

ПРОТОКОЛ 499

Совместного заседания научного Общества онкологов Санкт-Петербурга и области с Ассоциацией акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области и Ассоциацией онкологов-гинекологов России, посвященное памяти проф. Я.В. Бохмана, от 19 марта 2014 г.

Председатели: академик РАН Э.К. Айламазян, член-корр. РАН В.Ф. Семиглазов

Доклады

Е.В. Бахидзе

(ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, Санкт-Петербург)

«Ян Владимирович Бохман — альфа и омега Петербургской школы онкогинекологии»

Качественно новый этап в развитии Петербургской школы онкогинекологии начался с 70-х гг. прошлого века, когда клинику возглавил талантливый ученик и последователь академика А.И. Сереброва и профессора В.П. Тобилевича профессор Я.В. Бохман, который своими, ставшими классическими, трудами, поднял отечественную онкогинекологию на новую, высокую ступень.

Ян Владимирович Бохман родился 5 января 1933 г. в г. Ленинграде, в доме на набережной р. Фонтанки, в семье ленинградских интеллигентов. После окончания средней школы в 1950 г. Я.В. Бохман поступает в Московский медицинский институт им. Н. И. Пирогова, который окончил в 1956 г. В 1960 г. Я.В. Бохман поступил в аспирантуру НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, и в дальнейшем вся его деятельность была связана с этим институтом, в котором он проработал 36 лет, пройдя путь от аспиранта до профессора, руководителя онкогинекологического отделения.

По окончании аспирантуры в 1963 г. Я.В. Бохман защитил кандидатскую диссертацию на тему «Рецидивы и метастазы рака матки», посвященную закономерностям местного распространения и лимфогенного метастазирования рака шейки и тела матки. Результаты, полученные в этих исследованиях, позволили Я.В. Бохману обосновать целесообразность комбинированного лечения больных раком шейки матки II-III стадий при выявленных метастазах в лимфатических узлах в связи с относительной резистентностью последних к облучению. Так хирургическое направление в онкогинекологии получило новый виток развития. Позже исследования вошли в монографию «Метастазы рака матки», опубликованную в 1976 г. Эта книга стала настольным пособием

для многих поколений онкогинекологов, и в настоящее время является раритетной.

Я.В. Бохман не только обосновал показания к комбинированному лечению рака шейки матки, но и описал методику операции Вертгейма, сочетающую в себе мировой опыт этой операции.

Я.В. Бохман как талантливый ученый заражал своими идеями окружающих его исследователей из смежных лабораторий — морфологов, эндокринологов, биохимиков и совместно с ними создавал оригинальные концепции, которые становились фундаментальными. Так, на основе клинко-морфологических сопоставлений и эндокринно-метаболических исследований, проводимых в лаборатории эндокринологии, возглавляемой в те годы выдающимся эндокринологом профессором В.М. Дильманом, были сформулированы положения о двух патогенетических вариантах рака эндометрия. Фундаментальная часть этих исследований была выполнена эндокринологами Л.М. Берштейном и А.С. Вишневым. Вклад этих разработок в мировую онкогинекологическую науку был настолько велик, что концепция о двух патогенетических типах рака эндометрия ассоциируется в мировом научном сообществе с именем Я.В. Бохмана.

Помимо теоретической значимости, концепция о двух патогенетических типах рака эндометрия имела огромное практическое значение, поскольку позволила индивидуализировать терапию больных раком эндометрия с различным патогенетическим типом заболевания и тем самым добиться значительного улучшения результатов лечения. Дальнейшее развитие этого направления позволило создать концепцию о патогенетических факторах риска развития гормонозависимых опухолей, на основе которой была разработана методика проведения селективного скрининга с целью раннего выявления солитарных и первично-множественных гормонозависимых новообразований у женщин путем формирования в женской популяции «групп высокого риска» развития опухолей. Эти исследования легли

в основу следующей концепции: полинеоплазии в органах репродуктивной системы — о существовании двух групп первично-множественных опухолей, имеющих различный патогенез: гормонозависимых и вирусозависимых.

Я.В. Бохман впервые установил принципиальную возможность излечения высокодифференцированного рака эндометрия с помощью одной только гормонотерапии и опубликовал первый опыт применения самостоятельной гормонотерапии у больных раком эндометрия. Позднее идеи органосохраняющего лечения получили развитие в создании «функционального направления» в терапии предопухолевых и опухолевых заболеваний. Под руководством Я.В. Бохмана в плане профилактики гинекологического рака был выполнен цикл исследований, посвященный онкологическим аспектам таких гинекологических заболеваний, как ановуляция, синдром склерокистозных яичников, миомы матки.

Монографии «Клиника и лечение рака шейки матки» (1976), «Метастазы рака матки» (1976) и «Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия» в 1981 г. удостоены именной премии им. В.С. Груздева Президиума АМН СССР как лучшие работы по гинекологии за 1976–1980 гг.

Большое значение для отечественной онкогинекологии имеют широкие монографические обобщения Я.В. Бохмана по различным проблемам новообразований женских половых органов. Ян Владимирович Бохман опубликовал 300 статей, 17 монографий, в том числе цикл лекций и руководств: «Лекции по онкогинекологии» (1985), «Руководство по онкогинекологии» (1989), ставшее настольной книгой широкого круга специалистов и совместно с коллективом сотрудников отделения «Клиническая онкология для семенного врача» (1995).

Под руководством Я.В. Бохмана защищено свыше 60 кандидатских и докторских диссертаций. Его многочисленные ученики работают не только в клиниках России, но и в ближнем и дальнем зарубежье. Международное признание заслуг Я.В. Бохмана нашло отражение в избрании его действительным членом Нью-Йоркской Академии наук, экспертом нескольких комитетов ВОЗ, членом Европейской Ассоциации онкологов-гинекологов.

Л.М. Берштейн

(ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург)

«Эстрогены и рак эндометрия: выход на метаболический синдром»

Проблема гиперэстрогенизации как одного из стимулов, способствующих развитию рака

эндометрия (РЭ) на фоне дефицита прогестерона, находится в центре внимания на протяжении значительного числа лет. В исследованиях, проводившихся в 60-х годах, удалось показать, что экскреция классических эстрогенов (эстрадиола, эстрона, эстриола) у больных РЭ в менопаузе не выше, чем у здоровых постменопаузальных женщин, но последние уступают больным раком тела матки по выведению с мочой суммарных феностероидов (соединений, характеризующихся наличием гидроксильной группы в 3-ем положении кольца А циклопентанпергидрофенантрена, к которым принадлежат и классические эстрогены и многие их производные, в том числе, катехолэстрогены, часть из которых обладает как проканцерогенным, так и ДНК-повреждающим действием). Ключевым ферментом образования эстрогенов является ароматаза (цитохром P₄₅₀CYP19), активность которой в ткани РЭ оказалась более высокой при II типе заболевания. Предшественники эстрогенов андрогенного ряда, образующиеся под влиянием цитохрома P₄₅₀CYP17, в частности, тестостерон и дегидроэпиандростерон, у больных РЭ, носящих различные полиморфные формы этого фермента, по своему уровню в крови не различаются. В то же время, гомозиготы A2/A2 CYP17 встречаются у больных РЭ примерно в 2 раза реже, чем у здоровых женщин, а сами больные-носительницы таких вариантов CYP17 характеризуются выраженным снижением базальной и реактивной инсулинемии. Это позволило обратить внимание на тот факт, что хотя, в целом, признаки инсулинорезистентности у больных РЭ наблюдаются чаще, чем в группе сравнения, более высокая степень инсулинорезистентности не сочетается при этом с более высокой эстрадиолемией, более низким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (альфа-холестерина) и более высоким индексом массы тела. В дополнение, по данным литературы, маркеры легкого хронического воспаления типа фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) обнаруживаются в крови больных РЭ в более высокой концентрации, чем у здоровых женщин, а сам ФНО-альфа в клетках эпителия, выстилающего эндометрий, стимулирует как активность ароматазы, так и 4-эстрогенгидроксилазы, способствующей образованию обладающих генотоксичностью эстрогенных метаболитов. Подводя основные итоги, можно заключить, что II тип РЭ не обязательно является эстрогенонезависимым. Кроме того, возможна самостоятельная роль гиперэстрогемии и метаболического синдрома/ инсулинорезистентности как факторов риска РЭ, что, не исключено, не распространяется на локальное образование и метаболизм эстрогенов. В совокупности это открывает перспективы к использованию (как

самостоятельному, так и в комбинации с традиционными методами) ряда средств, пока не применяющихся или недостаточно активно применяющихся при раке эндометрия.

Ответ на вопрос. Ингибиторы ароматазы доказали свою эффективность в лечении рака молочной железы (хотя и индуцируют некоторые гормон-ассоциированные побочные эффекты). При лечении рака эндометрия их эффективность выражена в меньшей степени (несмотря на постоянно подчеркиваемую эстрогенозависимость этого заболевания), но нуждается в дальнейшем изучении и поиске критериев оптимального ответа. В случае гинекологических заболеваний заслуживает внимания применение ингибиторов ароматазы при эндометриозе.

В.Ф. Семиглазов

(ФГБУ НИИ онкологии им Н.Н. Петрова МЗ РФ)

«Планирование лечения рака молочной железы в зависимости от биологического подтипа».

Планирование лечения рака молочной железы (РМЖ) в основном опирается на выделение биологических подтипов заболевания. Для практических целей допускается иммуногистохимическое определение подтипов с учетом экспрессии ER, PR, HER2 и Ki67. Если нет условий для определения Ki67, допускается определения величины экспрессии рецепторов прогестерона (PgR), но не степени злокачественности (G) для отличия люминального А от люминального В РМЖ (как допускалось в классификации St. Gallen — 2011). Голосование не определило нижний порог экспрессии Ki 67 для идентификации этих подтипов: $\geq 14\%$ или $\geq 20\%$. Среди все более популярных молекулярно-генетических подходов к идентификации биологического многообразия РМЖ расширяются исследования мультигенных сигнатур. Наибольшее признание получили тесты Oncotype DX-RS (шкала риска), MammaPrint, PAM50, EPclin. Ценность 21-генной шкалы риска (Oncotype DX, Genomic Health) заключается не только в её прогностической точности, но и, главное, в предсказании чувствительности ER+ опухоли к адъювантной химиотерапии. Не определены какие-то предпочтительные режимы химиотерапии, но для HER2-положительного фенотипа считается желательным применение таксанов и антрациклинов вместе с анти-HER2 таргетной терапией (поддержало 68 % 93,2 % экспертов). При базально-подобном РМЖ также могут использоваться антрациклины и таксаны (87% экспертов). Препараты платины, алкилирующие препараты, бевацизумаб, режимы большей плотности (dose-dense) не поддерживаны некоторыми экспертами St. Gallen-2013.

Подтверждается проведение неоадъювантной эндокринотерапии постменопаузальных больных с высоким уровнем гормональных рецепторов (ER+/PR+) до максимального ответа.

Для определения биологического подтипа РМЖ использование мультигенной экспрессии профилей (типа PAM50) было бы идеальным, но и клиничко-морфологическое определение (ИГХ) подтипов (поддержанное St. Gallen, 2011), по-прежнему считается вполне допустимым для планирования системной адъювантной терапии. Как полагают эксперты (St. Gallen, 2013), выбор конкретного режима химиотерапии едва ли определяется только молекулярно-генетическим подтипом (intrinsic subtype).

Определение мультигенных сигнатур (например, Oncotype DX — шкалы риска) особенно важно при люминальном В (Her2 — негативном) РМЖ, а также у пациентов с «положительными лимфоузлами» (pN+) (ER[+] Her2-), для прогнозирования дальнейшего течения заболевания, а, главное, для предсказания чувствительности к адъювантной химиотерапии.

21-генная RS-сигнатура оказалась наиболее востребованной (особенно в США), так как может «работать» на архивном патоморфологическом материале (залитые парафиновые блоки), помогает в определении точного прогноза (до 10 лет наблюдения) и предсказании чувствительности к адъювантной химиотерапии у больных с ER+ опухолями безотносительно статуса регионарных лимфатических узлов (pNO и pN+). 50-генная сигнатура (PAM 50) определяет молекулярно-генетические подтипы РМЖ (как при ER + так и ER — опухолях, и даже Her2-положительном РМЖ). PAM50 — тест представляет ценность для определения прогноза заболевания, ответа на системную неоадъювантную терапию при местно-распространенных опухолях. При оценке прогноза заболевания у больных с ER+ опухолями PAM50 четко коррелирует с 21-генной шкалой риска (Oncotype DX) в определении низкого риска (RSL 18 — люминальный А РМЖ) и высокого риска (RS > 30 — люминальный В РМЖ), но из-за малого числа исследованных больных и отсутствия проспективных испытаний пока не рассматривается в качестве предсказательного (predictive) теста в отношении планирования адъювантной химиотерапии.

70-генная сигнатура применяются только у больных с ER+ опухолями без метастазов в лимфатических узлах (pNO). Она оказалась неэффективной при ER— негативных опухолях, и мало полезной при ER + опухолях высокого риска рецидива по классификации St. Gallen, 2009–2011, Ноттингемскому прогностическому индексу (NP1) и по Adjuvant Online (AO). Поэтому, предсказывающее значение 70-генной

сигнатуры в отношении чувствительности к химиотерапии остается спорным. 70-генные сигнатуры обеспечивает дополнительную прогностическую информацию у больных с ERпозитивным РМЖ без метастазов в лимфоузлах (pNO) с низким или дискордантным клиническим риском на основании методик AO, St. Gallen или NPI.

С практической точки зрения, молекулярная диагностика может не проводиться, если химиотерапия не будет назначаться в любом случае (опухоль менее 1 см), или наоборот, химиотерапия будет проводиться в любом случае (воспалительная форма РМЖ, опухоль > 5 см, наличие метастазов в 4-х и более лимфоузлах, низкий уровень (< 5 %) и отсутствие гормональных рецепторов (ER-), молодой возраст больных (< 35 лет).

Эндокринотерапия

Стандартом эндокринотерапии пременопаузального возраста остается тамоксифен с возможным дополнением супрессией овариальной функции у молодых женщин (<40 лет). У пременопаузальных женщин с противопоказанием к применению тамоксифена могут быть назначены ингибиторы ароматазы вместе с супрессией овариальной функции.

А.С. Вишневский

(Немецкая семейная клиника)

«Гиперпластический синдром в гинекологии (патогенетические обоснования)»

Уже при первом знакомстве со статистикой гинекологической заболеваемости впечатляет значительное число пациенток разного возраста, страдающих нарушениями, в основе которых лежат гиперпластические процессы в органах женской репродуктивной системы. Понятие «гиперпластические процессы» применительно к органам женской репродуктивной системы обозначает комплекс морфологических изменений в тканях-мишенях, характеризующийся избыточной, но контролируемой пролиферацией клеток неопухолевой природы в виде гиперплазии, метаплазии и регенерации, без развития клеточной атипии и при сохранении нормальной гистоструктуры тканей. На клеточном уровне в основе гиперпластического синдрома (ГС) лежит избыточная физиологическая пролиферация (увеличение числа клеток и внутриклеточных структур), которая в норме обеспечивает условия для циклического обновления тканей и клеток в органах женской репродуктивной системы с целью воспроизводства вида.

В большинстве наблюдений отмечаются два ключевых нарушения, лежащие в основе ГС: реактивная и неадекватная гиперинсулинемия (обеспечивающая высокий потенциал роста-

вых факторов в тканях-мишенях) и повышенный эстрогенный фон в женском организме, обусловленный избыточным и некомпенсированным влиянием эстрогенов. Дополнительным фактором, повышающим эстрогенный фон, служит способность жировой ткани путем ароматизации андрогена (андростендиона) накапливать и выделять в кровь в значительных количествах эстрон. Если учесть, что с возрастом закономерно увеличивается содержание жира в организме, то становится очевидным значительный «вклад» жировой ткани в эстрогенный пул организма. Примечательно, что с возрастом этот процесс становится весьма интенсивным, особенно после наступления менопаузы, стимулируя таким путем клеточную пролиферацию в тканях-мишенях. Применительно к женской репродуктивной системе, следует заметить, что гиперпластические процессы и обусловленная ими гипертрофия гормонозависимых тканей морфологически наиболее выражены в репродуктивном возрасте. Процессы могут приобретать диффузный (фиброаденоматоз молочных желез) или узловый (миома матки) вид, но на самом деле в огромном большинстве случаев эти изменения не истинные опухоли, а результат активации клеточных факторов роста и пролиферации в ответ на некоординированную эстрогенную стимуляцию.

Весь спектр клинко-морфологических изменений, образующих ГС в гинекологии, представлен гиперпластическими процессами эндометрия, эндометриозом, доброкачественной гиперплазией миометрия (миома матки), синдромом склеро-кистозных яичников и гиперплазией железистого и фиброзного компонентов молочных желез.

При обобщенном анализе клинических и морфологических черт ГС становится очевидной зависимость отмеченных процессов от изменений эндокринного гомеостаза в организме пациентки в целом. Другими словами, этим изменениям не свойственна автономность развития, которая является кардинальным признаком прогрессии любой истинной опухоли.

Дополнительным доказательством общности патогенетических черт перечисленных заболеваний, образующих собой ГС, явились данные об эффективности лечения этих состояний гормональными препаратами одной направленности, создающие пониженный эстрогенный фон, компенсирующие гиперинсулинемию и дислипидемию, устраняющие ановуляцию. Здесь следует указать, прежде всего, на новую генерацию прогестинов (Диенгест, Мефипристон), комбинации эстрогенов с прогестинами и аналоги гонадотропин-рилизинг гормона.

Положительный эффект гормонотерапии в отношении гиперпластических процессов

в репродуктивной системе, а также отмеченная возможность их рецидива после прекращения лечения, по-видимому, может свидетельствовать о том, что пролиферативный потенциал клетки не закреплен в ее геноме (как это свойственно истинной опухоли), а является продуктом эпигенетических «функциональных» сдвигов, не связанных с активацией онкогенов.

Высокая частота сочетаемости клинических проявлений и признаков гиперплазии тканей-мишеней в органах женской репродуктивной системы подтверждает определение, «что синдром — это совокупность патологических симптомов, объединенных общим патогенезом». Действительно, гиперплазия эндометрия с высокой частотой сочетается с доброкачественной мышечной гиперплазией миометрия («миомой» матки) и фиброаденоматозом молочных желез. Гиперплазия стромы яичников со значительной частотой сочетается с гиперплазией эндометрия и диффузным фиброаденоматозом молочных желез, особенно в период перименопаузы — и постменопаузы.

При обобщенном анализе клинических и морфологических черт ГС становится очевидной зависимость отмеченных процессов от из-

менений эндокринного гомеостаза в организме пациентки в целом, или, другими словами, этим изменениям не свойственна автономность развития, которая является кардинальным признаком прогрессии любой истинной опухоли.

Все виды лечения, которые будут разрабатываться в среднесрочной перспективе для комплексной терапии гиперпластического синдрома в гинекологии должны иметь свойства патогенетических воздействий, т.е. обладать способностью устранять или компенсировать отмеченные метаболические и гормональные нарушения.

Для решения такого рода задач потребуются модифицированные прогестины с высокой избирательной активностью по отношению к тканям-мишеням и одновременно лишены побочных гормональных эффектов. В дополнение к этим соединениям представляется весьма перспективным поиск и синтез новых аналогов антигонадотропин-рилизинг-гормона.

Как показали наши исследования, специального внимания заслуживает и поиск лекарственных фитопрепаратов, способных подавлять пролиферативные процессы в тканях-мишенях без каких-либо побочных реакций.