict@mail.ru

The first experience in Russia of dissection using water jet ERBEJET2® during surgery for rectal cancer is represented.

Materials and methods. We used water jet dissection on the step of mobilization of specimen in 5 patients with rectal cancer. The average age was 58.3 ± 14.2 y.o. (47–78). The study group included 2 men and 3 women. In all cases surgical treatment was performed for rectal adenocarcinoma with pre-operative morphological verification. The morphological study of removed specimens was made. Criteria developed by Ph. Quirke was used for assessment of efficacy of surgical treatment. Moreover, for microscopy of circular resection margins intensity and depth of mesorectum damage was determined in addition to surgical clearance. In two equal control groups (5 pts) mobilization of rectum was performed with monopolar coagulator and harmonic scalpel. The groups were matched by gender, age, localization and extent of tumor. All operations were performed by one surgical team.

Results. The average duration of operation was 143 ± 39.1 min (105–190). The blood loss was defined as minimal in all 5 cases. There were no intraoperative complications. Post-operative period was uncomplicated in all patients. Disuria did not occur. The mean hospital stay after operation accounted for 9 days (7–11).

For morphological study the quality of mesorectumectomy was assessed as 'good' (Grade3) in all 5 patients. The average number of studied lymph nodes was 24.2 ± 6.4 . Metastatic mesorectal lymph nodes were in 3 patients. In two control groups the quality of mesorectumectomy was assessed as 'good' (Grade3) in all 10 patients. In water jet group there was almost no damage of tissues (fascia, cellular tissue). The most damaged tissue (thermal impact up to foci of coagulation necrosis) along lateral resection margin occurred for monopolar coagulator. The depth of thermal tissue damage along lateral margin in this group accounted from 1.7 to 3.0 mm. For harmonic scalpel group lateral tissue damage was less prominent comparing with monopolar coagulator. Tissue of removed specimen had no features of thermal impact and changes mostly included the deformation of tissue structures. The maximal depth of lateral damage in this group accounted from 1.0 to 1.5 mm.

Conclusion. The water jet devices may take place in the list of devices used for surgery in patients with rectal cancer and may improve oncologic and functional outcomes.

Key words: rectal cancer, total mesorectumectomy, water jet dissection.

не отмечалось. Наибольшее повреждение ткани (в виде термического воздействия, вплоть до очагов коагуляционного некроза) по латеральному краю резекции отмечали при использовании монополярного коагулятора. Глубина термического повреждения ткани по латеральному краю в этой группе составила от 1,7 до 3,0 мм. Латеральное повреждение тканей при мобилизации прямой кишки при помощи гармонического скальпеля, было менее выражено, чем при использовании монополярного коагулятора. Ткани удаленного препарата практически не имели признаков термического воздействия, и изменения проявлялись преимущественно в деформации тканевых структур. Максимальная глубина повреждения ткани по латеральному краю резекции в данной группе составляла от 1,0 до 1,5 мм.

Водоструйные диссекторы могут занять свое место в списке оборудования, используемого при выполнении оперативных вмешательств по поводу рака прямой кишки и внести свой вклад в улучшение онкологических и функциональных результатов хирургического лечения данной группы больных.

Ключевые слова: рак прямой кишки, тотальная мезоректумэктомия, водоструйная диссекция.

ВВЕДЕНИЕ

Хирургический метод остается основным в лечении больных раком прямой кишки (РПК). Радикально выполненное оперативное вмешательство позволяет рассчитывать как на достижение локального контроля, так и на хорошие онкологические результаты данной категории больных в целом. Пионерская работа, посвященная технике и отдаленным результатам тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ), опубликованная R.J. Heald в 1986 г. [7], положила начало новой эпохе в онкопроктологии. До внедрения в практику рутинного выполнения ТМЭ частота развития местных рецидивов после радикальных операций по поводу РПК, по данным разных авторов, достигала 20-38% [6, 16]. В настоящее время ТМЭ является общепризнанным «золотым стандартом» хирургического лечения рака прямой кишки и позволяет достичь 5-тилетнего локального контроля у 90-97% больных [1, 10, 12].

Методика ТМЭ подразумевает мобилизацию прямой кишки острым путем под контролем зрения в пределах мезоректальной фасции, с сохранением элементов вегетативной нервной системы таза. Для выполнения такой мобилизации хирурги во всем мире традиционно используют ножницы, коагулятор, в последние годы – гармонический скальпель.

Несмотря на публикации, посвященные возможностям применения водоструйной диссекции на этапе ТМЭ при выполнении внутрибрюшных резекций по поводу РПК [9, 22], данная методика к настоящему моменту не получила широкого распространения в онкопроктологии. Так, в доступной отечественной литературе упоминания об использовании водоструйного диссектора в хирургии РПК отсутствуют, а общее число таких публи-

каций в зарубежной печати не превышает десятка.

В работе мы приводим собственный, первый в России опыт применения водоструйного диссектора ERBEJET2® в ходе выполнения оперативных вмешательств по поводу РПК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методика водоструйной диссекции на этапе мобилизации препарата применена нами у 5 больных РПК. Средний возраст больных составил $58,3 \pm 14,2$ лет (47-78). В исследованной группе было 2 мужчин и 3 женщины. У всех больных оперативные вмешательства выполняли по поводу аденогенного РПК, морфологически верифицированного на предоперационном этапе. Объем предоперационного обследования, помимо клинических и лабораторных методов, включал УЗИ (в т. ч. – трансректальное и трансвагинальное) и МРТ органов малого таза. Опухоли локализовались в среднеампулярном (у 3 пациентов) и нижеампулярном (2 больных) отделах прямой кишки. Расстояние от нижнего полюса опухоли до края ануса варьировало от 4 до 9 см. Латеральное распространение опухоли по результатам предоперационного обследования расценено как Т2 (инвазия мышечной оболочки стенки кишки без выхода в мезоректальную клетчатку) у трех больных, Т3 (выход опухоли за пределы стенки кишки) – у двух пациентов. Данных за поражение лимфатических узлов мезоректальной клетчатки и других регионарных зон не было получено ни у одного пациента. Противопоказаниями к проведению предоперационной химиолучевой терапии у больных с опухолевой инвазией мезоректальной клетчатки в одном наблюдении были эпизоды активных кровотечений из опухоли, во втором – наличие синхронных билобарных метастатических очагов в печени.

Использование водоструйного диссектора начинали на этапе мобилизации ректосигмоидного отдела. Строго под контролем зрения мобилизовали заднюю и боковые стенки прямой кишки, при этом выделяли и аккуратно отделяли правый и левый гипогастральные нервы от мезоректума. Благодаря водоструйной диссекции, в корректном слое («holy plane») внутритазовая фасция оставалась интактной, покрывая пресакральные сосуды ниже промонториума, внутренние подвздошные сосуды и грушевидные мышцы таза. Возникающее в ходе диссекции капиллярное кровотечение, как правило, не требовало остановки коагуляцией и купировалось самостоятельно. Диссекция продолжалась до тазового дна. Пересечение более плотных соединительнотканых структур производили гармоническим скальпелем или коагулятором.

Далее производили водоструйную диссекцию (при необходимости – с дополнительной обработкой гармоническим скальпелем) в области боковых связок прямой кишки. В большинстве случаев дистальные ветви средних прямокишечных ар-

терий, проходящие в «боковых связках» прямой кишки от внутритазовой фасции к мезоректуму, имеют незначительный диаметр и легко поддаются коагуляции.

После пересечения «боковых связок» продолжали мобилизацию прямой кишки по задней и боковым поверхностям до уровня париетальной тазовой фасции и фасции Вальдейера, идущей от леваторов и покрывающей дистальную часть прямой кишки и аноректальный переход. Пересечение прямой кишки производили при помощи аппарата «Countur». После этого приступали к формированию аппаратного колоректального или колоанального анастомоза с формированием превентивной трансверзостомы. Для формирования анастомозов использовали циркулярные сшивающие аппараты.

Удаленные препараты подвергали морфологическому исследованию. Макроскопическое исследование препарата включало оценку сохранности собственной фасции прямой кишки, степени выраженности клетчатки по передней, задней и боковым поверхностям кишки. Для оценки качества хирургического лечения были использованы критерии, разработанные в исследованиях Ph. Quirke [17]. Кроме этого, при микроскопическом исследовании циркулярного края резекции, помимо определения хирургического клиренса, оценивали выраженность и глубину повреждения ткани мезоректума. Для сравнения были выбраны две контрольные группы по 5 больных, у которых мобилизацию прямой кишки производили с применением монополярного коагулятора и гармонического скальпеля. Исследованные группы были сопоставимы по гендерному составу, возрасту, локализации и распространенности опухоли. Предоперационную лучевую терапию не проводили ни одному из 15 пациентов. Все оперативные вмешательства выполняла одна бригада хирургов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Таким образом, всем больным выполнены нервосберегающие низкие передние резекции прямой кишки с парааортальной лимфаденэктомией. Одной пациентке дополнительно произведена билатеральная обтураторная лимфаденэктомия. Средняя продолжительность операции составила $143 \pm 39,1$ мин. (от 105 до 190). Объем кровопотери оценен как минимальный у всех 5 больных. Интраоперационных осложнений не зафиксировано. Течение послеоперационного периода гладкое у всех больных. Дизурических нарушений не было. Самостоятельное мочеиспускание восстановилось на 1-е сутки (после удаления мочевого катетера) у всех 5 пациентов. Средняя продолжительность послеоперационного пребывания пациентов в стационаре – 9 дней (7–11).

При морфологическом исследовании качество мезоректумэктомии было оценено как хоро-

шее (Grade 3) у всех 5 пациентов. Инвазия опухоли в мезоректальную клетчатку pT3 выявлена у трех больных; опухоль в пределах стенки кишки pT2 – у двух пациентов (у одного больного имела место некоторая недооценка распространенности опухоли по данным предоперационного обследования). Статус CRM расценен как негативный в 4 наблюдениях. В одном случае выявлен опухолевый депозит в мезоректальной клетчатке на расстоянии менее 1 мм от циркулярного края резекции (CRM+). Среднее количество исследованных лимфатических узлов составило $24,2 \pm 6,4$. Метастатическое поражение лимфатических узлов мезоректальной клетчатки выявлено у трех больных.

В двух контрольных группах качество мезоректумэктомии также было оценено как хорошее (Grade3) у всех 10 пациентов. У двух зафиксирован положительный статус циркулярного края резекции (опухолевый депозит и метастатический лимфатический узел на расстоянии менее 1 мм от CRM).

При исследовании глубины повреждения тканей по латеральному краю удаленного препарата получены следующие данные.

В группе больных, у которых мобилизацию прямой кишки выполняли с применением водоструйной диссекции, повреждения тканей (фасции и клетчатки) практически не отмечалось (Рис. 1, 2).



Рис. 1. Макропрепарат. На поверхности мезоректума (вид сзади) при его мобилизации с использованием водоструйного диссектора определяется небольшое разволокнение собственной фасции кишки без ее повреждения.

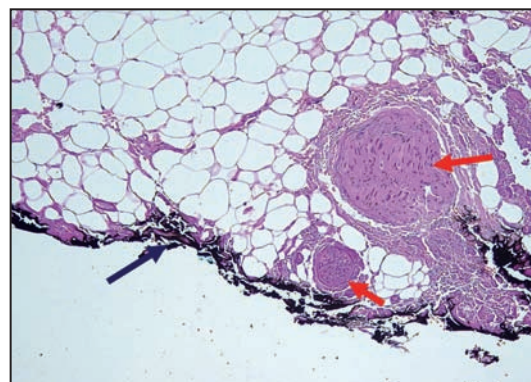


Рис. 2. Микропрепарат. Мобилизация прямой кишки с использованием водоструйного диссектора. Небольшое разволокнение собственной фасции (окрашена черной краской) без ее деформации (синяя стрелка) и полное сохранение субфасциальных структур – нервных стволов (красные стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

Наибольшее повреждение ткани (в виде термического воздействия, вплоть до очагов коагуляционного некроза) по латеральному краю резекции отмечали при использовании монополярного коагулятора. Причем в большей степени деформации подвергались мезоректальная фасция, элементы боковых связок и резецированные экстрафасциальные структуры (сосуды и нервы). Глубина термического повреждения ткани по латеральному краю в группе больных, оперированных с применением монополярного коагулятора, составила от 1,7 до 3,0 мм (Рис. 3, 4).

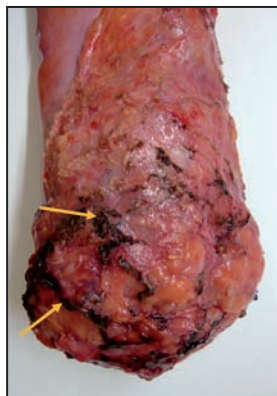


Рис. 3. Макропрепарат. Поверхность мезоректума (вид сзади) при его мобилизации с использованием монополярного коагулятора: определяются крупные участки термовоздействия (стрелки).

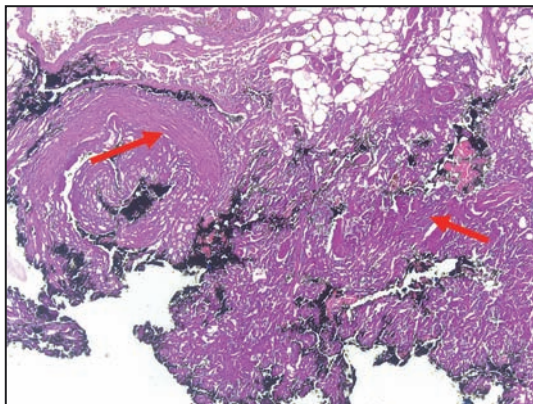


Рис. 4. Микропрепарат. Мобилизация прямой кишки с использованием монополярного коагулятора: Широкая зона термического воздействия по латеральному краю резекции (окрашен черной краской) с выраженной деформацией фасции и экстрафасциальных структур – нервных стволов (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x50.

Латеральное повреждение тканей при мобилизации прямой кишки при помощи гармонического скальпеля менее выражено, чем при использовании монополярного коагулятора. Ткани удаленного препарата практически не имели признаков термического воздействия, и изменения проявлялись преимущественно в деформации тканевых структур. Максимальная глубина повреждения ткани по латеральному краю резекции в данной группе составляла от 1,0 до 1,5 мм (Рис. 5, 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Принцип водоструйной диссекции долгое время применяли в областях, далеких от медицины (в

Рис. 5. Макропрепарат. Поверхность мезоректума (вид сзади) при его мобилизации с использованием гармонического скальпеля. Определяются небольшие участки воздействия на уровне боковых связок кишки (стрелка).

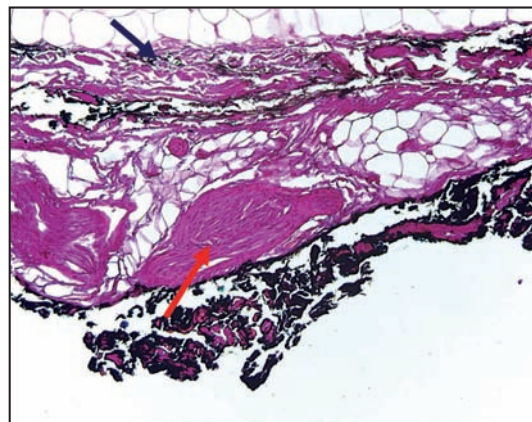


Рис. 6. Микропрепарат. Мобилизация прямой кишки с использованием гармонического скальпеля. Умеренно выраженная деформация по латеральному краю резекции (окрашен черной краской) с разволокнением собственной фасции (синяя стрелка) и значительной деформацией экстрафасциальных структур – нервных стволов (красная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100.

стекольной промышленности, для обработки металлических изделий и т. п.). Первые упоминания о возможности клинического применения тонкой струи воды под высоким давлением для резекции паренхиматозных органов относятся к началу 90-х годов прошлого века [2]. Несмотря на тот факт, что данная методика является относительно новой, она уже нашла достаточно широкое применение в различных областях хирургии. Основной областью применения водоструйных диссекторов в настоящий момент следует признать хирургическую гепатологию [18, 19, 23]. При этом в мировой литературе имеются многочисленные публикации о применении данной методики в хирургии печени, почек, предстательной железы и в нейрохирургии [3, 22]. В качестве основных преимуществ метода упоминается деликатность разделения тканей, сохранение целостности сосудистых и других трубчатых структур, минимальная травматизация окружающих тканей, отсутствие термического повреждения [18, 23].

Последняя из перечисленных особенностей методики водоструйной диссекции (отсутствие возникновения так называемого «латерального термического повреждения» тканей) обуславливает потенциальные преимущества метода именно при выполнении тотальной мезоректумэктомии. В по-

следние годы многие авторы большое внимание уделяют возможности сохранения элементов вегетативной нервной системы таза (см. выше) при выполнении оперативных вмешательств по поводу РПК [5, 11, 14]. Улучшение функциональных результатов и повышение качества жизни больных при выполнении так называемых «нервосберегающих» передних резекций прямой кишки убедительно показано в большом числе исследований и связано, прежде всего, со снижением частоты урологических расстройств и нарушений сексуальной функции (эректильная дисфункция у мужчин, сухость влагалища и диспареуния у женщин) [4, 13, 20].

С другой стороны, в литературе имеются данные (в т. ч. и экспериментальные) о возможности латерального термического повреждения вегетативных нервов при мобилизации прямой кишки с применением коагулятора и в меньшей степени – гармонического скальпеля [8, 21]. Особенно высок риск травматизации тазовых нервов при работе в «критических точках», в т. ч. у латеральной стенки прямой кишки и на уровне промонториума [15]. В связи с этим существуют даже предложения об отказе от применения в этих зонах каких-либо генераторов и возврате к использованию «острой» диссекции ножницами.

Как показали результаты нашего исследования, глубина латерального повреждения тканей при использовании водоструйного диссектора минимальна, что связано с техническими особенностями метода – диссекция тонкой струей воды комнатной температуры. Аналогичный показатель в группе больных, оперированных с применением монополярного коагулятора и гармонического скальпеля, достигает 1,5 и 3,0 мм соответственно. Это обуславливает возможность повреждения элементов вегетативной нервной системы таза даже при точном соблюдении плоскости мобилизации препарата. Такое повреждение, в свою очередь, может существенно ухудшить функциональные результаты операций по поводу РПК за счет денервации соответствующих тазовых структур (мочевого пузыря, предстательной железы, шейки матки и влагалища).

Нам представляется, что применение водоструйного диссектора на этапе мобилизации прямой кишки в зонах максимального риска повреждения нервных структур (уровень промонториума, боковые поверхности мезоректальной клетчатки) позволяет свести к минимуму риск латерального термического повреждения тазовых нервов и избежать связанных с этим осложнений. При этом для мобилизации препарата в зонах, удаленных от описанных нервных структур, вполне возможно применение традиционных методик и генераторов (моно- или биполярная коагуляция, гармонический скальпель). Такое комбинированное применение различных методов разделения тканей позволяет рассчитывать на выполнение действительно «нервосберегающих» резекций

прямой кишки без существенного увеличения продолжительности операции.

Таким образом, наш первый опыт применения водоструйного диссектора в ходе тотальной мезоректумэктомии свидетельствует о безопасности и эффективности данной методики. Отсутствие эффекта латерального термического повреждения тканей (в первую очередь – элементов вегетативной нервной системы таза) позволяет использовать данный метод диссекции в «критических точках» мезоректумэктомии без риска повреждения названных структур. Совместное применение водоструйного диссектора и других генераторов позволяет рассчитывать на минимальную травматизацию тазового сплетения и, как результат, лучшие функциональные результаты лечения больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Водоструйные диссекторы, с нашей точки зрения, могут занять свое место в длинном списке оборудования, используемого при выполнении оперативных вмешательств по поводу РПК, внести свой вклад в улучшение онкологических и функциональных результатов хирургического лечения данной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Ривкин В.Л. Клиническая оперативная колопроктология. М.; 1994.
2. Baer H.U., Stain S.C., Guastella T., et al. Hepatic resection using a water jet dissector. HPB Surg. 1993; 6: 189-196.
3. Basting R.F., Corvin S., Antwerpen C., et al. Use of water jet resection in renal surgery: early clinical experiences. Eur. Urol. 2000; 38: 104-107.
4. Celentano V., Fabbrocile G., Luglio G. et al. Prospective study of sexual dysfunction in men with rectal cancer: feasibility and results of nerve sparing surgery. Int. J. Colorectal. Dis. 2010; 25(12): 1441-1445. Epub 2010 Jun 26.
5. Clausen N., Wolloscheck T., Konerding M.A. How to optimize autonomic nerve preservation in total mesorectal excision: clinical topography and morphology of pelvic nerves and fasciae. World. J. Surg. 2008; 32(8): 1768-1775.
6. Fisher B., Wolmark N., Rockette H., et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. J. Nat. Cancer. Inst. 1988; 80(1): 21-29.
7. Heald R.J., Ryall R.D. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. Lancet. 1986; 1(8496): 1479-1482.
8. Ko R., Tan A.H., Chew B.H., et al. Comparison of the thermal and histopathological effects of bipolar and monopolar electrosurgical resection of the prostate in a canine model. BJU Int. 2010; 105(9): 1314-1317.
9. Kockerling F. Rektumkarzinom: Schneiden mit dem Wasserstrahl. Neue technische variante der totalen mesorektalen exzision. Chirurgische Allgemeine. 2000; 3: 128-9.
10. Krivokapic Z., Barisic G., Markovic V. et al. First thousand rectal cancer cases--local recurrence and survival. Acta. Chir. Yugosl. 2004; 51(2): 133-137.
11. Kyo K., Sameshima S., Takahashi M. et al. Impact of autonomic nerve preservation and lateral node dissection on male urogenital function after total mesorectal excision for lower rectal cancer. World. J. Surg. 2006; 30(6): 1014-1019.

12. **Mahteme H., Pahlman L.** Good colorectal cancer surgery. Tech. Coloproctol. 2005; 9(1): 1-7.
13. **Maurer C.A.** Urinary and sexual function after total mesorectal excision. Recent. Results. Cancer. Res. 2005; 165: 196-204.
14. **Moriya Y.** Function preservation in rectal cancer surgery. Int. J. Clin. Oncol. 2006; 11(5): 339-343.
15. **Moszkowicz D., Alsaid B., Bessede T.**, et al. Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer? Colorectal. Dis. 2011; 13(12): 1326-1334.
16. **Pahlman L., Glimelius B.** Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma. Acta. Chir. Scand. 1984; 150(4): 331-335.
17. **Quirke P., Dixon M.F.** The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. Int. J. Colorect. Dis. 1988; 3: 127-131.
18. **Rau H.G., Schardey H.M., Buttler E.**, et al. A comparison of different techniques for liver resection: blunt dissection, ultrasonic aspirator and jet-cutter. Hepatogastroenterology. 1998; 45: 2333-2338.
19. **Rau H.G., Wichmann M.W., Schinkel S.**, et al. Surgical techniques in hepatic resections: Ultrasound Aspirator versus Jet-Cutter. A prospective randomized trial. Zentralbl. Chir. 2001; 126: 586-590.
20. **Sartori C.A., Sartori A., Vigna S.**, et al. Urinary and sexual disorders after laparoscopic TME for rectal cancer in males. J. Gastrointest. Surg. 2011; 15(4): 637-643. Epub 2011 Feb 17.
21. **Szynglarewicz B., Zietek M., Forgacz J.** et al. Urinary complications in rectal cancer patients are related to the dissection tool. Hepatogastroenterology. 2011; 59 (115-116).
22. Total mesorectal excision with the Water-Jet. F. Kockerling, ed. Hanover; Science Med Dr. Sperber. 2002.
23. **Vollmer C.M., Dixon E., Sahajpal A.**, et al. Water-jet dissection for parenchymal division during hepatectomy. HPB (Oxford). 2006; 8(5): 377-385.

**РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИЕ
ОПЕРАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****Мавроди Т.В.***Центр женского здоровья клиника «МАММЕ»,
Краснодар, Россия*Контакты: Мавроди Т.В. 350062, Краснодарский край,
г. Краснодар, ул. Гагарина, 100

Приведен персональный опыт реконструктивно-пластических операций при раке молочной железы. Их роль в настоящее время трудно переоценить, так как количество молодых социально активных пациенток неуклонно растет. Дифференцированный подход к выбору метода реконструкции основывается на оценке стадии заболевания, характеристик опухоли, размера железы, качества тканей, планируемого лечения и пожеланий пациентки. Одномоментная реконструкция демонстрирует меньшее количество осложнений и лучшие эстетические результаты по сравнению с отсроченной.

Ключевые слова: рак молочной железы, одномоментная и отсроченная реконструкция, показания.

ВВЕДЕНИЕ

Обязательным компонентом радикального лечения рака молочной железы (РМЖ) в настоящее время все чаще становятся реконструктивно-пластические операции. В связи с совершенствованием скрининга, методов диагностики и лечения данной патологии процент локализованных стадий с хорошим прогнозом значительно увеличился. В настоящее время пациентки все чаще заботятся о качестве жизни наряду с ее продолжительностью, в связи с чем их интерес к реконструкции растет с каждым годом.

Существует устойчивое доказанное практикой мнение многих авторов (Малыгин Е.Н., Блохин С.Н., Carlson G.W., Botswick J.), что выполнение реконструкции одномоментно с мастэктомией не снижает радикализма хирургического лечения и должно быть стандартом при комплексном лечении РМЖ у женщин молодого и среднего возрастов.

Наилучшие эстетические, функциональные и психоэмоциональные результаты можно получить при одномоментной реконструкции молочной железы.

Данный вид операций долгое время завоевывал право на существование, однако отсутствие достоверной разницы в продолжительности безрецидивной и общей выживаемости позволило на настоящий момент одномоментным реконструктивным операциям стать приоритетом в работе многих зарубежных и отечественных клиник.

Существует множество методик и классификаций одномоментной реконструкции. Прин-

**RECONSTRUCTIVE SURGERY
IN MULTIMODALITY TREATMENT
FOR BREAST CANCER****Mavrodi T.V.***The center of women's health MAMMAE clinic
Krasnodar, Russia*Contact: Mavrodi T.V. 350062, Krasnodarskii krai,
Krasnodar, Gagarina st., 100

In this article the own experience of breast reconstruction is presented. The role of such kind of operations is difficult to overestimate, because the number of young beautiful women with breast cancer increases with every year. The differential approach to the method of reconstruction depends on the stage and characteristics of the tumor, size of the breast, quality of the tissue, future treatment and desire of the patient. Immediate breast reconstruction shows less number of complications and better aesthetic results comparing with delayed procedure.

Key words: breast cancer, immediate breast reconstruction, delayed breast reconstruction, indications

ципально их можно разделить по количеству сохраняемой кожи, сохранению или удалению сосково-ареолярного комплекса (САК), расположению разреза.

Основной принцип одномоментной реконструкции – восстановление объема и формы молочной железы одновременно с операцией по удалению опухоли. При сохранении кожи предметом дискуссий всегда была толщина оставляемой ткани под кожей. Естественной границей удаления ткани являются связки Купера, легко определяемые хирургом интраоперационно. Сторонники суперрадикальной мастэктомии с сохранением кожи ратуют за сохранение лишь тонкого слоя клетчатки (не более 0,3-0,5 см) для соблюдения принципов онкологического радикализма. Данные методики часто ведут к страданию кожи и появлению пролежней и протрузии имплантов и экспандеров в случае отсутствия полного мышечного кармана. Однако при наличии выраженной жировой инволюции ткани и избыточной массы у пациентки толщина сохраняемой клетчатки может быть увеличена до 2 см без угрозы для радикализма вмешательства.

В качестве вспомогательного метода полезно использование УЗИ и маммографии для оценки соотношения жирового и железистого компонентов в молочной железе.

Для создания полного мышечного укрытия импланта оптимальным является использование большой грудной мышцы вместе с лоскутом-перевертышем (turn-over flap) из наружной косой и поперечной мышц живота, который позволяет

создать адекватное укрытие нижнего полюса импланта без потери его проекции. Полное укрытие импланта позволяет избежать протрузии, а также создает более гладкие контуры железы, ликвидирует проблемы волнистости поверхности импланта у субтильных пациенток. Латеральная граница кармана импланта при этом формируется с использованием передней зубчатой и малой грудной мышц. Данный прием позволяет избежать избыточного смещения импланта кнаружи, а также позволяет отграничить карман лимфодиссекции для снижения риска потери импланта в условиях лимфорреи.

Полное сохранение кожи и САК (skin-sparing NAC-sparing mastectomy) возможно в случае локализованных опухолей без инвазии и близкого контакта с кожей, при расположении от соска на расстоянии не меньше диаметра опухоли и без признаков его вовлечения, при отсутствии признаков вторичного или первичного лимфостаза (Рис. 1 А, В – до операции, С, D – после операции). Наличие верифицированных до операции лимфатических узлов может повлиять на выбор между имплантом или экспандером, т. к. в случае предполагаемого количества реализованных подмышечных лимфатических узлов более 3 необходима в будущем ДГТ может индуцировать развитие капсулярной контрактуры и нивелировать эстетический результат при установке импланта. В этой ситуации целесообразно использовать экспандер, т. к. во время последующей замены его на имплант можно будет скорректировать размер кармана путем капсулотомии. В случае невозможности оставить сосок и сохранении всего остального объема кожи операция по-прежнему называется подкожной мастэктомией (skin-sparing mastectomy) (Рис. 2 А, В – до операции, С, D – после операции).

Во всех остальных случаях при выполнении иссечения кожи в зоне проекции опухоли либо в зоне предыдущей биопсии операцию правильно называть кожноберегающей (skin-saving mastectomy). В этом случае разрезы могут иметь эллипсоидную или треугольную форму, соответствовать разрезам при редукционной маммопластике в зависимости от расположения опухоли в молочной железе, ее объема и формы (рис. 3 А, В – до операции, С, D – после операции и рис. 4 А, В – до операции, С, D – после операции). Объем удаляемой кожи может варьировать в зависимости от онкологических аспектов первичной опухоли (ее диаметра, близости к коже). В случае выполнения кожноберегающей мастэктомии с сохранением более 50% кожи и при небольшом объеме груди возможна установка импланта. При меньшем объеме сохраненной кожи (30-50%) и размере груди до 300 с3 возможно использование методики advanced abdominal flap. Данный метод позволяет восполнять дефицит тканей за счет мобилизованного кожно-жирового лоскута с передней брюшной стенки ниже субмам-

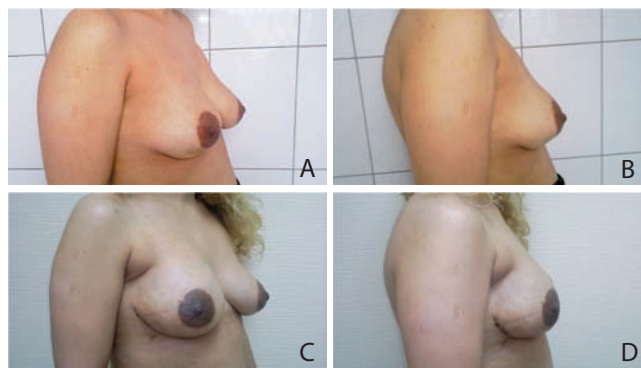


Рис. 1. Одномоментная подкожная мастэктомия с установкой анатомического импланта Mentor 345 cc.: А-В – до, С-Д – после операции.

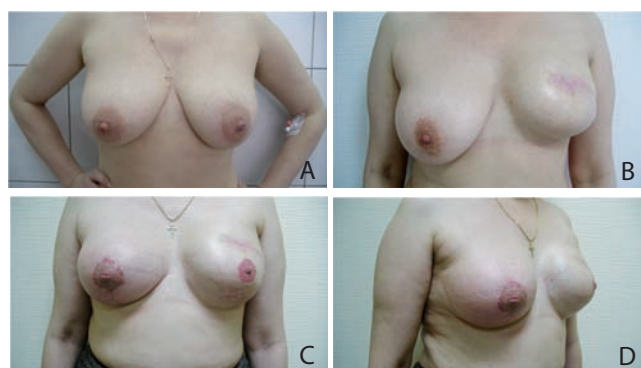


Рис. 2. Одномоментная кожноберегающая мастэктомия с установкой экспандера (1 этап), с последующей заменой его на имплант, реконструкцией САК+ редукцией справа: А-В – до, С-Д – после операции.

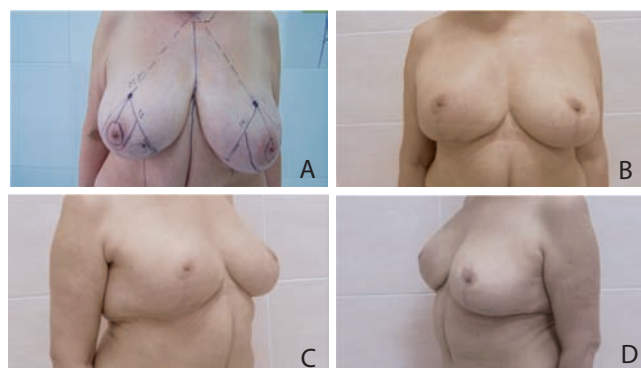


Рис. 3. Одномоментная кожноберегающая мастэктомия по типу редукции с установкой импланта Mentor Spectra 550 cc и одномоментной редукцией слева: А-В – до, С-Д – после операции.

марной складки. При сохранении менее 30% кожи или желании пациентки воссоздать грудь большего объема, в случае необходимости проведения лучевой терапии на зону молочной железы рекомендовано использование экспандера с последующей его заменой на имплант после его полной раскладки.

В качестве наполнителя при выполнении данного вида одномоментных операций могут выступать ТДЛ- и TRAM-лоскуты. Показаниями могут служить конституциональные особенности пациентки (кожно-жировой фартук), нежелание пациентки использовать имплант наряду с согласием подвергнуться более продолжительному вмеша-



Рис. 4. Одномоментная кожесберегающая мастэктомия с установкой анатомического импланта Mentor 390 cc: А-В – до, С-Д – после операции.

тельству (рис. 5 А, В – до операции, С, D – после операции и рис. 6 А, В – до операции, С, D – после операции).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одномоментная реконструкция была выполнена 65 пациенткам. При этом реконструкция методом одномоментной подкожной мастэктомии с сохранением САК – 19, подкожная без сохранения САК – 5, кожесберегающей мастэктомии с сохранением САК – 14, кожесберегающая мастэктомия без сохранения САК – 10 больным. Имплант устанавливали у 33 пациенток, имплант-экспандер Becker – у 10, экспандер – у 3. Восполнение объема TRAM-лоскутом выполнялось у 14 пациенток, ТДЛ-лоскутом – у 5. Возраст в этой группе колебался от 19 до 71 лет. Конституция и объем молочной железы при реконструкции имплантом не имели принципиального значения. Большие молочные железы восстанавливались с использованием принципов редукционной маммопластики и имплантов большого объема (500–550 см³). У 7 пациенток в этой группе вмешательства носили двусторонний характер: у 2-х был выявлен синхронный рак обеих молочных желез, у 2-х выполнялась профилактическая контрлатеральная подкожная мастэктомия в связи с дольковым раком, у 2-х – в связи с распространенным рецидивирующим поликистозом и BRCA+ статусом, у одной выполнялась одномоментная контрлатеральная аугментация.

При сохранении кожи и САК разрез располагался в субмаммарной складке. Практически при всех операциях при толщине подкожно-жирового слоя до 1 см нами использовалась методика создания полного мышечного кармана за счет укрытия нижнего полюса импланта лоскутом-перевертышем из наружной косой и прямой мышц живота. В случае использования принципов редукционной маммо-

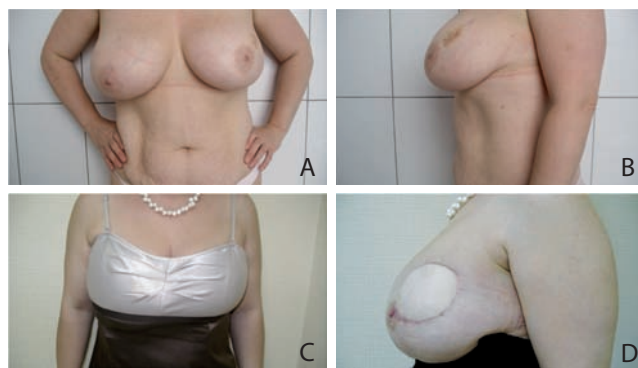


Рис. 5. Одномоментная кожесберегающая мастэктомия с TRAM-реконструкцией: А-В – до, С-Д – после операции.

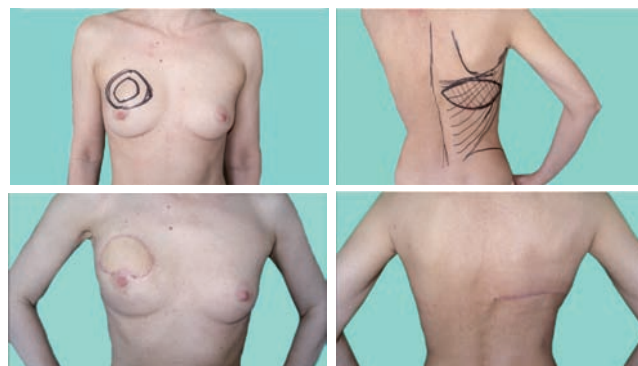


Рис. 6. Одномоментная кожесберегающая мастэктомия с ТДЛ-реконструкцией: А-В – до, С-Д – после операции.

пластики для укрытия нижнего полюса использовали деэпидермизированный кожно-жировой лоскут из зоны нижних квадрантов на нижней ножке. Для разграничения кармана лимфодиссекции и кармана импланта использовали малую грудную мышцу и выполняли изолированное дренирование двумя силиконовыми дренажами.

Осложнения составили 3,9%. У 2 пациенток было выполнено удаление имплантов. У одной из них в последующем было выполнено 4 процедуры липофиллинга с полным восполнением объема молочной железы собственным жиром. У 3 больных сформировались кожные свищи, которые были ликвидированы консервативно на фоне противовоспалительной терапии благодаря полному мышечному укрытию импланта. У одной пациентки возникшая капсулярная контрактура была ликвидирована инъекциями Дипроспана в стандартном разведении, еще у одной возник диастаз краев шва из-за пролежня при ношении компрессионного белья (ушит без удаления импланта с дренированием полости кармана до 10 сут.). При оценке эстетического результата 49 пациенток расценили его как «отличный», 11 – как «хороший», 5 – как «удовлетворительный».

Все пациентки отмечают положительный эффект от одномоментной реконструкции, быструю психоэмоциональную и социальную реабилитацию, отсутствие ожидаемого длительного восстановительного периода после операции.

ВЫВОД

Одномоментная реконструкция при раке молочной железы является приоритетным направлением в хирургическом лечении рака. Возраст не является противопоказанием. Показанием к полному или частичному сохранению кожи является отсутствие признаков инфильтрации кожи на момент операции. Оправданным является интраоперационный контроль краев резекции кожи для исключения нерадикальности операции. Данный вид операций при правильно выбранных показаниях не препятствует проведению комплексного лечения, не ухудшает безрецидивной и общей выживаемости, не увеличивает риск местного рецидива опухоли, обеспечивает условия для достижения оптимальных эстетических результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Васильев С.А.* Пластическая хирургия в онкологии. – Челябинск: ЧелГМА. 2002; 214-246.
2. *Белоусов А.Е.* Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия. СПб: Гиппократ. 1998.
3. *Bostwick J.* Plastic and reconstructive breast surgery. St. Louis. 2000; 2.
4. *Simmons R.M., Adamovich T.L.* Skin-sparing mastectomy. Surg. Clin. North. Am. 2003; 83: 885-899.
5. *Sotheran W.J., Rainsbury R.M.* Skin-sparing mastectomy in the UK – a review of current practice. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2004; 86: 82-86.
6. *Ho C.M., Mak C.K., Lau Y., Cheung W.Y., Chan M.C., Hung W.K.* Skin involvement in invasive breast carcinoma: safety of skin-sparing mastectomy. Ann. Surg. Oncol. 2003; 10: 102-107.
7. *Toth B.A., Forley B.G., Calabria R.* Retrospective study of the skin-sparing mastectomy in breast reconstruction. Plast. Reconstr. Surg. 1999; 104: 77-84.
8. *Carlson G.W., Styblo T.M., Lyles R.H., Jones G., Murray D.R., Staley C.A., Wood W.C.* The use of skin sparing mastectomy in the treatment of breast cancer: The Emory experience. Surg. Oncol. 2003; 12: 265-269.
9. *Medina-Franco H., Vasconez L.O., Fix R.J., Heslin M.J., Beenen S.W., Bland K.I., Urist M.M.* Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. Ann. Surg. 2002; 235: 814-819.
10. *Spiegel A.J., Butler C.E.* Recurrence following treatment of ductal carcinoma in situ with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. Plast. Reconstr. Surg. 2003; 111: 706-711.
11. *Newman L.A., Kuerer H.M., Hunt K.K., Kroll S.S., Ames F.C., Ross M.I., Feig B.W., Singletary S.E.* Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. Ann. Surg. Oncol. 1998; 5: 620-626.

ГИГАНТСКАЯ ЛИСТОВИДНАЯ ОПУХОЛЬ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Волченко А.А., Пак Д.Д., Усов Ф.Н.,
Фетисова Е.Ю., Ефанов В.В.

Московский научно-исследовательский онкологический
институт им. П.А. Герцена Минздрава России, Москва, Россия

Контакты: Усов Ф.Н. E-mail: fedus70@yandex.ru

В статье представлено клиническое наблюдение гигантской листовидной опухоли молочной железы.

Материалы и методы. Приводим наблюдение успешного хирургического лечения больной В. 49 лет с гигантской листовидной опухолью левой молочной железы, данные УЗИ, маммографии, морфологического исследования, литературный обзор.

Результаты. Листовидная (филлодная) опухоль – редко встречающийся вариант фиброэпителиальной опухоли, состоящий из эпителиальной и соединительнотканного компонентов с преобладающим развитием последнего. Это название происходит от греческого слова *phyllo* – лист, отсюда правильное название листовидная или филлодная, а не листообразная или филлоидная опухоль.

Этот тип новообразований встречается редко и составляет 2–3% от фиброэпителиальных опухолей молочной железы и 0,3–1% от всех опухолей молочной железы у женщин. Присутствие эпителиального компонента отличает листовидную опухоль от саркомы. Ведущим морфологическим признаком листовидных опухолей молочных желез является гиперцеллюлярность, богатство стромы веретенообразными клетками типа фибробластов. Отсутствие указанного признака исключает диагноз листовидной опухоли. Дифференциальными морфологическими признаками листовидной опухоли и фиброаденом являются преобладание соединительнотканного компонента над эпителиальным в сочетании с выраженной клеточностью соединительнотканного компонента.

Пик заболеваемости у женщин приходится на 45–49 лет, однако филлодная опухоль может развиваться от подросткового до пожилого возраста. Примерно от 15 до 30% листовидных опухолей являются злокачественными. Гистологический тип листовидной опухоли является важным прогностическим фактором: пятилетняя выживаемость при доброкачественных листовидных опухолях по данным Reinfuss et. al составляет 95,7%, пограничных – 73,7%, злокачественных – 66,1%. По данным Chaney et. al при доброкачественных и пограничных листовидных опухолях до 91%, злокачественных до 82%. Метастазы злокачественных листовидных опухолей наблюдаются в 25–30%, тогда как для всех листовидных опухолей не более чем в 4% случаев. Основным путем метастазирования – гематогенный, чаще всего метастазы обнаруживают в легких, плевре и костях. Менее 1% злокачественных листовидных опухолей метастазируют в подмышечные лимфоузлы. Лечение листовидных опухолей молочной железы хирургическое. Вероятность локальных рецидивов составляет около 20% при наличии клеток опухоли в краях резекции. Рутин-

GIANT PHYLLODES TUMOR OF BREAST

Volchenko A.A., Pak D.D., Usov F.N.,
Fetisova E.Ju., Efanov V.V.

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute
Moscow, Russia

Contact: Usov F.N. E-mail: fedus70@yandex.ru

A case of giant phyllodes tumor of breast is represented in the article.

Materials and methods. The case of successful surgical treatment in the patient V of 49 y.o. with giant phyllodes tumor of the left breast, data from ultrasound, mammography, morphological study, literature review are reported.

Results. A phyllodes tumor is a rare fibroepithelial tumor including epithelial and connective components with the predominance of the latter. The term arises from greek *phyllo* – leaf.

This is a rare tumor and this type is accounted for 2–3% of fibroepithelial breast tumors and 0.3–1% of all breast tumors in women. Phyllodes tumor differs from sarcoma in the presence of epithelial component. The main morphological hallmark of phyllodes tumor is hypercellularity, large number of fusiform cells of fibroblast type in stroma. The absence of this feature excludes the diagnosis of phyllodes tumor. The differential features of phyllodes tumors and fibroadenomas are the prevalence of connective tissue component over epithelial one in combination with prominent cellularity of connective tissue component.

The highest incidence occurs in women of 45–49 y.o., but phyllodes tumor may develop in patients from adolescent to elderly age. Approximately 15 to 30% of tumors are malignant. The histological type of tumor is the important prognostic factor: five-year survival rate for benign phyllodes tumors by Reinfuss et al. accounted for 95.7%, borderline – 73.7%, malignant – 66.1%. According to Chaney et al. for benign and borderline phyllodes tumor five-year survival rate is up to 91%, malignant – up to 82%. Metastases of malignant phyllodes tumors occur in 25–30% of cases, it is accounted for 4% of cases for all phylloid tumors. The main pattern of metastases is hematogenous, metastases are the most frequently observed in lungs, pleura and bones. Less than 1% of malignant phyllodes tumors has axillary lymph node metastases. The treatment for phyllodes tumors of a breast is surgical. The chance for local recurrences is approximately 20% for positive margins. Routine axillary lymph node dissection is not recommended. For malignant phyllodes tumors multimodality treatment is considered.

We describe a case of successful surgical treatment in patient with giant phyllodes tumor of the left breast.

The patient V. of 49 y.o. She detected the tumor by herself in 2006. The size of tumor did not exceed 2 cm. She referred to her doctor in 2011 when mentioned rapid growth of the tumor. Physical examination: the left breast was significantly enlarged due to the tumor. The surface of the breast is irregular, tuberous. The skin above the tumor was not changed with large tortuous vessels contouring under the surface. The tissues of the affected left breast were elastic and compact. The tumor was mobile against chest

ная подмышечная лимфодиссекция не рекомендована. При злокачественном варианте листовидной опухоли обсуждается применение комплексного лечения.

Приводим наблюдение успешного хирургического лечения больной с гигантской листовидной опухолью левой молочной железы

Больная В. 49 лет. Опухоль обнаружила самостоятельно в 2006 году. Диаметр образования не превышал 2 см. К врачу обратилась в 2011 году когда отметила бурный рост опухоли. При осмотре левая молочная железа значительно увеличена за счет опухолевого компонента. Поверхность молочной железы не ровная, бугристая. Кожа над опухолью не изменена, под ней контурируются крупные, извитые сосуды. Пальпаторно ткани измененной левой молочной железы плотноэластической консистенции. Опухоль подвижна относительно грудной стенки. В подмышечной области на стороне поражения определяются увеличенные до 2 см лимфатические узлы.

По данным УЗИ вся левая молочная железа замещена опухолевым образованием гипэхогенной многоузловой структуры. В подмышечной области – измененные, увеличенные лимфатические узлы. Проведена трепан-биопсия опухоли. По результатам гистологического исследования биопсийного материала картина более всего соответствует фибroadеноме. Злокачественного опухолевого роста не обнаружено. При маммографии – опухоль занимает весь объем левой молочной железы (то-тальное затемнение).

Гистология: молочная железа размерами 34X33X16 см. Сосок не изменен. Железа диффузно уплотнена, с крупнобугристой поверхностью. На разрезе в ткани железы определяется опухолевый узел размерами 28X17X20 см, занимающий практически всю толщу ткани железы (определяется по периферии узла). Узел четко ограничен, представлен плотной, волокнистой, розовато-белой, дольчатой тканью с крупными сероватыми участками отека, кистозными полостями с полиповидными образованиями, представленными аналогичного вида тканью, мелкоочаговыми кровоизлияниями. Из подмышечной клетчатки выделено 15 эластичных лимфоузлов диаметром 1–3 см. Микроскопическая картина. Листовидная опухоль молочной железы с крупными участками отека, гиалиноза стромы; разрозненными участками клеточного строения стромы с умеренно выраженным полиморфизмом клеток и единичными митозами в редких полях зрения. Сосок обычного строения; в окружающей ткани железы – картина мастопатии. В исследованных л/у без опухолевого роста. Заключение. Листовидная опухоль пограничного строения (9020/1).

Выводы. Данный случай демонстрирует редкое клиническое наблюдение, когда доброкачественное новообразование при несвоевременном обращении пациента к врачу привело к обширному хирургическому вмешательству и утрате органа.

Ключевые слова: листовидная опухоль молочной железы, гистологическая картина, хирургическое лечение.

Листовидная (филлодная) опухоль – редко встречающийся вариант фиброэпителиальной опухоли, состоящий из эпителиального и соединительнотканного компонентов с преобладанием последнего. Это название происходит от греческого

word. In the axillary area of affected side lymph nodes up to 2cm were determined.

According to ultrasound data tissue of the left breast was replaced by hypoechogenic multimodal tumor. There were changed enlarged axillary lymph nodes. Needle-core biopsy of the tumor was performed. According to histological study of biopsy samples the tumor corresponded with fibroadenoma. There were no malignant tumor growth. For mammography the tumor occupied the whole volume of the left breast (total shadow).

Histology: the breast 34X33X16 cm in size. The nipple did not affected. The gland was indurated diffusely with tuberos surface. In the breast tissue tumor of 28X17X20 cm occupied almost all width of gland tissue was detected. The node had distinct borders and was represented by compact, fibrous, pink and white lobular tissue with large grey areas of edema, cystic cavities with polypoid structures arose from analogous tissue with microfocal hemorrhage. Fifteen elastic lymph nodes 1-3 cm in diameter were defined from axillary fat. Microscopic view. Phyllodes tumor of breast with large areas of edema, hyalinosis of stroma, disconnected area of stroma with cellular structure and moderate cell polymorphism and single mitosis in rare field of vision. The nipple was normal, in the surrounding mammary tissue – mastopathy. The studied lymph nodes were intact. Conclusion. The borderline phyllodes breast tumor (9020/1).

Conclusion. This patient demonstrates a rare case when benign tumor resulted in extended surgery and organ loss for delayed visit to a doctor.

Key words: phyllodes tumor, breast, surgical treatment, histological view.

слова phyllon – лист, отсюда правильнее называть листовидная, или филлодная, а не листообразная, или филлоидная опухоль.

Впервые подробно листовидную опухоль описал J. Muller в 1838 г., дав ей название cystosarcoma phyllodes по двум её компонентам: кистозным полостям и фиброзной ткани, напоминающей такую при саркоме и имеющей вид листа капусты на разрезе макропрепарата [7]. Родоначальниками современного представления о листовидных опухолях являются американские патоморфологи N. Treves и D. Sunderland, которые впервые стали выделять критерии доброкачественных, пограничных и злокачественных листовидных опухолей [2]. Этот тип новообразований встречается редко и составляет 2–3% от фиброэпителиальных опухолей молочной железы и 0,3–1% от всех опухолей молочной железы у женщин [6, 8]. Присутствие эпителиального компонента отличает листовидную опухоль от саркомы [6]. Ведущим морфологическим признаком листовидных опухолей молочных желез является гиперцеллюлярность, богатство стромы веретенообразными клетками типа фибробластов. Отсутствие указанного признака исключает диагноз

листовидной опухоли [1]. Дифференциальными морфологическими признаками листовидной опухоли и фиброаденом являются преобладание соединительнотканного компонента над эпителиальным в сочетании с выраженной клеточностью первого.

Пик заболеваемости у женщин приходится на 45–49 лет [6], однако филоидная опухоль может развиваться от подросткового до пожилого возраста [11]. В литературе встречаются описания единичных наблюдений возникновения листовидной опухоли молочной железы у мужчин [5]. В настоящее время существует более 60 наименований данного новообразования, однако, по мнению ВОЗ, наиболее уместным является термин «листовидная опухоль» [9]. В иностранной литературе отдается предпочтение таким названиям, как гигантская фиброаденома и филоидная цистосаркома. Среди листовидных опухолей Liang M. и соавт. (2008) выделяют доброкачественные, пограничные и злокачественные [6]. Для определения злокачественности процесса используют гистологические критерии, предложенные J. Azzopardi [3]. От 15 до 30% листовидных опухолей являются злокачественными [6]. Гистологический тип листовидной опухоли является важным прогностическим фактором: пятилетняя выживаемость при доброкачественных листовидных опухолях, по данным Reinfuss M. и соавт. (1996), составляет 95,7%, пограничных – 73,7%, злокачественных – 66,1% [10], по данным Chaney A.W. и соавт. (2000), – при доброкачественных и пограничных листовидных опухолях – до 91%, при злокачественных – до 82% [4]. Метастазы злокачественных листовидных опухолей наблюдаются в 25–30%, тогда как для всех листовидных опухолей – не более чем в 4% наблюдений [6]. Основной путь метастазирования – гематогенный, чаще всего метастазы обнаруживают в легких, плевре и костях. Менее 1% злокачественных листовидных опухолей метастазируют в подмышечные лимфатические узлы [8].

Лечение листовидных опухолей молочной железы – хирургическое. В случае малых размеров опухоли – это широкое иссечение с чистыми краями резекции, при больших размерах образования – простая мастэктомия. Вероятность локальных рецидивов составляет около 20% при наличии клеток опухоли в краях резекции. Рутинная подмышечная лимфодиссекция не рекомендована. При злокачественном варианте листовидной опухоли обсуждается применение комплексного лечения [8].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Приводим наблюдение успешного хирургического лечения больной с гигантской листовидной опухолью левой молочной железы.

Б-ая В., 49 лет, поступила в отделение общей онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена с жалобами на наличие опухоли в левой молочной железе. Пациентка самостоятельно обнаружила узловое образование в

левой молочной железе в 2006 году. Диаметр образования не превышал 2 см. Больная обратилась к гинекологу по месту жительства, осмотрена, рекомендовано дообследование у онколога. По результатам обследования, со слов пациентки, предложено хирургическое лечение в объеме секторальной резекции, от которого она воздержалась. Самостоятельно лечилась нетрадиционными методами, узловое образование постепенно увеличивалось в размерах. В 2011 году больная отметила бурный рост опухоли, которая уже занимала всю молочную железу и продолжала увеличиваться в размерах. Осенью 2011 года больная обратилась для дообследования и лечения в МНИОИ им. П.А. Герцена.

При осмотре левая молочная железа значительно увеличена за счет опухолевого компонента. Поверхность молочной железы неровная, бугристая (Рис. 1). Кожа над опухолью не изменена, под ней контурируются крупные извитые сосуды. Пальпаторно ткани измененной левой молочной железы плотноэластической консистенции. Опухоль подвижна относительно грудной стенки. В подмышечной области на стороне поражения определяются увеличенные до 2 см лимфатические узлы.



Рис. 1. Больная В., 45 лет, внешний вид.

УЗИ: вся левая молочная железа замещена опухолевым образованием гипоехогенной многоузловой структуры. В подмышечной области определяются измененные, увеличенные лимфатические узлы. Проведена трепан-биопсия опухоли. По результатам гистологического исследования биопсийного материала картина более всего соответствует фиброаденоме. Злокачественного опухолевого роста не обнаружено. Маммография: опухоль занимает весь объем левой молочной железы (тотальное затемнение) (Рис. 2).

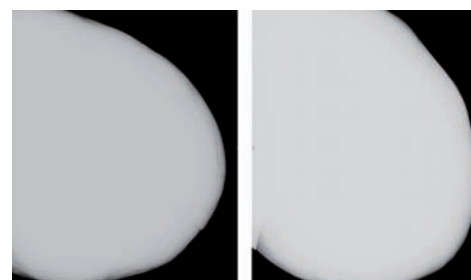


Рис. 2. Маммография больной В., 45 лет. Описание в тексте.

Принимая во внимание клиническую картину, данные обследования (УЗИ, маммография) и морфологическое исследование биоптата из опухоли пациентке выполнена мастэктомия слева.

Во время операции, при отсепаровке молочной железы, в подкожной клетчатке пересекали и лигировали множество патологически измененных сосудов крупного калибра, диаметром до 6 мм. По краю большой грудной мышцы определялись плотные фиброзные тяжи, в которых проходили кровеносные сосуды питающие опухоль, сопоставимые по диаметру с подмышечной артерией и веной. При ревизии подмышечной области пальпировались и визуально определялись множественные увеличенные до 2 см в диаметре лимфатические узлы эластической консистенции. Выполнена подмышечная лимфаденэктомия. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Лимфорея не отмечалась. На 2 сутки после операции удалён дренаж, на 5-е пациентка выписана из отделения для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

Плановое гистологическое исследование: удалённая молочная железа размерами 34X33X16 см. Сосок не изменен. Железа диффузно уплотнена, с крупнобугристой поверхностью. На разрезе в ткани железы определяется опухолевый узел размерами 28X17X20 см, занимающий практически всю толщю ткани железы (определяется по периферии узла). Узел чётко отграничен, представлен плотной, волокнистой, розовато-белой дольчатой тканью с крупными сероватыми участками отека, кистозными полостями с полиповидными образованиями, представленными аналогичного вида тканью, мелкоочаговыми кровоизлияниями (Рис. 3). Из подмышечной клетчатки выделено 15 эластичных лимфатических узлов диаметром 1-3 см. Микроскопическая картина (рис. 4, 5, 6): листовидная опухоль молочной железы с крупными участками отека, гиалиноза стромы, разрозненными участками клеточного строения стромы с умеренно выраженным полиморфизмом клеток и единичными митозами в редких полях зрения; сосок обычного строения, в окружающей ткани железы – картина мастопатии. В исследованных лимфатических узлах без опухолевого роста. Заключение: листовидная опухоль пограничного строения (9020/1).

Данная больная демонстрирует редкое клиническое наблюдение, когда доброкачественное новообразование привело к обширному оперативному вмешательству и утрате органа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кампова-Полева Е.Б., Чистяков С.С. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Мед. 2006; 144-182.
2. Кочергина Н.В., Корженкова Г.П., Ермилова В.Д., Воронников И.К., Курдюков Л.Н., Притула С.И., Зимина О.Г. Что такое листовидная опухоль молочных желез? Медицинская визуализация. 2000; 4: 54-59.

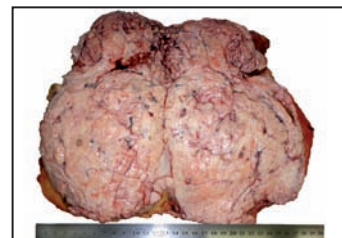


Рис. 3. Препарат удалённой опухоли.

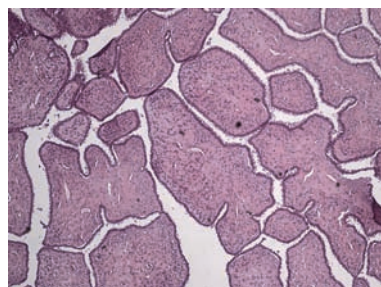


Рис. 4. Листовидная опухоль. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение 5X10.

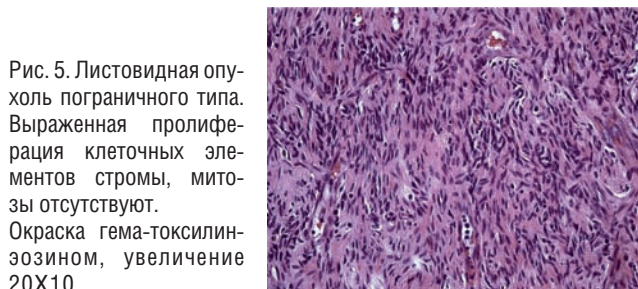


Рис. 5. Листовидная опухоль пограничного типа. Выраженная пролиферация клеточных элементов стромы, митозы отсутствуют. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 20X10.

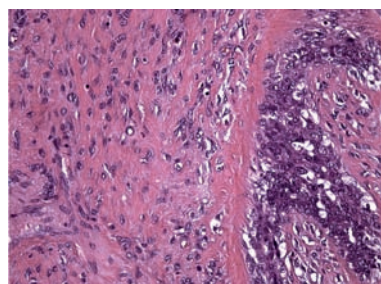


Рис. 6. Проллиферация эпителия и клеточных элементов стромы. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 20X10.

3. Azzopardi J.G. Proh'nis in Breast Patholonn. Philadelphia: WB Saunders. 1979; 346-365.
4. Chaney A.W., Pollack A., McNeese M.D., Zager G.K., Pisters P.W., Pollock R.E. et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. Cancer. 2000; 89: 1502-1511.
5. Kahan Z., Toszegi A.M., Szarvas F., et al. Recurrent phyllodes tumor in a man. Path. Res. Prac. 1997; 193(9): 653-658.
6. Liang M., Ramaswamy B., Patterson C., McKelvey M., Gordillo G., Nuovo G., Carson W. Giant breast tumors: Surgical management of phyllodes tumors, potential for reconstructive surgery and a review of literature. World. J. Surg. Oncol. 2008; 6: 117.
7. Muller J. Uber den feinern bau und die formen der krankhaften geschwulste. Vol. 1. – Berlin: Reimer. 1838; 54-60.
8. Muttarak M., Lerttumnongtum P., Somwangjaroen A., Chaiwun B. Phyllodes tumour of the breast. Biomed. Imaging. Interv. J. 2006; 2(2): 33.
9. Parker S.J., Harries S.A. Phyllodes tumours. Postgrad. Med. J. 2001; 77: 428-435.
10. Reinfuss M., Mitus J., Duda K., Stelmach A., Rys J., Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: An analysis of 170 cases. Cancer. 1996; 77: 910-916.
11. Stromberg B.V., Golladay E.S. Cystosarcoma phylloides in the adolescent female. J. Pediatr. Surg. 1978; 13: 423-425.

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ МЕТАХРОННЫЙ РАК ПИЩЕВОДА И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗС АНОМАЛЬНЫМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

Куликов Е.П.¹, Каминский Ю.Д.^{1,2}, Карпов Д.В.¹,
Рязанцев М.Е.², Виноградов И.Ю.², Григорьев М.С.¹

¹ ГОУ ВПО Рязанский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова

² ГУЗ Рязанский областной клинический онкологический
диспансер, Рязань, Россия

Контакты: Куликов Е.П. Тел.: (4912) 76-76-59

Представлено уникальное клиническое наблюдение сочетания первично-множественного рака с поражением обеих молочных желёз и пищевода с аномалией расположения аорты. Тройная локализация опухолей встречается в 5-8%. Пороки развития системы дуги аорты составляют 1-3% от всех пороков развития сердца и крупных сосудов. Наличие обеих патологий у одного больного является казуистикой.

Ключевые слова: рак пищевода, аномальное расположение дуги аорты, хирургическое лечение, рак молочной железы.

Рак пищевода (РП) в России составляет 1,5% всех злокачественных новообразований и занимает 12 место в структуре онкозаболеваемости.

В 2007 году абсолютное число заболевших РП в России составило 7 153 (в 2006 году – 7 057), из них 77,6% мужчин. Индекс агрессивности (отношение смертности к заболеваемости) РП в 2007 году составил 90,2% [3].

Первично-множественные опухоли (ПМО) относятся к одной из наименее изученных проблем в современной онкологии.

Под первичной множественностью опухолей в настоящее время понимают независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. При этом поражёнными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные (молочные железы, лёгкие и др.), а также мультицентрически один орган.

В структуре полинеоплазий преобладает сочетание двух опухолей. Случаи тройной локализации встречаются в 5-8% наблюдений [4]. В локализации возникновения второй и последующих опухолей существует определённая вероятность. Особенности роста и местного метастатического распространения злокачественных опухолей столь разнообразны и неожиданны, что отличить вторую первично-множественную опухоль от рецидива или

MULTIPLE PRIMARY METACHRONOUS ESOPHAGEAL AND BREAST CANCER WITH ABNORMALITY IN THORACIC AORTA

Kulikov E.P.¹, Kaminskii Ju.D.^{1,2}, Karpov D.V.¹,
Ryazancev M.E.², Vinogradov I.Ju.², Grigorieva M.S.¹

¹ Ryazan State Medical University named after Pavlov I.P.

² Ryazan regional clinical cancer dispenser,
Ryazan, Russia

Contact: Kulikov E.P. Tel.: (4912) 76-76-59.

The unique case-report of combination of primary multiple cancer in both breasts and esophagus with abnormal localization of aorta. Three localizations of tumors occurred in 5 – 8% of cases. Abnormalities of aorta diagnosed in 1 - 3% of all heart and great vessels abnormalities. Combination of both pathologies in one patient is occasional.

Conclusion. We found no reports devoted to multiple primary metachronous esophageal cancer and both breast with abnormality in thoracic aorta, thus our experience was unique.

Patients with primary multiple malignancies is worth noticing and requires particular examination, treatment and follow-up.

Key words: esophageal cancer, abnormal aortic arc, surgical treatment, breast cancer.

метастаза с абсолютной точностью в практической работе удастся далеко не всегда. Наличие у одного больного четырех, пяти, шести и более опухолей является редким и представляется казуистикой.

Аномалии расположения крупных сосудов являются крайне редкой патологией. В большинстве наблюдений подобные аномалии протекают без клинической симптоматики, поэтому трудно достоверно оценить их частоту.

По результатам патологоанатомических вскрытий пороки развития системы дуги аорты составляют 1-3% от всех пороков развития сердца и крупных сосудов [1].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Представляем клиническое наблюдение сочетания ПМО с аномалией расположения аорты.

Б-ая С., 1954 г.р. (55 лет), обратилась в поликлинику Рязанского областного клинического онкологического диспансера (РОКОД) 06.05.2009 с жалобами на боли в эпигастрии, затруднение прохождения твердой пищи, похудание.

ФЭГДС (6.05.2009): пищевод проходим, слизистая оболочка умеренно отёчна и гиперемирована. Начиная с 25 и до 32 см от передних резцов слизистая инфильтрирована, с дефектами. Биопсия. Кардия смыкается полностью. Желудок содержит уме-

ренное количество мутной жидкости, расправляется воздухом хорошо. Складки умеренно выражены, извиты. Перистальтика прослеживается. Слизистая оболочка отёчна, гиперемирована. Привратник проходим. Луковица ДПК не изменена. Слизистая постбульбарного отдела не изменена.

Гистологическое исследование биоптата №11978/81 – плоскоклеточный рак пищевода.

Рентгеноскопия пищевода и желудка: акт глотания не нарушен. Пищевод проходим для жидкого сульфата бария, в средней трети (уровень ThVI) просвет неравномерно сужен на протяжении 5,5 см, с подрытыми контурами. Складки на этом уровне утолщены, местами обрываются. Ниже просвет пищевода не изменён. Рельеф сохранён. В желудке при тугом заполнении перистальтика активная. Эвакуация своевременная.

УЗИ органов брюшной полости: признаков отдалённого метастазирования по брюшной полости не выявлено.

Госпитализирована в 1 онкологическое отделение РОКОД 26.05.2009 с диагнозом: рак среднегрудного отдела пищевода.

Из анамнеза известно, что больная находилась на диспансерном наблюдении по поводу первично-множественного метакронного рака обеих молочных желёз. Рак левой молочной железы T2N1M0, комплексное лечение в 1984-1986 гг. (предоперационная лучевая терапия + радикальная мастэктомия по Холстеду + ПХТ). Гистология № 4376-81: внутрипротоковый рак молочной железы с картиной лучевого патоморфоза, метастаз в 1 лимфатическом узле.

Рак правой молочной железы T2N0M0 в 2000 г. Хирургическое лечение (радикальная мастэктомия по Маддену). Гормонотерапия тамоксифеном в 2000-2004 гг. Гистология № 2447-60: рак молочной железы с нейроэндокринной дифференцировкой, гиперплазия лимфатических узлов.

Ближайшие родственники, со слов больной, онкологической патологией не страдали.

Компьютерная томография (10.06.2009): в лёгочной ткани с обеих сторон теней очагово-инфильтративного характера не выявлено. Ширина бронхов 1-3 порядка не изменена. Жидкости в плевральных полостях не выявлено. На уровне ThVIII определяется резкое сужение просвета пищевода с подрытыми контурами и утолщением стенок до 11 мм протяжённостью 58 мм. Данных за увеличение внутригрудных лимфатических узлов не получено.

Эхокардиография (16.06.2009): фракция выброса левого желудочка 67%. Признаки уплотнения восходящего отдела аорты, кальциноз трикуспидального и аортального клапанов. Недостаточность митрального и аортального клапанов II-III степени.

При дообследовании отдалённых метастазов не обнаружено.

После предоперационной подготовки 24.06.2009 выполнена лапаротомия, диафрагмотомия по Савиных. При ревизии органов брюшной полости и средостения отдалённых метастазов не выявлено, в средне-грудном отделе пищевода обнаружена опухоль в виде язвы по задней и правой боковой стенкам, протяжённостью около 6 см. Произведена мобилизация желудка и ДПК до пищевода с D2-лимфодиссекцией. Сформирован широкий желудочный стебель, перемещён в полость средостения. Контроль гемостаза. Брюшная полость дренирована в обоих подреберьях и послойно ушита. Торакотомия в IV межреберье справа. При ревизии выявлена анатомическая особенность: дуга аорты с плечеголовным стволом расположена в правой плевральной полости, перекрывая пищевод спереди на уровне границы верхней и средней трети грудного отдела. Под дугой аорты, выше уровня бифуркации трахеи, обнаружена язвенной формы опухоль по задней и правой боковой стенкам, протяжённостью около 6 см, прорастающая адвентицию (Рис. 1).

После правосторонней торакотомии в IV-V межреберьях оператор обычно выходит на среднегрудной отдел пищевода [2].

У данной больной в операционном поле находилась грудная аорта.

Пересечена непарная вена. Произведена мобилизация пищевода выше дуги аорты, включая трахеальный сегмент, с резекцией предпозвоночной фасции. Дуга аорты мобилизована с пересечением 2 межрёберных артерий. Пищевод пересечён в куполе правой плевральной полости, извлечён из-под дуги аорты и субтотально резецирован с резекцией левой медиастинальной плевры, грудного лимфатического протока и 2S-лимфодиссекцией. Желудочный трансплантат перемещён в заднее средостение, наложен эзофагогастроанастомоз в куполе правой

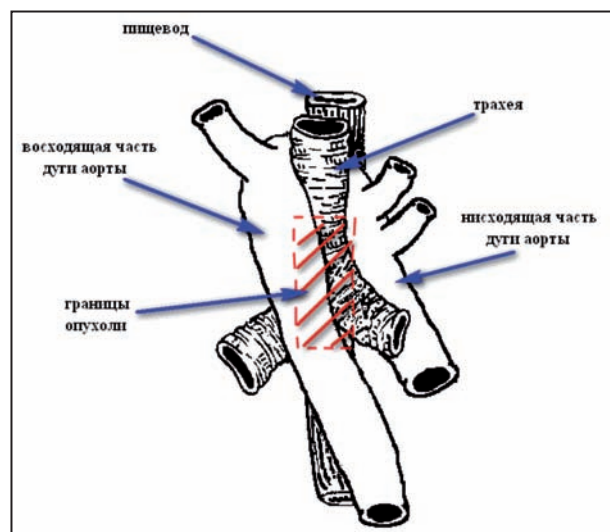


Рис. 1. Синтопия дуги аорты, трахеи и пищевода с опухолью у больной С.

Справка: При нормальной анатомии (рис. 2) дуга аорты, огибая левый главный бронх, находится слева от пищевода.

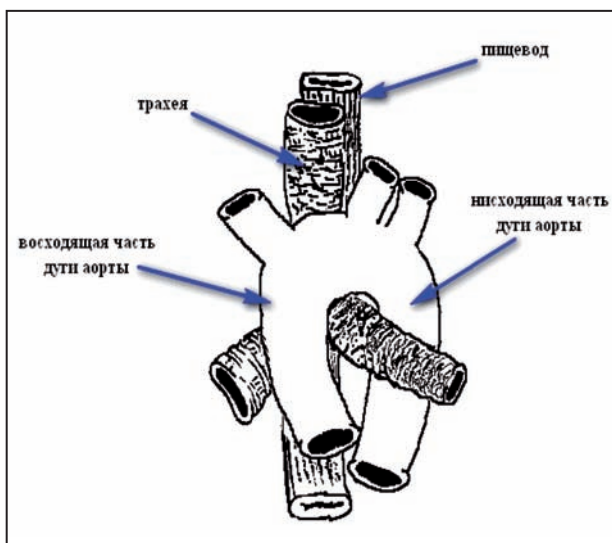


Рис. 2. Синтопия дуги аорты, трахеи и пищевода при нормальной анатомии.

плевральной полости. Дренажирование плевральных полостей. Гемостаз. Послойное ушивание торакотомной раны.

Гистологическое исследование (№ 15175-93): картина высокодифференцированного плоскоклеточного рака пищевода с инвазией до адвентиции, гиперплазия всех групп лимфатических узлов. По краю резекции опухолевого роста не выявлено.

Послеоперационный период осложнился развитием правосторонней крупозной пневмонии, впервые возникшей ишемической болезнью сердца. Проводили интенсивную инфузионную терапию, антибиотикотерапию, кардиотропную терапию, са-

национные бронхоскопии. Швы сняты на 12 сутки. Заживление первичным натяжением.

Больная выписана 9.07.2009 в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение и наблюдение у онколога по месту жительства. Диагноз: первично-множественный метакхронный рак – рак средне-грудного отдела пищевода, T3N0M0. Состояние после субтотальной резекции пищевода с внутриплевральной эзофагогастропластикой; рак левой молочной железы, T2N1M0, комплексное лечение в 1984-1986 гг.; рак правой молочной железы, T2N0M0, комбинированное лечение в 2000 г.; аномалия расположения грудного отдела аорты: праволёжащая дуга аорты.

Уникальность данного клинического наблюдения состоит в сочетании первично-множественного метакхронного рака пищевода и обеих молочных желёз с аномалией расположения грудного отдела аорты, что в литературе нам не встретилось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банкл Г. Врождённые пороки сердца и крупных сосудов. Пер. с англ. М.: Медицина. 1980; 311.
2. Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода. – М.: Практическая медицина. 2007; 392.
3. Чиссов В.И. и др. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2009; 244.
4. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. Первично-множественные злокачественные новообразования: Руководство для врачей. Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. М.: Медицина. 2000; 336.

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ
МЕТАХРОННОГО РАКА
МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ****Мусабаева Л.И., Тузиков С.А., Старцева Ж.А.,
Великая В.В., Дорошенко А.В.***Научно-исследовательский институт онкологии СО РАМН,
Томск, Россия*

Контакты: Мусабаева Л.И. E-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk

Представлено клиническое наблюдение с использованием новых способов лечения первичного и метастатического рака молочной железы, разработанных в НИИ онкологии.

Материалы и методы: Десять лет назад впервые в мировой практике больной раком левой молочной железы проведено комплексное лечение: предоперационная нейтронная терапия в суммарной дозе 38-40 изоГр и одномоментная пластика TRAM-лоскутом из гипогастриальной области на питающей ножке из прямой мышцы живота. Слежение за кровоснабжением TRAM-лоскута с целью предупреждения его отторжения или некроза осуществляли с помощью тепловидения. В настоящее время в связи с возникновением метастатического рака правой молочной железы выполнена секторальная резекция с интраоперационной лучевой терапией на ложе удаленной опухоли однократной дозой 10 Гр и дистанционной гамма-терапией до курсовой дозы 60 изоГр.

Результаты: Реконструктивная операция перемещенным TRAM-лоскутом после проведения нейтронной терапии не сопровождалась осложнениями и не служила препятствием для проведения дополнительного комплексного лечения. Состояние левой молочной железы не вызывает опасений. Отмечен десятилетний безрецидивный период. Лечение рака правой молочной железы больной также перенесла удовлетворительно, лучевых реакций не было.

Заключение: Таким образом, для лечения больной с успехом были использованы разработанные в НИИ онкологии новые способы лечения: предоперационная нейтронная терапия на область левой молочной железы с одномоментной пластикой TRAM-лоскутом, а через десять лет при возникновении метастатического рака в правой молочной железе – новая технология секторальной резекции опухоли с интраоперационной лучевой терапией и последующей гамма-терапией.

Ключевые слова: рак молочной железы, нейтронная терапия, реконструктивная пластика TRAM-лоскутом, интраоперационная лучевая терапия.

Десять лет тому назад впервые в мировой практике больной Б., 48 лет, с диагнозом: рак левой молочной железы, T2N1M0, II Б стадия (гистология: инфильтрирующий слизистый рак с метастазами в лимфатические узлы аксиллярной области) после проведения предоперационного курса нейтронной терапии на область левой молочной железы быстрыми нейтронами средней энергией 6 МэВ на

**COMBINED MODALITY
TREATMENT FOR METACHRONOUS
BREAST CANCER****Musabaeva L.I., Tuzikov S.A., Startseva G.A.,
Velikaya V.V., Doroshenko A.V.***Cancer Research Institute of Siberian Branch of RAMS,
Tomsk, Russia*

Contact: Musabaeva L.I. E-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk

The case of using novel treatment methods for primary and metachronous breast cancer developed in Cancer Research Institute is represented in the article.

Materials and methods: 10 years ago for the first time in the world practice patient with breast cancer underwent multimodality treatment included pre-operative neutron therapy with total dose of 38-40 isoGy and single-step breast reconstruction with pedicled TRAM flap from hypogastrium. The monitoring blood supply of TRAM flap for prevention of its rejection or necrosis was performed by thermography. Later for metachronous cancer in the right breast partial mastectomy with intraoperative radiotherapy on the tumor bed with single dose of 10 Gy and distant gamma therapy up to course dose of 60 isoGy.

Results: Reconstructive surgery with TRAM flap after neutron therapy was not associated with complications and did not interfere with additional multimodal treatment. The left breast status was not alarming. There was 10-year recurrence-free survival. The patient underwent treatment for right breast cancer satisfactory. There were no radiation-induced reactions.

Conclusion: Thus, for treatment of the patient we successfully used new methods developed in the Research Cancer Institute as following: preoperative neutron therapy on the left breast with single-step reconstruction with TRAM flap, and ten years later for metachronous cancer in the right breast new technique was used: partial mastectomy with intraoperative radiotherapy and following gamma-therapy.

Key words: breast cancer, neutron therapy, reconstruction with TRAM flap, intraoperative radiotherapy.

циклотроне U-120 Томского политехнического университета в суммарной дозе 7,2 Гр (38-40 Гр по изодозному эффекту) была выполнена операция радикальная мастэктомия, которая завершилась одномоментной пластикой молочной железы перемещенным TRAM-лоскутом из гипогастриальной области на питающей ножке из прямой мышцы живота [1]. Этот вид пластики позволяет избежать возможные нарушения

кровоснабжения трансплантата через внутреннюю грудную артерию при проведении лучевой терапии парастернальной области на стороне удаленной молочной железы. Больной проведена адъювантная химиотерапия и дистанционная гамма-терапия на зоны лимфооттока в послеоперационном периоде. По данным Пак Д.Д. с соавт. [2], общая частота осложнений (краевых некрозов лоскута, грыжи передней брюшной стенки, нагноений) после реконструкции молочных желез с использованием TRAM-лоскута составляет 28,1–35,7%. Одномоментных пластических операций после предоперационного курса нейтронной терапии рака молочной железы ранее не проводили. Сдерживающим фактором является быстрое наступление склероза сосудов подкожной клетчатки после воздействия плутонионизирующего излучения – быстрых нейтронов 6 МэВ, что могло повлиять на жизнеспособность трансплантата.

У больной Б., 48 лет, реконструктивная операция после проведения нейтронной терапии на область левой молочной железы не сопровождалась осложнениями и не служила препятствием для проведения дополнительного комплексного лечения.

С помощью тепловидения осуществляли слежение за кровоснабжением TRAM-лоскута с целью предупреждения отторжения лоскута или некроза его части [3]. При исследовании удалось проследить поэтапное восстановление кровоснабжения перемещенного TRAM-лоскута: в течение первых двух дней после операции степень кровоснабжения была примерно одинакова во всех отделах. Через трое суток уровень кровоснабжения в наружных отделах лоскута был выше, чем в других местах, что подтверждалось более низким $pt^{\circ}S$, причем с 4 по 13 сутки наблюдался максимальный подъем температуры в наружных отделах лоскута. По истечении 15 суток температура лоскута стабилизировалась. В заключение было отмечено, что проведенный курс нейтронной терапии в суммарной дозе 38–40 Гр по изозффекту не ухудшил васкуляризацию перемещенного лоскута после радикальной мастэктомии с одномоментной пластикой молочной железы.

Опыт применения в НИИ онкологии предоперационного курса нейтронной терапии у 100 больных местно-распространенными формами рака молочной железы показал, что риск возникновения местного рецидива в условиях применения плутонионизирующего излучения снижается до 2% в сравнении с пациентами, которым проводили предоперационные курсы гамма-терапии, в т. ч. крупными фракциями. Кроме того, восстановление молочной железы всегда благоприятно сказывается на физическом, психоэмоциональном и социальном состоянии пациенток.

Контрольное обследование нашей больной через 8 мес. после окончания комплексного лечения не выявило рецидива заболевания, некроза или отторжения лоскута. Больная работала, вела активный

образ жизни, жалоб не предъявляла. В апреле 2011 года она обнаружила уплотнение в верхне/наружном квадранте правой молочной железы и обратилась в НИИ онкологии. При обследовании в правой молочной железе определялся симптом «площадки» и имелось уплотнение ткани размерами 1,5 x 1,5 см. В аксиллярной области пальпировался эластичной консистенции лимфатический узел. От предложенной радикальной мастэктомии правой молочной железы больная категорически отказалась. Состояние левой молочной железы, созданной 10 лет тому назад в результате реконструктивной операции перемещенным TRAM-лоскутом, было хорошим и не вызывало никаких опасений. 07.06.2011 была выполнена секторальная резекция правой молочной железы с аксиллярной диссекцией лимфатических узлов. Мазки-отпечатки с краев раны подтвердили отсутствие опухолевых клеток. Во время операции на ложе удаленной опухоли провели интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ) быстрыми электронами средней энергией 6 МэВ в однократной дозе 10 Гр, что соответствует 24,8 Гр стандартного курса фотонной терапии. Макропрепарат представлял два рядом расположенных опухолевых узла: 1,0 и 0,5 см с инфильтрацией подлежащих тканей, в клетчатке плотные лимфатические узлы. Иммуногистохимическое исследование №11581/11: ER-реакция (+): 3 – 27,19%, 2 – 21,92%, 3 – 25,43%; PR-реакция (+): 3 – 14,85%, 2 – 18,81%, 1 – 33,66%; C-erbB-2-реакция положительная (2+); Ki-67 – 64%. Заключение: мультицентрический (Г) инвазивный протоковый рак молочной железы 2 степени злокачественности (размерами 1,5 см) с преобладанием инвазивного компонента, наличие 17 лимфатических узлов без метастатического поражения, гистиоцитоз синусов, очаговый липоматоз стромы, края резекции без опухоли, $pt2$ (m)N0Mx. Рецепторный статус: позитивный РЭ – 74,54% (показатель экспрессии 151), РП – 67,32% (показатель экспрессии 116), экспрессия Her2Neu – положительная (2+) на цитоплазматических мембранах опухолевых клеток.

Остеосцинтиграфия: достоверных признаков метастатического поражения скелета нет. ЭКГ – ритм синусовый, правильный, ЧСС – 63 в мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца, нельзя исключить гипертрофию левого желудочка.

Ввиду того, что метастазы в лимфатических узлах аксиллярной области не были обнаружены, больной проводили дистанционную гамма-терапию только на область оставшейся после ОО молочной железы, выполнив разметку по КТ и дозиметрическое планирование по системе ХЮ. Число сеансов и суммарная доза ДГТ 44 Гр были рассчитаны по формуле медицинским физиком. Однократная доза ИОЛТ – 10 Гр в области ложа удаленной опухоли, с учетом перерыва в послеоперационный период, вместе с суммарной дозой ДГТ составляли курсовую дозу в мишени 60 изогр.



Рис. 1. Внешний вид больной Б. после предоперационной нейтронной терапии и реконструктивной пластики левой молочной железы TRAM-лоскутом (10-летний безрецидивный срок наблюдения) и секторальной резекции с ИОЛТ правой молочной железы, проведенной в 2011 г.

Таким образом, история болезни больной Б., 59 лет, которая наблюдается в течение 10 лет после проведенного лечения рака левой молочной железы, с последующим возникновением опухоли в правой молочной железе, на наш взгляд, представляет интерес тем, что для ее лечения с успехом применяли разработанные в НИИ онкологии новые способы лечения: предоперационную нейтронную терапию [4] с одномоментной пластикой TRAM-лоскутом из гипогастральной области на питающей ножке из прямой мышцы живота. Через десять лет при возникновении метакронного рака в правой молочной железе использовали новую технологию [5]: секторальную резекцию опухоли и интраоперационную лучевую терапию на ложе удаленной опухоли однократной дозой 10 Гр быстрыми электро-

нами 6 МэВ малогабаритного бетатрона МИБ 6Э в условиях операционного блока. На оставшуюся молочную железу была проведена дистанционная гамма-терапия в стандартном режиме суммарной дозой 44 Гр. При этом величина курсовой дозы смешанного облучения (ИОЛТ и ДГТ) в мишени с учетом перерыва в лечении составляла 60 Гр (в пределах толерантности для нормальных тканей).

ЛИТЕРАТУРА

1. Тузиков С.А., Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А. Случай одномоментной пластики молочной железы после предоперационного курса нейтронной терапии у больной раком молочной железы. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2002; 3: 45–47.
2. Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Трошенков Е.А. Использование TRAM-лоскута в реконструктивных операциях у больных раком молочной железы. Рос.онкол. журнал 2011; 3: 28–31.
3. Тузиков С.А., Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А. и др. Тепло-видение как метод контроля за TRAM-лоскутом после предоперационного курса нейтронной терапии рака молочной железы. Проблемы патологии сосудов у онкологических больных. Под ред. А.А. Фокина, А.В. Важенникова. – Челябинск 2002; 99.
4. Патент РФ на изобретение № 2186591 от 10 августа 2002 г. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Слонимская Е.М.
5. Комплексное лечение больных РМЖ с применением интраоперационной и дистанционной гамма-терапии при органосохраняющих операциях. Разрешение на применении новой медицинской технологии: ФС№2010/386 от 26 октября 2010 г.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИЛИКОНОВЫХ ПРОТЕЗОВ В РЕКОНСТРУКТИВНО- ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Трошенков Е.А.

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава России, Москва, Россия

Контакты: Рассказова Е.А. E-mail: rasskaz2@yandex.ru

Проанализированы возможности применения силиконовых протезов в реконструктивных операциях на молочной железе при раке.

Материалы и методы: в отделении общей онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена с 1998 по 2010 г у 592 больных раком молочной железы для реконструкции молочной железы был использован силиконовый эндопротез.

После подкожной мастэктомии в 495 случаях осуществлена реконструкция железы с применением силиконового эндопротеза, после субтотальной радикальной резекции – в 89, после радикальной резекции – в 8 случаях.

Результаты: наиболее часто с целью формирования кармана для силиконового эндопротеза мы использовали фрагмент широчайшей мышцы спины в 90,2%.

Второе место занимает сетчатый имплантат в сочетании с субпекторальным расположением протеза, по данной методике прооперировано 28 (4,7%) больных.

В 8 случаях в качестве мышечного кармана была использована только большая грудная мышца. Размер молочной железы соответствовал № 1 по бюстгалтеру и полученный косметический эффект – хороший.

Эндопротез подбирают индивидуально с учетом анатомических особенностей и объема молочной железы больной.

Из осложнений в нашем исследовании фиброзная контрактура I степени выявлена у 552 (93,2%), II степень у 40 (6,8%) больных.

Из общего числа больных с комбинированной пластикой, у 18 (3,0%) пациенток наблюдали воспалительные изменения зоны ложа эндопротеза, что явилось причиной их удаления. Время удаления протезов составило от 1 до 12 месяцев.

Эстетические результаты оценены через 1 год после оперативного вмешательства с учетом мнения хирургов и пациенток.

Отличные косметические результаты выявлены у 500 (84,5%), хорошие у 80 (13,5%), удовлетворительные у 12 (2%) пациенток.

Выводы:

1. С 1998 по 2010 г в отделение общей онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена выполнено 592 первичных реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы с применением комбинированной пластики (аутооткани+эндопротез).

2. Наиболее часто для формирования мышечного «кармана» для эндопротеза использовали фрагмент широчайшей мышцы спины в 90,2%.

SILICON PROSTHESES FOR RECONSTRUCTIVE SURGERY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Pak D.D., Rasskazova E.A., Troshenkov E.A.

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Moscow, Russia

Contact: Rasskazova E.A. E-mail: rasskaz2@yandex.ru

The use of silicon prostheses for reconstructive surgery in patients with breast cancer was analyzed.

Materials and methods: in the department of general oncology in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute from 1998 to 2010 592 patients with breast cancer underwent breast reconstruction with silicon prosthesis.

After subcutaneous mastectomy in 495 of cases reconstruction with silicon endoprosthesis was performed, after subtotal radical resection – in 89, after radical resection – in 8 cases.

Results: We used most commonly latissimus dorsi flap to create a pocket for silicon endoprosthesis (90.2%).

The second was the combination of mesh and subpectoral localization of prosthesis, this method was used in 28 (4.7%) patients.

In 8 cases only pectoralis major was used as muscular pocket. The breast size corresponded to cup 1 with good cosmetic results.

Endoprosthesis was selected individually taking into account anatomical specifics and breast volume of the patient.

Complications included capsular contracture grade I in 552 (93.2%) patients, grade II in 40 (6.8%) patients.

For combined plasty 18 (3.0%) patients had inflammatory changes of endoprosthesis bed, the latter was the reason for removal of implants. The time of implant removal accounted for 1 to 12 months.

1-year aesthetic results were assessed taking into account opinions of surgeons and patients.

The excellent cosmetic results were in 500 (84.5%) patients, good – in 80 (13.5%), satisfactory – in 12 (2%).

Conclusion:

1. From 1998 to 2010 in the department of general oncology in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute 592 patients with breast cancer underwent breast reconstruction with combined plasty (autotissue+endoprosthesis).

2. The latissimus dorsi flap was used most commonly to create a muscular pocket for endoprosthesis (90.2%).

3. In 4.7% of cases mesh with pectoralis major were used to create endoprosthetic bed. Due to low number of patients (n=28) follow-up is continued to assess possible long-term postoperative complications.

Key words: breast cancer, reconstructive and plastic surgery, silicon endoprosthesis.

3. В 4,7% для формирования «ложа эндопротеза» использовали сетчатый имплантат в комбинации с большой грудной мышцей. Из-за небольшого числа наблюдений ($n=28$) продолжается контроль за данной группой пациенток, чтобы оценить возможные осложнения в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструктивно-пластические операции, силиконовый эндопротез.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1 место среди всех злокачественных новообразований у женщин, при этом рост данной патологии отмечен во всем мире, не исключая РФ.

В 2008 г. в РФ зарегистрированы 50 418 больных РМЖ с впервые в жизни установленным диагнозом (I-II стадии – 62,7%, III – 26,2%, IV – 10,3%), смертность на первом году с момента установления диагноза составила 9,7%. В структуре злокачественных новообразований в 2009 г. РМЖ занял 20,1%.

Значение сохранения молочной железы для женщины трудно переоценить. В настоящее время реконструктивно-пластические операции при РМЖ не вызывают сомнений в онкологическом плане и являются методом реабилитации пациенток.

В 1964 г. T.D. Cronin, F.J. Gerow совместно с фирмой «Dow Corning» разработали протезы молочных желез из силикона. Протез представляет бесшовную капсулу из силиконовой резины, наполненную гелем из диметилполисилоксана [1, 12-4].

Кожные разрезы при установке силиконового эндопротеза для аугментационной пластики представлены на рисунке 1, 2. Для установки силиконового эндопротеза ретромаммарно или между грудными мышцами применяют различные разрезы кожи – параареолярный, субмаммарный, подмышечный, параумбиликальный.



Рис. 1. Кожные разрезы для установки силиконового протеза.

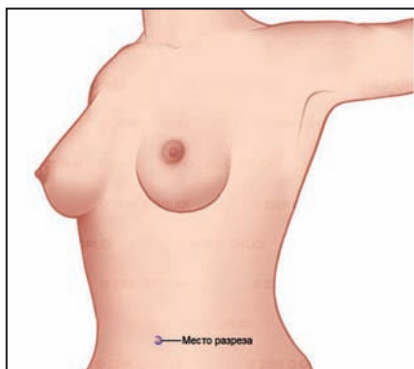


Рис. 2. Параумбиликальный доступ для установки силиконового эндопротеза.

С целью аугментационной пластики молочных желез вначале выполняли кожный разрез в области пупка (параумбиликальный). Он позволяет устанавливать имплантат как полностью, так и частично под мышцей. Впервые он был применен в 1991 г. в Хьюстоне В. Джеральдом. В настоящее время хирурги редко используют его в своей практике.

Ретропекторальное протезирование молочной железы считают оптимальной методикой только при молочной железе маленьких размеров. Подкожное протезирование нецелесообразно из-за высокого процента осложнений (свищи, фиброзные контрактуры), при коррекции которых необходимо удалять эндопротезы [2, 4-6].

В отделении общей онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена для реконструкции молочной железы после органосохраняющих (радикальной или субтотальной радикальной резекции) и подкожных мастэктомий мы использовали фрагмент широчайшей мышцы спины (ШМС) для создания мышечного кармана для силиконового эндопротеза.

Применение силиконовых эндопротезов необходимо, учитывая большой объем удаляемых тканей железы и невозможность его восстановления только мышечными аутоотрансплантатами. В связи с тем, что при выполнении вышеуказанных операций сохраняют кожу молочной железы, часто оставляют сосково-ареолярный комплекс и субмаммарную складку, в качестве аутоотрансплантата мы использовали фрагмент ШМС, а не кожно-мышечный лоскут, рекомендуемый многими авторами [7-9].

Данная операция исключает образование как вертикального, так и горизонтального послеоперационного грубого рубца на спине. Предложенная нами первичная реконструкция совмещена с операцией удаления части или полностью ткани молочной железы, т. е. онкологический и восстановительный этапы объединены в одну операцию. Мы не используем силиконовый экспандер в связи с сохранением кожного покрова молочной железы.

Косметический эффект после данных операций лучше, чем при выполнении пластики с помощью мышечного и кожно-мышечного лоскута широчайшей мышцы спины [10, 11].

Средний объем имплантата при использовании силиконовых протезов составил 175,0 см³.

В отделении общей онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена с 1998 по 2010 г. у 592 больных РМЖ для реконструкции молочной железы был использован силиконовый эндопротез. Реконструкция железы с применением силиконового эндопротеза после подкожной мастэктомии осуществлена у 495 пациенток, после субтотальной радикальной резекции – у 89, после радикальной резекции – у 8 (Табл. 1).

Наиболее часто с целью формирования кармана для силиконового эндопротеза мы использовали фрагмент ШМС (90,2%). Второе место занимает

Реконструкция молочной железы с использованием силиконового эндопротеза			Таблица 1
Мышечное ложе эндопротеза	Число больных абс.	Число больных %	
Большая грудная мышца	8	1,4	
Широчайшая мышца спины	534	90,2	
Сетчатый имплантат	28	4,7	
Большая грудная мышца+широчайшая мышца спины	16	2,7	
Большая грудная мышца+широчайшая мышца спины+часть прямой мышцы живота	4	0,7	
Широчайшая мышца спины+часть прямой мышцы живота	2	0,3	
Всего:	592	100,0	

сетчатый имплантат в сочетании с субпекторальным расположением протеза (4,7%) больных.

У 8 больных в качестве мышечного кармана была использована только большая грудная мышца. Размер молочной железы у них соответствовал № 1 по бюстгальтеру, полученный косметический эффект – хороший.

Для формирования кармана мы используем большую грудную мышцу. К преимуществам ее использования относятся: сокращение времени операции по сравнению с формированием фрагмента из ШМС, физиологическое расположение протеза в мышечном кармане, небольшой процент осложнений, отсутствие риска развития некроза аутоотрансплантата.

Однако размещение эндопротеза между грудными мышцами имеет определенные недостатки: высокое расположение протеза, иногда необходимость операции на второй молочной железе для достижения симметрии, особенно у пациенток с изначальным птозом молочной железы, применение эндопротезов небольших объемов (до 180 см³), т. к. протез большего объема не может быть установлен из-за малого пространства мышечного кармана.

Для устранения указанных недостатков мы предлагаем использовать большую грудную мышцу и сетчатый имплантат с целью увеличения межмышечного пространства.

После проведения подкожной мастэктомии (сохраняют кожу молочной железы, сосково-ареолярный комплекс, субмаммарную складку) выделяют большую грудную мышцу. Далее отсекают нижний край большой грудной мышцы у мест прикрепления к ребрам (Рис. 3) и к отсеченному

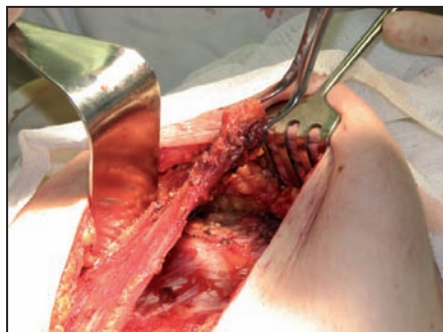


Рис. 3. Выделение края большой грудной мышцы.

краю фиксируют сетчатый имплантат отдельными узловыми швами (Рис. 4). Вторую часть сетчатого имплантата с учетом птоза железы подшивают к верхней части прямой мышцы живота.

Сетка состоит из равных частей мононити, изготовленной из рассасывающегося полиглекапрона-25 и мононити, изготовленной из нерассасывающегося полипропилена (Рис. 5).



Рис. 4. Фиксация сетчатого имплантата к нижнему краю большой грудной мышцы.

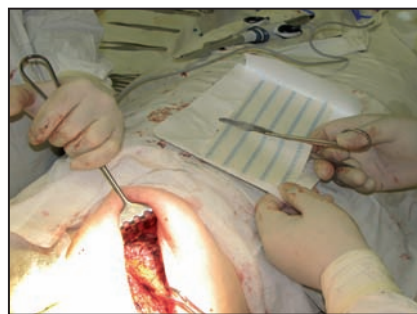


Рис. 5. Сетчатый имплантат PROCED.

Преимущество в использовании частично рассасывающегося сетчатого имплантата состоит в снижении риска развития ранних и поздних послеоперационных осложнений. Данный тип имплантата устойчив к инфицированию. Частичное рассасывание путем ферментативного гидролиза в тканях происходит через 84 дня после установки. Благодаря крупноячеистой структуре сетки образуется прочная трехмерная сеть коллагеновых волокон. Остаточная полипропиленовая сетка не препятствует этому процессу, предотвращая тем самым отложение избыточной соединительной ткани и образование рубцовой ткани.

На втором этапе реконструкции производят установку силиконового эндопротеза в пространство, образованное большой и малой грудной мышцами (Рис. 6).

На третьем этапе фиксируют нижний край сетчатого имплантата и мышц передней грудной стенке отдельными узловыми швами (Рис. 7).

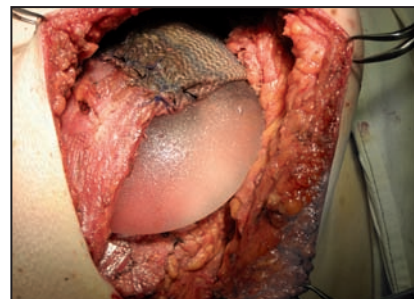


Рис. 6. Установка силиконового протеза.

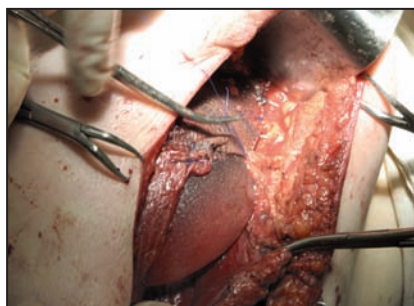


Рис. 7. Фиксация нижнего края сетчатого имплантата к фасции мышц и передней грудной стенке отдельными узловыми швами.

В случае использования эндопротеза $>180 \text{ см}^3$ сетчатый имплантат фиксируют дополнительно к латеральному краю большой грудной мышцы и зубчатой мышце для увеличения пространства для эндопротеза. Если протез $<180 \text{ см}^3$, то дополнительно сетчатый имплантат в латеральном крае большой грудной мышцы не используют, а только фиксируют отдельными узловыми швами большую грудную мышцу с малой грудной в латеральном отделе «кармана» для эндопротеза.

Рану дренируют одним трубчатым дренажем, установленным в подмышечной области, второй дренаж устанавливают в ложе силиконового эндопротеза (Рис. 8). Последним этапом сшивают подкожную клетчатку, на кожу накладывают внутрикожный непрерывный шов. Кожные швы снимают на 14-16 сутки после операции.



Рис. 8. Дренажи, кожный шов.

По данной методике достигают симметрии молочных желез и сосково-ареоларных комплексов, субмаммарная складка справа и слева находятся на одном расстоянии от ключиц. Формы молочных желез одинаковы.

Всего по данному способу было выполнено 28 операций с хорошим и отличным косметическим эффектом.

Эндопротез подбирают индивидуально с учетом анатомических особенностей и объема молочной железы больной. Для выбора объема протеза необходим расчет удаленной ткани молочной железы и объем используемой мышцы.

Для определения усредненного объема большой грудной мышцы и ШМС были проанализированы их средние размеры у 50 больных. Измерения выполняют интраоперационно линейкой или с помощью УЗИ перед операцией. Эти исследования необходимы для планирования мышечного лоскута в зависимости от объема удаленной ткани железы. Для достижения хорошего косметического результата объем удаленной ткани железы не должен быть больше объема донорской ткани. В

противном случае возможна асимметрия или деформация реконструированной молочной железы. Для расчета удаленного объема молочной железы можно использовать 3D-томографию.

Наличие эндопротезов различных объемов и форм позволяет выполнить первичную пластику дефекта с хорошим косметическим результатом даже при больших размерах молочной железы. Эндопротезы не подвержены атрофии, однако при выборе требуемого размера необходимо учитывать возможность частичной атрофии со временем ШМС. Если объем протеза будет недостаточным, т. е. оперированная молочная железа окажется меньше здоровой, возникает необходимость коррекции здоровой железы, что увеличивает объем и время оперативных пособий, а также риск осложнений. Напротив, при излишне большом размере силиконового протеза оперированная молочная железа окажется по размеру больше здоровой. Указанные недостатки устраняются путем интраоперационного расчета объема эндопротеза, а при необходимости использования больших эндопротезов ($>200 \text{ см}^3$) – дополнительным удлинением сосудистой ножки ШМС, что позволяет увеличить мобильность лоскута, особенно в случае внутренней локализации опухоли, когда необходимо воссоздать внутренние квадранты путем перемещения ШМС в данную область. Формирование молочной железы осуществляют путем выкраивания аутоотрансплантата в виде ШМС или ее фрагмента на удлинённой сосудисто-нервной ножке в сочетании с эндопротезом. После мобилизации всей мышцы она связана с окружающими тканями только нейроваскулярной питающей ножкой (а., в., п. thoracodorsalis). Продолжают мобилизацию подлопаточной артерии до подмышечной артерии и вены. Для расчета необходимого объема эндопротеза интраоперационно рассчитывают объем удаляемых тканей молочной железы и объем фрагмента ШМС.

Объем удаляемых тканей молочной железы рассчитывают с учетом шаровидной формы – $V1 = \pi/2(a^3 + 3ab^2)$

(а – высота молочной железы, b – диаметр молочной железы).

Объем ШМС – $V2 = A \times B \times C$

(А – высота ШМС, $B_{cp} = (B1 + B2)/2$ – средняя толщина, B1 – толщина в верхней половине широкой мышцы, B2 – толщина в нижней половине ШМС, C – ширина).

Объем протеза для реконструкции – $V_{пр} = V1 - V2$.

С учетом выполненных расчетов силиконовый эндопротез необходимого объема и формы помещают в сформированный мышечный «карман». Для расчета объема протеза получен патент (Способ первичной пластики дефекта молочной железы. Патент № 2392879 от 27.06.2010).

Эстетические результаты подкожной мастэктомии с комбинированной пластикой представлены на рисунке 9.



Рис. 9. Внешний вид больной через 2 года после подкожной мастэктомии справа с пластикой фрагментом широчайшей мышцы спины и силиконовым эндопротезом.

Наличие эндопротеза не препятствует выявлению рецидива РМЖ после реконструктивных операций. Пациенткам рекомендуют проведение ультразвукового исследования и маммографии в зависимости от возраста и плотности молочной железы. Ниже представлено наблюдение обнаружения рецидива РМЖ на фоне эндопротезирования (Рис. 10).

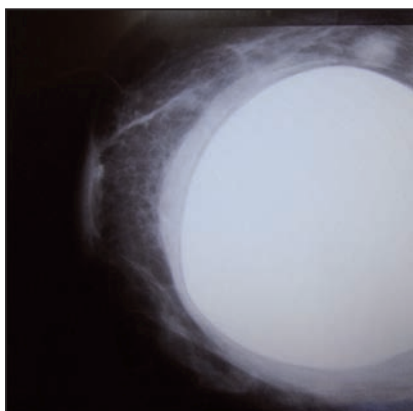


Рис. 10. Рецидив на границе верхних квадрантов молочной железы (маммография).

Осложнения при протезировании молочной железы не отличаются по частоте от реконструкции без эндопротеза.

А.В. Братик (1997) систематизировал осложнения после реконструктивно-пластических операций на молочной железе с использованием отечественных и импортных силиконовых эндопротезов у 191 онкологической больной (190 больных после радикальной мастэктомии и одна после радикальной резекции). У 86 пациенток использована комбинированная пластика кожно-мышечным лоскутом из ШМС, у 33 – пекторальный «карман», у 27 – пекторальный «ремень», у 23 – экспандер, у 22 – подкожное протезирование. В непосредственном послеоперационном периоде осложнения, в основном инфекционного характера, наступили в 12,6%, в отдаленном периоде (>3 месяцев) – в 10,5%, в т. ч. капсулярный фиброз III-IV степени по классификации Baker (4,8%) и одно (0,5%) повреждение протеза самой больной, которая на фоне депрессии проткнула кожу и протез простой иглой.

Капсулярная контрактура II-IV степени после лучевой терапии обнаружена в 18,7%, без лучевой

терапии – в 12,5%. При подкожном протезировании капсулярная контрактура II-IV степени выявлена в 13,5%, при мышечном прикрытии протеза с помощью ШМС – в 3,7%, при пекторальном кармане – 6,7%. Таким образом, капсулярный фиброз в 3-4 раза чаще встречался при подкожном протезировании. Целенаправленный поиск сопутствующих заболеваний соединительной ткани (коллагенозов) на послеоперационном этапе выявил 1 женщину с артритом, которым она страдала и до операции с эндопротезированием [3, 4].

Показания к реконструкции с использованием силиконового эндопротеза:

- комбинированная пластика (ШМС и силиконовый эндопротез) при выполнении подкожной мастэктомии или субтотальной радикальной резекции молочной железы в связи с большим объемом удаляемых тканей при размере молочной железы 3-4 по бюстгальтеру;
- недостаточный объем ШМС;
- отказ пациентки от реконструкции горизонтальным нижнеабдоминальным кожно-мышечным лоскутом на прямой мышце живота;
- размещение эндопротеза под большую грудную мышцу при размере молочной железы 0-1 по бюстгальтеру.

Анализ возникновения фиброзных контрактур у 592 пациенток, оперированных в МНИОИ им. П.А. Герцена, после комбинированной пластики показал, что развитие фиброза вокруг протеза зависит от следующих причин:

- строение поверхностной мембраны протеза;
- пассивное послеоперационное ведение больной без массажа протезированной железы и гимнастических упражнений;
- наличие в непосредственном или отдаленном послеоперационном периоде инфекционных осложнений;
- возникновение микротрещин внутренней поверхности капсулы под действием микроушибов;
- отсутствие мышечного покрытия протеза, т.е. подкожная имплантация протеза.

Для оценки фиброзных контрактур используют классификацию Baker:

I степень – оперированная молочная железа не отличается от здоровой;

II степень – плотнее здоровой, пальпируется край протеза;

III степень – прощупывают край протеза, определяют его контур или деформацию железы, вызванную протезом;

IV степень – железа с выраженной плотностью, ригидна, неэластична, болезненна и холодная на ощупь, протез вызывает выраженную деформацию.

Так как I степень выявляют у большинства пациенток уже в ближайшее время после операции, оценивают только II, III и IV степени.

Профилактикой развития фиброзных капсулярных контрактур после маммопластики с применением силиконовых эндопротезов является использование современных протезов с текстурированной поверхностью, заполненных высококогезивным гелем или с полиуретановым покрытием. Подобные эндопротезы, по данным разных авторов, снижают частоту фиброзного сжатия капсулы имплантатов с 30 до 2%.

В нашем исследовании I степень выявлена у 552 (93,2%), II степень – у 40 (6,8%) больных. III и IV степень не выявлены.

Из общего числа больных с комбинированной пластикой у 18 (3,0%) пациенток наблюдали воспалительные изменения зоны ложа эндопротеза, что явилось причиной их удаления. Время удаления протезов составило от 1 до 12 мес.

Эстетические результаты оценены через 1 год после оперативного вмешательства с учетом мнения хирургов и пациенток. Отличные косметические результаты получены у 500 (84,5%), хорошие – у 80 (13,5%), удовлетворительные – у 12 (2%) больных.

Таким образом, за 12 лет в отделении общей онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена выполнено 592 первичных реконструктивно-пластических операций у больных РМЖ с применением комбинированной пластики (аутооткани+эндопротез).

Наиболее часто для формирования мышечно-го «кармана» для эндопротеза использовали фрагмент ПИМС (90,2%).

В 4,7% для формирования «ложа» эндопротеза использовали сетчатый имплантат в комбинации с большой грудной мышцей. Из-за небольшого числа наблюдений (n=28) продолжается контроль за данной группой пациенток, чтобы оценить возможные осложнения в отдаленном послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Адамян А.А.** Атлас пластических операций на грудной стенке с использованием эндопротезов. М.: 1994; 158.
2. **Блохин С.Н.** Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы: Дис. ... д-ра мед. наук. М.: 2003; 224.
3. **Братик А.В.** Отдаленные результаты и осложнения после реконструктивно-пластических операций на молочной железе с использованием силиконовых эндопротезов у онкологических больных: Дис. ... канд. мед. наук. М.: 1997; 157.
4. **Васильев Ю.С.** Оптимизация планирования и выполнения пластических операций у больных раком молочной железы: Дис. ... канд. мед. наук. Челябинск. 2004; 154.
5. **Габка К.Дж., Бомерт Х.** Пластическая и реконструктивная хирургия молочной железы. М.Ж 2010; 360.
6. **Давыдов М.И., Летягин В.П.** Рак молочной железы: Атлас. М.: 2006; 136.
7. **Неробеев А.И., Акопян И.Г., Уткин Д.В.** Использование кожно-жирового лоскута с включением широчайшей мышцы спины в хирургическом лечении рака молочной железы. Рос. онкол. журнал 2002; 2: 31–32.
8. **Оганесян К.Р.** Сравнительная оценка реконструктивно-пластических операций при раке молочной железы: Дис. ... канд. мед. наук. М.: 2005; 164.
9. **Пак Д.Д.** Органосохраняющие, функционально-щадящие и реконструктивно-пластические операции при комбинированном лечении больных раком молочной железы: Дис. ... д-ра мед. наук. М.: 1998; 569.
10. **Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Ермощенкова М.В.** Рак молочной железы. М.: 2010; 160.
11. **Пак Д.Д., Рассказова Е.А.** Результаты первичных реконструктивных операций при раке молочной железы (опыт 1029 реконструктивных операций). Рос. онкол. журнал. 2010; 6: 19–23.
12. **Biggs T.M., Yarish R.S.** Augmentation rnammaplasty: A comparative analysis. Plast Reconstr Surg 1990; 85: 368.
13. **Carlson G.W., Moore B., Thornton J.F., Elliott M., Bolitho G.** Breast cancer after augmentation mammoplasty: treatment by skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction. Plast Reconstr Surg 2001; 107(3): 687–692.
14. **Corderio P.G., Pusic A.L., Disa J.J.** Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: outcomes, complication, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. Plastic. Reconstructs Surg 2004; 113: 877–881.

**МЕТОДЫ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ
ПРОФИЛАКТИКИ ЛИМФОРЕИ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**Решетов И.В.¹, Осипов В.В.², Хияева В.А.²

¹ ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России Кафедра онкологии,
² ФГУ Федеральный медицинский биофизический центр
им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Контакт: Хияева В.А. E-mail: xva85@mail.ru

Рассмотрены различные способы интраоперационной профилактики лимфореи у больных раком молочной железы на основе анализа доступной отечественной и зарубежной литературы.

Описана суть предложенных методов: классического дренирования послеоперационной раны и его модификаций; закрытия «мертвого пространства»; физических, биологических методов; использования аутоотканей; а также сочетания методик. Представлены результаты собственных исследований авторов.

По данным проведенного анализа литературы, ряд предложенных методов в исследованиях оказался неэффективным или недостаточно эффективным. Значительная часть предложенных способов требует дополнительных расходных материалов, оборудования. Учитывая данный аспект и низкую эффективность традиционных подходов, необходима разработка новых методик интраоперационной профилактики лимфореи у больных раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, профилактика лимфореи.

Рак молочной железы (РМЖ) сохраняет свое лидирующее положение среди всех злокачественных опухолей у женщин. Хирургический метод является доминирующим в лечении больных РМЖ, несмотря на развитие и совершенствование методик лучевой терапии, производства и внедрения в клиническую практику эффективных гормональных и лекарственных препаратов. Объем операции определяется локализацией опухоли, стадией заболевания, возрастом больной, сопутствующими заболеваниями, характером опухолевого поражения и гистологической структурой опухоли.

К современным стандартным операциям при РМЖ относятся: радикальная резекция молочной железы, включающая сектор ткани молочной железы с опухолевым узлом и фасцией большой грудной мышцы, лимфодиссекцию I-III уровней; с 1990-х годов в отечественной практике используется модифицированный вариант операции Маддена, ставшей «золотым стандартом» хирургического лечения РМЖ, при которой в объем удаляемых тканей входят молочная железа с фасцией

**INTRAOPERATIVE PREVENTION
OF LYMPHORRHEA
IN PATIENTS WITH
BREAST CANCER**Reshetov I.V.¹, Osipov V.V.², Khiyaeva V.A.²

¹ Federal Medical Biological Agency of Russia,
the department of oncology

² Federal medical biophysical centre
named after Burnazyan A.I, Moscow, Russia

Контакт: Khiyaeva V.A. E-mail: xva85@mail.ru

The objective: different methods for intraoperative prevention of lymphorrhea in patients with breast cancer are review in the article.

Materials and methods: available related literature of Russia and other countries was analyzed.

Results: the main points of following treatment were represented including conventional postoperative wound drainage and its modifications, closure of "dead space", physical, biological methods, the use of autotissue and combination of methods. The obtained results are represented.

Conclusion: According to literature data analysis several methods were inefficient or suboptimal. The majority of methods require additional consumables and device. Due to this fact and low efficiency of conventional methods the development of new techniques for intraoperative prevention of lymphorrhea in patients with breast cancer is required.

Key words: breast cancer, lymphorrhea prevention.

большой грудной мышцы, лимфодиссекция I-III уровней [1]. По определенным показаниям применяют также более «калечащие» типы оперативного вмешательства – радикальную мастэктомию по Halsted-Mayer и Patey-Dysson, с удалением обеих грудных или малой грудной мышц соответственно. Лучевая терапия (ЛТ) является неотъемлемым компонентом, дополняющим органосохраняющую операцию, составной частью комбинированного или комплексного лечения.

В результате подключично-подмышечно-подлопаточной лимфаденэктомии, вне зависимости от вида операции на молочной железе, образуется полость. Из-за недостаточного прилегания кожных лоскутов к грудной стенке и пересечения значительного числа лимфатических сосудов в ране накапливается серозная и геморрагическая жидкость, что способствует формированию лимфоцеле (серомы) в области послеоперационной раны. В большинстве случаев серома находится в подмышечной впадине и, несколько реже, в области широко отсепарованных кожных лоскутов. На-

копление жидкости в больших количествах приводит к инфицированию раны и другим локальным осложнениям, таким как некроз кожи, расхождение краев раны, а также к общим осложнениям (септицемии). Обильная лимфорея и формирующееся лимфоцеле приводят к грубому разрастанию рубцовой соединительной ткани в зонах лимфаденэктомии, что способствует развитию постмастэктомического синдрома. При этом значительно увеличиваются сроки госпитализации больных (койко-день) и количество необходимых амбулаторных визитов к доктору, что приводит к увеличению финансовых затрат на лечение [2, 3].

Предложено значительное количество мероприятий интраоперационной профилактики лимфореи.

По мнению многих авторов, в качестве основного метода всем больным после радикальных мастэктомий необходимо применять закрытый вакуумный дренаж. G.S. Terrel в 1992 г. предложил установку двух дренажей: в подмышечной области и позади одного из кожных лоскутов. J.A. Retrek применял установку 4-5 дренажей. Однако рандомизированные исследования этих авторов не выявили преимуществ нескольких дренажей перед одним [4, 5].

Д.Н. Джинчвеладзе (2010) использует «Зонд-дренаж аспирационный», содержащий наружную перфорированную трубку и подвижно установленную в ней внутреннюю перфорированную трубку, отличающийся тем, что дистальный конец внутренней трубки заглушен, на проксимальном конце внутренней трубки установлен раструб, на проксимальном конце наружной трубки установлена заглушка. По данным автора, эта методика дренирования позволила сократить объем лимфореи на 39,5% [6, 7].

Существуют разные точки зрения относительно сроков дренирования послеоперационных ран у больных, оперированных по поводу РМЖ. Ряд авторов (Оганесян Р.А., 1971; Шамилов А.К., 1992), в т. ч. зарубежных, считают, что показанием к удалению дренажа является уменьшение количества выделяемой лимфы до 30-40 мл за сутки [8]. А.А. Слоним (1988) предлагал оставлять дренаж до тех пор, пока количество отделяемого не снизится до 80-100 мл в сутки. Г.Н. Хаханашвили (1984) рекомендовал удалять дренажи на 4-е сутки вне зависимости от количества жидкости.

Р.И. Кочетков (2004) считает целесообразным после радикальной мастэктомии операционную рану сначала дренировать сквозной полихлорвиниловой трубкой, далее наложить «швы-держалки» в подмышечной области, а затем фиксировать кожные лоскуты ко дну раны отдельными узловыми (непрерывными) швами по задней подмышечной, передней подмышечной и средин-

ноключичной линиям (при этом нить проводили через кожу). Уменьшение объема лимфореи до 50 мл на 3-4 сутки являлось показанием для удаления дренажа, «швы-держалки» снимались на 7-е сутки. Такое сквозное дренирование раны, ликвидация свободных пространств между кожными лоскутами и дном раны с помощью фиксирующих швов уменьшает, по данным автора, объем и длительность лимфореи в 2,5 раза.

В рандомизированном исследовании влияния отрицательного давления в ране после подмышечной лимфаденэктомии на объем и длительность лимфореи, образование сером и других раневых осложнений сравнивали группы оперированных больных с применением дренирования с высокой и низкой вакуумной разрядкой. Согласно выводам авторов, никаких статистически значимых различий в исследованных группах не выявлено [9].

Закрытию «мертвого пространства» в подмышечной области, сформированного в результате подключично-подмышечно-подлопаточной лимфаденэктомии посвящено значительное количество публикаций. Предложена ликвидация данного пространства путем подшивания кожных лоскутов к подлежащим мышцам грудной стенки [10-12], послойного ушивания послеоперационной раны наглухо (Шамилов А.К., 1992). Р.А. Оганесян (1971) предлагал перед ушиванием кожной раны накладывать в шахматном порядке 10-12 кетгутовых швов по всей поверхности раны через толщу кожи, не выходя на ее наружную поверхность, с захватом межреберных мышц. По данным крупных исследований, подобные мероприятия приводят к уменьшению продуцируемой лимфы и образования сером [10-12].

Известен способ обработки подмышечной зоны после удаления регионарной клетчатки аутологичным фибрином (Moore M.M., 1997), который обладает адгезивным и гемостатическим свойствами. Согласно данным авторов, эта процедура привела к уменьшению объема аспирируемой жидкости с 467 до 198 мл и способствовала более быстрому удалению дренажа. В контрольной группе без использования фибрина дренаж удаляли на 7-е сутки, после применения фибрина – на 4-е сутки после операции [13].

Также известно о применении коллагеновой губки, покрытой с одной стороны компонентами фибринового клея (высококонцентрированного фибриногена и тромбина), способствующего свертыванию крови. При контакте с кровотокающей раной или другими жидкостями организма содержащиеся в покрывающем слое факторы свертывания высвобождаются, и тромбин превращает фибриноген в фибрин. В дополнение к стандартному дренированию коллагеновую губку укладывали от верхушки подмышечной впадины к длинному грудному нерву, а также вдоль подмышечного

сосудисто-нервного пучка. Авторы данного исследования не обнаружили статистически значимых различий между основной и контрольной (без применения губки) группой пациентов в сроках и объеме дренирования, длительности пребывания в стационаре, частоте развития местных раневых осложнений и образования сером [14].

А.С. Анохин (2011) для уменьшения лимфореи при органосохраняющих операциях при РМЖ использует комбинированный метод: хирургический – пластику местными тканями и биологический – применение коллагеновой губки, покрытой фибрином и тромбином. Рану ушивают послойно без постановки дренажа. Наблюдение составило 23 больных. При УЗИ контроле на 10-е сутки после операции жидкости (лимфы) в подмышечной области не обнаружено. По данным автора, предложенный способ профилактики лимфореи уменьшает образование лимфы в операционной ране, не влияет на длительность операции, сокращает послеоперационный период и длительность пребывания больной в стационаре [15].

Проведено исследование, доказывающее неэффективность распыления в поле лимфодиссекции биологического клея на основе бычьего тромбина. Это мероприятие не уменьшило лимфорею, а частота послеоперационных осложнений увеличилась с 5 до 30% [16].

Предложена методика избирательной перевязки контрастированных с помощью непрямой цветной лимфографии с применением синего Эванса лимфатических сосудов во время операции (Рамонова Л.П., 1991). Лимфатические сосуды, пересекавшиеся во время операции, перевязывали, а часть лимфатических сосудов верхней конечности, не попавших в блок удаляемых тканей, сохраняли. По данным авторов, число раневых осложнений радикальной мастэктомии сократилось в 3 раза, среднесуточная потеря лимфы уменьшилась в 2 раза, сократились средние потери лимфы за период вакуумного дренирования. Средняя продолжительность лимфореи в основной группе пациентов составила 8 дней, в контрольной – 17.

С начала 90-х годов XX века в отечественной литературе появились сведения о применении физических методов при различных оперативных вмешательствах, в т. ч. при операциях по поводу РМЖ, с целью профилактики послеоперационных осложнений. Использование высокотемпературных методов воздействия на биологические ткани для достижения надежного гемостаза достаточно эффективно и известно давно (Ермошкова М.В., 2007). Для препаровки кожных лоскутов при операциях на молочной железе наиболее широко используют электрохирургический скальпель [17, 18]. Также было предложено применение лазерных технологий [19, 20]. По данным авторов, лазерный скальпель не влиял на частоту раневых

осложнений, в т. ч. на образование сером, уменьшал объем кровопотери, но увеличивал длительность операции.

А.К. Шамиловым (1992) предложена методика интраоперационной обработки раневой поверхности после радикальной мастэктомии по Пейти расфокусированным высокоэнергетическим лучом лазера, работающего на основе углекислого газа с длиной волны 10,6 микрон и мощностью 25 Вт. По данным автора, метод способствовал уменьшению лимфореи в послеоперационном периоде почти в 3,5 раза, благодаря коагуляции лимфатических сосудов и щелей.

В.И. Невожай, Е.Ф. Ткачева (2003) разработали метод профилактики послеоперационных осложнений путем использования хирургической лазерной установки «Ласка». Суть метода заключается в том, что после удаления молочной железы вместе с подмышечной, подлопаточной, подключичной клетчаткой и лимфатическими узлами проводили дистанционную лазерную обработку поверхности межреберных мышц и тканей подключичной и подмышечной областей сфокусированным лучом, перемещая излучатель световода круговыми и линейными возвратно-поступательными движениями, чтобы охватить всю площадь раневой поверхности. Методика основывается на том, что лазерным излучением вызывается микрокоагуляция лимфатических сосудов и их облитерация, значительно снижающие лимфорею [20]. По данным Е.Ф. Ткачевой, использование высокоэнергетического лазера во время радикальной мастэктомии позволило в 4 раза снизить частоту развития длительной, обильной послеоперационной лимфореи.

В.П. Демидов, Д.Д. Пак, Р.К. Кабисов (1999) изложили основные принципы проведения радикальной резекции молочной железы с использованием системы физических факторов. Доказано, что применение высокоэнергетического СО₂-лазера, ультразвукового скальпеля и плазменных потоков с целью рассечения тканей улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения. Оценка результатов показала, что лимфорея была незначительной и длилась 5-7 дней (после классической радикальной резекции – 8-14 дней, у 30% – 30-60 дней) [21].

М.В. Ермошкова (2007) с целью профилактики осложнений после радикальной мастэктомии применяет интраоперационное плазмокоагулирующее воздействие на операционное поле с использованием аппарата «Плазон» [23]. Принцип получения плазменного потока основан на нагревании оксида азота при пропускании его через электрический разряд большой мощности или СВЧ-поле. При этом происходит ионизация газа и превращение его в плазменный поток, температура которого может достигать десятков тысяч градусов при мощности в сотни ватт. Основное преимущество концентрированных потоков газа в онкохирургии

закljučается в их способности обеспечивать гемостаз, стерильность и абластичность одновременно [22]. В работе М.В. Ероменковой после завершения этапа радикальной мастэктомии, прицельного гемостаза и промывания операционной раны антисептическим раствором производили обработку последовательно подмышечной и подлопаточной областей, пространства между большой и малой грудными мышцами воздушно-плазменным потоком, генерируемым аппаратом «Плазон». Методика, по данным автора, позволяет сократить объем и длительность лимфореи на 45,2% и 6 дней [23].

Наиболее перспективны и эффективны, на наш взгляд, методики интраоперационной профилактики лимфореи с использованием аутологичного пластического материала. Эти методы можно применить всегда ввиду доступности аутоотканей для использования, тогда как ряд вышеизложенных методов требует наличия в клинике специального оборудования.

В работе М.А. Бельтрана «Радикальная мастэктомия с целенаправленной лимфоревазуляризацией» (1989) описан способ предупреждения постмастэктомического отека верхней конечности на стороне поражения, заключающийся в том, что после этапа радикальной мастэктомии тупым и острым путем от грудной стенки отделяли второй зубец передней зубчатой мышцы, пересекали его тотчас у места прикрепления к лопатке и, развернув, сшивали свободный конец мобилизованной мышцы с субфасциальной клетчаткой и краем фасции, покрывающей сосудисто-нервный пучок в подмышечной области, после чего концевую часть трансплантата прикрывали культей большой грудной мышцы. Автор указывает, что лимфорея у таких больных длилась на 3,3 дня меньше по сравнению с пациентками контрольной группы.

Известен способ лечения лимфореи и лимфоцеле после сосудистых операций на нижних конечностях с использованием мышцы на сосудистой ножке для заполнения лимфатической полости [24, 25]. Чаще для этой цели применяют портняжную мышцу, имеющую по всей длине 8-10 питающих сосудов, что позволяет сохранить ее кровоснабжение при транспозиции. Обладая хорошим кровоснабжением, мышца стимулирует процессы регенерации тканей и успешно используется при пластике инфицированных полостей с наличием синтетических протезов [26]. К.Г. Абалмасов, А.А. Малинин (2004) производили плотное тампонирование мышечной тканью лимфатической полости. По данным авторов, у 2 из 5 больных лимфорея была полностью купирована, у 3 сохранилась, но в меньшем объеме. Данный способ миопластики применяли в послеоперационном периоде для лечения лимфоцеле.

С целью уменьшения объема и длительности лимфореи, а также предупреждения последующих

ранних и поздних послеоперационных осложнений в МНИОИ им. П.А. Герцена разработана методика интраоперационной миопластики подмышечно-подключично-подлопаточной области. Предлагаемый способ заключается в отсепаровке края широчайшей мышцы спины, удалении ее фасции с внутренней стороны, перемещении данного фрагмента мышцы и подшивании его в зону дефицита тканей, образующуюся вследствие лимфодиссекции. Использование данной методики позволило уменьшить объем лимфореи после радикальных мастэктомий по Мадден на 45,4%, сократить длительность эвакуации лимфы на 7 дней [2].

Известен способ профилактики длительной лимфореи после радикальной мастэктомии по Пейти. После удаления единым блоком молочной железы, подключичной, подмышечной, подлопаточной клетчатки, пересекают малую грудную мышцу у места прикрепления к ребрам и укладывают на подключичную вену, подшивают к латеральной части клетчатки аксиллярной впадины, тампонируя аксиллярную область, при этом латеральный кожный лоскут подшивают к боковой поверхности передней грудной стенки [27]. Использование метода миопластики малой грудной мышцей при радикальных мастэктомиях позволило на 98,2% уменьшить объем лимфореи на 14-й день после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое количество предложенных методов интраоперационной профилактики лимфореи у больных РМЖ, данная проблема остается актуальной. По результатам анализа литературы, ряд методов в исследованиях оказался неэффективным или недостаточно эффективным. Значительная часть предложенных способов требует дополнительных расходных материалов, оборудования, в т. ч. дорогостоящего, чем не всегда оснащены клиники. Учитывая данный аспект и низкую эффективность традиционных методов, необходима разработка новых методик интраоперационной профилактики лимфореи у больных РМЖ. По нашим данным, наиболее доступным и результативным способом является использование аутоотканей. Применение аутологичного пластического материала, благодаря его особым свойствам, возможно не только с целью интраоперационной профилактики лимфореи, но и для профилактики и лечения уже существующих вторичных лимфатических отеков верхней конечности у больных РМЖ. На наш взгляд, исследования и новые разработки в данном направлении наиболее перспективны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Летагин В.П. Практическая маммология. – М.: Практическая медицина, 2007; 93-97 с.
2. Пак Д.Д., Ероменкова М.В. Пластика подмышечно-

- подключично-подлопаточной области при радикальных мастэктомиях по поводу рака молочной железы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2008; 10: 43-48.
3. Билинский Б.Т., Савран В.В. и др. Серомы (лимфорей) после хирургического лечения рака молочной железы. Вопросы онкологии 1999; 45(3): 219-222.
 4. Terrell G.S., Singer J.A. Axillary versus combined axillary and rectoral drainage after modified radical mastectomy. Surg. Gynecol. Obstet. 1992; 175(5): 437-440.
 5. Petrek J.A., Peters M.M., Cirrincione C., Thaler H.T. A prospective randomized trial of single versus multiple drains in the axilla after lymphadenectomy. Surg. Gynecol. Obstet. 1992; 175(5): 405-409.
 6. Важенин А.В., Джинчеладзе Д.Н. Способ дренирования остаточной полости после мастэктомии у больных раком молочной железы. Медицинская наука и образование Урала. 2009; 2: 111-112.
 7. Джинчеладзе Д.Н., Важенин А.В. Профилактика ранних послеоперационных осложнений при использовании «Зонд-дренажа аспирационного» для дренирования остаточной полости после лимфаденэктомии. Тюменский медицинский журнал 2009; 3-4: 17-19.
 8. Alund M, Granderg PO et al. Surgical complication after radiation therapy for carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1977; 144(2): 235-238.
 9. Bonnema J, Van Geel AN, Ligtenstein DA et al. A prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary dissection for breast cancer. Am J Surg. 1997; 173(2): 76-79.
 10. Aitken DR, Hunsaker R, James AG. Prevention of seromas following mastectomy and axillary dissection. Surg Gynecol Obstet 1984; 158(4): 327-330.
 11. Coveney EC, O'Dwyer PJ et al. Effect of closing dead space on seroma formation after mastectomy – randomized a prospective clinical trial. Eur J Surg Oncol 1993; 19(2): 143-146.
 12. Katsumasa Kuroi, Kojiro Shimozuma et al. Effect of mechanical closure of dead space on seroma formation after breast surgery. Breast cancer 2006; 13(3): 260-265.
 13. Moore MM, Nguyen DH, Spotnitz WD. Fibrin sealant reduces serous drainage and allows for earlier drain removal after axillary dissection: A randomized prospective trial. Am Surg 1997; 63(1): 97-102.
 14. Berger A, Tempfer C, Hartmann B et al. Sealing of postoperative axillary leakage after axillary lymphadenectomy using a fibrin glue coated collagen patch: A prospective randomised study. Breast cancer 2011; 67(1): 9-14.
 15. Анохин А.С. Профилактика осложнений при органосохраняющих операциях при раке молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2011; 2(44): 86-88.
 16. Vaxman F, Kolbe R, Stricher F et al. Biological glue does not reduce lymphorrhea after node excision. Randomized prospective study on 40 patients. Ann Chir 1995; 49(5): 411-416.
 17. Miller E, Paull DE, Morrissey K et al. Scalpel versus electrocautery in modified radical mastectomy. Am Surg 1988; 54(5): 284-286.
 18. Sheen-Cheen SM, Chou FF. A comparison between scalpel and electrocautery in modified radical mastectomy. Eur J Surg 1993; 159(9): 457-459.
 19. Kerin MJ, O'Hanlon DM, Kenny P et al. Argon-enhanced cutting and coagulation confers advantages over conventional electrocautery for mastectomy. Eur J Surg Oncol 1996; 22(6): 571-573.
 20. Невожай В.И., Ткачева Е.Ф. Профилактика послеоперационных осложнений у больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2002; 3: 67.
 21. Демидов В.П., Пак Д.Д., Кабисов Р.К. Комбинированное и комплексное лечение рака молочной железы с использованием физических методов: Пособие для врачей. – М., 1999; 16 с.
 22. Кабисов Р.К., Чиссов В.И., Соколов В.В., Пекшев А.А. Плазменные потоки в онкохирургии: Методические рекомендации. – М., 1996; 14 с.
 23. Соколов В.В., Пак Д.Д., Ермошкова М.В. Применение воздушно-плазменных потоков для профилактики лимфорей при хирургическом лечении рака молочной железы. Российский онкологический журнал 2007; 5: 29-33.
 24. Scoots G, Milkati A, Warembourg H et al. Treatment of lymphorrhea with exposed or infected vascular prosthetic grafts in the groin using sartorius myoplasty. J Cardiovasc Surg 1988; 29: 42-45.
 25. Абалмасов К.Г., Малинин А.А. Патогенез и тактика лечения лимфорей и лимфоцеле после сосудистых операций на нижних конечностях. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2004; 3: 23-30.
 26. Rabee HM. Sartorius myoplasty for groin infections following prosthetic vascular graft. Kuwait Med J 2001; 33(1): 29-32.
 27. Исмагилов А.Х., Хасанов Р.Ш., Шакирова Г.И. Миопластика при радикальной мастэктомии как метод профилактики длительной лимфорей. Сибирский онкологический журнал 2008; 2: 51-52.

**КОМПЛЕКСНОЕ УЗИ С ПРИМЕНЕНИЕМ
ЭЛАСТОГРАФИИ КАК МЕТОД
ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ
УЗЛОВ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ
И Л/УЗЛАХ ШЕИ****Бородина Н.Б.***Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена Минздрава России, Москва, Россия*

Контакты: Бородина Н.Б. E-mail: borodina_n@list.ru

Распространенность рака щитовидной железы в России в 2009 г. составила 78,5 человек на 100 тыс. населения. В возрастной группе до 30 лет удельный вес рака щитовидной железы составляет 5,8%. Процент процента заболеваемости раком щитовидной железы с 1999 по 2009 г. равен 36,8%.

Наличие или отсутствие метастатических регионарных лимфатических узлов определяет выбор метода лечения и объем хирургического вмешательства.

В этой связи во избежание ошибок при выборе тактики лечения обязательно тщательное изучение состояния регионарных лимфатических узлов и прилежащих анатомических структур.

Многие вопросы ранней и дифференциальной диагностики рака щитовидной железы до настоящего времени остаются нерешенными и противоречивыми.

Результаты УЗИ в оценке состояния щитовидной железы и л/узлов различны и во многом зависят от размеров образований, их локализаций, от качества аппаратуры и опыта исследователя. Наибольшую трудность для ультразвуковой диагностики опухолевого процесса представляют узловые образования щитовидной железы менее 10 мм и лимфатические узлы с формально сохраненной структурой, а также мелкие лимфатические узлы (менее 10 мм), структуру которых достоверно оценить невозможно из-за их размеров, но при цитологическом исследовании обнаруживающие в своем составе раковые клетки. Все это привело к необходимости применения инвазивных методик под УЗ-контролем, одним из которых является пункционная биопсия. Многие авторы считают, что из-за риска пропустить рак пункцируют 70-90% доброкачественных узлов.

Однако в каждом конкретном случае необходимо решать вопрос о возможности использования малоинвазивных методик. Одним из приоритетных методов для исследования щитовидной железы, лимфатических узлов и других анатомических структур шеи является УЗД с применением эластографии.

Соноэластография – ультразвуковая диагностическая технология, которая позволяет оценить и в реальном времени отобразить с помощью цветового картирования эластичность и плотность тканей. Инновационная технология теперь имеет количественное выражение и отображается на экране в абсолютных единицах, т.е. в кПа или в % при измерении деформации тканей при компрессии. Данная технология кардинально изменяет выявление и визуализацию злокачественных новообразований и повышает диагностическую

**COMPOSITE ULTRASOUND
WITH ELASTOSONOGRAPHY
AS THE METHOD FOR DETECTION
OF TUMOR NODES IN THYROID GLAND
AND CERVICAL LYMPH NODES****Borodina N.B.***P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,
Moscow, Russia*

Contact: Borodina N.B. E-mail: borodina_n@list.ru

The incidence of thyroid cancer in Russia in 2009 was 78.5 per 100 000. In the group of patients up to 30 y.o. the thyroid cancer rate accounted for 5.8%. For thyroid cancer the increment of incidence in the period from 1999 to 2009 was equal to 36.8%.

The regional lymph node status determines treatment method and the extension of surgery.

To avoid mistakes in the decision making proper study of regional lymph nodes and adjacent anatomical organs is obligatory.

Many problems of early and differential diagnosis for thyroid cancer remains unresolved and controversial.

Ultrasound data for assessment of thyroid gland and lymph node status are different and depend on lesion size, its localization, quality of device and investigator's experience. Thyroid nodes less than 10 mm and lymph nodes with formally intact structure and also fine lymph nodes (less than 10 mm) with failure in assessment due to their size but with cancer cells for cytological study are the main challenges for ultrasound investigation. This challenges led to development of invasive techniques with ultrasound guidance, one of which is fine-needle biopsy. According to many authors fine-needle biopsy is performed for 70-90% of benign tumors due to risk of missing cancer.

However the use of minimally invasive methods should be considered individually. One of priority method for investigation of thyroid gland, lymph nodes and other anatomical structures of neck is ultrasound with elastography.

The elastosonography is the ultrasound method which allow assessing and on-line imaging by color mapping elasticity and density of tissues. Now the innovative technology has quantification and is represented on screen through absolute units, i.e. in kPa or in % for assessment of tissue deformation for compression. This technology changes dramatically detection and visualization of malignant neoplasms and increases diagnostic accuracy for thyroid gland and cervical lymph nodes investigation.

The elastosonography is based on tissue compression (external compression) for deformation/excursion of tissues (as a result from external compression); the deformation is more prominent in normal, "soft" tissues and less prominent in affected tissues. Thus, tissue stiffness may be measured by changes of tissue deformation due to external compression. This additional data may be useful for differential diagnosis between benign and malignant tumors.

The distribution of deformation/elasticity is calculated and represented in the form of color mapping superimposed on common B-mode image. This method is safe for patients

точность при исследовании щитовидной железы и лимфатических узлов шеи.

Реализация соноэластографии подразумевает наличие сдвигов тканей (внешняя компрессия) для получения деформации/смещения тканей (в ответ на внешнюю компрессию); деформация более выражена в нормальных, «мягких» тканях, и менее выражена в патологически измененных тканях. Таким образом, появляется возможность оценки жесткости тканей путем изменения степени деформации тканей, вызванной внешней компрессией. Эта дополнительная информация может быть полезна при проведении дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными опухолями.

Распределение деформации/эластичности рассчитывается и отображается в виде цветового картирования, наложенного на обычное изображение В-режима. Данный метод безопасен для больных и персонала, дает возможность проведения многократных исследований, не требует специальной подготовки и в связи с этим может использоваться для динамического наблюдения.

Количественная оценка степени компрессии при проведении СЭГ, характера напряжения при сдавливании и величины смещения тканей, особенностей характера окрашивания патологических образований находится в стадии изучения и представляет несомненный практический интерес.

В статье освещены и проанализированы работы отечественных и зарубежных авторов по вопросу возможностей комплексного УЗИ с применением эластографии для обнаружения опухолевых узлов в щитовидной железе и лимфатических узлах шеи.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, узловые образования щитовидной железы, диагностика, УЗИ, эластография, доплерография, метастазы, лимфатические узлы шеи.

Заболевания щитовидной железы выявляют у 8–20% взрослого населения земного шара. В эндемичных районах этот показатель превышает 50% (Калинин А.П. и соавт., 2004). Росту частоты этих заболеваний, в т. ч. рака щитовидной железы (РЩЖ), практически во всех странах посвящены публикации последних лет (Mc Dougall I., 2006; Udelsman R., 2007). Распространенность РЩЖ в России в 2009 г. составила 78,5 на 100 000 населения (Чиссов В.И. и соавт., 2010). Процент прироста заболеваемости РЩЖ с 1999 по 2009 г. равен 36,8.

Самой распространенной патологией щитовидной железы являются узловые образования, достигая, по данным разных авторов [5, 6, 20, 25, 35, 50, 53], 60–65% у взрослого населения, что подтверждается результатами аутопсии. Дифференциальная диагностика узловых образований щитовидной железы представляет большую клиническую проблему, от решения которой зависит выбор адекватной лечебной тактики [3]. Наличие узла в щитовидной железе требует проведения комплекса диагностических процедур для исключения злокачественного новообразования [1–3].

and staff, allows to perform repeated investigations does not require special training and may be used for follow up.

Quantitative assessment of compression degree for elastosonography, the profile of tension during compression and excursion of tissues, particularities of color mapping of pathological structures are under investigations and of apparent practical interest.

Reports from Russia and other countries about capabilities of composite ultrasound study with elastography for detection of nodes in thyroid gland and cervical lymph nodes are reviewed in the article.

Key words: thyroid cancer, thyroid node, diagnostics, ultrasound, elastography, doppler, metastasis, cervical lymph node.

Преобладающую группу в структуре узловой патологии щитовидной железы составляет узловой коллоидный зоб, который, по данным разных авторов [3, 6, 8, 9, 11, 22], встречается более чем у 67% пациентов. Большое место среди заболеваний щитовидной железы в структуре узловой патологии занимают доброкачественные и злокачественные опухоли щитовидной железы (около 30%). Из доброкачественных опухолей щитовидной железы наиболее часто встречается фолликулярная аденома [3], которую диагностирует в 3–6%. По данным В.Г. Петрова [22], фолликулярная аденома встречается у 10,5% пациентов с узловым зобом. Частота встречаемости фолликулярной аденомы при аутопсии достигает 12% [13]. По данным многих авторов, частота встречаемости РЩЖ составляет 5–10% среди всей узловой патологии щитовидной железы [8, 9, 21–33]. Однако распространенность этой патологии по данным аутопсийного материала выше и достигает 20% [13].

Основной диагностической задачей является выявление РЩЖ среди узлов щитовидной железы. Разнообразие алгоритмов диагностики при заболеваниях щитовидной железы, их варибельность, различная доступность и экономическая эффективность использования добавляют неопределенность в данном вопросе, придают особую остроту и значимость проблеме (Сенча А.Н., 2008). Методом выбора для исследования щитовидной железы, лимфатических узлов и других анатомических структур шеи является УЗИ [14, 18, 33, 45, 58]. За прошедшие годы достаточно хорошо изучена эхографическая анатомия и эхоэмиотика образований щитовидной железы [3, 12, 16, 27, 30–32]. С помощью УЗИ на дооперационном этапе можно определить локализацию, количество, размеры, а также оценить внутреннюю структуру узлов (наличие кальцинатов, кистозной дегенерации и т. д.).

Под контролем УЗИ проводят тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) различных участков щитовидной железы, пальпируемых и непальпируемых узлов [3, 59].

Для различных видов патологии щитовидной железы многие исследователи разработали эхо-семиотические признаки [6, 19, 24, 26, 27, 30, 32]. Известно, что для узлового коллоидного зоба характерны множественные изо- и гипоехогенные узлы правильной формы с четкими, ровными контурами, с гипоехогенным ободком, часто с кистозными дегенеративными изменениями. Точность метода при диагностике узлового коллоидного зоба, по данным разных авторов, составляет 95-98% [32, 43].

Фолликулярные аденомы иногда выглядят как одиночные изоэхогенные узлы с четкими, ровными контурами, «халло»-ободком, чаще однородной структуры, и в типичных случаях не вызывают затруднений при диагностике. С появлением вторичных изменений в фолликулярной аденоме точность метода существенно снижается [3]. По данным разных авторов, до 56% аденом имеют кистозную дегенерацию, в 10% – кальцинаты [40, 42].

РЩЖ эхографически отображается в большинстве наблюдений как гипоехогенный солидный узел с неровными нечеткими контурами, нередко с микрокальцинатами [3, 7, 27, 30, 39, 44]. Тем не менее, при РЩЖ в 5-12% встречаются изоэхогенные узлы, контуры которых могут быть ровными [15, 28, 48]. Единственным надежным критерием местной распространенности опухоли является нарушение целостности капсулы щитовидной железы [32]. Наличие микрокальцинатов в структуре узла щитовидной железы – также достаточно типичный признак РЩЖ, встречающийся в 56% [3, 16, 32]. По данным Н. Lugovicente [63], точность УЗИ в диагностике РЩЖ составляет 86%, чувствительность – 80%, специфичность – 88%. Большинство исследователей считают наиболее вероятными ультразвуковыми критериями злокачественного узла щитовидной железы 5 признаков: пониженную эхогенность, микрокальцинаты, неровные контуры, отсутствие «халло»-ободка или его неравномерность и повышенный внутриnodулярный кровоток [5, 10, 12, 15-18, 24, 34, 37, 38, 51]. Е. Koike и соавт. [49] сообщают, что при анализе эхографической картины у 329 пациентов с узлами щитовидной железы размерами пять и более миллиметров чувствительность по 5 признакам (контуры, форма, эхоструктура, эхогенность, кальцинаты) составила: для нефолликулярных опухолей – 86,5%, фолликулярных – 18,2%; специфичность соответственно составила 92,3 и 88,7%. По мнению D.A. Watters [140], злокачественные узлы имеют тенденцию быть солидными, гипоехогенными без «халло»-ободка, имеют кистозные изме-

нения в 26% и кальцинаты в 37%. Вопреки существовавшему ранее мнению о том, что кистозные изменения узлов являются признаком доброкачественности процесса, многие авторы [3, 9, 15, 16, 41, 46, 56] указывают на возможность подобных изменений при РЩЖ, который встречается в узлах сложного строения, когда имеется солидная и жидкостная части.

Мнения о частоте РЩЖ среди узлов, имеющих сложное строение, крайне противоречивы [47, 53]. Рак среди узлов с кистозной дегенерацией диагностируют в 1-5%. Другие [39, 41, 57] считают, что этот показатель может достигать 14-39%. По мнению ряда авторов [52, 54], риск РЩЖ значительно возрастает при размере узлов 3 см, а в узлах более 4 см, по данным Е. Mazzaferri [52], уровень малигнизации достигает 27%.

В настоящее время ультразвуковому методу исследования принадлежит ведущая роль в оценке структуры щитовидной железы и выявлении в ней объемных образований [1-3, 14, 18, 32, 45, 58]. Высокая разрешающая способность современных приборов позволяет выявлять образования в щитовидной железе менее 1 мм в диаметре [3, 8, 29, 36]. Точность оценки внутренней структуры узла, его солидного или смешанного характера, достигает 90% [55]. Многие авторы, занимающиеся дифференциальной диагностикой РЩЖ, определяют следующие ультразвуковые критерии, характерные для очаговых изменений щитовидной железы и указывающие на их злокачественный характер: неправильная форма образования, неровные границы, нечеткие контуры, гипоехогенность узла, неоднородность эхоструктуры, наличие гиперэхогенных включений в виде микрокальцинатов размеров до 2 мм без акустической тени, дорсальное усиление ультразвукового сигнала, отсутствие по периферии ограничительного ободка; в режимах ЦДК, ЭК, 3DPD чаще характерна гиперваскулярность очаговых изменений; в режиме 3ОРО определяется неравномерное распределение сосудов в структуре узла, хаотичность, асимметричность и дезорганизованность сосудистого рисунка, патологическая трансформация сосудов, увеличение регионарных лимфатических узлов. Методики трехмерной реконструкции при РЩЖ позволяют детальнее оценить нечеткость, бугристость контуров, наличие кальцинатов, многоузловатость, обрывы капсулы и выход процесса за контуры железы [1], а также более точно определить плотность распределения сосудов в структуре образований, хаотичность их хода, патологическую трансформацию, связь сосудов с основным питающим сосудом железы [1, 2].

Некоторые авторы [1, 2] описали семиотику метастатических лимфатических узлов шеи при РЩЖ и выделили следующие наиболее часто встречающиеся признаки: увеличение размеров

(более 10 мм), овальная форма, ровные границы, четкие контуры, гипоэхогенность, неоднородность эхоструктуры, наличие гиперэхогенных включений, анэхогенной составляющей, образование конгломератов, малоподвижность их при компрессии ультразвуковым датчиком. В режимах цветового и энергетического доплеровского картирования, трехмерной реконструкции сосудистых структур для метастатически измененных лимфатических узлов более характерна гипо- или аваскулярность паренхимы. Таким образом, по мнению этих авторов, ведущими методиками верификации изменений лимфатических узлов шеи являются УЗИ с применением методик серой шкалы, ЦДК, ЭК, трехмерной реконструкции изображения. При необходимости в качестве дифференциальной диагностики (при подозрении на метастазы лимфатических узлов) проводят пункцию под ультразвуковым контролем.

В настоящее время все большее применение в России и за рубежом находит УЗИ щитовидной железы с применением эластографии.

Соноэластография – новая ультразвуковая методика, позволяющая измерить и отобразить на экране плотность тканей (в кПа) и степень их деформации (в процентах), а также вычислить коэффициент жесткости тканей. Степень деформации показывает, на сколько процентов сжалась ткань при надавливании на нее датчиком. Чем плотнее ткань, тем она менее сжимаема и тем больше объективных данных за ее патологию. Коэффициент жесткости – соотношение процента сжимаемости нормальной ткани и процента сжимаемости патологической ткани – показывает, во сколько раз патологическая ткань плотнее нормальной. Отображение плотности тканей на экране возникает за счет накладывания изображения с цветовым картированием на серошкальное. Данная технология кардинально изменяет выявление и визуализацию злокачественных новообразований и повышает диагностическую точность при исследовании щитовидной железы и лимфатических узлов шеи.

По мнению А.Н. Сенчи и других авторов [2, 60, 61, 62], комплексное использование В-режима и СЭГ значительно повышает диагностическую точность технологии. Применение СЭГ при РЩЖ в 14,3% наблюдений добавляет информацию, полученную с использованием других методик УЗИ. Повышение информативности ультразвукового метода, по мнению А.Н. Сенчи, заключается:

- в уточнении размеров образования (преимущественно за счет детализации границ инвазивного роста и выраженности перифокальной индукции). Очаги поражения обнаруживаются чаще и с большей степенью точности, чем в стандартном В-режиме, даже при небольших размерах образований. Различия размеров узла на 0,5–10 мм от-

мечены в 18,2% наблюдений. Различия размеров окрашивания обусловлены тем, что объемные образования злокачественной этиологии в большинстве случаев характеризуются инвазивным ростом в отличие от узлов доброкачественного характера, в подавляющем большинстве ситуаций имеющих капсулу и не характеризующихся инфильтративным ростом. Зона патологической инвазии имеет измененные характеристики по отношению к неповрежденной ткани, что отображается на мониторе сканера. По данным С. Balleyguier, С. Dromain (2007), размеры патологических образований в режиме СЭГ могут быть больше размеров узлов в В-режиме до 60%;

- в анализе однородности структуры образования (по степени выраженности характеристик эластичности);
- в уточнении соотношения образования с капсулой железы (детализация инвазивности роста);
- в определении или уточнении органной принадлежности образования, например, при дифференцировке РЩЖ с патологией околощитовидных желез, увеличенных лимфатических узлов шеи.

В результате дополнительного использования СЭГ, по данным А.Н. Сенчи и соавт., на 6,9% сокращается количество необоснованных диагностических пункций, снижается риск побочных эффектов, осложнений, уровень эмоционального стресса, связанных с инвазивным вмешательством.

В России имеются единичные работы, посвященные эластографии узловых образований щитовидной железы, хотя за рубежом доказана эффективность метода в выявлении РЩЖ.

L. Rubaltelli и соавт. [60] применяли этот метод при обследовании щитовидной железы и лимфатических узлов шеи при узловых образованиях в щитовидной железе. С помощью данного метода получали изображение ткани щитовидной железы с узловыми образованиями, которые в зависимости от жесткости ткани были отображены на экране в цветовой гамме, где красным цветом окрашивалась эластичная ткань, синим – жесткая, зеленым – ткань с промежуточными степенями упругости. Чувствительность метода составила 82%, специфичность – 87,5%, общая точность – 86,2%.

Для проведения дифференциальной диагностики авторы данной работы исследовали лимфатические узлы шеи у 53 пациентов высокочастотными датчиками в В-режиме с высокой четкостью изображения с применением доплерографии и эластографии. Изучение васкуляризации лимфатических узлов не давало дополнительной диагностической информации, и по-прежнему при подозрении на злокачественный процесс было необходимо проведение ТАБ. В некоторых случаях даже ТАБ не могла ответить на поставленные вопросы, и применяли хирургическое иссечение

всего лимфатического узла для гистологического исследования. Сравнение между цитологической (или гистологической) диагностикой и эластографией показало чувствительность 75%, специфичность – 80%, точность – 77%.

А. Săftoiu и соавт. [61] исследовали лимфатические узлы средостения и брюшной полости при помощи эластографии эндоскопическим путем. Они впервые предложили количественную оценку структуры лимфатических узлов, основанную на анализе гистограммы, в которой различные оттенки цвета были автоматически обнаружены на всех видеокдрах в течение 10 сек. и преобразованы в числовые значения. Чувствительность метода составила 85,4%, специфичность – 91,9%, точность – 88,5%.

Данное исследование, безусловно, представляет большую научную ценность, поскольку авторы использовали диагностические критерии измененных глубоко расположенных лимфатических узлов с применением эластографии без травмирующих и сопряженных с опасными осложнениями инвазивных методик.

T. Rago, P. Vitti [62] определяют ультразвуковую эластографию как новый мощный диагностический метод, позволяющий оценивать жесткость узлов в качестве показателя злокачественности в диагностике узловых образований щитовидной железы и имеющий чувствительность до 97%, специфичность – до 100%, положительную прогностическую ценность – до 100%, отрицательную прогностическую ценность – до 98%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ литературы показал, что, наряду с накопленным опытом в лучевой и ультразвуковой диагностике узловых образований щитовидной железы, существует ряд нерешенных задач. По мнению многих авторов, картина РЩЖ крайне полиморфна. Вероятнее всего, это обусловлено различной морфологической структурой новообразований, т. е. разнообразием форм РЩЖ. По мнению многих зарубежных авторов, использование эластографии позволяет обнаруживать очаги поражения чаще и с большей степенью точности, чем в стандартном В-режиме. Данный метод сокращает количество необоснованных диагностических пункций, снижает риск осложнений и уровень эмоционального стресса, связанных с инвазивным вмешательством. Эластография дает возможность более точно локализовать участки патологического образования при проведении биопсии.

Расчет количественных показателей жесткости узловых образований щитовидной железы позволяет объективизировать их морфологическую принадлежность, обеспечивая высокую диагностическую точность при проведении дифферен-

циальной диагностики РЩЖ с другими формами патологии этого органа.

Выработка новых методических подходов к выполнению ТАБ под контролем УЗИ позволяет получать более качественный клеточный материал, что способствует улучшению цитологической диагностики патологии щитовидной железы и лимфатических узлов шеи.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Сенча А.Н.* Методы лучевой визуализации в диагностике и лечении заболеваний щитовидной железы: Дис. ... д-ра мед. наук. 2008.
2. *Сенча А.Н., Могутов М.С., Сергеева Е.Д., Шмелев Д.М.* Соноэластография и новейшие технологии ультразвукового исследования в диагностике рака щитовидной железы. М.: Видар-М. 2010; 64.
3. *Желонкина Н.В.* Ультразвуковая дифференциальная диагностика узловых образований щитовидной железы с кистозными изменениями: Дис. ... канд. мед. наук. 2006.
4. *Чиссов В.И., Трофимова Е.Ю.* Ультразвуковое исследование лимфатических узлов в онкологии: Практическое руководство. 2003; 112.
5. *Абдулхалимова М.М., Митьков В.В., Бондаренко В.О.* Использование ЦДК в комплексной ультразвуковой диагностике узловых образований щитовидной железы. Ультразвуковая диагностика 1999; 1: 74–79.
6. *Артемюк А.М.* Возможности ультразвуковой диагностики при узловом эутиреоидном зобе: Материалы Московской городской конференции эндокринологов «Лечение и профилактика эутиреоидного зоба». М.: 1997; 27–31.
7. *Бозин Ю.Н., Бондаренко В.О., Шапиро Н.А., Орлов В.М.* Комплексная экспресс-диагностика заболеваний щитовидной железы. Методические рекомендации. М.: 1992; 175.
8. *Болезни органов эндокринной системы.* Под ред. И.И. Дедова. М.: Медицина. 2000; 568.
9. *Болезни щитовидной железы.* Под ред. Л.И. Бравермана. – М.: Медицина. 2000; 432.
10. *Белобородов В.А.* Функциональная ультразвуковая доплерография в диагностике узловых образований щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск. 1996; 23.
11. *Валдина Е.А.* Заболевания щитовидной железы. М.: 1993. 223.
12. *Демидчик Е.Л., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф.* Рак щитовидной железы у детей. М.: Медицина. 1996; 208.
13. *Зайратьянц О.В., Фадеева В.В., Белоцерковская М.М., Опаленов К.В. и др.* Нозологическая структура узловых образований щитовидной железы по данным аутопсии. // Архив патологии. 2004; 66: NQ 6: 24–28
14. *Касаткина Э.Л., Шилин Д.Е., Пыков М.И.* Ультразвуковое исследование щитовидной железы у детей и подростков. М.: Видар. 1999; 56.
15. *Коновалов В.А.* Совершенствование диагностики и интервенционные вмешательства под ультразвуковым контролем при кистозно-измененных узлах щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2005; 10–12
16. *Котляров П.М., Канорская Г.А., Соловьева С.В.* Рак щитовидной железы – значимость вероятной диагностики по данным ультразвукового исследования: Материалы конференции «Научно-технический прогресс отечественной лучевой диагностики и лучевой терапии». М.: Вече. 2004; 304.

17. Лагалло Р., Карузо Д., Мидири М. и др. Сосудистый рисунок узлов щитовидной железы: классификация на основе данных цветной доплерографии. Визуализация в клинике 1994; 4: 21–25.
18. Лушников Е.Ф., Втюрин Б.М., Цыб А.Ф. Микрокарцинома щитовидной железы. М.: Медицина. 2003; 264.
19. Макиенко А.В. Диагностика и лечебная тактика при опухолях и опухолеподобных поражениях ЩЖ у детей: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Томск. 2005; 7–16.
20. Паришин В.С., Цыб А.Ф., Ильин А.А., Алтунина В.С. и др. Методические аспекты и эффективность тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы, выполняемой под ультразвуковым контролем. Методические аспекты влияния малых доз радиации на организм детей, подростков и беременных: Сборник научных трудов. Под ред. Е.М. Паршкова, Ю.А. Князева, В.В. Шахтарина, М.: Обнинск. 1994; вып.2; 445.
21. Пачес А.И., Пропн Р.М. Рак щитовидной железы. М.: Медицина. 1995; 370.
22. Петров В.Г., Нелаева А.А., Машкин А.М. и др. Современные аспекты тактики диагностики и хирургического лечения узлового зоба. Тюмень. Академия. 2003; 104.
23. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В. Опухоли щитовидной железы. Иркутск. 1999; 320.
24. Припачкина А.П. Возможности ультразвукового метода исследования в диагностике опухолей щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 1997; 26.
25. Пупышева Т.Л. Морфометрия клеток фолликулярных пролифератов щитовидной железы в тонкоигольных аспиратах. Новости клинической цитологии России. 2002; 6(1–2): 24–26.
26. Пыков М.И., Шилин Д.Е., Рюмин Г.А., Минина Л.С. и др. Щитовидная железа у здоровых детей: количественные параметры эхоплотности и кровотока. Визуализация в клинике. 1997; 2: 15–20.
27. Романко С.И. Эхо семиотика одиночных солидных образований щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск. 1997; 24.
28. Северская Н.В. Оценка значимости лучевых и нелучевых методов в диагностике рака щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск. 2002; 20.
29. Станкявичус В.П., Мирходжаев А.Х., Станкявичус К.В. Скано- и эхография в диагностике заболеваний щитовидной железы. Проблемы эндокринологии. 1990; 36(2): 8–11.
30. Терентьев Р.О. Возможности, ограничения и информативность эхографии в определении раковых опухолей щитовидной железы различной степени местного распространения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 2001; 20.
31. Трофимова Е.Ю., Волченко Н.Н., Гладунова З.Д., Шаматава Н.Е. Ультразвуковая диагностика рака щитовидной железы. Визуализация в клинике. 2000; 17: 37–44.
32. Цыб А.Ф., Паришин В.С., Нестайко Г.В., Ямасита С., Нагатаки С. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Медицина. 1997; 332.
33. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. М.: 2010; 176.
34. Яблонский С.В., Ковшенкова Ю.Д., Кадникова О.Н. К дифференциальной диагностике срединных кист шеи. Вестник оториноларингологии. 1999; 3: 40–41.
35. Al-Sobhi, Bazarbashi S., Al-Jiffiy B., Akhtar M., Ingemansson S. Immature teratoma of the thyroid gland: a case report and review of the literature. Arch. Pathol. Lab. Med. 2003; 127(4): 205–208.
36. Amodio P., Carbone M., Rossi E., Brunese L., Pisano G., Iorio S., et al. An update of B-mode echography in the characterization of nodular thyroid diseases: An echographic study comparing 7.5 and 13 MHz probes. Radiol. Med. (Torino). 1999; 98(3): 178–182.
37. Arntzenius A., Smith L. et al. Inverse relation between iodine intake and thyroid blood flow: color Doppler flow imaging in euthyroid humans. J. Clin. Endocr. Metab. 1991; 73(5): 1051–1055.
38. Becker P., Bair D., Becker W. et al. Autonomous adenoma color-coded Doppler ultrasound. J. Clinical. Ultrasound. 1997; 25(6): 63–69.
39. Bellantone R., Lombardi C., Raffaelli M. et al. Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: The role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. Thyroid. 2004; 14(1): 43–47.
40. Cusick E., McIntosh C., Krukowski Z. et al. Cystic change and neoplasia in isolated thyroid swellings. Brit. J. Surg. 1988; 75(10): 982–983.
41. Dadan I., Laszkiewicz J., Lebrowska U. et al. Malignant or benign thyroid nodules: A diagnostic dilemma. Polska Merkuriusz. Lec. 2001; 11(63): 224–227.
42. Deshpande V., Kapila K., Siva S., Verma K. Follicular neoplasia of the thyroid: decision tree approach using morphologic and morphometric parameters. Acta. Cytol. 1997; 41: 369–376.
43. Ezzat S., Sarti D., Cain D., Braunstein G. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. Arch. Intern. Med. 1994; 154: 1838–1840.
44. Gorlin I., Sallan S. Thyroid cancer in childhood. Endocr. Metab. Clin. N. Amer. 1990; 19: 649–662.
45. Haber R. Role of ultrasonography in the diagnosis and management of thyroid cancer. Endocr. Pract. 2000; 6(5): 396–400.
46. Hiromura T. Ultrasonography of cystic thyroid nodules: sonographic-pathologic correlation. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. 1994; 54(6): 500–509.
47. Kang H., No J., Chung J. et al. Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas. Thyroid. 2004; 14(1): 29–33.
48. Kinder B. Well differentiated thyroid cancer. Cur. Opi. Onco. 2003; 15(1): 71–77.
49. Koike E., Noguchi S., Yamashita H., Murakami T. et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. Arch. Surg. 2001; 136(3): 334–337.
50. Lugo-Vicerite H., Ortiz Y. Pediatric thyroid nodules: insights in management. Bol. Asoc. Med. P. R. 1998; 90(4): 74–78.
51. Mandel S. Diagnostic use of ultrasonography in patients with nodular thyroid disease. Endocr. Prac. 2004; 10(3): 246–252.
52. Mazzaferri E. Management of a solitary thyroid nodule. N. Eng. J. Med. 1993; 328: 553–559.
53. McHenry C., Slusarczyk S., Khiyami A. Recommendations for management of cystic thyroid disease. Surgery. 1999; 126(6): 1167–1171.
54. Meko J., Norton J. Large cystic/solid thyroid nodules: a potential false-negative fine-needle aspiration. Surgery. 1995; 118(6): 996–1003.
55. Rojeski M., Gharib H. Nodular thyroid disease, evaluation and management. N. Engl. J. Med. 1985; 313: 428–436.
56. Santos E., Keyhani-Rofagha S., Cunningham J., Mazzaferri E. Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. Arch. Intern. Med. 1990; 150: 1422–1427.
57. Watters D., Ahuja A., Eyans R., Chick W. et al. Role of ultrasound in management of thyroid nodules. Am. J. Surg. 1992; 164: 654–657.
58. Weber A., Randolph G., Aksoy F. The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. Radio. Clin. N. Am. 2000; 38(5): 1105–1129.

59. Yokozawa T., Fukata S., Kita K., Matsuzuka F., Kobayashi A., Hirai K., Miyauchi A., Sugawara M. Thyroid cancer detected by ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *World. J. Surg.* 1996; 20(7): 848–853.
60. Rubaltelli L., Stabilito M.C., Tregnaghi A., et al. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall, Med*, 2009; 30(2): 175–179.
61. Săftoiu A., Vilmann P., Hassan H., Gorunescu F. Analysis of endoscopic ultrasound elastography used for characterisation and differentiation of benign and malignant lymph nodes. *Ultraschall Med.* 2006; 27: 535–542.
62. Rago T., Vitti P. Potential value of elastosonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *QJ. Nucl. Med. Imaging.* 2009; 53(5): 455–464.
63. Lerud K., Tabarra S., Del Vecchio M., Frost A. Cytomorphology of cystic parathyroid lesions: report of four cases evaluated preoperatively by fine-needle aspiration. *Diagn. Cytopathol.* 1996; 15(4): 306–311.

ХИРУРГИЯ МОЗА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ЛИЦА: УСПЕХИ И ОГРАНИЧЕНИЯ – ПЕРСПЕКТИВЫ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ

Марек К. Добке

Подразделение пластической хирургии,
Хирургическое отделение, Университет Калифорнии,
Сан Диего, США

Контакты: Марек К. Добке E-mail: mdobke@ucsd.edu

Введение: Цели лечения пациентов с злокачественными опухолями кожи и мягких тканей лица включают полное иссечение, минимальные функциональные расстройства и хорошие косметические результаты. С повышением стандартов по контролю качества и необходимости экономической эффективности проведение анализа методов лечения, связанных с потреблением различных ресурсов, включая мультидисциплинарные методы, становится целесообразным.

Цель: Цель исследования заключалась в анализе методов ведения пациентов и методов закрытия лицевых дефектов после микрографической хирургии Моза с точки зрения пластического хирурга.

Метод: Ретроспективный анализ личного опыта, основанного на 1500 пациентов, прошедших лечение с 1989 по 2011, а также современной литературы по пластической хирургии.

Результаты и выводы: совместная работа со специалистами по хирургии Моза, распознавание составляющих дефекта после операции Моза, особенно тех, которые не соответствуют эстетическим критериям, и хорошее знание реконструктивных методов имеют большое значение для успеха мультидисциплинарной деятельности. Местные и системные параметры, некоторые группы злокачественных опухолей, склонные к рецидивам, требуют проведения дальнейших исследований онкологически адекватного края резекции, которого не всегда можно достичь с помощью микрографической хирургии.

Представлены клинические примеры, иллюстрирующие влияние факторов на реконструкцию и подводные камни восстановительной хирургии.

В плане мультидисциплинарного подхода за последние 22 года нами было проконсультировано 1,500 пациентов с злокачественными новообразованиями мягких тканей лица и шеи. В первые годы (1989–1996) нашего сотрудничества с хирургами-дерматологами, владеющими техникой Моза, рецидивные злокачественные опухоли кожи лица и рецидив рака кожи лица были самыми частыми заболеваниями среди пациентов, направленных на консультацию до микрографической операции на

MOHS' SURGERY FOR FACIAL SOFT TISSUE MALIGNANCIES: SUCCESSES AND LIMITATIONS – RECONSTRUCTIVE SURGEON PERSPECTIVE

Marek K. Dobke, M.D.

Division of Plastic Surgery,
Department of Surgery, University of California,
San Diego, USA

Contact: Marek K. Dobke E-mail: mdobke@ucsd.edu

Background: Goals for the treatment of skin and other facial soft tissue malignancies include completeness of removal, minimal functional disability and good aesthetic outcome. With increasing standards for the quality assurance and the demand for cost-effectiveness, assessment of resource-consuming treatment modalities, especially those involving multidisciplinary approaches, seems appropriate.

Objective: The purpose of this study was to review the strategy of management and the approaches to the repair of facial defects following Mohs' micrographic surgery from the plastic surgeon's point of view.

Method: Retrospective review of personal experience based on 1500 patients treated between 1989 and 2011, as well as current plastic surgery literature.

Results and Conclusions: Teamwork with the Mohs surgeon, recognition of the post-Mohs' procedure defect components, especially those non-conforming to "aesthetic units," and familiarity with reconstructive techniques are essential for the multidisciplinary practice success. Local and systemic conditions, and some subsets of malignancies prone to reoccurrence, merit further study of oncologically adequate surgical margins, which micrographic surgery approaches may not always secure.

Representative cases illustrating the impact of the above factors on reconstruction and pitfalls of restorative surgery approaches are presented.

As a part of a multidisciplinary team we have been consulted on 1,500 patients with soft tissue malignancy of the face and neck during the last 22 years. In the earlier years (1989–1996) of our cooperation with dermatological Mohs' surgeons, recurrent facial skin malignancy and recurrent facial skin cancer were the most frequent problems among patients referred for counseling regarding possible reconstructive procedures prior to micrographic surgery [1]. Subsequently, the vast majority of patients required reconstructive surgery by

предмет возможности выполнения реконструктивных вмешательств [1]. В дальнейшем, подавляющему большинству пациентов потребовалась реконструктивная операция, выполняемая пластическим хирургом, для закрытия дефекта, образованного после операции Моза. В настоящее время показания к операции Моза расширены. Микрографическая хирургия рекомендована не только при базальноклеточном и плоскоклеточном раке (БКР и ПКР) лица и шеи с определенными параметрами, но также при дерматофибросаркоме, экстрамаммарной болезни Педжета, рака из клеток Меркеля, рака из слюнных желез и микрокистозной карциноме придатков кожи (Табл. 1) [2]. Применение микрографической хирургии в лечении меланомы неоднозначно: атипичные меланоциты трудно оценить с помощью замороженных срезов, однако, недавно разработанные иммунные красители позволяют визуализировать границы меланоцитарной опухоли интраоперационно [2, 3].

Таблица 1
Гистологические типы опухолей головы и шеи,
подлежащие лечению методом хирургии Моза

– базальноклеточный рак
– плоскоклеточный рак
– определенные типы меланомы (например, злокачественное лентиго, десмопластическая меланома)
– выбухающая дерматофибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома
– экстрамаммарная болезнь Педжета
– микрокистозная карцинома придатков кожи
– аденокистозная карцинома
– рак из клеток Меркеля
– рак из потовых желез (помимо микрокистозной карциномы придатков кожи и аденокистозной карциномы)
– рак из слюнных желез
– лейомиосаркома
– злокачественная зернистоклеточная опухоль
– ангиосаркома
– лимфоэпителиоподобная карцинома
– злокачественные опухоли из волосного фолликула (например, пиломатриксальная карцинома или трихобластома)
– эпителиоидная саркома

Наш опыт показывает, что хотя не у всех пациентов необходим комплексный подход и пластическая хирургия, хирургическая консультация до лечения, включая тщательное рассмотрение одномоментных и отсроченных реконструктивных методов и консультация по поводу ожидаемого эстетического результата позволит добиться ряда преимуществ. Повторное подтверждение плана лечения вторым врачом (пластическим хирургом) усиливает уверенность пациента и повышает качество информированного согласия на операцию Моза. Среди изученных пациентов примерно 10% были сначала проконсультированы пластическим хирургом, а затем направлены к хирургу, выполняющему операцию Моза, на лечение. Типичные кли-

нический случай для репарации послеоперационных дефектов. В настоящее время, показания для Mohs surgery have broadened. Micrographic surgery is recommended not only for basal and squamous cell carcinomas (BCCs and SCCs) of the face and neck with specific characteristics but also for dermatofibrosarcoma, extramammary Paget's disease, Merkel cell carcinoma, sebaceous carcinomas, and microcystic adnexal carcinomas (Table 1)[2]. The use of micrographic surgery to treat melanoma remains controversial: atypical melanocytes are difficult to assess using frozen sections, however, recently developed immunostains allow intraoperative visualization melanocytic tumor borders [2, 3].

Table 1
Histological types of the head and neck tumors amenable
for treatment by means of Mohs's surgery

– basal cell carcinoma
– squamous cell carcinoma
– certain types of melanoma (e.g., lentigo maligna, desmoplastic melanoma)
– dermatofibrosarcoma protuberans, malignant fibrous histiocytoma
– extramammary Paget's disease
– microcystic adnexal carcinoma
– adenoid cystic carcinoma
– Merkel cell carcinoma
– sweat glands carcinomas (besides microcystic adnexal and adenoid cystic carcinomas)
– sebaceous gland carcinoma
– leiomyosarcoma
– malignant granular cell tumor
– angiosarcoma
– lymphoepithelial-like carcinoma
– malignant tumors with hair follicle differentiation (e.g., pilomatrix or trichoblastic carcinomas)
– epithelioid sarcoma

Our experience indicates that although not all patients require a team approach and plastic surgery, preablation surgical consultation, including a thorough review of immediate and delayed reconstructive options and counseling regarding expected aesthetic outcomes, offers several advantages. Reaffirmation of the treatment plan by a second physician (plastic surgeon) enhances the sense of security by the patient and enhances the quality of the informed consent for a Mohs' procedure. Of the sample, approximately ten per cent were first seen by a plastic surgeon and subsequently referred to a Mohs' surgeon for ablative treatment. Typical clinical situations necessitating referral for Mohs' surgery are listed in the table (Table 2) [3, 4].

PATIENT MANAGEMENT BETWEEN THE MOHS' AND RECONSTRUCTIVE PROCEDURE

The majority of Mohs' and subsequent repair procedures were done on an outpatient basis. The plastic surgeon is available for assistance should circumstances require such involvement during the ablation. Otherwise, the plastic surgeon is available to assess and repair the defect upon completion of the Mohs' procedure. Ideally, the patient has already seen the plastic

нические ситуация, требующие хирургии Моза, перечислены в таблице (Табл. 2) [3, 4].

Таблица 2

Клинические ситуации и показания для хирургии Моза при злокачественных новообразованиях головы и шеи.

- Опухоли, локализованные в областях, где лечение часто бывает неудачным (например, периорбитальная, околоушная и околоносовая области, нос)
- Опухоли с нечеткими границами (например, тип «морфеа» базальноклеточного рака) или опухоли, исходящие из рубцовой ткани
- Рецидивные опухоли
- крупные опухоли (>2 см) или глубокая инвазия
- периневральное распространение опухоли, расположенные в областях, где сохранение ткани или наибольший шанс излечения обязательны (например, веки) опухоли с предрасположенностью к местным рецидивам, но ограниченным потенциалом метастазирования (например, выбухающая дерматофибросаркома)

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОД МЕЖДУ ХИРУРГИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ МОЗА И РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ОПЕРАЦИЕЙ

Большинство операций Моза и последующих восстановительных операций выполнено в амбулаторных условиях. Имеющийся пластический хирург определяет необходимость восстановительных операций во время иссечения. В других случаях пластический хирург оценивает и закрывает дефект уже после выполненной операции Моза. В идеале пациент посещает пластического хирурга до операции Моза и получает информацию о возможных реконструктивных методах. Большинству пациентов необходимо схожее обследование перед иссечением и восстановительной операцией. Объем предоперационной подготовки зависит от общего состояния и возраста пациента. Пациентам с сопутствующими заболеваниями необходимы такие же предосторожности, как и при любой другой операции с анестезией при сохраненном сознании, местной или общей анестезией.

Реконструктивные операции могут выполняться как одномоментно, так и отсрочено. Определение микроскопических границ определенных злокачественных опухолей, при котором помимо замороженных срезов используют окрашивание (например, иммунное окрашивание при меланоме) или постоянные срезы (например, при выбухающей дерматофибросаркоме), перед реконструктивным этапом может потребовать промежуточного хирургического этапа, такого как временное закрытие раны до тех пор, пока не будут получены гистологические результаты (Рис. 1) [3]. У пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом повышен риск развития злокачественных опухолей кожи, особенно плоскоклеточного рака, характеризующего множественным и местно-агрессивным ростом. Кроме того, лейкоэмические инфильтраты при лимфома-ассоциированном плоскоклеточном раке представляют сложность при операции Моза, во время которой можно применять окрашивание

Table 2
Clinical scenarios and indications for Mohs' surgery for malignancies of the head and neck

- tumor located in sites that are reported to have relatively high rates of treatment failure (e.g., periorbital, periauricular, and perinasal areas, nose)
- tumors with poorly delineated clinical border (e.g., the morpheatype of basal cell carcinoma) or tumors arising from the scar tissue
- recurrent tumors
- large (>2 cm) or deeply penetrating tumors
- perineural spread
- tumors located in areas where preservation of tissue or the highest chance of cure are mandatory (e.g., eyelids)
- tumors with a propensity for local recurrence, but a limited potential for metastases (e.g., dermatofibrosarcoma protuberans)

surgeon prior to the Mohs' procedure and is familiar with reconstructive options. The majority of patients require similar medical work-ups for ablative and repair procedures. The extent of preoperative preparations is dictated by requirements related to the patient's general health and age. Patients with preexisting medical problems require similar precautions as they would for other types of procedures using conscious sedation, local or general anesthesia.

The reconstructive procedures may be performed immediately or can be delayed. Tracing out the microscopic extensions of certain malignancies where there is a benefit of additional to frozen section stains (e.g., immunostains for melanoma) or permanent sections (e.g., for dermatofibrosarcoma protuberans), may require an intermediate surgical step such as wound temporization until histological results are known prior to the reconstructive procedure (Figure 1) [3]. Patients



Рис. 1. У пациентки 60 лет с выбухающей дерматофибросаркомой лба потребовалось выполнение 3 циклов иссечения, поскольку на постоянных срезах были положительные глубокие и периферические края резекции. Кожные аллографты или, как в данном случае, аллопластический материал для временного закрытия раны (Biobrane, Dow B. Hickam, Sugar Land, TX) позволяют предотвратить высыхание, микробной контаминации, не препятствуют дренированию раны, уменьшают боль и накладываются до появления возможности закрыть дефект. Прозрачность повязки Biobrane позволяет оценивать состояние раны.

Figure 1. A 60-year old female with dermatofibrosarcoma protuberans of the forehead who required a series of three excisions because permanent sections indicated positive deep or radial margins. Skin allograft or like in this case coverage with a temporary alloplastic material (Biobrane, Dow B. Hickam, Sugar Land, TX) allow wound protection from desiccation, microbial contamination, permits fluid drainage, reduces pain and bridging to the time when the defect could be repaired. Biobrane transparency allows for easy wound evaluation.

на цитокератин, позволяющее отличить лейкоэмические инфильтраты от перифокального воспаления и определить цитокератиновые антигены, что служит основанием для отсроченной реконструкции [6].

РЕКОНСТРУКЦИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИИ МОЗА

После получения отрицательного края резекции можно закрывать дефект. Наиболее простой и легкий способ лечения — заживление дефекта посредством стягивания и эпителизации. Этот метод хорошо подходит для небольших округлых дефектов, расположенных в зонах, где контур не имеет значения. Однако, искривление края завитка, века даже на несколько миллиметров, рубцовое стягивание и последующее искривление ноздри или красной каймы губ может вызвать неудовлетворительный косметический результат. Точно также обычное линейное закрытие веретенообразных дефектов в этих участках часто приводит к уродству. Неудовлетворительный эстетический результат можно предупредить, сблизив края раны с помощью обычного кожного крючка, имитируя, таким образом, очертания зоны после заживления раны стягиванием. Если нарушение контура видно во время этого маневра, скорее всего результат будет таким же, как и при вторичном натяжении раны. В подобной ситуации целесообразно закрытие дефекта замещением иссеченных тканей. Это можно дополнить отсепаровыванием и натяжением окружающей кожи, либо с помощью кожных лоскутов, свободных или перемещенных в область дефекта. Даже при возможности простого закрытия округлого дефекта, часто образуются deformities по типу «собачьего ушка», коррекция которого может потребовать дополнительного разреза(ов) с нежелательным удлинением раны. Таким образом, в некоторых случаях, возможно позволить небольшой ране сократиться и зажить, либо использовать тонкий расщепленный кожный лоскут (также с целью сокращения размеров конечного дефекта). Небольшой звездчатый рубец или сокращенный кожный лоскут можно повторно иссечь, преобразуя его в небольшой незаметный рубец, который можно замаскировать с помощью макияжа. Там, где растяжение кожи хорошее, результаты при повторном иссечении образовавшегося после операции Моза дефекта или даже первичного закрытия раны могут быть лучше, чем при сложных реконструкциях (Рис. 2 и 3).

В большинстве случаев закрытие дефекта можно дополнить стандартными пластическими методами. Небольшие округлые дефекты можно закрывать расщепленными или полнослойными кожными лоскутами (Рис. 4). Кожные лоскуты, взятые с пред- или позадишной области или даже из области носогубной складки у пациентов пожилого возраста лучше подходят по цвету и текстуре, чем лоскуты с туловища или конеч-

with chronic lymphocytic leukemia are at heightened risk for the development of cutaneous malignancies, especially squamous cell carcinoma, which are frequently multiple and locally aggressive. In addition, leukemic infiltrates in lymphoma-associated squamous cell carcinoma present a procedural challenge during Mohs' surgery at which time cytokeratin-stain may be added to help to distinguish leukemic infiltrates from perineoplastic inflammation and to identify keratinocyte antigens, warranting planning of delayed reconstructions [6].

RECONSTRUCTION AFTER MOHS' ABLATIVE SURGERY

Once tumor-free margins are confirmed the defect is ready for closure. The simplest and easiest form of treatment is to allow the defect to heal by contraction and epithelialization. This option is particularly well suited for small, circular defects in non-contour-critical areas. However, even a few millimeters of distortion in the helical rim of the ear, eyelid, retraction by contracting scar and subsequently notching of the nasal rim or vermilion, can create aesthetic problems. Similarly, a simple, linear closure of fusiform defects in these areas frequently results in a deformity. An unfavorable aesthetic outcome can be predicted by pulling the wound edges together using single skin hooks, and thus mimicking the area contour after wound healing by contraction. If a contour distortion becomes obvious during such a maneuver, then it is likely the same will occur if the wound is allowed to heal by secondary intention. In such a situation, it is wise to repair the defect by replacing the missing tissue. This can be accomplished by the undermining and stretching of neighboring skin, or through skin grafts or flaps, brought to the defect. Even if simple closure of an oval defect is possible, "dog ear" deformities frequently develop and correction may require adjunctive incision(s) with unacceptable lengthening of the wound. Therefore, on occasion, it seems advantageous to allow the small wound to contract and heal, or to apply a thin split-thickness skin graft (also expected to contract thus diminishing the size of the final mark). A small stellate scar, or contracted skin graft, can be re-excised later converting the ultimate defect to a small, inconspicuous, easy to camouflage by make-up scar. In situations where tissue laxity permits, re-excision of the post-Mohs' defect and even a primary closure may give superior results to complex reconstruction (Figures 2 and 3).

Most repairs can be accomplished using standard plastic surgical techniques. Small oval defects can be repaired with thick partial-thickness or full-thickness skin grafts (Figure 4). Skin grafts harvested from the pre- or retroauricular area or even nasolabial fold area in older patients offer superior color and texture matches to grafts from the trunk or extremities. To avoid a step deformity in repairing defects of the nasal tip area, which is surrounded by relatively thick skin



Рис. 2. Слева: базальноклеточный рак нижней губы. Справа: дефект нижней губы после иссечения базальноклеточного рака микрографическим методом.

Figure 2. Left: basal cell carcinoma of the lower lip. Right: lip defect resulting from basal cell carcinoma removal by micrographic surgery technique.

ностей. Во избежание ступенчатой деформации при закрытии дефектов кончика носа, окруженного относительно тонкой кожей, богатой сальными железами, необходимо тщательно выбирать место забора лоскута. Кожа предушной области выглядит тоньше, чем в позадишной, и хорошо подходит по цвету для закрытия дефектов кончика носа. Кожа носогубной области обычно тонкая и также сходна по структуре с кожей носа. Эти локализации будут хорошим выбором для пациентов с относительно гладкой кожей и у кого высока вероятность образования видимого рубца при закрытии местными тканями (рис. 5). В противоположность этому, закрытие местным кожным лоскутом будет отличным выбором для закрытия дефектов кожи с изначально неровной поверхностью (например, кожа, поврежденная инсоляцией, морщины и т.д.) (рисунки 6 и 7). В таких случаях, как кожные лоскуты, так и донорская зона сливаются с окружающей тканью и становятся незаметными, особенно если линия швов расположена в естественных складках.



Рис. 4. Слева: небольшой дефект в области внутреннего угла глаза после иссечения базальноклеточного рака методом Моза. Справа: результат через 12 мес после пересадки полнослойного кожного лоскута.

Figure 4. Left: small defect in the medial canthal area from the Mohs' excision of a basal cell carcinoma. Right: result with full-thickness skin graft after 12 months.



Рис. 3. Вверху: ран на губе была иссечена, преобразована в вертикальный дефект и закрыта первично. Внизу: результат через несколько месяцев.

Figure 3. Top: lip wound was excised, converted to a vertical defect, and closed primarily. Bottom: result a few months after repair.

rich in sebaceous glands, one should carefully select the tissue used for repair. Skin from the preauricular area seems to be thicker than retroauricular skin and gives a good color match in the repair of nasal tip defects. Nasolabial skin is often thick and also similar in texture to nasal skin. They are good choices for patients with relatively smooth skin and who would very likely have a sight scar if a local skin flap was used (figure 5). Conversely, a local skin flap is an excellent choice for the repair of skin defects with natural irregularities of the skin surface (e.g., sun-damaged skin, wrinkles, etc.) (figures 6 and 7). In such cases, both skin flaps and the flap donor site scar blend with the surrounding tissue and become inconspicuous, especially if suture lines are placed in natural creases.



Рис. 5. Вверху: дефект кончика носа после иссечения базальноклеточного рака у пациента с относительно гладкой кожей. Внизу: результат через 6 мес после пересадки полнослойного кожного лоскута предушной области. Несколько блестящая поверхность может быть скорректирована средствами макияжа. У мужчин и пациентов пожилого возраста с более неровной поверхностью кожи, когда свободный кожный лоскут может не слиться с окружающей кожей и его будет сложнее замаскировать, скорее всего нужно использовать полнослойный кожный лоскут.

ностью кожи, когда свободный кожный лоскут может не слиться с окружающей кожей и его будет сложнее замаскировать, скорее всего нужно использовать полнослойный кожный лоскут.

Figure 5. Top: patient with a relatively smooth skin, nasal tip defect following excision of basal cell carcinoma. Bottom: result with full-thickness preauricular skin graft after 6 months. The somewhat "shiny" surface can be camouflaged with make-up. A male and older patient with more surface skin irregularities causing that skin graft would not blend with surroundings and would be more difficult to camouflage, would be probably treated with a skin flap.



Рис. 6. Верху: дефект кожи лобной области после иссечения базальноклеточного рака. Внизу: результат через 6 нед после закрытия двоянным ромбовидным кожным лоскутом.

Figure 6. Top: forehead defect after basal cell carcinoma removal. Bottom: result 6 weeks after repair using double-rhomboid skin flap.

Сложные и трехмерные дефекты могут потребовать технически более сложной и, возможно, поэтапной реконструкции. Полнослойные дефекты носа — часто встречаемый пример дефекта, требующего замещения как выстилающих опорных структур и покрова, так и восстановления контура (Рис. 8). Сложные ушные свободные лоскуты (кожа и хрящ) можно применять для закрытия небольших дефектов крыла носа или ряда дефектов нижней губы.

Поэтапная реконструкция с растяжением кожи может быть возможным пластическим методом при обширных поверхностных дефектах кожи. У пациентов более молодого возраста с относительно упругой кожей может быть эффективным интраоперационное растяжение кожи даже при замещении сравнительно ограниченных по размеру дефектов.

У пациентов с возможной инвазией кости, пациентов с высоким риском рецидива или у тех, у кого имеется канцерогенный эффект «опухолевого поля», целесообразно выполнение отсроченной реконструкции [3, 7]. В таких случаях предпочтительны дополнительная резекция и закрытие раны простыми способами без ухудшения не препятствуя раннему выявлению рецидива опухоли. Одномоментное закрытие дефекта тканевым лоскутом может быть губительным с позиции развития рецидива, поскольку лоскут будет скрывать рецидивную опухоль, препятствуя ранней диагностике и лечению (Рис. 9). Таким пациентам показано применение внешних постоянных или временных протезов (Рис. 10). При решении выполнить реконструкцию аутологичной тканью, обычно ее выполняют через 1-2 года наблюдения без признаков опухоли [3].

ОПЕРАЦИЯ МОЗА И ШИРОКОЕ ИССЕЧЕНИЕ

Широкое иссечение с тщательным контролем края резекции — один из хирургических методов. До закрытия дефекта все края резекции должны быть без роста опухоли. Например, небольшие



Рис. 7. Тот же пациент, изображенный на рис. 6, через 4 года после операции. Рубец хорошо сливается с окружающей кожей.

Figure 7. The same patient shown in photograph 6 four years after surgery. Scar blended very well with the surrounding skin.

Composite and three-dimensional defects may require a more technically complex, and possibly staged, repair. A full thickness nose defect is a common example of a defect requiring the replacement of lining, support structures and cover, as well as restitution of contour (Figure 8). Composite auricular grafts (skin and cartilage) may be useful for the repair of small alar rim or certain lower lid defects.



Рис. 8. Слева: полнослойный дефект крыла носа слева после иссечения базальноклеточного рака. По середине: кожный лоскут ротирован с центральной части носа и расщеплен для обеспечения подложки лоскута щековой области, для закрытия донорской зоны использован расщепленный кожный лоскут. Справа: 1 год после реконструкции, пациент отказался от Z-пластики, делающей более четкую границу между носом и щекой.

Figure 8. Left: full-thickness left nasal alae defect after excision of basal cell carcinoma. Middle: rotational skin flap from the center of the nose was skin grafted (thin split-thickness) to provide lining of the flap on the vestibular side, split-thickness skin graft was used to repair the flap donor site. Right: one year after reconstruction, the patient declined a Z-plasty to improve the definition of the groove between his nose and cheek.

Staged repair with tissue expansion is a possible reconstructive option for larger two-dimensional skin defects. Younger patients with relatively taut skin may benefit from an intraoperative tissue expansion even for reconstruction of relatively limited in size defects.

For patients with a question of local bone invasion, patients with malignancies posing a high risk of recurrence, and those who demonstrated a carcinogenic field effect, it is wise to delay definitive reconstruction [3, 7]. In such circumstances, additional margins excision and wound closure or coverage by simple means, without obstructing the capability to detect early tumor recurrence, is preferred. Immediate defect repair

очаги (<2 см в диаметре), высокодифференцированного плоскоклеточного рака можно адекватно иссечь с краем резекции 4 мм, при опухолях большего размера край резекции должен составлять 10 мм [8, 9, 10, 11]. Удивительно, но при операции Моза частота радикального лечения такая же высокая, как и при так называемом широком хирургическом иссечении (>90% для большинства раковых опухолей) [3, 10]. Возможно для обоих методов существуют различные ограничения: даже при широкой резекции (без тщательной гистологической оценки всех краев) вероятность оставления участков с положительным краем выше (микроскопически остаточная опухоль), чем при операции Моза, в то время как при последней края резекции недостаточно широки для удаления опухолевого поля. Таким образом, парадокс заключается в том, что вероятность местного рецидива (опухоли с одинаковым генетическим профилем, как и у первичной опухоли) выше в случае широкого иссечения первичной опухоли, в то время как вторые новообразования опухолевого поля или вторые первичные опухоли (генетически отличные) могут чаще встречаться у пациентов, леченых изначально с помощью микрографической хирургии [7, 12, 13].



Рис. 10. Слева: пациентка с многократными рецидивами базальноклеточного рака использует частичный носовой протез. Этот протез полностью укрепляется самим пациентом, незаметный, съемный (для ежедневной очистки) и функциональный, не препятствующий нормальному дыханию и резонансии голоса. Справа: вид после удаления протеза, легко проводить осмотр для выявления рецидива.

Figure 10. Left: a patient with multiple recurrences of basal cell carcinoma uses a partial nose prosthesis. This prosthesis is completely self retained, inconspicuous, removable (for daily cleaning), and functional permitting normal breathing and vocal resonance. Right: after prosthesis removal, examination for recurrent lesion is easy.

В заключение стоит вновь подчеркнуть, что мультидисциплинарный подход и знакомство разных специалистов с техническими деталями операции Моза и методами реконструкции не только успокаивает пациента, но и имеет значение для «интерпретации» необычных находок, предупреждения и решения возможных проблем [3, 8, 9].

in such cases by a tissue flap may be disastrous from the standpoint of recurrence of cancer hiding beneath a thick flap and precluding early detection and intervention (Figure 9). These types of patients are good candidates for external permanent or temporary prostheses (Figure 10). If definitive autologous tissue reconstruction is undertaken, it is usually performed after 1 to 2 years of tumor-free follow up [3].



Рис. 9. Продолженный рост базальноклеточного рака и аденокарциномы слизистой оболочки под лоскутом, использованным для реконструкции носа.

Figure 9. Very early recurrence of squamous cell carcinoma and mucosal adenocarcinoma under the flap used to reconstruct the nose.

MOHS'S VS WIDE LOCAL EXCISION

Wide local excision with precise margin control is a surgical option. All margins must be free of tumor prior to repairing the defect. For example small (<2 cm in diameter), well differentiated squamous cell carcinoma lesions can be adequately excised with a 4 mm margin, and larger tumors should be excised with 10 mm margins [8, 9, 10, 11]. However, it is striking that Mohs's surgery provides high cure rates similar to those resulting from the so-called wide surgical excisions (>90% range for most cancers) [3, 10]. It is possible that both approaches suffer from different limitations: even wide surgical excision (without histological scrutiny of all margins) may be more likely than Mohs' surgery to leave foci of positive margins (minimally residual cancer), while the latter does not provide margins wide enough to eradicate the carcinogenic field. Therefore, paradoxically, local recurrence (tumors with the same genetic pattern as the primary lesion) are more likely to occur in cases when the original lesion was treated by wide excision, while the second field tumor or second primary tumor (genetically different) may more likely affect patients originally treated by micrographic surgery [7, 12, 13].

In conclusion, it is worthwhile to reemphasize that the team approach and cross-specialty familiarity with the technical details of Mohs' surgery and approaches to reconstruction is not only reassuring for the patient, but may be helpful in the «interpretation» of unusual findings and problem-prevention or solving [3, 8, 9].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dobke M.K., Miller S.H. Tissue repair after Mohs surgery. *Dermatol. Surg.* 1997; 23: 1061-1066.
2. Robins P., Ebede T.L., Hale E.K. The evolution of Mohs micrographic surgery. *The Skin Cancer Foundation J.* 2011; XXIX: 59-62.
3. Lang P.G. The role of Mohs's micrographic surgery in the management of skin cancer and a perspective on the management of the surgical defect. *Clin. Plastic. Surg.* 2004; 31: 5-31.
4. Mosterd K., Krekels G., Nieman F., Ostertag J., Dirksen C., Steijlen P., Vermeulen A., Neumann H., Smeets N. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary versus recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomized controlled trial with 5-years' follow-up. *The Lancet Oncology.* 2008; 9: 1149-1156.
5. Nelson B.R., Railan D., Cohen S. Mohs' micrographic surgery for nonmelanoma skin cancers. *Clin. Plastic. Surg.* 1997; 24: 705-718.
6. Kaplan A., Cook J. Cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Skin. Med.* 2005; 4: 300-304.
7. Karagas M., Stukel T., Greenberg E.R., Baron J.A., Mott L.A., Stern R. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. *JAMA.* 1992; 267: 3305-3310.
8. Boyd K., Henderson C., Joseph M., Yardley N., Temple C. Obtaining high cure rates for challenging facial malignancies: a new method for producing rapid, accurate, high-quality frozen sections. *Can. J. Plast. Surg.* 2011; 19: 22-26.
9. Eliezri Y.D., Cohen P.R. Cancer recurrence following Mohs' micrographic surgery: a mechanism of tumor persistence. *Plast. Reconstr. Surg.* 1992; 90: 121-125.
10. Luce E. Oncologic considerations in nonmelanotic skin cancer. *Clin. Plastic. Surg.* 1995; 22: 39-46.
11. Brodland D., Zitelli J. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 27: 108-118.
12. Boudewijn J., Braakhuis J. Second field tumors: a new opportunity for cancer prevention? *Oncologist.* 2005; 10: 493-500.
13. Kelloff G., Boone C., Steele V., Perloff M., Crowell J., Doody L. Development of chemopreventive agents for lung and upper aerodigestive tract cancers. *J. Cell. Biochem.* 1993; 17F: 2-17.