

Этот год для отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины среди прочего запомнится и пополнением списка фундаментальных научных работ его сотрудников. В 2010 г. вышло второе, пересмотренное и дополненное, издание книги «Памидроновая кислота в лечении заболеваний костной ткани» под редакцией заслуженного деятеля науки и техники Украины, президента Украинской ассоциации остеопороза, члена правления Всемирной ассоциации остеопороза (IOF), президента Ассоциации менопаузы, андропазузы и заболеваний костно-мышечной системы, руководителя отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины, директора Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза, доктора медицинских наук, профессора **Владислава Владимировича Поворознюка**. Авторский коллектив книги: В.В. Поворознюк, М.А. Быстрицкая, Т.В. Орлик, Н.И. Дзерович, Т.А. Карасевская, В.М. Вайда, Н.И. Балатская.

В этом номере мы публикуем одну из глав книги, посвященную онкологическим заболеваниям. Здесь вы найдете ответы на вопросы, касающиеся патофизиологии злокачественного поражения костной ткани, применения бифосфонатов у больных злокачественными новообразованиями.



В.В. Поворознюк

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пациенты, обращающиеся к врачам различных специальностей с жалобами на боли в костях, требуют особого внимания. Во многих случаях такая боль связана с патологией других органов, мышц, суставов, сосудов, но истинная костная боль может свидетельствовать о злокачественном образовании и быть его первым симптомом. Боль может быть диффузной и обуславливаться метаболическими расстройствами или множественными метастазами либо локальной. Боли в костях у пациентов с онкологическими заболеваниями могут появиться как до диагностирования метастазов, так и до выявления первичной опухоли. Недостаточное внимание к этой категории пациентов может привести к позднему диагностированию онкологического процесса и его осложнений.

Метастазы в костную ткань наиболее опасны для большинства пациентов. Поражение кости вызывает чрезвычайно интенсивную боль, плохо купируемую

анальгетиками, даже наркотическими. Переломы вследствие незначительной травмы или спонтанные обездвиживают пациента, значительно усиливают болевой синдром, резко ухудшают качество жизни и приводят к полной зависимости от окружающих. Вертебральные поражения с вовлечением спинного мозга или спинномозговых корешков зачастую трактуются неверно, что приводит к поздней диагностике истинной причины боли. Интенсивное разрушение костной ткани также может привести к гиперкальциемии – быстроразвивающемуся фатальному осложнению.

Метастазы в костную ткань встречаются при многих онкологических заболеваниях (табл. 4.17).

Среди всех опухолей рак молочной железы приводит к самой высокой частоте скелетных осложнений (A. Lipton et al., 2000; J.R. Berenson et al., 1998; F. Saad et al., 2004; L. Rosen et al., 2004) (табл. 4.18).

Из 180 тыс. женщин, у которых ежегодно диагностируется рак молочной

железы в США, приблизительно у 30% (>50 тыс.) (S.H. Landis, T. Murray, 1999) развиваются метастазы; из них у 70% – метастазы в костную ткань (R.E. Coleman, 1997). Приблизительно через год у 60% пациентов с костными метастазами происходят патологические переломы, через 14 мес у 20% развивается гиперкальциемия, а спустя 17 мес приблизительно у 10% появляется симптоматика, связанная с компрессией спинного мозга (A. Lipton, 2002). Больные с множественной миеломой, раком предстательной железы, раком легкого или другими опухолями также имеют высокий риск скелетных осложнений.

Особого внимания заслуживают пациенты с раком молочной и предстательной желез. Благодаря современным методам лечения и ранней диагностике заболевания эта категория больных имеет относительно высокую выживаемость, что, в свою очередь, обуславливает высокую распространенность костных метастазов. Более 80% случаев метастатической болезни костей связано именно с этими видами рака (R.E. Coleman, 1997; R.E. Coleman, 2001). За последнее десятилетие смертность по причине рака молочной железы снизилась до 6-8% (K.C. Chu et al., 1996; C.R. Smart et al., 1997). В западных странах такое уменьшение смертности, возможно, является результатом раннего скрининга и применения химиотерапии с ранним назначением тамоксифена. Наиболее показательным это является у тридцатилетних женщин, среди которых подобное снижение достигло 20% (K.C. Chu et al., 1996).

Патофизиология злокачественного поражения костной ткани

Злокачественные повреждения костной ткани обычно классифицируются согласно рентгенологическим проявлениям на остеолитические, остеобластические и смешанные. Метастазирование – это сложный ступенчатый процесс, зависящий как от свойств самой опухоли, так и от ткани, куда происходит метастазирование (L.A. Liotta, E. Kohn, 1990; B.R. Zetter, 1990). Однако все повреждения костной ткани имеют общую патофизиологию, характеризующуюся нарушением метаболизма. Клетки опухоли продуцируют вещества как непосредственно разрушающие костную ткань, так и стимулирующие активность остеокластов, тем самым полностью блокируя процесс нормального ремоделирования и приводя к резорбции костной ткани. Активность остеобластов также увеличивается,

но в незначительной степени, что не может предотвратить лизис. Реже развивается гиперфункция остеобластов, значительно превышающая предварительное увеличение резорбции. Выявление костных метастазов зависит от использованного метода диагностики. Чаще всего применяют рентгенографию, остеосцинтиграфию, гистологический анализ биоптата кости. Однако радиоизотопы накапливаются в зависимости от остеобластической активности, поэтому лизис с незначительным остеобластным компонентом может быть не диагностирован. Также можно использовать маркеры ремоделирования костной ткани для диагностики костных метастазов и последующего мониторинга эффективности лечения (A. Fontana, P.D. Delmas, 2000; L.M. Demers et al., 2000).

При прогрессировании злокачественного новообразования развивается гиперкальциемия, связанная с агрессивным локальным остеолитическим, а также повышенной реабсорбцией кальция в почках. Выделяют два типа развития гиперкальциемии: остеолитический – клетки опухоли выделяют остеокластстимулирующие факторы, которые вызывают массивную резорбцию кости с высвобождением кальция; гуморальный – клетки опухоли продуцируют паратгормонподобные субстанции, которые связываются с рецепторами паратгормона в костях и почках и стимулируют физиологическое влияние последнего – так называемый паранеопластический синдром. Особенно гиперкальциемия характерна при раке молочной железы и миеломной болезни, реже – при опухолях легких и предстательной железы (G.M. Moseley et al., 1987).

Гистоморфометрические и биохимические исследования (маркеры ремоделирования костной ткани в сыворотке и/или моче) показали, что и остеолитические, и остеобластические повреждения связаны с увеличением резорбции костной ткани (S.M. Kakonen, G.R. Mundy, 2002).

Остеобластические повреждения связаны со значительно более высоким уровнем маркеров как формирования, так и резорбции костной ткани, чем при остеолитических или смешанных поражениях. Сравнительное изучение пациентов с костными метастазами при раке предстательной, молочной желез, желудочно-кишечного тракта показали, что больные раком предстательной железы имели втрое более высокие уровни как маркеров

Продолжение на стр. 19.

Таблица 4.17. Распространенность костных метастазов у пациентов с опухолями (по R.E. Coleman, 2004)

Вид опухоли	5-летняя распространенность (×1000)*	Распространенность костных метастазов среди метастатических поражений (%)**	Средняя выживаемость при диагностике костных метастазов (мес)***
Рак молочной железы	3860	65-75	19-25
Рак предстательной железы	1555	65-75	12-53
Рак легких	1394	30-40	6-7
Опухоли крови	1000	40	6-9
Опухоли почек	480	20-25	12
Опухоли щитовидной железы	475	60	48
Меланома	533	14-45	6

* – Ferlay и соавт., 2001; ** – Coleman и соавт., 1997; *** – Coleman и соавт., 2001; Zekri и соавт., 2001.

Таблица 4.18. Количество пациентов с различными типами скелетных осложнений (%) (по R.E. Coleman, 2004)

Скелетное осложнение	Первичное заболевание			
	Рак молочной железы (24 мес)*	Миеломная болезнь (21 мес)**	Рак предстательной железы (24 мес)***	Рак легких/других органов (21 мес)****
Общее количество скелетных осложнений	68	51	49	48
Лучевая терапия	43	34	33	34
Патологические переломы	52	37	25	22
Гиперкальциемия	13	9	1	4
Хирургические вмешательства	3	2	8	4

* – A. Lipton и соавт., 2000; ** – J.R. Berenson и соавт., 1998; *** – F. Saad и соавт., 2004; **** – L. Rosen и соавт., 2004.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Глава из книги «Памидроновая кислота в лечении заболеваний костной ткани» под редакцией заслуженного деятеля науки и техники Украины, президента Украинской ассоциации остеопороза, члена правления Всемирной ассоциации остеопороза (IOF), президента Ассоциации менопаузы, андропаузы и заболеваний костно-мышечной системы, руководителя отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины, директора Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза, доктора медицинских наук, профессора **Владислава Владимировича Поворознюка**.

Продолжение. Начало на стр. 14.

образования костной ткани, так и резорбции, чем больные раком молочной железы (L.M. Demers et al., 2003). Таким образом, резорбция костной ткани и нарушение скелетной целостности являются центральными клиническими проблемами у больных с метастатическим повреждением костей независимо от типа опухоли.

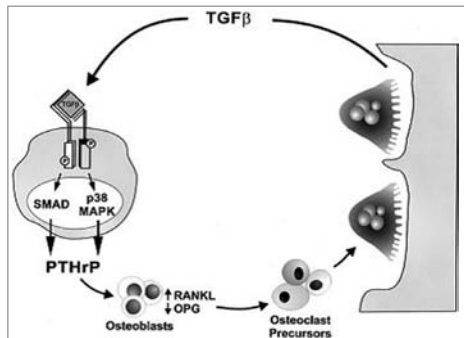


Рис. 4.29. Цикл образования остеолитических костных метастазов (по S.M. Kakonen и соавт., 2003)

Опухолевые клетки секретируют паратиреоидоподобные пептиды, стимулирующие остеокластную резорбцию кости путем воздействия на остеобласты, а именно увеличения RANKL и одновременного снижения продукции остеопротегерина, который блокирует рецепторы для RANKL. Трансформирующий фактор роста (ТФР-β), выделяющийся в процессе резорбции кости, в свою очередь, увеличивает продукцию паратиреоидоподобного пептида опухолевыми клетками. ТФР-β воздействует на опухолевую клетку через взаимодействие с сигнальными белками (так называемыми Smad-) и p38-МАР-киназами, приводя к увеличению продукции паратиреоидоподобного пептида и тем самым замыкая порочный круг.

Ведение пациентов с костными метастазами

Традиционный подход к лечению больных с костными метастазами включает стандартную противоопухолевую терапию (химио- или биологическую терапию), которая проводится параллельно с поддерживающим или паллиативным лечением. Болевой синдром купируется с помощью лучевой или радиоизотопной терапии, а также приемом наркотических и ненаркотических анальгетиков. Для стабилизации костного повреждения может быть использована оперативная тактика. В случае компрессионных синдромов проводят симптоматическое консервативное лечение.

Специфическое лечение онкологического процесса (химио-, лучевая терапия) значительно уменьшает размеры опухоли, но лишь в малой степени возобновляет пораженную костную ткань и не предупреждает последующего ее разрушения с возникновением переломов. В последние годы в дополнение к исключительно паллиативной терапии появился чрезвычайно эффективный терапевтический метод предотвращения скелетных осложнений

в результате метастатического повреждения кости – применение бисфосфонатов. Препараты этой группы избирательно связываются с участками активного метаболизма кости, высвобождаются из костного матрикса при резорбции и ингибируют активность остеокластов, таким образом снижая остеокластопосредованную резорбцию костной ткани (Н. Fleish, 2002). Для парентеральных азотсодержащих бисфосфонатов доказана эффективность и безопасность при ускоренном ремоделировании, сопровождающемся опухолевой злокачественной гиперкальциемией или остеопорозом (S.H. Ralston et al., 1989; P. Major et al., 2001; H. Younis et al., 2002; I.R. Reid et al., 2002).

До недавнего времени бисфосфонаты назначались лишь в случае остеолитических поражений, сегодня их применяют в случае остеолитических, смешанных метастазов, остеомиелосклероза, системного мастоцитоза (R. Bartelet et al., 2007).

Более новое поколение – азотсодержащие бисфосфонаты, например памидроновая кислота, – имеют уникальный механизм действия и обладают большей клинической эффективностью по сравнению с бисфосфонатами первого поколения, такими как, например, этидронат (Didronel) и клодронат (Bonafos) (J.R. Green, M.J. Rogers, 2002).

Эффективность терапии бисфосфонатами оценена во многих клинических испытаниях. Критерием результативности лечения был комплекс симптомов, разработанный специально для данной категории пациентов, определенный как скелетное событие или событие со стороны костной ткани, включающий патологический перелом, применение лучевой терапии, хирургическое вмешательство, компрессию спинного мозга и гиперкальциемию малигнизации. Такая комбинированная оценка охватывает данные обо всех клинических событиях и с большей вероятностью определяет терапевтическую эффективность препарата (J.R. Jonson et al., 2004).

В различных исследованиях использовались различные критерии – количество скелетных событий, время наступления первого скелетного события и др. Согласно рекомендациям Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration), время появления первого события является более предпочтительным критерием (G. Williams et al., 2004). Однако при анализе первого события учитывается информация только о первом событии и игнорируются данные обо всех последующих событиях, которые происходят у пациентов. Тем не менее клинические результаты показывают, что больные с метастазами в костную ткань имеют значительную вариабельность, количество таких событий и частоту, с которой они возникают (P.P. Majoret et al., 2002).

Бисфосфонаты при костных метастазах у больных раком молочной железы

Некоторые бисфосфонаты одобрены в США и/или европейских странах для лечения метастазов в костную ткань у больных раком молочной железы (табл. 4.19) (G.R. Green et al. 1994).

Пероральный клодронат в ежедневной дозе 1600 мг одобрен для применения в Европе. Безопасность и эффективность перорального клодроната (1600 мг/сут) были оценены более чем 15 лет назад в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, включившем 173 пациента (A.H. Paterson et al., 1993). В работе оценены количество эпизодов гиперкальциемии, курсов лучевой терапии и патологических переломов (выражено как события за 100 пациенто-лет). Через 14 мес наблюдения не выявлено отличий между группами больных с гиперкальциемией и больных, требующих проведения лучевой терапии кости или с подтвержденными переломами; также не было достоверных отличий по срокам возникновения первого скелетного события. Однако при лечении клодронатом отмечена более низкая частота возникновения гиперкальциемии ($p < 0,01$), вертебральных переломов ($p < 0,025$) и деформаций ($p < 0,001$) и частота комбинации всех событий (218,6 и 304,8 события соответственно на 100 пациенто-лет; $p < 0,001$). Однако статистическая методология, используемая в этом исследовании (события на 100 пациенто-лет), подверглась критике из-за возможной переоценки эффектов лечения (J. Windeler, 1995), а также из-за того, что большинство пациентов умерли до того, как завершилось исследование длительностью 18 мес. Результаты времени появления первого скелетного события и выживаемости были позже скорректированы Pavlakis и соавт. (2004) и основаны на анализе 185 пациентов, включенных в данный протокол. В обновленном анализе время появления первого скелетного события было значительно более поздним для группы клодроната (9,9 и 4,9 мес соответственно; $p = 0,022$), а выживаемость в двух группах лечения была одинакова.

Известны два других крупных плацебо контролируемых исследования по оценке эффективности перорального клодроната в профилактике скелетных осложнений. В работе Kristensen и соавт. (1999) 100 больных раком молочной железы и метастатическим поражением костной ткани были рандомизированы и получали либо плацебо, либо капсулы клодроната по 400 мг дважды в день в течение 2 лет. Среди 99 доступных пациентов лечение клодронатом по 800 мг/сут приводило к достоверному снижению числа скелетных событий и значительно более позднему появлению событий по сравнению с пациентами группы плацебо ($p = 0,015$). Было зарегистрировано значительно меньше переломов у пациентов, получающих клодронат, по сравнению с пациентами группы плацебо ($p = 0,023$). Однако эти эффекты клодроната были кратковременными, так как потребность в лучевой терапии через 15 мес была больше в группе клодроната по сравнению с группой плацебо ($p = 0,069$). Не получено также данных о влиянии терапии на прогрессирование поражения костной ткани или выживаемость. Самыми частыми побочными эффектами при применении клодроната были тошнота и диарея.

Tubiana-Hulin и соавт. (2001) сообщили результаты плацебо контролируемого

исследования, в котором 144 пациентки с раком молочной железы и остеолитическими метастазами, получающие химио- или гормональную терапию, были рандомизированы и получали лечение пероральным клодронатом – 1600 мг/день ($n = 73$) или плацебо ($n = 71$) на протяжении 12 мес. Среди 137 доступных пациенток отмечали более позднее появление события при применении клодроната (244 и 180 дней соответственно; $p = 0,05$), также регистрировали более низкую интенсивность боли и меньшее использование анальгетиков по сравнению с пациентками группы плацебо ($p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно). Не было существенных отличий в частоте возникновения побочных эффектов у пациенток в группе клодроната и группе плацебо.

Апробировались также азотсодержащие бисфосфонаты: памидроновая кислота, вводимая парентерально в течение 2 ч в дозе 90 мг; ибандроновая кислота – инфузия в дозе 6 мг; золедроновая кислота в дозе 4 мг в течение 15-минутного введения и пероральный препарат ибандроновой кислоты (50 мг/сут). Из парентеральных форм только памидроновая и золедроновая кислота были одобрены в США и рекомендованы Американским обществом клинической онкологии для лечения пациентов с раком молочной железы и метастазами в костную ткань (B.E. Hiller et al., 2004).

Памидронат – второе поколение бисфосфонатов, ингибирует резорбцию костной ткани в дозе, которая не влияет на минерализацию кости (R.D. Rubens et al., 1988).

Результаты нескольких открытых исследований свидетельствуют, что памидроновая кислота уменьшает частоту скелетных осложнений и снижает уровень биохимических маркеров резорбции у больных с повреждениями костной ткани в результате метастатического рака молочной железы (S.B. Kaye et al., 1992; G.N. Hortobagyi et al., 1985; J.M.A. Whitehouse, 1985; D.R. Bertolini et al., 1986; G.R. Mundy, 1991). Как минимум у половины пациенток, получавших лечение путем внутривенного введения памидроната с регулярными интервалами каждые 3 мес, отмечали уменьшение боли в костях, а также регистрировали восстановление или стабилизацию литических повреждений костной ткани. В одном из этих исследований доза памидроната 90 мг, вводимая каждые 4 нед, была эффективнее по сравнению с более низкими дозами в уменьшении болевого синдрома (D.R. Bertolini et al., 1986). Даже однократное введение 90 мг памидроната эффективно снижало болевой синдром практически у половины больных с прогрессирующими метастазами в костную ткань при раке молочной железы (F.J.M. Van Breukelen et al., 1979).

В середине 1990-х гг. эффективность и безопасность памидроната для лечения метастазов в костную ткань при раке молочной железы были установлены на основании проведенных 2 мультицентровых рандомизированных плацебо контролируемых исследований, в которые было включено 754 пациента (G.N. Hortobagyi et al., 1998; R.L. Theriault et al., 1999). Исследования показали, что у пациентов, получающих химио- или гормональную терапию, применение памидроната в дозе

Продолжение на стр. 20.

Таблица 4.19. Бисфосфонаты, применяемые для лечения пациентов с костными метастазами вследствие рака молочной железы (по R.E. Coleman, 2004)

Препарат	Относительная активность*	Доза (мг)**	Регулярность введения***	Вид введения****
Клодронат	1	1600	Ежедневно	Перорально
Памидронат	20	90	Каждые 3-4 нед	Внутривенно в течение 2 ч
Ибандронат	8 57	6 50	Каждые 3-4 нед ежедневно	Внутривенно в течение 1 ч, перорально
Золедроновая кислота	167000	4	Каждые 3-4 нед	Внутривенно в течение 15 мин

* – A. Lipton и соавт., 2000; ** – J.R. Berenson и соавт., 1998; *** – F. Saad и соавт., 2004; **** – L. Rosen и соавт., 2004.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Продолжение. Начало на стр. 14.

90 мг путем внутривенного введения на протяжении 2 ч каждые 3-4 нед приводило к значительному снижению и более позднему возникновению скелетных осложнений по сравнению с группой плацебо.

В исследование Hortobagyi и соавт. (1998) были включены 382 женщины с IV стадией рака молочной железы, которые получали цитостатическую химиотерапию и имели как минимум одно остеолитическое повреждение костной ткани. Пациентки получали либо плацебо, либо памидроновую кислоту (90 мг в режиме 2-часового внутривенного введения ежемесячно, всего 12 циклов). Скелетные осложнения, в том числе патологические переломы, потребность в лучевой терапии или хирургическом вмешательстве на кости, компрессия спинного мозга и гиперкальциемия (серологическая концентрация кальция выше 12 мг/дл [3,0 ммоль/л]) или другие отклонения, требующие лечения, оценивали ежемесячно. Наличие боли в костях, использование анальгетиков, функциональный статус и качество жизни пациенток оценивали на протяжении всего исследования. Эффективность лечения была оценена у 380 из 382 рандомизированных участниц, 185 из них получали памидронат и 195 — плацебо. Средняя продолжительность участия в исследовании составила 9,6 мес в группе памидроната и 8,9 мес в группе плацебо. Средняя продолжительность наблюдения и оценка эффективности (относительно скелетных осложнений) и безопасности составила 11,9 мес в группе памидроната и 10,2 мес в группе плацебо. При анализе выживаемости средняя продолжительность наблюдения составила 25,7 мес в группе памидроната и 27,8 мес в группе плацебо. При наблюдении было потеряно 6 пациенток.

Режимы химиотерапии и гормональное лечение в обеих группах были одинаковыми на момент включения в исследование и на протяжении всего исследования. 48% пациенток завершили все 12 циклов введения памидроната или плацебо. Наиболее частыми причинами преждевременного прекращения лечения были неблагоприятные побочные эффекты, смерть и отказ от продолжения терапии. Эти причины с одинаковой частотой регистрировались в обеих группах. Среднее время до появления первого скелетного осложнения было значительно меньше в группе плацебо по сравнению с группой памидроната (7,0 против 13,1 мес соответственно; $p=0,005$). Время первого невертебрального патологического перелома ($p=0,01$), лучевой терапии ($p=0,001$) и первого хирургического вмешательства ($p=0,01$) было также меньше в группе плацебо, как и время первого эпизода гиперкальциемии ($p=0,02$). Процент пациентов с каким-либо скелетным осложнением и процент пациентов, получивших лучевую терапию, был значительно ниже в группе памидроната по сравнению с группой плацебо после 6; 9 и 12 циклов лечения. Процент пациентов, требующих хирургического лечения кости, был значительно ниже в группе памидроната по сравнению с группой плацебо после 9 циклов лечения, а также процент пациентов с новыми невертебральными патологическими переломами был значительно ниже после 12 циклов.

Не было достоверных отличий между группами по количеству больных с новыми вертебральными патологическими переломами. Доля больных с гиперкальциемией была значительно ниже в группе памидроната по сравнению с группой плацебо после 3, 9 и 12 циклов лечения.

Компрессию спинного мозга с компрессионным переломом тела позвонка отмечали только у 2% пациентов в каждой группе лечения.

У пациентов группы памидроната отмечали достоверное снижение боли в костях по сравнению с базовым уровнем после 3, 6 и 9 циклов лечения, тогда как пациенты из группы плацебо имели прогрессивное усиление болевого синдрома. При заключительной оценке боли отмечали увеличение показателя по сравнению с исходным в обеих группах, однако нарастание болевого синдрома в большей степени регистрировалось у пациентов, принимающих плацебо. Среди пациентов с наличием болевого синдрома на момент включения в исследование достоверно большее число пациентов из группы памидроната отмечали его снижение по окончании исследования (44 и 32% соответственно; $p=0,03$). В обеих группах отмечали снижение качества жизни по шкалам ECOG и Spitzer, но достоверное ухудшение по шкале ECOG отмечено у пациентов группы плацебо ($p=0,03$).

В группе памидроната отмечали достоверное снижение показателей резорбции костной ткани: отношение концентрации гидроксипролина в моче к концентрации креатинина и отношение концентрации кальция в моче к концентрации креатинина, а также уменьшение концентрации в сыворотке крови костной фракции щелочной фосфатазы, маркера формирования костной ткани.

Отмечали хорошую переносимость памидроната. Частота развития побочных эффектов и осложнений химиотерапии в обеих группах существенно не различалась. В группе памидроната 3 пациента были исключены из исследования: 1 пациент был госпитализирован из-за нарастания слабости, усталости и появления одышки; 1 — по причине симптоматической гипокальциемии (уровень кальция в сыворотке крови составил 7,2 мг/дл (1,8 ммоль/л) и 1 отказался от дальнейшей терапии из-за выраженной боли в костях после каждого введения. В группе плацебо исключенных пациентов в результате токсичности не было. В общем памидронат не влиял на выживаемость пациентов. Средняя выживаемость составила 14,8 мес в группе памидроната и 14,2 мес в группе плацебо.

Таким образом, ежемесячное введение памидроната в дополнение к химиотерапии является эффективным средством уменьшения скелетных осложнений и снижения выраженности симптомов, связанных с литическими повреждениями костной ткани в результате метастатического рака молочной железы. Как паллиативное лечение пациентов с остеолитическими метастазами костной ткани памидронат является безопасным средством и имеет хорошую переносимость.

Theriault и соавт. (1999) также оценили эффективность памидроната в снижении количества скелетных осложнений у 372 пациентов с остеолитическими метастазами в костную ткань и раком молочной железы, получавших гормональную терапию. Пациенты были рандомизированы в двойном слепом исследовании и получали 90 мг памидроната (путем 2-часового парентерального введения) или плацебо каждые 4 нед, всего 24 цикла лечения. Из 371 доступного пациента количество скелетных событий было значительно ниже у пациентов, получавших памидронат, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо через 12 ($p=0,028$), 18 ($p=0,023$) и 24 ($p=0,008$) мес. После лечения в течение 2 лет количество пациентов с каким-либо скелетным событием в основной

группе было на 16% ниже, чем в контрольной (56 и 67% соответственно, $p=0,027$); среднее время возникновения первого скелетного события было на 4 мес позже ($p=0,049$) в группе памидроната по сравнению с группой плацебо. В обоих — Hortobagyi и соавт. (1998) и Theriault и соавт. (1999) — исследованиях памидронат хорошо переносился и не влиял на выживаемость.

Эти результаты были подтверждены в исследовании, проведенном Hultborn и соавт. (1999). Среди 404 женщин со скелетными метастазами при раке молочной железы, получавшие 60 мг памидроната каждые 4 нед, имели значительно меньший уровень скелетных осложнений, определенный как усиление боли, гиперкальциемия вследствие малигнизации, патологический перелом длинных костей или костей таза, компрессия спинного мозга, приводящая к развитию двигательных нарушений, паллиативная лучевая терапия или хирургическое вмешательство на кости ($p<0,01$). Не было зарегистрировано существенного отличия между группами лечения в уменьшении числа патологических переломов длинных костей или костей таза, двигательных нарушений в результате компрессии, лучевой терапии или хирургии. Однако у пациенток, получавших памидронат, боли нарастали не так быстро ($p<0,01$) и было отмечено снижение гиперкальциемии вследствие малигнизации ($p<0,05$).

Также было показано, что памидронат эффективен в замедлении прогрессирования поврежденной костной ткани (249 дней для основной и 168 дней для группы плацебо; $p=0,02$). Исследование проведено у 297 женщин, больных раком молочной железы и с метастазами в костную ткань, получавших плацебо или памидронат в дозе 45 мг в виде внутривенного введения каждые 3 нед (P.F. Conte et al., 1996). Исследование также показало, что значительно большее число пациенток среди получающих памидронат сообщили об уменьшении боли, чем в группе плацебо (44% для группы памидроната и 30% для группы плацебо; $p=0,025$). В обеих группах признаков токсичности зарегистрировано не было. Важно отметить, что оба исследования — R. Hultborn и соавт. (1999) и P.F. Conte и соавт. (1996) — не оценивали рекомендованную в настоящее время дозу памидроната — 90 мг.

Доза 90 мг была значительно более эффективной по сравнению с плацебо в уменьшении скелетных осложнений при наличии метастазов по всем оцениваемым параметрам у женщин с раком молочной железы (G.N. Hortobagyi et al., 1998; R.L. Theriault et al., 1999). Основываясь на этих результатах, доза памидроната 90 мг для внутривенного 2-часового введения была одобрена в США и сразу стала установленным международным стандартом лечения пациенток с метастазами в костную ткань при раке молочной железы.

Хотя все парентеральные бисфосфонаты достоверно уменьшают количество скелетных осложнений по сравнению с плацебо, при применении памидроната и золедроновой кислоты отмечали наиболее стойкую клиническую эффективность. Сравнивали полную безопасность и безопасность со стороны функции почек парентеральных и пероральных бисфосфонатов (P. Conte, V. Guarnieri, 2004).

Кроме метастатических осложнений, при раке молочной железы развивается и другая патология костной ткани. У большинства женщин перименопаузального периода с раком молочной железы химиотерапия индуцирует раннюю менопаузу — предиктор ускоренной потери костной массы. Снижение функции яичников — хорошо известное осложнение

химиотерапии у перименопаузальных женщин (P.A. Ganz, G.A. Greendale, 2001; T. Saarto et al., 1997; P.D. Delmas et al., 1997; C.L. Shapiro et al., 2001; B.S. Reichman, K.V. Green, 1994; L.M. Reyno et al., 1992) — возникает у большинства пациенток: от 40 до 70% по данным различных исследований (T. Saarto et al., 1997; C.L. Shapiro et al., 2001). Возраст — достоверный фактор развития недостаточности яичников у женщин, получающих химиотерапию (T. Saarto et al., 1997; P.D. Delmas et al., 1997; C.L. Shapiro et al., 2001). Действительно, доказано, что женщины с преждевременной менопаузой в результате химиотерапии имеют минеральную плотность костной ткани на 14% ниже, чем женщины, у которых менструальная функция сохранена (J.A. Headley et al., 1998). К тому же несколько недавних проспективных исследований показали, что потеря костной ткани в течение 1 года изменяется в пределах 4-8% на уровне поясничного отдела позвоночника и на 2-4% на уровне проксимального отдела бедренной кости у перименопаузальных женщин с аменореей после получения химиотерапии с применением циклофосфамида, метотрексата и 5-фторурацила (T. Saarto et al., 1997; P.D. Delmas et al., 1997; C.L. Shapiro et al., 2001).

Существует немного исследований, в которых изучали потерю костной ткани, обусловленную химиотерапией (T. Saarto et al., 1997; P.D. Delmas et al., 1997; L. Vehmanen et al., 2001). Такая потеря была только отчасти предотвращена применением тамоксифена и минимизирована назначением бисфосфонатов — ризендроната и клондроната (T. Saarto et al., 1997; P.D. Delmas et al., 1997). Однако в обоих этих исследованиях использовался пероральный бисфосфонат, прием которого, возможно, вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, что важно для онкологических пациентов, которые могут испытывать тошноту, рвоту или другие симптомы, связанные с химиотерапией. Альтернативой является внутривенное введение бисфосфонатов, например памидроната или золедроната.

Назначать внутривенные бисфосфонаты легче в сочетании с химиотерапией: они доступны в большинстве стран, хорошо переносятся и поэтому идеально подходят как препараты, препятствующие потере костной ткани, обусловленной химиотерапией (H. Younis et al., 2002; I.R. Reid et al., 2002).

G.E.H. Fuleihan и соавт. (2005) провели рандомизированное контролируемое исследование с целью оценки безопасности и эффективности циклического применения памидроната в уменьшении потери костной ткани, обусловленной химиотерапией, у перименопаузальных женщин с раком молочной железы. Также оценивали эффективность препарата в снижении темпа ремоделирования кости у таких пациенток. Выбор памидроната в данном исследовании был обусловлен его доступностью для клинического использования. Было обследовано и рандомизировано 40 больных, 21 пациентка получала памидронат и 19 — плацебо. Пациентки двух групп были сопоставимы по всем базовым характеристикам, включая базовый показатель минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника, бедренной кости, биохимические маркеры резорбции костной ткани и назначенное лечение. Больные получали 4 или 6 циклов химиотерапии в зависимости от степени поражения лимфатических узлов. Более чем у половины из них наступила аменорея в течение

исследования: по 11 участниц в группах памидроната и плацебо. В исследовании возраст женщин, у которых наступила аменорея, в среднем составил 42 года, а возраст женщин, у которых функция сохранилась, – 38 лет ($p=0,02$). Под влиянием лечения с применением памидроната показатели МПКТ на уровне поясничного отдела позвоночника стабилизировались, а в группе плацебо снижались с достоверной разницей на 6-м и 12-м месяцах наблюдения. На уровне бедренной кости была отмечена тенденция к стабилизации по общему показателю, но достоверного эффекта лечения не получено.

Сниженная функция яичников (овариальная недостаточность) коррелировала с потерей костной ткани (T. Saarto et al., 1997; L. Vehmanen et al., 2001), наиболее существенная потеря отмечена в местах с высоким уровнем ремоделирования кости, как, например, поясничный отдел позвоночника (T. Saarto et al., 1997; P.D. Delmas et al., 1997; C.L. Shapiro et al., 2001).

В настоящем исследовании зафиксирована потеря костной ткани на 12-м месяце в группе плацебо, которая в среднем составила 3% в поясничном отделе позвоночника и в общем показателе бедренной кости во всей изучаемой группе. В группе пациенток с аменореей показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника стабилизировались в группе памидроната и снижались в группе плацебо с достоверным эффектом лечения на 6-м и 12-м месяцах. Также общий показатель бедренной кости стабилизировался в группе памидроната и достоверно снижался в группе через 12 мес. Снижение МПКТ достигало 4% в поясничном отделе позвоночника и в общем показателе бедренной кости в подгруппе пациенток с аменореей. В группе пациенток без аменореи не было различий в процентном изменении МПКТ как в поясничном отделе позвоночника, так и в общем показателе бедренной кости. Не было существенных различий в группах памидроната и плацебо по показателям маркеров ремоделирования костной ткани.

После окончания исследования в течение одного года наблюдение продолжалось. У 5 пациенток из группы плацебо зарегистрированы следующие метастазы: у 1 – в противоположную молочную железу, у 1 – в костную ткань, у 1 – в печень и костную ткань, у 1 – в костную и мозговую ткань и у 1 пациентки – в печень, легкие и костную ткань. Из группы памидроната у 3 пациенток отмечены метастазы: у 1 – в костную ткань, у 1 – в печень, легкие и костную ткань и у 1 – в костную ткань, надпочечники, легкие и печень. Не отмечено достоверной разницы между группами лечения в количестве пациенток, у которых возникли метастазы и выявлены метастазы в костную ткань. Три пациентки умерли в группе плацебо и 2 – в группе памидроната без существенного различия между двумя группами во времени смерти от момента включения в исследование.

Клинические симптомы гипокальциемии зарегистрированы не были. Пациентки хорошо переносили лечение; только 1 участница сообщила о гриппоподобном синдроме, который наблюдался при первом введении памидроната и больше не повторился.

Изменения в костной ткани под влиянием химиотерапии могут кумулировать более 2-3 лет и приводить к снижению МПКТ на половину SD (C.L. Shapiro et al., 2001; I. Fogelman et al., 2003); кроме того, длительное наблюдение свидетельствует, что данные изменения необратимы (I. Fogelman et al., 2003). Более того, у пациенток, достигнувших пожилого возраста, с таким снижением МПКТ увеличивается риск переломов с установленным относительным риском

1,5-2,5 (D. Marshallet et al., 1996). Потеря костной ткани, отмеченная в поясничном отделе позвоночника и на уровне бедренной кости, в большей мере в подгруппе женщин с наступившей аменореей была предотвращена циклическим внутривенным введением памидроната.

Существует немного исследований, в которых оценивали эффективность лечения бисфосфонатами потери костной ткани, обусловленной химиотерапией у молодых женщин (T. Saarto et al., 1997; P.D. Delmas et al., 1997; L. Vehmanen et al., 2001; T.J. Powles et al., 1998). Клодронат в дозе 1600 мг ежедневно оказался неэффективным для предотвращения потери костной ткани на уровне поясничного отдела у женщин перименопаузального возраста с наступившей аменореей (T. Saarto et al., 1997). Применение перорального ризендроната в дозе 30 мг предотвращало потерю костной ткани; однако он использовался только у женщин, которые уже 15 мес находились в периоде менопаузы (P.D. Delmas et al., 1997). Парентеральные бисфосфонаты, такие как, например, золедронат и памидронат, являются альтернативой для больных, получающих химиотерапию, из-за отсутствия развития желудочно-кишечных побочных эффектов, что важно, так как данные осложнения регистрируются у 94% пациентов в результате химиотерапии (T. Saarto et al., 1997). Парентеральные бисфосфонаты также имеют дополнительное преимущество над пероральными препаратами в предотвращении возникновения скелетных метастазов, что не было отмечено у клодроната (T. Saarto et al., 2001; T. Powles et al., 2002). Кроме того, применение памидроната является эффективным для уменьшения количества скелетных событий у пациентов с раком молочной железы и множественной миеломой (G.N. Hortobagyi et al., 1996; J.R. Berenson et al., 1996).

Таким образом, памидронат в дозе 60 мг, вводимый парентерально каждые 3 мес, предотвращает потерю костной ткани, обусловленную химиотерапией, у молодых перименопаузальных женщин, хорошо переносится пациентками и является выгодной альтернативой в плане сохранения здоровья.

Скелетные осложнения при метастазах в костную ткань остаются важной проблемой охраны здоровья у больных раком на поздней стадии. Бисфосфонаты имеют высокую эффективность у больных с метастазами в костную ткань, снижают частоту возникновения скелетных осложнений и уменьшают боль в костях. У пациентов с костными метастазами при раке молочной железы некоторые бисфосфонаты, в том числе пероральный клодронат, памидронат и золедроновая кислота для внутривенного введения, имеют высокую клиническую эффективность по сравнению с плацебо. Памидронат и золедроновая кислота при внутривенном введении обладают наиболее постоянной клинической эффективностью согласно многим исследованиям, которые оценивают как безопасность, так и скелетные осложнения. К тому же имеются предварительные клинические данные, свидетельствующие о том, что бисфосфонаты обладают противоопухолевой активностью, которую можно использовать в целях профилактики или задержки развития метастазов в костную ткань.

С развитием чрезвычайно эффективного нового поколения бисфосфонатов, в частности препаратов памидроновой кислоты, значение этой группы препаратов в лечении метастатической болезни костной ткани продолжает возрастать, а также исследуются их новые возможности.

Транспортные «наномешочки» в борьбе с раком

Иммунотерапия как метод борьбы со злокачественными опухолями известна давно, однако ее применение ограничено вследствие высокой токсичности иммунотропных препаратов и большого количества побочных эффектов, возникающих при их применении. Исследователями Массачусетского технологического института (Massachusetts Institute of Technology) был разработан способ доставки данных лекарственных средств непосредственно в опухоль, что позволит значительно снизить требуемую дозу препарата и риск системных влияний.

Новый метод основан на клеточной терапии, при которой из организма пациента выделяют Т-лимфоциты и культивируют их, создавая линии клеток, специфичных к опухолевой ткани. Однако получение достаточного количества Т-клеток *in vitro* является затруднительным, а их эффективность *in vivo* не всегда сохраняется. В связи с этим более предпочтительным является стимулирование роста и размножения Т-клеток *in vivo*. С этой целью применяется ряд препаратов, в частности интерлейкины.

Ученые из Массачусетского технологического института фактически объединили два вышеописанных иммунотерапевтических метода. Они разработали способ доставки иммунотропных препаратов непосредственно в опухоль самими Т-лимфоцитами в своеобразных «наномешочках», состоящих из липидных мембран, которые связываются с находящимися на поверхности Т-клеток серосодержащими молекулами. После того как клетки достигают опухоли, происходит медленное выделение лекарственного препарата, который, связываясь с рецепторами тех же специфических к злокачественным клеткам Т-лимфоцитов, стимулирует их рост и пролиферацию.

Через 16 дней после введения таких Т-лимфоцитов с интерлейкинами (IL-15 и IL-21) мышам с опухолями легких и костного мозга наблюдалась регрессия новообразований. Все мыши, получавшие клеточную терапию, выжили на протяжении 100 дней эксперимента, в то время как животные, которым лечение не проводилось вовсе, умерли в течение 25 дней, а получавшие только Т-клетки – в течение 75 дней.

Этот инновационный способ доставки адъювантов на самом деле очень простой. Ранее для повышения эффективности клеточной терапии усилия ученых были направлены на генную модификацию Т-лимфоцитов. Связывание же с поверхностью клеток транспортных липидных мембран является простой процедурой.

Новый метод может быть использован и для доставки других видов лекарственных средств, в частности химиотерапевтических препаратов. Его применение даст возможность использовать многие эффективные противоопухолевые препараты, которые оказались высокотоксичными в терапевтических концентрациях либо же быстро выводились из организма. Ученые также продемонстрировали, что в качестве клеток-транспортёров можно использовать не только Т-лимфоциты, но и стволовые клетки костного мозга. Их применение для доставки стимуляторов гемопоэза в костный мозг после его пересадки позволит значительно сократить период приживления. В настоящее время проводится подготовка для проведения клинических испытаний данного метода у людей, которые могут начать уже в ближайшие два-три года.

Stephan M.T. et al. *Therapeutic cell engineering with surface-conjugated synthetic nanoparticles.* Nature Medicine/ Published online, August 15 2010

Связь между химическим составом микрокальцификатов молочной железы и раком груди

Ученые из Великобритании установили, что исследование минерального состава микрокальцификатов груди, часто выявляемых при рутинных исследованиях, может помочь в диагностике рака молочной железы.

В данном исследовании с помощью инфракрасной спектроскопии определяли химический состав 236 участков микрокальцификации у 110 пациенток с тремя различными типами опухолей (112 – инвазивный рак, 64 – рак *in situ*, 60 – доброкачественные новообразования). Проводилась корреляция содержания карбоната в кальцифицированных участках с вариантом новообразования. В результате было выявлено, что содержание карбоната в микрокальцификатах молочной железы, пораженной злокачественной опухолью, было ниже, чем в минеральных отложениях груди у женщин с доброкачественным новообразованием ($p<0,001$).

Таким образом, в данном исследовании представлены доказательства прямой связи между химическим составом микрокальцификатов и природой новообразований молочной железы. Данный факт может использоваться для диагностики и оценки прогноза рака груди. Спектральный анализ кальцификатов молочной железы позволит избежать проведения таких инвазивных исследований, как биопсия.

Baker R. et al. *New relationships between breast microcalcifications and cancer.* British Journal of Cancer, September 14 2010.

Подготовил Дмитрий Демьяненко

Л.С. Болгова, д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической цитологии, Национальный институт рака, г. Киев

Цитологическая диагностика рака легкого

Рак легкого (РЛ) – наиболее распространенное онкологическое заболевание у мужчин – жителей экономически развитых стран мира. Все чаще этим недугом заболевают и женщины. Ежегодно в мире регистрируется 1,4 млн случаев РЛ и 1 млн больных умирает от этого заболевания. Основными причинами возникновения РЛ являются курение, воздействие неблагоприятных экологических факторов и профессиональных вредностей, генетическая предрасположенность.



Л.С. Болгова

По уточненным данным Бюллетеня Национального канцер-регистра (2010, № 11), в Украине в 2008 г. РЛ диагностирован у 17 498 человек, умерли вследствие данной патологии 13 886 больных. Эти цифры свидетельствуют о высокой заболеваемости и смертности от этого недуга. Среди онкологических заболеваний в мужской популяции в возрасте от 30 до 76 лет РЛ стабильно занимает лидирующее место. О том, что курение способно вызывать РЛ, свидетельствует то, что в странах, в которых проводятся мероприятия по борьбе с этой пагубной привычкой, значительно снизилась заболеваемость РЛ. Данный факт подтвержден в отношении большой когорты (десятков тысяч) жителей нескольких экономически развитых стран.

Как можно диагностировать РЛ? Первым методом, с помощью которого можно выявить патологический процесс в легком, является рентгенологический. Но для уточнения характера процесса – доброкачественный он или злокачественный – и определения типа новообразования используют два морфологических метода: цитологический и гистологический.

Некоторые врачи со студенческой скамьи знакомы только с гистологическим методом, который базируется на исследовании кусочка ткани, взятого из патологического очага; гистологическое заключение в таком случае выдается через несколько дней. Известно, что по тем или иным причинам не всегда можно получить материал для гистологического исследования. Цитологическое исследование характеризуется рядом преимуществ: для его проведения значительно легче получить информативный материал, а заключение о результатах исследования выдается в тот же день. В онкологических учреждениях до начала лечения морфологическая верификация опухоли любой локализации (легкого, кожи, лимфатических узлов, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, половых органов, желез, мягких тканей, костей и т. д.) чаще всего основывается на цитологической диагностике методом исследования эксфолиативного или пункционного материала.

Специалистам известно, что своевременная диагностика онкологического заболевания позволяет провести радикальное оперативное вмешательство и повысить шансы больного на выживание. Однако следует заметить, что РЛ на ранних стадиях не сопровождается клиническими симптомами, которые могут насторожить врача в отношении этого заболевания и заставить задуматься о целенаправленном обследовании для уточнения диагноза.

При центральной локализации опухоли может появиться мокрота, иногда с прожилками крови; отмечаются боли в груди. При этой форме рака бронхоскопический материал или правильный сбор мокроты, ее обработка и квалифицированная оценка цитологом позволяют установить морфологический тип опухоли: плоскоклеточный, железистый или мелкоклеточный. (Это наиболее часто встречающиеся формы РЛ.) В 8% случаев выявляется альвеолярно-клеточная форма РЛ. Рентгенологическая диагностика названного варианта РЛ довольно сложна, так как на рентгенограммах чаще всего не определяется четкий опухолевый узел. Только «мягкий»

рентгенологический снимок позволяет выявить характерные изменения – т. н. пчелиные соты, по которым можно диагностировать бронхиолоальвеолярный РЛ (БАРЛ).

С учетом клинического течения выделяют три морфологических варианта БАРЛ: без секреции слизи, с секрецией слизи и смешанный. При втором и третьем вариантах у больного выделяется много пенистой мокроты, в ходе цитологического исследования которой определяются альвеолярные клетки с явными признаками атипичности; их наличие служит основанием для установления диагноза БАРЛ. Следует подчеркнуть, что удаленную долю или легкое с такой опухолью патологоанатому оценить нелегко в связи с отсутствием отдельного опухолевого узла, а вся ткань легкого имеет однородную печеночную плотность.

Кроме злокачественных опухолей, в бронхах могут развиваться такие относительно доброкачественные новообразования, как цилиндромы, карциноид, полип и др., которые сопровождаются кашлем, выделением мокроты. Хирургическое лечение указанных патологических процессов может быть радикальным.

Периферическая форма РЛ долго не вызывает каких-либо клинических проявлений, при этом опухоль увеличивается в размерах и метастазирует. Выявляются такие процессы случайно при профилактическом осмотре, прохождении медкомиссии для приема на работу и других обстоятельствах, не связанных с заболеванием легкого. Нередко наблюдаются случаи, когда больному устанавливают диагноз туберкулеза легкого и лечат несколько месяцев без положительного клинического эффекта. В таких ситуациях врачи вынуждены верифицировать патологический процесс и назначают больному трансторакальную тонкоигольную диагностическую пункцию. При точном попадании иглы в патологический очаг получают информативный материал, из которого на предметных стеклах готовятся тонкие мазки и направляются в цитологическую лабораторию для верификации патологического процесса. После окраски цитологических препаратов по двум принятым в лаборатории методам (по Паппенгейму и по модифицированному методу Папаниколау) клинический цитолог устанавливает гистологический тип РЛ.

По комплексу известных цитологических признаков (наличию эпителиоидных, лимфоидных и характерных многоядерных клеток Пирогова-Лангханса, некротических масс) можно подтвердить наличие туберкулеза. Только после верификации патологического процесса решается вопрос о тактике лечения больного.

Иногда необходимо уточнить характер поражения увеличенного лимфатического узла. По материалам пунктата из такого узла с помощью цитологического метода можно подтвердить или исключить банальное либо специфическое (туберкулезное или другое) воспаление, метастатическое поражение или первичное заболевание – лимфому.

При обследовании рентгенологическим методом больного, у которого есть подозрение на РЛ, приступают к возможной морфологической диагностике. Для этой цели существует разработанный и принятый

в клинической практике алгоритм. Вначале используют метод эксфолиативной цитологической диагностики, а затем – пункционной. Первый предусматривает оценку клеток, отторгнутых от экзофитной внутрибронхиальной опухоли. Материалом для исследования может быть мокрота или материал, полученный при фибробронхоскопии, в виде мазков из пораженной слизистой оболочки бронха или экзофитной опухоли и промывных вод из бронха. Мокроту специально разделяют на предметных стеклах, фиксируют и окрашивают по модифицированному отечественными авторами методу Папаниколау, который признан лучшим методом окраски эпителиальных клеток. Промывные воды центрифугируют и из осадка готовят цитологические препараты на специально подготовленных белковых стеклах. После подсыхания и фиксации мазков их окрашивают и микроскопируют.

В указанных материалах не всегда можно найти диагностически значимые клетки и их комплексы для подтверждения РЛ. Если после таких исследований не установлен диагноз, переходят к следующему этапу исследований – больному проводят трансторакальную пункцию новообразования.

Около 30 лет назад пункцию проводили согласно рентгенографическим данным, позже – под контролем телеэкрана, в настоящее время для более точного попадания иглы в опухоль – под контролем компьютерной томографии. Для этого используют пункционные иглы специальной конструкции, с помощью которых можно получить информативный для цитологического исследования материал. Врач, выполняющий пункцию, должен знать о сложностях, которые могут возникнуть во время получения материала и связаны с расположением новообразования по отношению к крупным сосудам, нервным стволам, а также со структурными изменениями в самой опухоли.

Макроскопическое исследование опухолей легких свидетельствует о постоянных некротических изменениях в их центре. Это очень важный момент, без учета которого нельзя получить сохраненные клеточные структуры для верификации патологического процесса. К сожалению, не всегда во время пункции удается получить клетки опухоли без выраженных дистрофических изменений. Приходится повторять пункции и исследование цитологического материала до тех пор, пока с уверенностью не будет установлен точный морфологический диагноз.

Как упоминалось выше, наиболее часто в легком развиваются три типа РЛ: плоскоклеточный, железистый и мелкоклеточный. В настоящее время в мировой практике две первые формы принято называть немелкоклеточными. Объединение этих двух типов, а также наличие комбинированного железисто-плоскоклеточного рака, вероятно, свидетельствует об их общем генезе, однако клинические проявления всех названных типов РЛ значительно отличаются.

Плоскоклеточный рак, как правило, имеет наиболее благоприятное течение, метастазирует в основном по лимфатическим путям, в первую очередь в регионарные лимфатические узлы. При соответствующих клинико-рентгенологических данных выполняют операцию по удалению опухоли, назначают полихимио- и лучевую терапию.

