

Онкология и радиология Казахстана

№2 (28) 2013

Қазақстан онкология және радиология журналы

Главный редактор
К.Ш. Нургазиев, д.м.н.

Редакционная коллегия

Есентаева С.Е. (зам.гл.редактора), Кайрбаев М.Р.(административный редактор),
Адилбаев Г.Б., Жолдыбай Ж.Ж., Ижанов Е.Б., Ким В.Б.,
Нурғалиев Н.С., Жылқайдарова А.Ж., Сейтказина Г.Д., Талаева Ш.Ж.,
Чичуа Н.А., Иманғалиева Н.Т.

Редакционный совет

Давыдов М.И. (Россия)	Ш. Фуджи (Япония)
Мусулманбеков К.Ж. Казахстан	В. Кешич (Сербия)
Шарман А.Т. (Казахстан)	М.А. Мур (США)
Алчинбаев М.К. (Казахстан)	Р. Якез (Австрия)
М. Россели (Италия)	К. Нарайян (Австралия)

Ответственный секретарь

Кабдрахманов К.Б.

Редактор переводов

Шалбаева Р.Ш.

Адрес редакции

г. Алматы, 050022, пр. Абая, 91
Казахский НИИ онкологии и радиологии МЗ РК
Тел. (327) 292 10 63

«Онкология и радиология Казахстана», №2 (28), 2013 г.

Собственник - РГКП на ПХВ «Казахский НИИ онкологии и радиологии» МЗ РК
Свидетельство о регистрации - №10248-ж от 14.07.2009 г. Подписной индекс 74684

Тип. «Идан», ул. Уссурийская, 118

Тираж 300 экз.

Журнал выпускается 1 раз в 3 мес.

Содержание

Обзоры

Иммунологические критерии оценки эффективности химиотаргетной терапии больных метастатическим колоректальным раком. *А.Н. Баймахашева, С.Е. Есентаева, К.К. Смагулова, К.Х. Жапаев (3)*

Современные возможности химиотаргетной терапии при метастатическом колоректальном раке. *Есентаева С.Е., Н.А. Чичуа, К.К. Смагулова, А.Н. Баймахашева, А.К. Туманова (7)*

Перспективы и возможности современной терапии больных диссеминированными формами рака молочной железы. *К.Ш. Нургазиев, Ш.Ж. Талаева, Н.А. Чичуа, А.Н. Баймахашева, А.Я. Тогузбаева, Н.А. Омарбаева (12)*

Лечение

Оценка эффективности схемы паклитаксел + доксорубин в 1 и 2 линии химиотерапии местнораспространенных и диссеминированных форм рака молочной железы. *С.Е. Есентаева, Ш.Ж. Талаева, Н.А. Чичуа, А.К. Туманова, Н.А. Омарбаева, Смагулова К.К., Шалкарбаева Н.Ж., Ильянова З.Т., Тогузбаева А.Я. (16)*

Применение режима ритуксимаб плюс снор при агрессивных неходжкинских лимфомах. *Р.К. Каракулов (20)*

Результаты комбинированного лечения сарком мягких тканей. *Д.Х. Савхатов, Г.А. Серикбаев, Д.А. Тулеуова, Ж.О. Мауленов, Е.Е. Сармурзаев, А.К. Курманалиев (22)*

Оригинальные статьи

Качество онкологической помощи в контексте обеспеченности современным высокотехнологическим оборудованием. *М.Е. Мамаев (24)*

Хроника. Мастер-классы

Мастер-класс «Современные подходы в диагностике и лечении меланомы и сарком». *К.Ш. Нургазиев, С.Е. Есентаева, Ж.К. Чингисова, Н.Т. Балтабеков, Г.А. Серикбаев, Д.А. Тулеуова (27)*

Мастер-класс «Подготовка специалистов по скрининговой колоноскопии как аспект повышений качества скрининговой» программы. *А.Ж. Жылкайдарова (29)*

Современные возможности интраоперационной лучевой терапии. *В.Б. Ким (30)*

Периодические протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований

Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки (32)

УДК 616.351-006.63

А.Н.Баймахашева, С.Е.Есентаева, К.К. Смагулова, К.Х.Жапаев
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Иммунологические критерии оценки эффективности химиотаргетной терапии больных метастатическим колоректальным раком

Аннотация. В обзоре представлены литературные данные о иммунологических критериях цитостатической химио-таргетной терапии у больных колоректальным раком. Показано, что мониторинг опухолевых маркеров при цитостатической химиотаргетной терапии способствует выявлению рецидива на различных этапах терапии и повышению эффективности противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы, химиотерапия, химиотаргетная терапия.

Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей, составляя около 9% всех онкологических заболеваний. В последние десятилетия во многих странах мира происходит рост заболеваемости и смертности больных колоректальным раком. Злокачественные новообразования толстой кишки представляют собой важную проблему для здравоохранения Республики Казахстан, т. к. эти локализации продолжают занимать ведущее место в списке причин смерти от опухолевых процессов. При первичном обращении к врачу запущенные формы опухолей (III-IV стадии) диагностируются у 70% пациентов [1-3]. В Казахстане заболеваемость в 2011 году раком ободочной и прямой кишок занимает восьмое и девятое (4,4% и 4,1%, соответственно), смертность шестое (4,9%) и восьмое (4,6%) ранговые места соответственно [4].

Лечение этого контингента больных является одним из самых трудных и актуальных проблем клинической онкологии. Единых стандартов химиотерапии метастатического рака желудочно-кишечного тракта не существует, поскольку ни одна из примененных схем химиотерапии пока не продемонстрировала убедительных преимуществ. Несмотря на комбинированное лечение у большей части больных развиваются рецидивы, эффективность лечения которых также зависит от сроков их выявления. Следовательно, проблема раннего выявления КРР и мониторинга этой категории лиц остается актуальной. В настоящее время опухолеассоциированными маркерами РЭА и СА 19.9 являются признанными маркерами для уточняющей диагностики и мониторинга эффективности лечения метастатического колоректального рака.

В обзоре приведены основные иммунологические характеристики, данные по экспрессии в норме и при опухолевом росте, описаны ткани-продуценты двух опухолеассоциированных маркеров РЭА и СА 19.9. Обсуждаются результаты многоцентровых рандомизированных скрининговых исследований с использованием СА19-9 и РЭА для выявления и мониторинга больных КРР. Представлены данные литературы, касающиеся клинико-диагностической

значимости опухолеассоциированных маркеров РЭА и СА 19.9 в дифференциальной диагностике и мониторинге больных КРР [5-7]. На сегодняшний день опухолевые маркеры СА19-9 и РЭА являются лучшими для диагностики, мониторинга и прогноза колоректального рака.

Характеристика РЭА

РЭА (раковоэмбриональный антиген) - представляет собой семейство гликопротеинов с молекулярной массой 180-200 кД, который в норме экспрессируется в тканях пищеварительной системы человека. Состоит на 55% из полисахаридов, а на 45% из белка. Высокая гетерогенность молекулы обусловлена вариабельностью углеводной части, белковая часть молекулы является неизменной. В настоящее время известны 4 разных гена, кодирующих молекулу РЭА.

Экспрессия и источники РЭА

Относится к группе эмбриональных белков эндодермального происхождения. РЭА является онкофетальным белком, который обнаруживается в эпителиальных клетках пищеварительного тракта и бронхов. У взрослых людей РЭА продуцируется в ограниченном количестве эпителиальными клетками бронхов, молочной железы и кишечного тракта. В минимальных количествах РЭА обнаруживается в крови, плевральном экссудате, асците и спинномозговой жидкости. Наиболее высокое содержание этого белка обнаружено в слюнных железах и их протоках. РЭА метаболизируется в печени. РЭА определяется в сыворотке крови плода, но не в крови беременных женщин. После рождения его синтез подавляется, и белок практически не выявляется ни в крови, ни в других биологических жидкостях взрослых здоровых людей.

Изменение экспрессии РЭА при онкологических и неонкологических заболеваниях

РЭА является белком острой фазы, поэтому его уровень может подниматься у больных с разнообразными аутоиммунными, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, при циррозе, хронических гепатитах, панкреатитах, язвенной болезни, пневмонии, бронхитах, туберкулезе, эмфиземе легких, муковисцидозе и др. Однако скорость роста концентрации и максимально достигаемый уровень маркера значительно ниже, чем при злокачественных заболеваниях, а после клинического улучшения концентрация анализа обычно нормализуется.

При развитии опухоли различной локализации уровень РЭА повышается и достаточно точно отражает состояние злокачественного процесса.

Повышение концентрации РЭА наблюдается не только при различных карциномах пищеварительного тракта, но и при раке легких, молочной железы, головы и шеи, злокачественных образованиях соединительнотканного происхождения. Особенно высокий уровень обнаруживается у пациентов с метастазами в кости, печени и других органах. Падение уровня РЭА является показателем эффективности проводимого лечения, а вторичный подъем свидетельствует о развитии рецидива и метастазов. Для повышения прогностической ценности и чувствительности при диагностике различных опухолей (рак молочной железы, аденокарциномы легкого или шейки матки и др.) РЭА рекомендуется определять совместно с различными органоспецифическими опухолевыми маркерами (CA-242, CA 19-9, SCC, CA-125).

РЭА в мониторинге колоректального рака

Определение опухолевых маркеров выполняется методами иммуноферментного (ИФА) и радиоиммунного анализа (РИА).

При использовании метода ИФА, по данным разных авторов [5,6], у клинически здоровых лиц в возрасте от 20 до 65 лет уровень РЭА в крови колеблется в пределах 0 - 4,0 нг/мл. При определении содержания РЭА в сыворотке крови методом РИА верхний предел у практически здоровых людей составляет 2,5 нг/мл.

У большинства больных раком ободочной и прямой кишки, желудка и поджелудочной железы, при наличии отдаленных метастазов, концентрация РЭА в сыворотке крови превышает норму не менее чем в два раза. При этом степень повышения уровня РЭА зависит от локализации метастазов [5-13].

Диагностическое значение имеет выявление РЭА в плевральном экссудате и асцитической жидкости. Повышение содержания РЭА в этих жидкостях обнаружено у 25-40% больных раком, причем чаще при трансудативных, чем при экссудативных процессах. 20-25% больных злокачественными новообразованиями увеличение концентрации РЭА в плевральном экссудате бывает единственным признаком наличия опухоли. Более высокий уровень РЭА отмечается у 73% больных раком толстой кишки, 92% больных раком поджелудочной железы, 57% больных раком печени, 72% больных раком легкого, 52% больных раком молочной железы, 53% больных раком матки и 36% больных раком яичников.

Концентрация РЭА в сыворотке крови больных злокачественными новообразованиями некоторых локализаций (рак органов пищеварительного канала, молочной железы) коррелирует со степенью опухолевой инвазии и метастазирования. Если уровень РЭА выше 80 нг/мл, то это указывает на наличие в организме метастазирующей опухоли. Поэтому использование методики определения данного маркера представляется целесообразным для контроля за лечением онкологических больных и прогнозирования рецидивов.

По данным Таранова А.Г. [6], на результаты определения концентрации РЭА следует обращать особое внимание при отрицательных данных радиоизотопного и ультразвукового исследования печени, поскольку уровень РЭА существенно повышается в 70% случаев ее «мелкозернистого» множественного метастатического поражения, не улавливаемого при лучевой диагностике.

Через 2 мес после операции у больных раком желуд-

ка, прямой и толстой кишки происходит снижение уровня РЭА до нормального, если операция была радикальной и отсутствовали отдаленные метастазы. При дальнейшем наблюдении повышение уровня РЭА у таких больных указывает на развитие отдаленных метастазов или рецидива. Тест на РЭА в этом отношении обладает повышенной чувствительностью: увеличение уровня РЭА происходило за 3-6 месяцев до клинического проявления метастазов в печень или рецидивов у 70% оперированных больных. Такое слежение за больными очень важно для своевременной повторной операции или применения других видов терапии.

Судя по литературным данным, складывается впечатление, что клинически значимым показателем начала развития рецидива у радикально оперированных больных раком толстой и прямой кишки может считаться превышение уровня РЭА по сравнению с исходным в 2 раза [5-13].

Определение уровня РЭА для клинического выявления рецидива опухоли или отдаленных метастазов у больных раком толстой и прямой кишки необходимо проводить каждый месяц в течение первого полугодия после операции, затем до двух лет – 1 раз в квартал, а в последующем – каждые полгода.

У больных раком желудка после радикальной операции при отсутствии осложнений уровень РЭА в крови быстро снижается. Тем не менее, повторное исследование содержания РЭА следует проводить не ранее, чем через 2-3 месяца после оперативного вмешательства, когда уже исчезают все воспалительные явления, затем до 2-х – 1 раз в 2 месяца, дважды – на 3-м году, в последующем – 1 раз в год.

Рак толстой и прямой кишки развивается обычно на фоне хронических воспалительных процессов в толстой кишке. Опасность возникновения рака особенно велика у больных, страдающим колитом на протяжении более 10 лет, и вероятность возникновения рака увеличивается по мере увеличения продолжительности заболевания.

Показана прямая связь между развитием рака и наличием полипов толстой кишки, причем, чем больше полипов обнаружено у данного больного, тем больше вероятность возникновения у него рака. Рак возникает в 20-70% случаев в зависимости от числа полипов, а у больных с семейным диффузным полипозом его частота достигает 90% и более. Есть основания говорить о семейном раке толстой кишки, который предопределен генетически.

РЭА постоянно обнаруживается в клетках аденокарциномы желудка, независимо от его наличия или отсутствия в сыворотке крови. На этом основании было сделано предположение, что определение РЭА в желудочном соке окажется информативным, чем определение РЭА в сыворотке крови для выявления лиц с высоким риском возникновения рака. В качестве верхней границы нормального содержания РЭА в желудочном соке была принята концентрация 100 нг/мл. Период биологической полужизни составляет 3 суток.

Повышение уровня РЭА в сыворотке крови может предшествовать рецидиву рака толстой или прямой кишки оно регистрируется в среднем за 4-6 месяцев до развития клинических проявлений рецидива. Хотя до 30% больных с рецидивом рака данной локализации не имеют повышенных уровней РЭА в сыворотке, периодическое определение концентрации РЭА имеет важное значение для слежения за больными после операции – повышение уровня РЭА свидетельствует о рецидиве рака. Повышение уровня РЭА отмечается и при ряде других эпителиальных опухолей, включая рак молочной железы, желудка, бронхов, поджелудочной железы, пищевода, яичников и

эндометрия.

Уровень раково-эмбрионального антигена в периферической крови до операции является доказанным независимым прогностическим фактором. В 1978 г. H.J.Wanebo и соавт. Первыми показали, что частота рецидивов у больных колоректальным раком со стадией Dukes'BDukes'С была выше в группе с уровнем РЭА более 5 нг/мл. С тех пор во многих исследованиях было доказано, что повышение уровня РЭА вне зависимости от стадии заболевания коррелирует со снижением общей и безрецидивной выживаемости и значимо ухудшает прогноз заболевания. С 1994 года дооперационный уровень РЭА в периферической крови включен в 1 группу прогностических факторов и до сих пор считается одним из важнейших опухоль-ассоциированных факторов прогноза [7].

Содержание Дукес'С в сыворотке в норме составляет 0—5 нг/мл; у страдающих алкоголизмом — 7—10 нг/мл; у курящих — 5—10 нг/мл.

РЭА - гликопротеин, формируемый при эмбриональном развитии в желудочно-кишечном тракте. На уровень РЭА влияют курение и в меньшей степени прием алкоголя. Небольшое повышение уровня РЭА наблюдается у 20-50% больных с доброкачественными заболеваниями кишечника, поджелудочной железы, печени и легких. Основное применение РЭА — мониторинг развития заболевания и эффективности терапии у больных с колоректальной карциномой. Чувствительность теста составляет при: колоректальном раке — 50% при концентрации более 7,0 нг/мл; раке печени — 33% при концентрации более 7,0 нг/мл; раке молочной железы — 28% при концентрации более 4,2 нг/мл; при концентрации более 7,0 нг/мл; раке желудка — при концентрации более 7,0 нг/мл; раке легких — 22% при концентрации более 7,4 нг/мл;

Уровень РЭА в сыворотке крови больных толстой кишки коррелирует со стадией заболевания и служит показателем эффективности оперативного вмешательства, химиотаргетной и лучевой терапии. РЭА может использоваться в качестве раннего индикатора рецидивов и метастазов. При нелеченных злокачественных опухолях уровень РЭА постоянно увеличивается, причем в начальной стадии его рост имеет выраженный характер.

Повышенный уровень РЭА может сопровождать рак поджелудочной железы. Чувствительность и специфичность РЭА для диагностики рака поджелудочной железы составляют соответственно 63,3 и 81,8%. Однако содержание РЭА увеличивается у части больных при панкреатите, что снижает ценность использования этого маркера при раке поджелудочной железы.

Повышенный уровень РЭА выявляется у 30-50% больных раком молочной железы, 33-36% больных раком легкого. Уровень РЭА может повыситься при хронических заболеваниях легких, аутоиммунных заболеваниях, но после выздоровления уровень нормализуется [5-13].

Содержание РЭА в сыворотке:

1. мониторинг течения и лечения рака прямой кишки (повышение концентрации до 20 нг/мл — диагностический признак злокачественных опухолей различной локализации);

2. мониторинг опухолей желудочно-кишечного тракта, опухолей легких, опухолей молочной железы;

3. ранняя диагностика рецидивов и метастазов рака;

4. мониторинг в группах риска (цирроз, гепатит, панкреатит).

Содержание РЭА в сыворотке в норме составляет 0—5 нг/мл; у страдающих алкоголизмом — 7—10 нг/мл; у курящих — 5—10 нг/мл.

Содержание РЭА в сыворотке в норме составляет

0—5 нг/мл; у страдающих алкоголизмом — 7—10 нг/мл; у курящих — 5—10 нг/мл.

Содержание РЭА в сыворотке:

1) мониторинг течения и лечения рака прямой кишки (повышение концентрации до 20 нг/мл — диагностический признак злокачественных опухолей различной локализации);

2) мониторинг опухолей желудочно-кишечного тракта, опухолей легких, опухолей молочной железы;

3) ранняя диагностика рецидивов и метастазов рака;

Таким образом, определение содержания РЭА имеет наибольшее значение при оценке эффективности противоопухолевой терапии (химиотаргетной, радио- или иммунотерапии), а также при слежении за больными после оперативного удаления опухолей с целью своевременного обнаружения рецидива.

1. Характеристика антигена СА 19.9

Антиген СА 19.9 - антиген, ассоциированный с раком поджелудочной железы, печени, а также толстой и прямой кишки. Количественное определение СА 19.9 в сыворотке или плазме, особенно одновременно с определением РЭА полезно для контроля эффективности лечения и слежения за течением рака указанной локализации. Является онкофетальным опухолевым маркером.

2. Экспрессия и источники антигена СА 19.9

СА-19-9 — гликопротеин, обнаруживаемый в фетальном эпителии поджелудочной железы, желудка, печени, тонкой и толстой кишки, легких. СА-19-9 выводится исключительно с желчью, поэтому даже незначительный холестаз может быть причиной значительного повышения его уровня в крови. Повышение концентрации СА-19-9 может наблюдаться также при доброкачественных и воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени (до 100 и даже 500 МЕ/мл), при муковисцидозе.

3. Изменение экспрессии антигена СА 19.9 при онкологических и неонкологических заболеваниях, в мониторинге колоректального рака

Содержание СА-19-9 в сыворотке в норме — до 37 МЕ/мл.

Как онкомаркер СА-19-9 имеет чувствительность 82 % в случае карциномы поджелудочной железы. Не обнаружено корреляции между концентрацией маркера и массой опухоли. Вместе с тем его уровень выше 10 000 МЕ/мл свидетельствует о наличии отдаленных метастазов. Исследование уровня СА-19-9 в динамике дает ценную информацию для оценки эффективности хирургического лечения и определения прогноза [5-13]. При невысоком уровне СА-19-9 в крови (64—690 МЕ/мл) продолжительность жизни составляет в среднем 17 мес, при уровне 75—24 000 МЕ/мл — 4 мес.

СА-19-9 имеет чувствительность от 50 до 75 % при гепатобилиарной карциноме. В настоящее время СА-19-9 является вторым по значимости маркером (после РЭА) для диагностики карциномы желудка. Его повышение наблюдается у 42—62 % больных раком желудка. Чувствительность СА-19-9 составляет:

- у больных раком поджелудочной железы — 82 % при Cut-off более 80 МЕ/мл;
- у больных раком печени — 76 % при Cut-off более 80 МЕ/мл;
- у больных раком желудка — 29 % при Cut-off более 100 МЕ/мл;
- у больных колоректальным раком — 25 % при Cut-off более 80 МЕ/мл.

Определение содержания СА-19-9 в сыворотке применяют:

- для диагностики и мониторинга лечения рака

поджелудочной железы;

- для раннего обнаружения метастазирования опухоли поджелудочной железы;
- для мониторинга рака толстой кишки, желудка, желчного пузыря и желчных протоков
- Пороговая концентрация (Cut-off)— верхний предел концентрации опухолевоассоциированных маркеров (ОМ) у здоровых лиц и больных злокачественными новообразованиями.

Факторы, влияющие *in vivo* на уровень ОМ в крови:

- продукция опухолью ОМ;
- выделение в кровь ОМ;
- масса опухоли;

СА 19-9 — маркер опухолей поджелудочной железы и желчевыводящих путей, а также рака толстой кишки. Определение его информативно при наличии неясных болей в подложечной области у пациентов старше 45 лет, подозрении на рак толстой кишки, обнаружении скрытой крови в кале.

Колоректальный рак остается одним из наиболее сложных по лечению злокачественных опухолей. В среднем у 80% пациентов к моменту установления диагноза определяются региональные или отдаленные метастазы. Это связано, в первую очередь, с тем, что болезнь протекает скрытно, нередко маскируясь под хронические воспалительные заболевания органов гепатопанкреатодуоденальной области. Поэтому очень важно как можно раньше исключить наличие рака поджелудочной железы, желчного пузыря и других заболеваний, что поможет правильно выбрать тактику лечения и повысить его эффективность. Современные методы клинко-инструментального исследования онкологических больных не позволяют точно определить степень распространенности злокачественного процесса. Между тем, именно этот фактор определяет тактики и схемы лечения больного.

Таким образом, использование современных данных о иммунологических факторах прогноза во многом определяет выбор тактики и отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком. Правильная оценка значимости опухолеассоциированных маркеров РЭА и СА 19-9 и их мониторинг позволяет индивидуализировать лечение больных метастатическим КРР.

Список литературы

1. Насыров А.Р., Пирцхалава П., Коровина Я.В. Химиотерапия пациентов с нерезектабельными колоректальными метастазами в печень: системная или регионарная? // Вопросы онкологии. - 2011. - Т. 57, №2. - С. 192-198.
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г // Под ред. М.И. Давыдова и Е. М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2010. - Т. 21. - С. 3-158.
3. Злокачественные новообразования в России в 2007 г. (Заболеваемость и смертность). Ред. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. - М., 2009. - 252с.
4. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д. и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год. (Статистические материалы). - Алматы, 2012 - 100с.

5. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. - М.: Медицина, 2006. - 544с.

6. Таранов А.Г.. Диагностические тест-системы. Радиоиммунный и иммуоферментный методы диагностики. - М., 2003. - 288с.

7. Беляева А.В., Моисеенко А.Б., Гуляев А.Б. Современные представления о прогностических факторах колоректального рака // Вопросы онкологии. - 2011. - Т. 57, №3. - С. 279-284.

8. Трякин А.А.. Лекарственное лечение метастатического колоректального рака // Практ. онкол. - 2005. - Т. 6. - С. 112-118.

9. Chaul Вю, Cunningham В. Treatment in advanced colorectal cancer: what, -when and how? // Brit. J. Cancer. - 2009. - Vol. 100. - P. 1704-19.

10. Abdel-Misih Sh.R.Z. Schmidt, Bloomston P.M. Update and review of the multidisciplinary management of stage IV colorectal cancer with liver metastases // World. J. Surg. oncol. - 2009. - Vol. 7. - P. 69-72.

11. www. онкомаркеры.ru

12. www. allimmunolog.org

13 www.medbiol.ru

Тұжырым

А.Н. Баймахашева, С.Е. Есентаева, К.К. Смагулова, К.Х. Жапаев .

Қазақтың онкология және радиология ҒЗИ

Метастатикалық колоректальды қатерлі ісігі бар науқастардың химиотаргентті терапияның эффективтілігін иммунологиялық белгілірін бағалау.

Мақалада колоректальды обырмен ауыратын науқастарға қолданылатын цитостатикалық химиятаргенттік терапияның иммунологиялық критерилермен әдеби деректері келтірілген. Цитостатикалық химиятаргенттік емдеу кезінде ШКТгк маркерлердг мониторингтеу, гактгц әр кезендегг қайталануын анықтауға септти тигізетт және ІсІкке қарсы емнің әсерің қушейтінің қорсетедь.

Түйінді сөздер: колоретальды рагі, метастаздар, химиотерапия, химиотаргентты : терапия.

Summary

A.N. Baymahasheva, S.E. Yesentayeva, K.K. Smagulova, K.H. Zhapayev

Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology
Immunological criteria for evaluating the effectiveness of chemo targeted therapy of patients with metastatic colorectal cancer

In the literature overview the contemporary facts about using immunological possibilities of the effective cytostatic ^emotarget therapy in antitumor treatment for metastatic colorectal cancer patients are shown. It was shown high clinical effective using the oncological markers from different variants of ^emotarget therapy of the metastatic colorectal cancer patients.

Key words: colorectal cancer; metastases, chemo-therapy, targeted therapy

УДК 616.351 - 006.6: 615.277.3

С.Е.Есентаева., Н.А. Чичуа, К.К. Смагулова, А.Н. Баймахашева, А.К.Туманова
Казахский НИИ онкологии и радиологии

Современные возможности химиотаргетной терапии при метастатическом колоректальном раке

Аннотация. В обзоре представлены литературные данные о применении современных схем цитостатической химиотаргетной терапии у больных колоректальным раком. Показано, что включение таргетных препаратов в сочетании с цитостатической химиотерапией способствует повышению эффективности противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы, химиотерапия

Колоректальный рак (КРР) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности почти во всех экономически развитых странах Европы и Америки. Ежегодно в мире диагностируется около 1 000 000 новых случаев КРР и около 500 000 пациентов ежегодно погибают от данной патологии. По прогнозам в ближайшие два десятилетия ожидается рост заболеваемости КРР в связи с ростом населения и его старением как в развитых, так и в развивающихся странах [1]. Данная патология занимает 3-е место по распространенности и является 2-й основной причиной смертности от рака в Европе и США. [2,3,4].

В Республике Казахстан заболеваемость в 2011 году раком ободочной и прямой кишок занимает восьмое и девятое (4,4% и 4,1%, соответственно), смертность шестое (4,9%) и восьмое (4,6%) ранговые места соответственно [5]. Одной из причин высокой смертности от КРР является поздняя выявляемость заболевания. При этом число больных раком III-IV стадий составляет 70-80% по отношению к лицам с впервые установленным диагнозом. Метастатическое поражение печени является одним из наиболее частых вариантов отдаленного метастазирования при колоректальном раке [1-5].

Несмотря на улучшение качества диагностики и расширение ее возможностей, удельный вес больных с метастатическим колоректальным раком остаётся высоким. Лечение этого контингента больных является одной из самых трудных проблем клинической онкологии. Современные фармакологические методы лечения КРР в основном определяются воздействием на трансформированные клетки с помощью химиотерапии. Единых стандартов химиотерапии метастатического рака желудочно-кишечного тракта не существует, поскольку ни одна из примененных схем химиотерапии пока не продемонстрировала убедительных преимуществ [6].

С появлением в 1997 г в онкологической практике первого таргетного препарата, созданного на принципиально новой научной основе по сравнению со всеми препаратами, разработанными ранее начинается новый этап развития цитостатической терапии. Большое значение для развития этого направления имеет бурное развитие предшествующий период молекулярно-биологических и

генетических исследований, генной инженерии и органической медицинской химии, биотехнологии, на основе которых выявляются молекулярные мишени, воздействие на которые может обеспечить противоопухолевый эффект. На этой основе направленно создаются вещества, каждое из которых атакует определенную, заранее установленную молекулярную мишень. Созданные в результате рационального подхода препараты представляют отдельный класс противоопухолевых лекарств, получивших название таргетных (молекулярно-нацеленная терапия). Среди уже существующих препаратов этого класса можно выделить несколько групп в зависимости от тех мишеней, на которые направлено их действие. Установлено, что пролиферация клеток происходит в результате воздействия митогенного сигнала. В качестве такого сигнала выступают определенные молекулы - факторы роста, гормоны, цитокины и другие биологически активные вещества.

Традиционные противоопухолевые препараты действуют на опухолевые клетки после того, как в ней прошел митогенный сигнал, и она начала делиться, т.е. влияют на уже идущую пролиферацию клеток. Таргетные препараты влияют на передачу митогенного сигнала и тем самым препятствуют пролиферации клеток.

Важнейшим достижением биологической науки последних двух десятилетий явилось раскрытие механизмов программируемой клеточной гибели – апоптоза. Одновременно было установлено, что ингибирование апоптоза является одной из фундаментальных причин возникновения и роста опухоли. Следствием этих открытий стало выявление новых перспективных молекулярных мишеней для воздействия на опухолевый рост разнообразных про- и антиапоптотических факторов, участвующих в апоптозе. Другую группу таргетных препаратов составляют также препараты, мишенью для которых являются поверхностные антигены плазматической мембраны клеток. Обычно эта группа представлена моноклональными антителами к этим антигенам. Отдельные группы составляют средства, влияющие на апоптоз, ингибиторы ангиогенеза и др.

Установлено, что применение большинства созданных таргетных препаратов, как правило, не приводит к значительной регрессии опухоли; наиболее часто эффект заключается в существенном торможении или прекращении роста опухоли. Поэтому предполагается, что максимальная эффективность применения таргетных препаратов будет достигаться при сочетании их с препаратами, обладающими цитотоксическим действием. Современные таргетные препараты - ингибиторы рецепторов факторов роста - имеют несколько мишеней. Рецепторы факторов роста представлены большим семейством различных трансмембранных гликопротеидов, большинство из которых являются тирозинкиназными рецепторами, локализованными на поверхности мембранх клеток.

Среди рецепторов фактора роста в настоящее время идентифицировано 4 близких вида ErbB-1, (Her-1), ErbB-2 (Her-2/neu), ErbB-3 (Her-3), ErbB-4 (Her-4). Подавление функции рецептора можно добиться двумя способами - блокированием экстрацеллюлярного домена рецептора (части трансмембранного рецептора) или ингибированием активности тирозинкиназы интрацеллюлярного домена. Решение первой задачи возможно с помощью моноклональных антител. Первым моноклональным антителом против рецептора фактора роста Her-2 стал трастузумаб – (герцептин). Slamon D.J., et al. (1987) показали, что амплификация гена Her-2 коррелирует с агрессивным течением рака молочной железы и плохим прогнозом, что было расценено как косвенное свидетельство участия этого рецептора в регулировании роста рака молочной железы.

По мере расширения исследований с таргетными препаратами появляются все больше данных, указывающих на быстрое развитие к ним резистентности, которое объясняется выраженной генетической нестабильностью генома опухолевых клеток, что позволяет им преодолевать ингибирующее действие таргетных препаратов. Все большее распространение получает мнение, что во многих случаях монотерапия таргетными препаратами в принципе не может привести к излечению злокачественных новообразований. Поэтому значительное внимание уделяется исследованию возможности включения этих лекарственных средств в комбинированную химиотерапию.

Лечение больных метастатическим колоректальным раком является одним из самых трудных и актуальных проблем клинической онкологии. Как известно, в течение многих лет антимиетаболит из группы фторпроизводных пиримидина - 5-фторурацил (5-ФУ) являлся одним из базовых препаратов для лечения рака толстой кишки. Хотя с момента синтеза фторурацила прошло более 45 лет, этот препарат не потерял своего значения и в настоящее время. Препарат способен вызвать объективное улучшение в среднем у 20% больных диссеминированным раком толстой кишки с продолжительностью ремиссии - 4-5 мес. [6,7].

Благодаря многочисленным исследованиям, к настоящему времени изучены различные режимы 5-ФУ и способы его введения. Метаанализ 9 рандомизированных исследований подтвердил преимущество использования 5-ФУ с фолиатом кальция перед одним 5-ФУ, при режимах которых частота регрессии составила 23 и 11% соответственно. Однако статистически достоверных различий в показателях общей выживаемости не было отмечено (11,5 мес против 11,0 мес) [8,9].

За последние годы в лечении диссеминированного КРР достигнут значительный прогресс. Средняя продолжительность жизни была увеличена с 4–6 мес при проведении симптоматической терапии первоначально до 12 мес при использовании различных режимов 5-фторурацила, до 18–20 мес при назначении комбинаций с включением иринотекана и оксалиплатина [10].

В последние 10 лет в онкологии появилось новое направление – таргетная терапия, которая нашла свое достойное место в лечении ряда злокачественных новообразований. Во многом это обусловлено тем, что для разработки и внедрения таргетных препаратов используется не имперический, а научно-обоснованный подход, позволяющий проводить клинические исследования для круга опухолей, в которых высока частота экспрессии молекулярных мишеней для конкретного таргетного препарата.

Одной из мишеней таргетной терапии является неоангиогенез, как правило, сопровождающий прогрессирование опухоли. Во время васкулярной фазы неопластического

процесса отмечается быстрый рост и метастазирование опухоли. Ангиогенная активность в опухоли обусловлена сложнейшим балансом между индукторами и ингибиторами. Наиболее изученным индуктором ангиогенеза является ростовой фактор сосудистого эндотелия (VEGF), который считается главным ангиогенным фактором как в нормальных, так и в патологических условиях. Первым антиангиогенным препаратом является бевацизумаб (авастин). Авастин – моноклональные антитела, подавляющие VEGF - сосудистый эндотелиальный фактор, отвечающий в основном за новообразование сосудов опухоли [11].

Последние стремительные успехи в области молекулярной биологии и молекулярной клинической диагностики позволили выделить целый ряд молекулярных маркеров, наиболее часто ассоциирующихся с прогрессированием КРР. Некоторые диагностические значимые маркеры могут быть достаточно полезными при выборе правильной тактики лечения, а также при контроле ответа опухоли на проводимое лечение.

В настоящее время среди возможных молекулярных маркеров прогрессирования КРР выделяют: маркеры пролиферации (Ki67, PCNA), маркеры опухолевой супрессии и апоптоза (p15, p16, p18, p19, p21, p27, p53, p57, K-ras, DCC, Vcl-2), маркеры синтеза и повреждения ДНК (тимидилатсинтетаза, микросателлиты нестабильности), факторы роста и их рецепторы, маркеры инвазии и метастазирования (плазминогензависимые молекулы, матриксные металлопротеиназы, E-кадгерин, катенины, CD44), маркеры микрометастазов (CAM 5.2 и раково-эмбриональный антиген), рецепторы стероидных гормонов [12].

Пролиферативная активность является одной из основных морфологических характеристик прогрессирования злокачественной опухоли. С помощью индекса пролиферации возможно прогнозирование эффективности лечения, а также развития рецидивов, отдаленных метастазов и выживаемости больных КРР. Диагностический значимым маркером при определении пролиферативной активности признан антиген Ki-67. Ki-67 экспрессируется у 33% больных КРР, кроме того, его экспрессия положительно коррелирует с эффективностью проведения химиолучевой терапии. Следует отметить, что в случае высокого уровня экспрессии Ki-67 5-летняя безрецидивная выживаемость после химиолучевого лечения отмечена у 91% больных КРР, в случае низкого уровня — у 34%. В то же время H.J. Choi и соавт. доказали, что рецидивы КРР возникают значительно чаще в группе больных с высоким индексом пролиферации в первичной опухоли. Однако следует подчеркнуть, что приведенные исследования на настоящий момент не обладают достаточным уровнем воспроизводимости и необходимой степенью достоверности для внедрения их результатов в клиническую практику [13].

Важным ферментом синтеза ДНК является тимидилатсинтетаза (ТС) при повышении уровня экспрессии которой возрастает пролиферативная активность клеток КРР. Высокий уровень экспрессии ТС в первичной опухоли определяется в среднем у 70–72% больных КРР. ТС является мишенью для флуороурацила, который широко используют в химиотерапии КРР, поэтому внутриклеточная концентрация ТС также может быть индикатором клинического эффекта проводимой химиотерапии с использованием флуороурацила. Кроме того, уровень ТС является прогностическим фактором в отношении рецидивов и метастазов, а также безрецидивной и общей выживаемости больных КРР. Для пациентов с низким уровнем экспрессии ТС характерен более благоприятный прогноз по сравнению с таковым у пациентов, у которых отмечен высокий уровень экспрессии этого маркера [8].

Одним из основных регуляторов клеточного цикла является опухолевый супрессор p53, экспрессирующийся у 39,0–62,1% первичной опухоли больных КРР. Оценка экспрессии p53 дает возможность прогнозировать эффективность лечения больных КРР. По данным многих авторов гиперэкспрессия p53 ассоциируется с высоким риском развития местных рецидивов, отдаленного метастазирования и низкой выживаемостью [14], что при экспрессии p53 в первичную опухоль больных КРР значительно возрастает риск возникновения рецидива, а 5-летняя безрецидивная выживаемость значительно уменьшается и составляет около 38%. При отсутствии экспрессии p53 в первичной опухоли больных КРР отмечают низкий риск возникновения рецидива и достаточно высокую 5-летнюю выживаемость — 75%.

Однако существует и другое мнение в отношении прогностического значения Ki-67, TC и p53. В ряде работ приведены данные об отсутствии прогностического значения этих маркеров у больных КРР [10].

Важную роль в регуляции экспрессии p53 играют белки p21 и p27, которые являются одними из основных ингибиторов циклинзависимых киназ. У больных с метастатическим КРР экспрессия p21 и p27 в первичной опухоли является неблагоприятным прогностическим признаком. При отсутствии экспрессии этих маркеров в первичной опухоли медиана выживаемости больных с метастатическим КРР составила 22 мес, тогда как при экспрессии в первичной опухоли одного из маркеров — 15 мес, а обоих маркеров — всего лишь 10 мес. Однако следует отметить, что некоторые исследователи вообще не выявили прогностического значения экспрессии p27 у больных КРР.

Цитоплазматический протеин bcl-2 является одним из ингибиторов апоптоза. Экспрессия bcl-2 определяется у 29–53% первичных опухолей больных КРР. Показано, что при увеличении размеров опухоли экспрессия bcl-2 возрастает. Высокий уровень экспрессии bcl-2 у больных КРР II стадии ассоциируется с высокой 5-летней выживаемостью (до 98%), а также низким риском развития рецидивов. При низком уровне экспрессии bcl-2 в первичной опухоли 5-летняя выживаемость больных КРР снижается до 70%, при этом также повышается риск возникновения рецидивов. Однако некоторые авторы не установили связи между реакцией опухоли на химиолучевую терапию, выживаемостью больных КРР и уровнем экспрессии bcl-2 в клетках КРР.

Эпидермальные факторы роста, а также рецепторы к эпидермальному фактору роста (ErbB1/HER1, ErbB2/HER2, ErbB3/HER3, ErbB4/HER4) влияют на рост и регенерацию слизистой оболочки кишечника, а также могут быть непосредственно связаны с прогрессированием КРР. Экспрессия ErbB1/HER1, ErbB2/HER2, ErbB3/HER3, ErbB4/HER4 у больных КРР составляет 43–50, 17–83, 34–89 и 18% соответственно. Гиперэкспрессию erbB1 определяют у больных КРР III–IV стадии, с низкой степенью дифференцировки, сосудистой инвазией опухоли. У больных КРР с высоким уровнем экспрессии erbB2 и erbB4 в первичной опухоли отмечают неблагоприятный прогноз в отношении выживаемости [15].

В последние годы изучают влияние экспрессии фермента циклооксигеназы-2 (COX-2) на прогрессирование КРР. Установлено, что COX-2 влияет на неоангиогенез опухоли и отдаленное метастазирование у больных КРР. Существует мнение, что уровень экспрессии COX-2 может коррелировать со стадией КРР, но для определения прогностического значения экспрессии COX-2 необходимы дальнейшие исследования.

В последние несколько лет активно проводятся ис-

следования по идентификации биомаркеров, способных предсказать ответ опухоли на специфическое лечение (предиктивные биомаркеры). Задачей предиктивных маркеров является определение чувствительности или резистентности злокачественного процесса к специфической противоопухолевой терапии.

На сегодняшний день наиболее значимым предиктивным маркером при КРР является ген KRAS, мутации которого определяют резистентность к Цетуксимабу. Ген KRAS активируется на ранних стадиях канцерогенеза, мутация KRAS определяется у 40–45% больных КРР и определяет плохой прогноз. Исследование гена KRAS на наличие мутаций в 12–13 кодонах является обязательной процедурой перед назначением Цетуксимаба при РТК.

Наибольший практический интерес вызывают те молекулярные маркеры, которые помогают оптимизировать выбор цитостатических и других лечебных препаратов. Достаточно четкая картина получена в отношении индивидуализации применения препаратов фторпиримидинового ряда. В частности, низкий внутриопухолевый уровень ключевого фермента инактивации 5-фторурацила дигидропиримидиндегидрогеназы (DPD, dihydropyrimidine dehydrogenase) — является благоприятным фактором для применения данного препарата. В то же время, примерно у 0,5% людей наблюдается наследственный дефект данного гена; у подобных индивидуумов назначение обычных терапевтических доз фторпиримидинов сопровождается тяжелейшими осложнениями.

Другой фермент, тимидилатсинтаза (TS, thymidylate synthase), является главной молекулярной мишенью 5-фторурацила. Представляется, что повышенное содержание TS может препятствовать «насыщению» терапевтической мишени и коррелирует с низкой эффективностью лечения. Механизм внутриопухолевой конверсии препарата «кселода» в активный фторпиримидин связан с повышенной экспрессией в новообразованиях фермента тимидилат_фосфорилазы (TP, thymidylatephosphorylase). Если уровень TP низок, то назначение кселоды представляется нецелесообразным, хотя подобные опухоли характеризуются лучшим ответом на «классические» фторпиримидины, в частности, на 5-фторурацил. В настоящее время интенсивно апробируются другие маркеры химиочувствительности РТК, например ERCC1 (оксалиплатин), топоизомераза I (иринотекан) и т.д.

Таким образом, на сегодняшний день существует достаточно много молекулярных маркеров прогрессирования КРР, уровень экспрессии которых зачастую может ассоциироваться с высоким риском развития рецидивов или отдаленного метастазирования, а также позволяют мониторировать результаты проведенного лечения и в некоторых случаях даже прогнозировать выживаемость больных КРР. Однако, несмотря на многообразие молекулярных маркеров, свидетельствующих о прогрессировании опухолевого процесса, представляется целесообразным дальнейшее изучение диагностической значимости существующих и поиск новых маркеров, имеющих прогностическое значение при КРР [16].

На основании выше изложенного можно отметить, что влияние молекулярных маркеров при раке толстой кишки на клиническое течение и прогноз заболевания изучено недостаточно, несмотря на то, что накапливается все больше данных о нарушениях их нормальной экспрессии и функционирования. Многие вопросы, касающиеся корреляции клинико-морфологических характеристик опухоли и изменений биологических показателей, происходящих в процессе прогрессирования рака толстой кишки, нуждаются в уточнении.

Консервативное лечение больных мКРР является одной из наиболее трудных и актуальных проблем клинической онкологии. Современная химиотерапия, не излечивая больных метастатическим КРР, позволяет получить клинический эффект более чем у 60% больных, продлевая безрецидивный период. Основным методом терапии мКРР лекарственное лечение.

За последние годы в лечении диссеминированного КРР достигнут значительный прогресс. Средняя продолжительность жизни была увеличена с 4–6 мес при проведении симптоматической терапии до 12 мес при использовании различных режимов 5-фторурацила, далее до 18–20 мес при назначении комбинаций с включением иринотекана и оксалиплатина.

Первым антиангиогенным препаратом при мКРР является бевацизумаб (авастин). В двух исследованиях добавление бевацизумаба к болюсному 5-фторурацилу/лейковорину и режиму IFL (иринотекан и болюсный 5-фторурацил еженедельно) позволило существенно повысить частоту объективного ответа (26% по сравнению 15% и 44,8% против 34,8%, соответственно) и медианы времени до прогрессирования (9,2 мес по сравнению 5,5 мес и 10,3 мес по сравнению 6,2 мес, соответственно).

Во второй линии таргетной терапии широко изучается Цетуксимаб. Препарат представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, блокирующие рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Терапия антителами к EGFR основана на блокировании активации EGFR, в результате чего ингибируются явления, которые приводят к злокачественной сигнализации. Блокада EGFR с помощью цетуксимаба уменьшает активацию тирозинкиназы и их значение в процессах пролиферации клеток, их выживаемости, исправления дефектов ДНК, роли в ангиогенезе, клеточной подвижности, способность к инвазии.

В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в терапии диссеминированного КРР. К достоверному увеличению медианы общей выживаемости (ОВ) больных привело последовательное и системное использование всех активных при этой форме заболевания цитостатиков и режимов полихимиотерапии на их основе. Также в последние годы развитие лекарственного лечения ознаменовалось интеграцией таргетных агентов – бевацизумаба (Авастин), цетуксимаба (Эрбитукс) и панитумумаба (Вектибикс) – в системную терапию мКРР. Это позволило уверенно перешагнуть психологически важный рубеж медианы ОВ в 20 мес, увеличив до 24–28 мес. Исследования в области биологии опухолевых клеток показали, что их пролиферация частично опосредована мембранными рецепторами и факторами роста, обнаруженными в организме. EGFR входит в семейство тирозинкиназных рецепторов эпидермальных факторов роста человека (HER или ErbB) и состоит из трех частей, или доменов: экстрацеллюлярного, который связывается с лигандом (фактором роста), трансмембранного (отвечает за промежуточную передачу сигнала) и внутриклеточного (тирозинкиназного) домена. Экспрессия EGFR, представляющего собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 170 кДа, определяется в 80–89% случаев рака толстой кишки. В роли лигандов EGFR наиболее часто выступают ростовые факторы EGF и TGF- α , а также амфирегулин, эпирегулин, HB-EGF и b-целлюлин. Они взаимодействуют с рецептором, вызывая его димеризацию, активацию тирозинкиназы во внутриклеточном домене с последующим аутофосфорилированием рецептора и инициацией каскадов сигнальной трансдукции, участвующих в процессе пролиферации и опухолевой прогрессии (активация инвазии, метастазирования, включение антиапоптотических

механизмов). Кроме того, TGF- α и EGF могут индуцировать процессы опухолевого ангиогенеза.

Существуют две группы препаратов, блокирующих EGFR-сигнальный путь: моноклональные антитела (МКА) панитумумаб и цетуксимаб, которые связываются с экстрацеллюлярным доменом рецептора и «занимают» место лиганда, и малые молекулы – ингибиторы тирозинкиназы (гефитиниб, эрлотиниб), блокирующие процесс фосфорилирования в тирозинкиназном домене. МКА к разным опухолеассоциированным антигенам в настоящее время широко используются в терапии ряда злокачественных новообразований. Первые МКА, полученные в результате разработки гибридной технологии, были полностью мышинными. Они вызывали у человека выраженный иммунный ответ (выработку человеческих антимышиных антител), особенно при повторном введении, что значительно снижало их эффективность и безопасность.

На следующем этапе были созданы химерные МКА (цетуксимаб, ритуксимаб), состоящие из константной человеческой и вариабельной мышинной частей. Они содержат 34% мышинного протеина и также способны вызывать выработку нейтрализующих антител. Кроме того, их введение сопряжено с риском инфузионных реакций. Гуманизированные МКА (бевацизумаб, трастузумаб) лишь на 5–10% состоят из мышинного белка в вариабельной части молекулы и имеют низкий потенциал иммуногенности, однако также могут вызывать у человека иммунный ответ.

Панитумумаб (Вектибикс) является единственным одобренным для клинического применения полностью человеческим моноклональным антителом, полученным с помощью уникальной технологии создания трансгенных мышей. Препарат представляет собой МКА к экстрацеллюлярному домену EGFR и обладает очень высокой специфичностью, превосходя естественные лиганды рецептора (EGF, TGF- α и др.) по уровню аффинности. Благодаря этому панитумумаб конкурентно связывается с EGFR, блокирует аутофосфорилирование внутриклеточной тимидинкиназы и как следствие лигандопосредованную активацию сигнального каскада, что способствует снижению пролиферации и выживаемости раковых клеток, а также уменьшает ангиогенез, метастазирование и может приводить к прекращению опухолевого роста.

Регорафениб – пероральный мультикиназный таргетный ингибитор рецепторов VEGF, играющий центральную роль в ангиогенезе. Кроме того, регорафениб подавляет различные онкогенные и стромальные киназы, в том числе KIT, RET, PDGFR, FGFR и RAF, способствуя тем самым прекращению пролиферации злокачественных клеток. В процессе доклинических исследований регорафениб проявлял противоопухолевую активность, подавляя рост опухолей на ряде моделей ксенотрансплантатов посредством антиангиогенного и антипролиферативного механизмов. Основанием для регистрации стали данные, полученные в рандомизированном исследовании III фазы CORRECT. В данном исследовании 760 пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших в первой линии с прогрессированием стандартные режимы таргетной или химиотерапии, были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу регорафениба (160 мг, перорально, 3 недели лечения, 1 неделя перерыва) плюс наилучшая поддерживающая терапия (N=505) или в группу плацебо плюс наилучшая поддерживающая терапия (N=255). Основной точкой эффективности была выбрана общая выживаемость. Вторичные критерии включали выживаемость без прогрессирования, частоту ответов, безопасность. Результаты были представлены в этом году на ASCO-GI в Сан-Франциско. Медиана общей выживаемости была

достоверно лучше для регорафениба – 6,4 мес. по сравнению с 5 мес. для плацебо (HR 0.773, 95% ДИ: 0.635, 0.941; $p=0.0051$). Выживаемость без прогрессирования также была в пользу исследуемого препарата (HR 0.493, 95% ДИ: 0.418, 0.581; $p<0.000001$). Частота ответов была невысокой: 1,6% и 0,4% соответственно. Однако контроль над болезнью (объективный ответ + стабилизация болезни) чаще достигался в группе с регорафенибом – 44% и реже в группе плацебо – 15% ($p<0.000001$). Наиболее частыми побочными эффектами регорафениба (3 степени токсичности и выше) были ладонно-подошвенный синдром (17%), усталость (15%), диарея (8%), гипербилирубинемия (8%) и гипертензия (7%) [17].

Используемые в настоящее время подходы к лечению злокачественных новообразований, приближаются к достижению своего предела. Одним из новых направлений лечения является таргетная терапия, основанная на целенаправленном воздействии на какую-либо молекулярную мишень. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что во многих случаях монотерапия таргетными препаратами в принципе не может привести к излечению злокачественных новообразований, что в значительной степени связано с генетической нестабильностью генома опухолевых клеток [18]. Поэтому значительное внимание уделяется исследованию возможности включения этих лекарственных средств в сочетании с системной химиотерапией.

Таким образом, применение таргетных препаратов, воздействующих на эпидермальный фактор роста и эндотелий сосудов опухоли в сочетании с системной химиотерапией является перспективным направлением для повышения эффективности лечения химиорезистентных опухолей метастатического колоректального рака.

Список литературы

- 1 Насыров А.Р., Пирцхалава Т.П., Коровина И.В. Химиотерапия пациентов с нерезектабельными колоректальными метастазами в печень: системная или регионарная? // Вопросы онкологии. - 2011. - Т. 57, №2. - С. 192-198.
- 2 Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 году // Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2010. - Т. 21. - С. 3-158.
- 3 Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / Ред. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. - М., 2009. - 252с.
- 4 Беляева А.В., Моисеенко А.Б., Гуляев А.В. Современные представления о прогностических факторах колоректального рака // Вопросы онкологии. - 2011. - Т. 57, №3. - С. 279-284.
- 5 Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д. и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год. (Статистические материалы). - Алматы, 2012 - 108с.
- 6 Chau I., Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what, when and how? // Brit. J. Cancer. - 2009. - Vol. 100. - P. 1704-19.
- 7 Kopetz A., Abbruzzo H.L., Eng C. et al. Preliminary results from a phase II study of infusional 5-FU, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) // J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. Part 1). - 2006. - Vol. 24, N 18S. - Abstr. 3579.
- 8 Hochster H., Welles L. Safety and efficacy of bevacizumab when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: TREE 1&2 Studies // J. Clin. Oncol. - Vol. 23 (165) Part I: abstr. 3515.

9 Fernando N. A phase II study of oxaliplatin, capecitabine and bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. 2005. - Vol. 23(165). - Part I: abstr. 3556.

10 Kopp R., Rothbaue E., Mueller E. et al. Reduced survival of rectal cancer patients with increased tumor epidermal growth factor receptor levels // Dis Colon Rectum. - 2003. - Vol. 46, №10. - P. 1391-1399.

11 Nakamura M., Miyamoto S., Maeda S. et al. Low levels of insulin-like growth factor type 1 receptor expression at cancer cell membrane predict liver metastasis in Dukes' C human colorectal cancers // Clin. Cancer Res. - 2004. - Vol. 10, №(24). - С. 8434-41.

12 Трякин А.А. Лекарственное лечение метастатического колоректального рака // Практик. онкол. - 2005. - Т. 6. - С. 112-118.

13 Abdel-Misih Sh.R.Z., Schmid C.R., Bloomston P.M. Update and review of the multidisciplinary management of stage IV colorectal cancer with liver metastases // World. J. Surg. Oncol. - 2009. - Vol. 7. - P. 69-72.

14 Goldberg R.M. Advances in the treatment of metastatic colorectal cancer // Oncologist. - 2005. - Vol. 10 (Suppl. 3). - P. 40-48.

15 Goldberg R.M. Therapy for metastatic colorectal cancer // Ibid. - 2006. - Vol. 11. - P. 981-987.

16 Maiello E., Gebbia F., Giulianiet F. et al. FOLFIRI regimen in advanced colorectal cancer: the experience of the Gruppo Oncologico dell'Italia meridionale (GOIM) // Ann. Oncol. - 2005. - Vol. 16 (Suppl. 4) - P. 56-60.

17 www.roche.ru

18 Алейник А.Н., Кондакова И.В. Сигнальная система NOTCH1 онкогенез // Вопросы онкологии. - 2012. - Т. 58. - С. 593-597.

Тұжырым

С.Е.Есентаева, Н.А. Чичуа, К.К. Смагулова, А.Н. Баймахашева, А.К. Туманова

Метастатикалық колоректальды қатерлі ісік кезіндегі химиотаргентті терапияның қазіргі заманауи мүмкіндіктері.

Шолуда қатерлі ісікпен ауыратын науқастардың ісікке қарсы терапиясы барысында цитостатикалық химиялық таргеттік терапияның қазіргі кестелерін қолдану туралы әдеби мәліметтер ұсынылған. Цитостатикалық химиотаргенттік емдеу қатерлі метастатикалық түрінің ісіккіне емдеу тиімділігін арттырады.

Түйінді сөздер: колоректальды қатерлі ісік, химиотаргентті терапия.

Summary

S.E. Yesentayeva, N.A. Chichua, K.K. Smagulova, F.N. Baymahasheva, A.K. Tumanova.

Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology
Modern possibilities of chemo targeted therapy for metastatic colorectal cancer

In the literature overview the contemporary facts about using new schemes of the cytostatic chemotarget therapy in antitumor treatment for metastatic colorectal cancer patients are shown. It was shown high clinical effective using the different variants of chemotarget therapy of the metastatic colorectal cancer patients.

Keywords: Colorectal cancer; chemotherapy, targeted therapy

УДК 618.19-006.6-615.277

К.Ш.Нургазиев, Ш.Ж.Талаева, Н.А.Чичуа,
А.Н.Баймахашева, А.Я.Тогузбаева, Н.А.Омарбаева
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Перспективы и возможности современной терапии больных диссеминированными формами рака молочной железы

Аннотация. В обзоре представлены литературные данные о принципах терапии больных диссеминированными формами РМЖ. Показано, что применение современных схем цитостатической химиотерапии в сочетании с оперативным лечением у больных диссеминированными формами РМЖ способствует повышению эффективности противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, диссеминированная форма, терапия, оперативное лечение.

Рак молочной железы (РМЖ) - занимает лидирующее положение в структуре онкозаболеваний в мире. Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном, интенсивном росте заболеваемости и смертности от рака молочной железы в различных странах. Ежегодно в мире регистрируется почти 700 тысяч новых случаев рака молочной железы. По данным ВОЗ в ближайшем десятилетии ожидается регистрация свыше 1 млн. новых случаев РМЖ. Частота РМЖ у женщин западных стран в 5 раз выше, чем у женщин, проживающих в странах Азии. В западной популяции заболеваемость РМЖ нарастает в основном в постменопаузальном возрасте, в то время как в азиатских странах в основном у женщин моложе 50 лет, т. е. в репродуктивном возрасте. Смертность от злокачественных новообразований молочной железы в мире составляет 17,9 на 100 тысяч женского населения [1-2].

В Республике Казахстан РМЖ в структуре смерти от злокачественных новообразований шестой год подряд занимает 3-позицию, составив 8,2% (8,4% 2010 г.). Несмотря на тенденцию к стабилизации общей заболеваемости злокачественными новообразованиями в РК, прирост заболеваемости РМЖ не отстает от мировых показателей. Так, число больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ в 2010 году составил 20,6 на 100 тыс. населения, то в 2011 году этот показатель составил 21,3. Рак молочной железы в Казахстане занимает первое место в структуре заболеваемости женщин, и частота его неуклонно растет особенно в пожилом возрасте. В связи с тем, что более 50% больных злокачественными новообразованиями впервые обращаются в медицинские учреждения уже при распространенном процессе, в структуре смертности населения Казахстана онкологические заболевания продолжают занимать второе место после сердечно-сосудистых. Это обуславливает актуальность разработки новых и совершенствование существующих методов диагностики и лечения рака молочной железы [3].

Чрезвычайная сложность канцерогенеза и трудности ранней диагностики ставят задачу первостепенной важности - выбор оптимального варианта лечения рака мо-

лочной железы у каждой конкретной больной. В настоящее время при лечении рака молочной железы применяются все современные методы онкологии: хирургический, лучевой, цитостатический, гормональный, иммунологический и различные способы коррекции функции отдельных органов и систем. Еще одним аспектом практического использования результатов изучения молекулярно-биологических характеристик РМЖ может быть разработка новых препаратов, направленно воздействующих на исследуемые белки (или гены) и блокирующих регулируемые ими процессы. В связи с тем, что количество потенциально значимых биомаркеров очень велико, необходимы четкие критерии, позволяющие рекомендовать каждый конкретный показатель для практического применения [4].

Как свидетельствуют данные литературы, большинство больных раком молочной железы погибают от отдаленных метастазов. При первичной диагностике болезни диссеминация обнаруживается примерно в 6% случаев. В Казахстане IV стадия болезни впервые выявляется в 2 раза чаще (12,4%). Из числа больных, оперированных по поводу ранних стадий РМЖ, метастазирование развивается у 30-50% пациенток. Следует отметить, что для диссеминированного рака молочной железы характерна значительная вариабельность сроков жизни, проявлений метастазирования, эффективности терапии. Так, метастазирование в кости отмечается у 30-40% больных, а медиана их выживаемости близка к 4 годам. Эндокринная терапия эффективна у 35-45%, химиотерапия - менее чем у 30% больных. Метастазы в мозг встречаются у 20-30% больных, менее 10% из которых доживают до 1 года. Медиана выживаемости больных с легочными метастазами и плевритом характеризуется 2 годами.

Консервативное лечение больных диссеминированным РМЖ является одной из наиболее трудных и актуальных проблем клинической онкологии. Современная химиотерапия, не излечивая больных метастатическим РМЖ, позволяет получить выраженный клинический эффект более чем у 60% больных, продлевая безрецидивный период. Медиана выживаемости больных метастатическим РМЖ за последние 10 лет увеличилась с 18-24 мес до 24-36 мес, около 5% больных живут более 5 и даже 10 лет. Основным методом терапии диссеминированной РМЖ - лекарственное лечение. К полной ремиссии лекарственная терапия может привести только у 15% больных. Лишь некоторые из этих пациентов имеют шанс прожить 5 лет. У остальных больных полная ремиссия улучшает качество жизни и продлевает медиану выживаемости до 3 лет. Химиотерапия при диссеминированном раке молочной железы применяется уже более 40 лет. За этот период около 50 препаратов стали доступными для практического использования. При этом 5 цитостатиков

(доксорубин, доцетаксел, эпирубицин, паклитаксел, винорельбин) позволяют получить лечебный эффект более чем у 50% пациенток. Эффективность остальных препаратов колеблется от 15 до 30%. При этом частота лечебных эффектов химиотерапии увеличилась с 20-40% до 43-82% (в том числе полный регресс с 0% до 4-27%), а их продолжительность с 3-4 месяцев после монотерапии алкилирующими препаратами до 5-13 месяцев. Все это, что крайне важно, сопровождалось улучшением качества жизни больных [5].

Однако, несмотря на все эти успехи, не удалось существенно улучшить показатели выживаемости больных диссеминированным РМЖ. Средняя продолжительность жизни пациентов увеличилась только на несколько месяцев и данная форма заболевания по-прежнему остается неизлечимой. Более того, до настоящего времени нет общепринятых стандартов лечения этой патологии. Поэтому в практической деятельности по-прежнему в качестве I и II линий химиотерапии рекомендуются схемы с антрациклиновыми антибиотиками (АС, САФ), комбинации их с таксанами или CMF (у пациентов, которые в силу имеющейся сопутствующей патологии не могут получить другие варианты терапии). При дальнейшем прогрессировании опухоли (III и IV линии) - таксаны, винорельбин + 5-фторурацил, длительные инфузии 5-фторурацила и т.д.

Вместе с тем, постоянно ведется поиск новых более эффективных подходов к лечению, который осуществляется в трех направлениях. Прежде всего, это выявление новых комбинаций и режимов хорошо известных противоопухолевых препаратов (высокодозная химиотерапия, пролонгированные инфузии, еженедельное введение). Большое внимание уделяется разработке новых эффективных цитостатиков (капецитабин и др.) и таргетных препаратов (трастузумаб), чтобы индивидуализировать лечение на основе молекулярных маркеров (HER-2, ER/PR, p53) [4-6].

При диссеминированных формах РМЖ целесообразность использования высокодозной химиотерапии обусловлена тесной связью дозы и эффекта для большинства цитостатиков *in vitro* и *in vivo*, что означает повышение цитотоксичности пропорционально увеличению дозы и появлением возможности преодоления гематологической токсичности после введения сублетальных доз цитостатиков с помощью технологии трансплантации костного мозга или периферических стволовых клеток. Начиная с 1990 года, были опубликованы результаты 104 исследований (с включением 4414 больных), посвященных оценке эффективности высокодозной химиотерапии при РМЖ. В большинстве этих работ показана высокая эффективность данного метода. Однако 102 из них были не рандомизированными по II фазе. При сравнении результатов лечения больных, которые соответствовали критериям включения в протоколы высокодозной химиотерапии (645 чел.), с больными, которым этот вид лечения был противопоказан (936 чел), установлена более высокая частота полных регрессий (27%), медиана выживаемости (30 мес.) и показатели 5-ти (21%) и 10-ти (7%) выживаемости в первом случае, чем у больных, которым данная терапия не могла быть проведена по разным причинам (7%, 17 мес., 65 и 2% соответственно). В связи с этим был сделан вывод, что результаты большинства вышеуказанных не рандомизированных исследований не могут быть экстраполированы на всех больных, а реальная эффективность метода значительно ниже ожидаемой. Последующие довольно масштабные исследования не зарегистрировали различий в показателях выживаемости при проведении высокодозной и стандартной химиотерапии у больных диссемини-

рованным раком молочной железы [7-9]. Таким образом, отсутствие убедительных доказательств эффективности с точки зрения увеличения выживаемости; токсичность в отношении нормальных тканей (не гематологическая); высокая стоимость; необходимость специально подготовленных высококвалифицированных специалистов и соответствующего оборудования ограничивает применение высокодозной химиотерапии у данной группы больных.

Перспективность комбинирования таксанов с антрациклиновыми антибиотиками при диссеминированном РМЖ определяется их самой высокой эффективностью и синергизмом, разным механизмом действия и отсутствием перекрестной резистентности. Установлена высокая эффективность комбинации доцетаксела и паклитаксела с доксорубицином и эпирубицином при использовании в качестве химиотерапии I линии. При этом частота лечебных эффектов достигает 80-90% (в том числе полный регресс - 25%). Эта комбинация активно изучается с точки зрения эффективности и токсичности, а также влияния на показатели выживаемости больных. Выявление новых эффективных препаратов для больных диссеминированным РМЖ является вторым важным направлением развития химиотерапии. В настоящее время проведены и ведутся многочисленные исследования, посвященные их изучению [4-11]. В таблице представлен список таких препаратов, рекомендованных для клинического применения, и их эффективность при диссеминированном РМЖ.

Таблица - Эффективность новых цитостатиков при лечении РМЖ (цит. по Моисеенко В.М., 1999)

Препараты	Частота лечебных эффектов (ПР+ЧР)
Антиметаболиты:	
Капецитабин	25-36%
УФТ	24-40%
Ралтитрексид	26%
Гемцитабин	37%
Антрациклины, антрапиразолоны:	
doxil/caelix (липосомный доксорубин)	13-31%
Идарубин	37%
Лозоксантрон	35-43%
Ингибиторы топоизомеразы I:	
Иринотекан	8-23%
Топотекан	10-36%
Платиновые аналоги:	
Оксалиплатин	21%
Моноклональные антитела:	
Трастузумаб	15-24%

Известно, что рак молочной железы представляет собой патогенетически полиморфное заболевание, и едва ли можно допустить, что все подгруппы больных получают одинаковый результат от определенной терапии. Достижения в области биохимии и молекулярной биологии последних лет позволили исследователям и клиницистам использовать некоторые биологически значимые показатели, которые могут помочь в прогнозе раннего рака молочной железы и в выборе терапии при местно-распространенном процессе заболевания. В их числе онкогены, рецепторы эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), маркеры апоптоза, рецепторы факторов роста и т. д. Все эти показатели позволяют более детально изучить молекулярно-биологические особенности злокачественных опухолей, ассоциируются со степенью дифференцировки, способностью к инвазии и метастазированию, чувствительностью к химиотерапии,

а следовательно, с особенностями течения и прогнозом заболевания в каждом конкретном случае [4-12].

В настоящее время имеется несколько сотен различных моно- и поликлональных антител, выявляющих экспрессию тех или иных белков, связанных со структурными компонентами клетки, продуктами клеточного синтеза (гормонов, ферментов, иммуноглобулинов), рецепторами и т. д. Однако антитела могут лишь указывать на изменения картины генной экспрессии.

В связи с этим особое значение приобретает изучение клинического течения, лечения, гормонального статуса и факторов прогноза при раке молочной железы. Экспрессия онкобелков семейства C-erbB-2, различных маркеров апоптоза — bcl-2, bcl-x, p-53, CD-95 и др., а также показатели пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67, коррелируют с исходом заболевания, т.е. выживаемостью и вероятностью возникновения рецидива у пациента. У больных распространенным РМЖ особенно актуальным является определение гормональной и лекарственной чувствительности опухолей для индивидуального подбора схем терапии.

Лучшие результаты эндокринной терапии РМЖ достигаются при РЭ+ и РП+ статусе, чем при других вариантах рецепторного фенотипа. Положительные результаты лечения получены у 77% больных с наличием экспрессии в опухолевых клетках обоих рецепторов, при этом 5-летняя безрецидивная выживаемость возросла на 20—30%. Рецепторположительные опухоли молочной железы имеют более высокую дифференцировку и более благоприятное клиническое течение. Эффективность гормонотерапии составила 27% при опухолях с РЭ+ и РП- и 46% при статусе РЭ- и РП+. При статусе РЭ- и РП- адекватный ответ на лечение наблюдали в 10—15% случаев соответственно. В практических целях для установления положительного гормонального статуса опухоли достаточно иметь 5—10% четко окрашенных клеток.

В последние несколько лет во всем мире активно исследуется генная экспрессия при РМЖ методами микроанализа ДНК. Результаты этих исследований применимы к прогнозу при РМЖ, предсказанию эффекта терапии и даже к классификации РМЖ по особенностям генома. Peou et al. (2000) выделяет 5 типов РМЖ по особенностям экспрессии генов: люминальный (подтипы А и Б), базальный, тип Her2+, группа с экспрессией “нормального” генного профиля. В настоящее время данная классификация имеет клиническое применение: базальный и Her2+ типы имеют наихудший прогноз, тогда как для люминального типа характерны высокие показатели выживаемости. Ретроспективный анализ основывался на 84 случаях. Два года спустя авторы повторили исследование уже на 122 образцах, используя определение экспрессии 200 генов и результаты подтвердились.

Van't Veer и соавт. (2002) путем микроанализа составили “портрет” из 70 генов, определяющий неблагоприятный исход заболевания. Из 295 пациентов этот генный набор имели 180, не имели 116; 10-летняя выживаемость составила 54,6 и 94,5% соответственно. Работа также основана на ретроспективном анализе. В настоящее время идет проспективное клиническое исследование с использованием коммерчески доступных наборов антител для оценки потенциальной возможности клинического применения этого метода. Одно из наиболее перспективных исследований провел Pusztai (2003). Он предлагает алгоритм исследования пяти генов, который позволил с точностью до 75% предсказать вероятность полного морфологического регресса при неoadъювантной химиотерапии паклитакселом с последующим режимом FAC.

Однако проблема заключается в низкой чувствительности теста, которая равна всего 50%. Группа американских исследователей под руководством Chang (2003) изучала генетические предпосылки к первичной и приобретенной резистентности РМЖ к доцетакселу. Были обнаружены существенные генетические различия между чувствительными и первично-резистентными опухолями, причем эти различия исчезали в процессе лечения по мере возникновения приобретенной резистентности к доцетакселу. Авторы полагают, что дальнейшие исследования могут более определенно установить молекулярный профиль, определяющий формирование резистентности к доцетакселу. [4-8,10,11].

Группа японских исследователей, возглавляемая Ikeda (2003), с помощью ДНК-анализа установила, что опухоли, чувствительные и резистентные к доцетакселу, существенно различаются по 76 генам. Однако предлагаемые методы анализа достаточно трудоемкие, дорогостоящие и мало применимы в клинике. Необходимы дальнейшие разработки более чувствительных и специфичных методик. Во всех приведенных выше исследованиях использовались свежие и замороженные образцы тканей, однако разрабатываются более удобные для применения в клинике возможности анализа ДНК по тонкоиглольному аспирату: над этим работают Symmans и соавт. (2002), а также по парафиновым блокам тканей.

Обычно определяя тактику лечения больной раком молочной железы необходимо изучить биологические характеристики опухоли и в зависимости от совокупности прогностических и предсказывающих факторов определить план лечения. С развитием молекулярных, иммуногистохимических и биохимических методов диагностики наши знания о прогностических и предсказывающих факторах расширяются. Важным для клинициста является умение применять их в клинических ситуациях, выделять важные и второстепенные прогностические факторы. Как известно, прогностические факторы оценивают риск рецидива или смерти, в то время как предсказывающие факторы предсказывают эффективность каких либо вида терапии. Некоторые прогностические факторы могут быть и предсказывающими (рецепторы эстрогенов в ткани опухоли свидетельствуют о более благоприятном прогнозе заболевания и чувствительности к гормональному лечению). Предсказывающие факторы освещают связь между биологией опухоли и эффективностью лечения [4-12].

Одним из первых таргетных препаратов стал трастузумаб (герцептин). Во время широкого применения герцептина было установлено, что препарат вызывает положительный эффект приблизительно 40% больных раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2. Механизм резистентности к препарату остальных больных пока не известен. Имеются данные, согласно которым Her-2 (белок p185) может подвергаться протеолитическому расщеплению с отделением его внеклеточного домена, который определяется в культуральной жидкости или в сыворотке крови больных. Повышенный уровень этого домена в сыворотке крови больных РМЖ коррелирует с низкой эффективностью герцептина. Предполагается, что такие моноклональные антитела, как трастузумаб, не способны связываться с усеченным рецептором (p95) и поэтому не могут прерывать пролиферативные сигналы. В то же время показано, что при p95-положительных опухолях молочной железы эффективными могут быть ингибиторы тирозинкиназы внутриклеточного домена. Ингибиторы тирозинкиназы рецепторов факторов роста, взаимодействия с участками фермента, ответственным за связывание с АТФ, ингибируют, тем самым аутофосфорилирование ни-

железащих сигнальных молекул, участвующих в каскаде реакций по трансдукции сигнала, в результате митогенный сигнал прерывается на уровне тирозинкиназы и не передается от интрацеллюлярного домена рецептора к другим сигнальным молекулам. В связи с этим создание препаратов, ингибирующих тирозинкиназу рецепторов факторов роста следует считать весьма перспективным. Интенсивные поиски в этом направлении привели к созданию нескольких агентов с таким механизмом действия. Одним из этих препаратов – латаниб (тайверб) является двойным ингибитором тирозинкиназы: одновременно ингибирует тирозинкиназу Her-1 и Her-2. При создании этого препарата предполагалось, что он должен быть более активным, чем ингибитор тирозинкиназы только Her-1 или только Her-2, а также превосходить по эффективности моноклональные антитела к этим рецепторам. В опытах эти предложения были подтверждены.

Консервативное лечение больных диссеминированным РМЖ является одной из наиболее сложных проблем клинической онкологии. Современная химиотерапия, не излечивая больных диссеминированным РМЖ, позволяет получить клинический эффект более чем у 60% больных, продлевая безрецидивный период. Основным методом терапии диссеминированной РМЖ является лечение. За 40 летний период применения химиотерапии ряд цитостатиков второго поколения (доксорубин, доцетаксел, эпирубин, паклитаксел, винорельбин) позволяют получить лечебный эффект более чем у 50% пациенток РМЖ. Эффективность остальных препаратов колеблется от 15 до 30%. Однако, несмотря на определенные успехи, не удалось существенно улучшить показатели выживаемости больных диссеминированным РМЖ. Более того, до настоящего времени нет общепринятых стандартов лечения этой патологии. Поэтому в практической деятельности по-прежнему в качестве I и II линий химиотерапии рекомендуются схемы с антрациклиновыми антибиотиками, комбинации их с таксанами. Вместе с тем, постоянно ведется поиск новых более эффективных подходов к лечению, который осуществляется в трех направлениях. Прежде всего, это выявление новых комбинаций и режимов хорошо известных противоопухолевых препаратов. Перспективностью комбинации таксанов с антрациклиновыми антибиотиками при диссеминированном РМЖ определяется их самой высокой эффективностью и синергизмом, разным механизмом действия и отсутствием перекрестной резистентности. Установлена высокая эффективность комбинации доцетаксела и паклитаксела с доксорубином и эпирубином при использовании в качестве химиотерапии I линии. Эта комбинация активно изучается с точки зрения эффективности и токсичности, а также влияния на показатели выживаемости больных. Большое внимание уделяется разработке новых эффективных цитостатиков (капецитабин и др.) и таргетных препаратов (трастузумаб), чтобы индивидуализировать лечение на основе молекулярных маркеров (HER-2, ER/PR).

Список литературы

- 1 Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. /Под ред. М.И.Давыдова и Е.М.Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.- 2010.- Т.21.-158.с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2007 г. (Заболеваемость и смертность). Ред. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова.- М., 2009. - 252с.
- 3.Нургазиев К.Ш. Сейтказина Г.Д., Бапеисов Д.М. и соавт.

Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2012 год. (Статистические материалы). - Алматы, 2012 - 108с.

- 4.Семиглазов В.Ф. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы. //Вопросы онкологии.- 2012.- Т. 58, №2.- С.148-152.
5. Остапенко В., Остапенко А. Значение и особенности оперативного лечения местнораспространенного рака молочной железы //Вопросы онкологии.-2011.-Т. 57, №5.- С.578-583.
- 6.Семиглазов В.Ф. Стратегия лечения рака молочной железы, основанная на выделении биологических подтипов //Вопросы онкологии.- 2011.-Т. 57.- №5.- С.542-552.
- 7.Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadьювантная химиотерапия рака молочной железы // Материалы II международной ежегодной конференции: Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы.- СПб, 2005.- С.78-84. 171
- 8.Портной С.М. Местнораспространенный рак молочной железы (тактика лечения) //Вопросы онкологии.-2011.-Т.57, №5.-С.553-558.
- 9.Deissler P., Kafka A., Schuster A. et al. Spectrum of p53 mutations in biopsies from breast cancer patients selected for preoperative chemotherapy analysed by the functional yeast assay to predict therapeutic response // Oncol. Rep.- 2004.- N 4.- P.281-286.
- 10.Gluck S.. Схемы, включающие более высокие дозы эпирубина, увеличивают безрецидивную и общую выживаемость по сравнению со стандартными режимами терапии. Возрастающая роль эпирубина в лечении рака молочной железы //Совр.онкология.- 2004.- № 4.- С.140-148.
- 11.Семиглазов В.В., Донских Р.В., Семиглазова Т.Ю. и др Такотер в неoadьювантном лечении рака молочной железы// Вопросы онкологии.- 2011.-Т.57, №4.-С.645-650.
- 12 Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В и др. Факторы прогноза при раке молочной железы //Современная онкология.- 2005.- № 1.- С.4-9.

Тұжырым

К.Ш.Нургазиев, Ш.Ж.Талаева, Н.А.Чичуа, А.Н.Баймахашова, А.Я.Тогузбаева, Н.А.Омарбаева
Қазақтың онкология және радиология ФЗИ

Диссемириленген сүт безінің қатерлі ісігі бар науқастарда қазіргі заманауи терапияның келешектілігі және мүмкіндіктері

Шолу барысында сүт бездері обырының диссемириленген тургмен ауыратын науқастарды емнің принциптері туралы әдеби мәліметтер келтірілген. Сүт бездерімен ауыратын науқастарды цитостатикалық химиотерапияның қазіргі кестелерін қолдану мен оперативті емдеуді сабақтастыру арқылы емдеу арттыруға болатынын көрсетеді.

Түйінді сөздер: сүт безінің қатерлі ісігі, диссемириленген түрі, химиотерапия, операциялық емі.

Summary

K.S.Nurgaziev, S.Z.Talaeva, N.A.Chichua, A.N.Baymahasheva, A.Y.Toguzbaev, N.A.Omarbayeva
In the literature overview the contemporary facts about using principles of the effective therapy in antitumor treatment for advance breast cancer patients are shown. It was shown the high clinical effective using the different variants of chemotherapy and operation of the advance breast cancer patients.

Keywords breast cancer disseminated form, chemotherapy, surgical treatment.

УДК: 618.19-006.0:615.277

С.Е.Есентаева, Ш.Ж.Талаева, Н.А.Чичуа, А.К.Туманова, Н.А.Омарбаева, К.К.Смагулова,
Н.Ж.Шалкарбаева, З.Т.Ильянова, А.Я.Тогузбаева

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Оценка эффективности схемы паклитаксел+доксорубицин в 1 и 2 линии химиотерапии местнораспространенных и диссеминированных форм рака молочной железы

Аннотация Химиотерапия паклитаксела с доксорубицином является эффективной схемой при диссеминированных и при местнораспространенных формах РМЖ, в качестве 1 и 2 линии. Данная схема ХТ позволила получить общий терапевтический эффект в 70,6% и 75,5% случаев соответственно. Дозолимитирующей токсичностью явилось нейтропения и нейротоксичность, однако эти побочные эффекты не привели к прекращению лечения ни в одном случае.

Ключевые слова: рак молочной железы, местнораспространенная и диссеминированная форма, химиотерапия.

Рак молочной железы занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных заболеваний среди женщин. В среднем в Республике Казахстан ежегодно выявляется около 3000 больных раком молочной железы из которых умирают более 1380 женщин. В частности, в 2011 году зарегистрировано 3525 случаев рака молочной железы, что составило 11,6 на 100000 населения. Летальность на 1 году жизни составляет 8%, а 5-летняя выживаемость - 52,9%. (Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Ж. и др., 2012).

В 55,6% случаях при первичном обращении пациенток выявляется местно-распространенная форма РМЖ, и лечение таких пациентов начинают с химиотерапии, которая у большинства пациентов преследует три основные цели: увеличить предпосылки для выполнения органосохраняющего хирургического вмешательства, определить ответ на проводимое лечение и обеспечить длительную безрецидивную выживаемость (Переводчикова Н.И., 2010).

На вопрос, какие схемы лекарственной терапии эффективны в неoadъювантном режиме, в современной литературе нет однозначного ответа. Большинство исследований носит поисковый характер и посвящены оценке либо новых препаратов, либо ранее примененных в 2 линии. (Максимов И.В., Высоцкая В.Д., 2008)

Современная химиотерапия, включающая антрациклины превосходит режимы CMF. За последние 10 лет наряду с антрациклинами, таксаны прочно заняли лидирующие позиции в лечении как ранних, так и диссеминированных форм РМЖ. Консервативное лечение больных диссеминированным РМЖ является одной из наиболее трудных и актуальных проблем клинической онкологии. Современная химиотерапия, не

излечивая больных метастатическим РМЖ, позволяет получить выраженный клинический эффект более чем у 60% больных, продлевая безрецидивный период. Медиана выживаемости больных метастатическим РМЖ за последние 10 лет увеличилась с 18-24 мес до 24-36 мес, около 5% больных живут более 5 и даже 10 лет (Переводчикова Н.И., 2004,). Основным методом терапии диссеминированной РМЖ - лекарственное лечение. К полной ремиссии лекарственная терапия может привести только у 15% больных. Лишь некоторые из этих пациентов имеют шанс прожить 5 лет. У остальных больных полная ремиссия улучшает качество жизни и продлевает медиану выживаемости до 3 лет (Орлова Р.В., Моисеенко В.М., 2000). Химиотерапия при диссеминированном раке молочной железы применяется уже более 40 лет. За этот период около 50 препаратов стали доступными для практического использования. При этом 5 цитостатиков (доксорубицин, доцетаксел, эпирубицин, паклитаксел, винорельбин) позволяют получить лечебный эффект более чем у 50% пациенток. Эффективность остальных препаратов колеблется от 15 до 30%. Но, однако, средняя продолжительность жизни пациентов увеличилась только на несколько месяцев и данная форма заболевания по-прежнему остается неизлечимой. Более того, до настоящего времени нет общепринятых стандартов лечения этой патологии (Гарин А.М.1998). Поэтому в практической деятельности по-прежнему в качестве I и II линий химиотерапии рекомендуются схемы с антрациклиновыми антибиотиками (АС, САФ), комбинации их с таксанами или CMF у пациентов, которые в силу имеющейся сопутствующей патологии не могут получить другие варианты терапии. Вместе с тем, постоянно ведется поиск новых более эффективных подходов к лечению, который осуществляется в трех направлениях. Прежде всего, это выявление новых комбинаций и режимов хорошо известных противоопухолевых. Большое внимание уделяется разработке новых эффективных цитостатиков (капецитабин и др.) и таргетных препаратов (трастузумаб, авастин), чтобы индивидуализировать лечение на основе молекулярных маркеров (HER-2, ER/PR, p53) (Deissler H. et al., 2003).

Целью нашего исследования

явилась оценка эффективности схемы паклитаксел+доксорубицин в 1 и 2 линии химиотерапии местно-распространенных и диссеминированных форм

рака молочной железы.

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании включена 61 больная раком молочной железы, разделенная на 3 группы. В I группу вошли 17 больных с диссеминированными формами РМЖ, из них 3 больных были с первично диссеминированным РМЖ, а 14 больных – повторные с метастатическим процессом в различные органы после проведенного комплексного лечения по поводу РМЖ. В отдельные группы (II, III группы) вошли 44 больных с местнораспространенными формами РМЖ, из них контрольную

составили 24 пациенток.

Возраст варьировал от 36 до 68 года, средний возраст составил 52 лет.

Распределение больных по TNM:

- первичные больные с диссеминированными процессами I группа (3): T3N1M1 – 3.

- больные, поступившие с диссеминацией процесса после ранее проведенного комплексного или комбинированного лечения I группа (14): T2-3N1-M0-11, T4N1-2M0 – 3 больных.

- больные с местнораспространенными формами РМЖ-II группа (20)-T2N1M0-14, T3-4N1-2M0 – 6 больных.

- больные с местнораспространенными формами РМЖ-III группа (24)-T2N1M0-18, T3-4N1-2M0 – 6 больных.

Характеристика первично поступивших больных с распространенными формами РМЖ по локальному статусу(3): узловая форма - 1, язвенная форма - 2.

Характеристика больных с местно-распространенными формами- по локальному статусу: II группа (20) - узловая форма – 16, отечно-инфильтративная -4.

III контрольная группа (24) - узловая форма – 22, отечно-инфильтративная форма – 2 пациентки.

Основная гистологическая форма (81,9%) была представлена инфильтрирующей протоковой карциномой.

Все больные с диссеминированными формами РМЖ имели метастазы в различные органы: метастазы в лимфоузлы регионарных зон – у 3 больных, метастазы в легких и плевру у 3 больных. Метастазы в печень – у 3, сочетанное поражение легких и печени – у 4 больных. Сочетанное поражение лимфоузлов средостения, легких, костей скелета и печени – у 4 больных.

Схемы химиотерапии:

- I группа: - паклитаксел 175мг/м² 1 день, доксорубицин 50 мг/м² в\в (или эпирубицин 60 мг/м²) 1 день – 2-4 курса - 17 больных. После оценки результатов лечения у больных с частичной и полной регрессией опухоли больным проводилось дополнительно еще 2 курса химиотерапии в указанном режиме. Больные со стабилизацией процесса переводились на 2 линию химиотерапии: таксотер 75 мг/м² -1 день +карбоплатин 450-600 мг в\в\ в 1 день.

- II группа -паклитаксел 175мг/м² 1 день, доксорубицин 50 мг/м² в\в (или эпирубицин 60 мг/м²)- 1 день - получили 20 пациенток с местно распространенными формами РМЖ.

- III группа – контрольная: доксорубицин -50мг/м² 1- день, циклофосфан 500мг/м² 1 день АС – 24 больных.

Эффективность лечения оценивалась после 4 курсов

химиотерапии. При развитии резистентности опухоли к цитостатикам и прогрессировании процесса больные переводились на очередную линию химиотерапии (таксотер+ карбоплатин, таксотер+ навельбин).

В случае выраженности побочных эффектов (гематологической и не гематологической токсичности) проводили коррекцию доз химиопрепаратов и / или увеличивали интервалы между курсами. Лечение у больных диссеминированными формами РМЖ продолжали до прогрессирования болезни или возникновения токсичности, препятствующей дальнейшему лечению.

Таблица 1 – Оценка эффективности химиотерапии у больных РМЖ

Схема ПХТ	Кол-во больных	Объективный эффект (>50%)			
		Полная регрессия	Регрессия более 50%	Стабилизация менее 50%	Прогрессирование
I. паклитаксел+ Доксорубицин (мРМЖ)	17	-	12 (70,6±11,0%)	4 (23,5±10,3%)	1 (5,9±5,7%)
II. паклитаксел +доксорубицин	20	1 (5,0±4,8%)	14 (70±10,2%)	5 (25±9,7%)	-
III.AC(доксорубицин +циклофосфан)	24	-	18 (75,1±8,8%)	5 (20,8±8,3%)	1(4,1±4,04%)

Результаты

Лечебный эффект оценивался по критериям комитета экспертов ВОЗ (критерии эффекта по шкале ВОЗ). Общая характеристика побочных эффектов и факторов риска при химиотерапии оценивались по шкале токсичности (CommonToxicityCriteria NCLC).

Иммуногистохимические исследования проведены у 60 больных (или при настоящем или предыдущих поступлениях).

Оценка эффективности лечения после проведения 4 курсов химиотерапии в I группе показала, что общий объективный эффект достигнут у 12(70,6%) из 17 пациенток у остальных 4(23,5%) – стабилизация процесса с положительной динамикой (менее 50%), прогрессирование- в 1(5,9%) случае, причем у 2 больных, с язвенно-некротической формой рака молочной железы, отмечено уменьшение язвенного образования, стягивание краев раневой поверхности. У 2 больных отмечалась стабилизация процесса со сроком 4,5 месяца, после чего больная была переведена на другую линию химиотерапии (таксотер+ карбоплатин).

Оценка эффективности лечения после проведения 4 курсов химиотерапии показала, что во II группе общий объективный эффект достигнут у 15(75%) из 20 пациенток, из них полная регрессия-1(5%), регрессия более 50%-14(75%). У остальных 5(25%) – стабилизация процесса с положительной динамикой (менее 50%).

Во III группе у 18(75,1%) из 24 отмечался объективный эффект, регрессия более 50%- у 18(75,1%) больных. У остальных 5(20,8%) – стабилизация процесса с положительной динамикой (менее 50%), в 1 случае (4,1%) наступило прогрессирование процесса на фоне лечения.

Побочные эффекты изученных комбинации оценены из расчета проведенных курсов химиотерапии. Гематологическая токсичность в виде нейтропении была отмечена у 40(58.8%) , 30 (37.2%), 17(17.7%)

Таблица 2 - Оценка токсических эффектов у больных РМЖ

Побочные эффекты	Всего (из числа проведенных курсов)			3-я степень			4-я степень		
	I группа - 68	II группа - 80	III группа - 96	I	II	III	I	II	III
Анемия	19 (28%)	24 (30%)	12 (12.5%)	3 (4.4%)	4 (5.0%)	-	-		
Нейтро-пения	40 (58.8%)	30 (37.2%)	17 (17.7%)	7 (10.2%)	8 (10%)	5 (5.2%)	2 (2.9%)	1 (1.2%)	
Тромбоцитопения	7 (10.2%)	5 (4%)	5 (5.2%)	-	-	-	-		
Тошнота с эпизодами рвоты	49 (72%)	52 (65%)	48 (50%)	5 (7.4%)	2 (2.5%)	-	-		
Диарея	20 (29.4%)	28 (35%)	19 (19.8%)	6 (8.8%)	-	-	-		
Мукозит	6 (8.8 %)	12 (9.6%)	5 (5.2%)	-	-	2 (2.08%)	-		
Токсиче-ский гепатит	5 (7.4%)	4 (5%)	3 (3.1%)	-	-	-	-		
Нейроток-сичность	51 (75%)	64 (80%)	7 (7.3%)	2 (2.9%)	-	-	-		

Таблица 3 – Виды проведенных оперативных вмешательств во II группе

Стадии	Кол-во больных	Виды операции					
		ШСРМЖ с ЛД-24		РМЭ-17		РМЭ с имплантом-3	
		II	III	II	III	II	III
IIВ(T2N1M0)узловые формы	30 (68,2%)	10 (33,3%)	12 (40%)	2 (6,6%)	3 (10%)	3 (10%)	-
IIIВ(T3N1M0)узловая форма	8(18,2%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	5 (62,5%)	-	-
IIIВ(T4N1M0) отечно-инфильтративные формы	6 (13,6%)	-	-	4 (66,7%)	2 (33,3%)	-	-
Всего	44 (100%)	11 (25%)	13 (29,5%)	7 (15,9%)	10 (22,7%)	3 (6,8%)	

Примечание* - ШСРМЖ с ЛД- широкая секторальная резекция молочной железы с лимфодиссекцией.

соответственно представленным группам, причем 4 степени нейтропении- у единичных больных. Анемия встречалась 1 в 9(28%), 24 (30%) и 12(12.5%) соответственно, тошнота с эпизодами рвоты, диарея наблюдались в одинаковом количестве наблюдений во всех группах, однако у пациентов, получающих паклитаксел эти побочные явления отмечались чаще. Нейротоксичность в основном наблюдалась у больных I и II групп, в то время, как у больных, получивших схему АС этот токсический эффект наблюдался гораздо реже. Всем больным с токсичностью проводилось специальная сопроводительная терапия.

Все пациенты II и III групп(44) после 4 курсов НАПХТ подверглись оперативному лечению.

Как видно из представленной таблицы-3 ШСРМЖ проведена 24 больным, РМЭ -17, подкожная мастэктомия с эндопротезированием выполнено 3 пациентам.

Проведение неoadъювантных курсов химиотерапии позволило выполнить органосохраняющие операции в обеих группах больных примерно в одинаковых случаях наблюдений, однако реконструктивную операцию удалось провести лишь у больных II группы.

В послеоперационном периоде изучался терапевтический патоморфоз опухоли. Как показано на рисунке 1- патоморфоз 4 степени был более выражен у больных II группы.

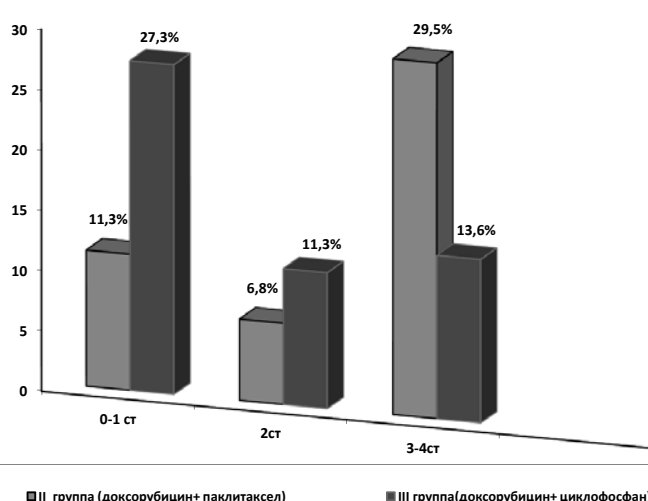


Рисунок 1- показатели патоморфоза клеток опухоли в зависимости от применяемых схем химиотерапии

Заключение

Комбинированная химиотерапия паклитаксела с доxorубицином является эффективной схемой как при

диссеминированных, так и при местно распространенных формах РМЖ, как в качестве 1 и 2 линии. Данная схема химиотерапии позволила получить общий терапевтический эффект в 70,6% и 75,5% случаев соответственно. Дозолимитирующей токсичностью явилось нейтропения и нейротоксичность, однако эти побочные эффекты не привели к прекращению лечения ни в одном случае.

Применение паклитаксела с доксорубицином в неoadъювантном режиме дало возможность провести органосохраняющие операции у 13(65%) из 20 больных, из них в 3 случаях - реконструктивно-пластические. Изучение патоморфоза послеоперационного материала показало, что степень повреждения опухолевых клеток было более выражена при проведении химиотерапии паклитаксела с доксорубицином, чем при АС. Следующим этапом наших исследований планируется изучение общей и безрецидивной выживаемости больных, получающих лечение по изучаемым схемам.

Список литературы

- 1 Нургазиев К.Ш., Талаева Ш.Ж. и др. Периодические протоколы диагностики и лечения злокачественных заболеваний. Злокачественные новообразования молочной железы. - Алматы, 2012. - С. 258-274.
- 2 Руководство по химиотерапии /под редакцией Переводчиковой Н.И.-М., 2010.
- 3 Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ: Стат. сб.- М., 2001. - 72 с.
- 4 Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadъювантная химиотерапия рака молочной железы // Мат. II международной ежегодной конф.: Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы. - СПб, 2005. - С.78-84. 171.
- 5 Hamada N., Ogawa Y., Nishioka A. et al. Primary toremifene treatment for elderly postmenopausal women with breast cancer// Oncol. Rep.- 2004. - N 2 - P.365-370.
- 6 М.И.Давыдов, Е.М.Аксель. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000г: Стат. сб.- М., 2002.
- 7 Гарин А.М. Сложные ситуации, трудные и спорные вопросы ведения и лечения больных раком молочной железы / Новое в терапии рака молочной железы /Под ред. Н.И. Переводчиковой.- М, 1998.- С.67-76.
- 8 Моисеенко В.М.. Современная химиотерапия диссеминированного рака молочной железы // Мат. III Российской онкологической конф. - СПб, 1999. - С.74.
- 9 Colleoni N. Litmanjastiglione A., Gertsch V. et al. International Breast Cancer study Group . Duration of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer A a join analysis of two randomised trials investigation three versus six courses of CMF//Br. J. Cancer.- 2002.- Vol.86, N11.-Н.1705-
- 10 Моисеенко В.М.. Принципы лекарственного лечения / больных диссеминированным раком молочной железы // Практическая онкология. - 2000. - № 2 - С.19-21.
- 11 Fisher E.R., Wang J., Bryant J. et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18 //Cancer.- 2002.-Vol.95.-N4.-P.681-95.

Тұжырым

С.Е.Есентаева, Ш.Ж.Талаева, Н.А.Чичуа, А.К.Туманова, К.К.Смагулова, Н.Ж.Шалкарбаева, З.Т.Ильянова, А.А.Тогузбаева, Н.А.Омарбаева

Қазақтың онкология және радиология ҒЗИ

Жергілікті жайылған және диссеминирленген сүт безі қатерлі ісігі кезіндегі 1 және 2-ші сызба химиотерапияның паклитаксел+доксорубицин кестесі бойынша емінің нәтижесін бағалау

Жергілікті жайылған және диссеминирленген сүт безі қатерлі ісігі кезінде қолданылатын паклитаксел+доксорубицин, тиімді химиотерапиялық сызба болып табылады. Бұл химиотерпия сызбасы диссеминирленген сүт безі қатерлі ісігінде жалпы емдік эффект – 70,6%, ал жергілікті жайылған сүт безі қатерлі ісігінде жалпы емдік эффект – 75,5%. Бұл ем кезінде токсикалық әсер ретінде нейтропения және нейротоксикалық әсер болды, екі топ ауруларды емдеу жағдайында да емдік курс тоқтатылған жоқ.

Паклитаксел мен доксорубицинді адъювантты емес режимінде қолдану 20 науқастарда 13де мүше сақтау отасында көптеген мүмкіндік берді, соның 3уі реконструктивті –пластикалық. Доксорубицин палитакселмен ХТ жүргізгеннен кейін отадан кейінгі патоморфозда зақымдалған ісік жасушалары айқындалу болған, АС препаратынан қарағанда.

Келесі біздің зерттеуіміз жалпы және рецидивсіз өтетін сызба бойынша ем алып жатқан науқастарда жүргізіледі.

Түйінді сөздер: сүт безінің қатерлі ісігі, химиотерапия, жергілікті таралған және диссеминирленген түрі.

SUMMARY

Yesentayeva S.E., Talaeva S.Z., Chichua N.A., Tumanova A.K., Omarbaeva N.A., Smagulova K.K., Shalkarbayeva N.J., Ilyanova Z.T., Toguzbaev A.Y.

Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology
Evaluation of the effectiveness of paclitaxel + doxorubicin in 1 and 2-line chemotherapy for locally advanced and disseminated forms of breast cancer

The combination of paclitaxel with doxorubicin is an effective scheme at advanced and in locally advanced forms of breast cancer, as both 1 and 2 lines of chemotherapy. This scheme allowed for chemotherapy overall therapeutic effect in 70.6% and 75.5%, respectively. Neutropenia was the dose-limiting toxicity and neurotoxicity, however, these side effects did not lead to discontinuation of treatment in any case.

The use of paclitaxel with doxorubicin in the neoadjuvant provided opportunities for breast conserving surgery in 13 (65%) of 20 patients, of which 3 cases, reconstructive plastic. While investigating postoperative material pCR (pathologic cancer regression) showed that the degree of tumor cell damage was more pronounced in chemotherapy with paclitaxel + doxorubicin than it in AC. The next stage of our research is planned to study the overall and disease-free survival.

Keywords: breast cancer; chemotherapy, locally advanced and disseminated forms

УДК 616.42-006.6-097

Р. К. Каракулов

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Применение режима Ритуксимаб плюс СНОР при агрессивных неходжкинских лимфомах

Аннотация. Представлены результаты лечения 45 больных с агрессивной формой НХЛ, получивших 6-8 курсов ПХТ по схеме R-СНОР14 в качестве первой линии терапии у больных с рефрактерной формой ДККВЛ. Полная ремиссия зарегистрирована у 82,1 + 7,2 %, частичная - у 18,0 + 2,2 %, прогрессирование процесса не зарегистрировано. В контрольной группе СНОР 21 (n=40) число больных с полной ремиссией опухоли составляет 70,0 + 8,4 %, частичной - 17,0 + 6,8 %, прогрессирование имело место у 13,0 + 6,2 % больных. За 3 года наблюдения смертность в основной группе не была зарегистрирована.

Ключевые слова: гематология, агрессивная НХЛ, ритуксимаб, рефрактерность, выживаемость.

За последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ) во всем мире. Она выше в развитых странах, самая высокая заболеваемость (6,8-16,6‰) отмечается в США Канаде, Великобритании и Европе, а низкая (2,9-4,1‰) – в Ю.Америке, Китае, Индии, России и Казахстане [3, 10, 7], [IARC -2012]. В РК заболеваемость гемобластозами составляет 8,0 на 100 тыс., занимает 8 ранговую позицию, а смертность 4,4‰ [4]. Согласно современной классификации International Lymphoma Study Group и ВОЗ, НХЛ представляют собой большую группу гематологических заболеваний, характеризующихся разнообразными гистологическими, иммунологическими, молекулярно-генетическими и клиническими проявлениями. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) - агрессивная опухоль, составляющая 30-40% всех новых случаев НХЛ и обладающая наибольшей встречаемостью - до 80% [5]. Эффективность лечения больных с первично-резистентной опухолью или с рецидивами после адекватной ХЛТ значительно ниже. Разработанные для лечения этих больных многочисленные режимы второй линии, включающие цитостатики, не имеющие перекрестной резистентности с препаратами первой линии (СЕР, СЕМ, dexa-ВЕАМ, mini-ВЕАМ, ДНАР) позволяют добиться ремиссии у 30-50% пациентов, однако 5-летняя безрецидивная/бессобытийная выживаемость не превышает 10-30%.

Известно, что агрессивные формы злокачественных лимфом (ЗЛ), высоко чувствительные к химиолучевой терапии. В то же время у 25-35% пациентов отмечаются рецидивы после начала лечения. Пятилетняя общая выживаемость у больных с ДККЛ III-IV стадии после комбинированного лечения (6 циклов ПХТ по схеме СНОР+лучевая терапия на крупные очаги поражения) составляет всего 65,0%. При ДККЛ В-клеточной лимфоме пятилетняя выживаемость при низкой степени риска равна 72,0%, а при высокой - всего 22,0% [1,2,6].

В литературе отмечается корреляция между злокаче-

ственностью опухоли и теломеразной активностью (ТА) опухолевых клеток. [8,11,9]. С целью определения степени агрессивности и возможных рецидивов нами была изучена теломеразная активность опухолевого субстрата НХЛ.

Особое значение при лечении НХЛ придается использованию моноклональных антител (МКА). Первым анти CD20(+) МКА стал препарат ритуксимаб. В нескольких исследованиях добавление мабтеры к режиму СНОР позволили добиться полной ремиссии у 75% больных.

Целью нашего исследования

явилось улучшение результатов лечения с применением режима R-СНОР 14 у больных с агрессивной формой неходжкинских лимфом.

Дизайн исследования

Методом информированного согласия пациентов и рандомизации проводилось исследование (n=45) с агрессивной формой НХЛ II-IV А и В стадий заболевания.

Критерии включения: мужчины и женщины возрасте от 18 до 75 лет включительно, гистологический подтвержденный диагноз, включая данные ИГХ исследования. У пациентов должны наблюдаться II-IV стадия заболевания по классификации Анн-Арбор, показатель общего состояния здоровья пациента по шкале Восточной объединенной группы онкологии (ECOG) должен составлять от 0 до 2 баллов.

В контрольной группе наблюдались 40 пациентов НХЛ высокой степени злокачественности, получавших ПХТ по схеме R-СНОР 21.

Распределение больных с НХЛ по гистологическому типу: ДВККЛ 25 больных, фолликулярная III тип- 5 больных, Т и В-клеточная - 5 больных, мантийной зоны – 7 больных и периферическая Т-клеточная форма - 3 больных.

У 20 больных из 45 зарегистрировано поражение периферических лимфоузлов выше и ниже диафрагмы, у 6-х медиастинальных, у 10-х – забрюшинных и подвздошных, у 4-х – легких и у 2-х-левой орбиты глаз и у 3-х - головного мозга.

Согласно Международному прогностическому индексу (IPI) 55,4% больных были отнесены к неблагоприятной прогностической группе.

Научная новизна: установлена достаточно высокая эффективность модернизированного режима R-СНОР 14 по сравнению с режимом R-СНОР 21 у пациентов с агрессивной формой неходжкинских лимфом.

Лечение проводилось с применением режима R-СНОР 14 (ритуксимаб по 350 мг/м², 0 день циклофосфамид 750 мг/ м², доксорубин 50 мг/ м², винкристин 1,4 мг/м², все 1 день, преднизалон 40 мг/ м² 1-5 дни), цикл повторяется

через каждые 14 дней. Всего проведено 6-8 курсов ПХТ. Контрольную группу эквивалентную основной составила (n=40) пациентов с НХЛ II-IV A и B стадиями процесса, получавшие ПХТ по той же схеме и по той же дозировке, но без ритуксимаба. Всего проведено 6-8 курсов.

Эффективность лечения оценивалась по степени регрессии опухоли и 4-летней общей и безрецидивной выживаемости.

Результаты лечения и их обсуждение

В основную группу вошли 45 больных с агрессивной формой НХЛ, из них мужчин составило 20, женщин – 25 больных, средний возраст составил 45 лет, в I-II стадию вошли 20, а II-III-25 пациентов. В контрольной группе наблюдались 30 пациентов, из них мужчин составило 10, женщин-20 человек, средний возраст пациентов составил 48 лет, I-II стадий заболевания составили 10, II-III ст.-20 больных.

Как следует из таблицы в основной группе (R-CHOP14) зарегистрирована полная ремиссия опухоли у 82,0+7,2 % больных, частичная ремиссия – у 18,0+2,2%, прогрессирование процесса в основной группе не было установлено. Контрольную группу включили 30 больных, получавших ПХТ по схеме R-CHOP 21. Число больных достигших полной ремиссии опухоли составила 70,0+8,4%, частичной-17,0+6,8%, прогрессирования имело место у 13,0+6,2% больных (p> 0,05). Ряд авторов (Поддубная И.В. с соавт, 2005) [] указали на преимущество режима R-CHOP 14 над режимом R-CHOP 21 при проведении 8 циклов ПХТ. Однако, следует заметить, что проведенное EORTC (MinT) рандомизированное исследование 824 молодых больных с низким риском из 18 стран (Pfreundschuh, 2004) показало преимущество схемы R-CHOP и R-CHOP подобных режимов с последующей лучевой терапией на крупные и экстранодальные очаги над такой же схемой лечения молодых больных с хорошим прогнозом без применения ритуксимаба. Убедительно продемонстрировано преимущество схемы R-CHOP у пожилых больных с ДВКЛ. Оказалось, что в группе больных старше 60 лет, получавшие R-CHOP безрецидивная выживаемость составила 53%, против 46% в группе CHOP. Интенсификация схемы R-CHOP во времени (R-CHOP14) у пожилых больных ДВКЛ приводила к таким же отдаленным результатам лечения как при схеме R-CHOP 21 (Pfreundschuh, 2004).

Преимущество режима R-CHOP 21 было показано в исследованиях Нечунаевой И.Н. с соавт.[3] при применении его в качестве первой и второй линии терапии у больных с ДВКЛ.

Таблица - Результаты лечения больных с агрессивной формой НХЛ

Кол-во больных	Полная ремиссия, %	Частичная ремиссия, %	Прогрессир. процесса, %
Основная группа (n=45)	82,0±7,2	18,0±2,2	0,0
Контр. группа (n=30)	70,0±8,4	17,0±6,8	13,0±6,2

Анализ кривой выживаемости показывает, что 4-летняя общая выживаемость в основной группе составила 90%, в контрольной группе (R-CHOP 21) – 59,0%. Анализ безрецидивной выживаемости показал, что у пациентов, получавших ПХТ по схеме R-CHOP14 таковая составила 85,0%, против 47,0% у пациентов, получавших ПХТ с интервалом 3 недели.

Оценка общего состояния больного (Performancestatus) по шкале Карновского и ECOG – ВОЗ показала в обеих ос-

новных группах до лечения таковое составило в пределах 40,0- 50,0% (3 балла), а после лечения (6-8 циклов) у всех пациентов отмечается улучшение такового указанные показатели составляют, соответственно 80,0-90,0% (1 балл).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что применение модернизированной схемы R-CHOP 14 у пациентов с агрессивной формой НХЛ существенно повышает эффективность лечения на 12% (полная ремиссия) по сравнению с контрольной, не вызывая существенного токсического действия на организм пациентов. Кроме того, режим R-CHOP 14 улучшает 4-летнюю общую и безрецидивную выживаемость пациентов. Токсичность препаратов была выражена умеренной степени. Общее состояние больных по ECOG оценивалось как 1 балл.

Список литературы

1. Короленко В.О., Гершанович М.П., Тихонова В.В. Трехлетние результаты применения препарата Мабтера (Ритуксимаб) в лечении индолентных неходжкинских лимфом, резистентных к стандартной химиотерапии // Вопросы онкологии. - 2004. - Т.50, №4. - С. 421-425.
2. Лорие Ю.Ю.. Лимфома из клеток мантимальной зоны // Онкогематология. - 2006. - Т.8, №1. - С. 1-6.
3. Нечунаева И.Н., Агеева Т.А., Маслова Л.М. и др. Эффективность лечения диффузных В-крупноклеточных лимфом по данным городского гематологического центра г.Новосибирска // Бюлл. СО РАМН. - 2011. - Т.31, №2. - С. 71
4. Поддубная И.П. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах // Современная онкология. - 2002. - Т.4, №1. - С. 3-7.
5. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпейсов Б.М. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год. - Алматы, 2012.
6. Строжаков Г.И., Хайленко В.А., Шерстнев В.М. Клинические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита С и В // Онкогематология. - 2010. - №1. - С. 49-57.
7. Bassegio L., Salles G., Dupire S. et al. Decreased B and T cell repertoire diversities are associated with infectious risk in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) patients // 17th congress European Hematology Association. - Amsterdam, 2012. - С. 110.
8. Globocan 2008 (IARC). - 2012.
9. Hiyama K. et al. Telomerase activity in small-cells and non-small-cells lung cncers // J.Natl .CancerInst. - 2004. - Vol.87/ - C/895.
10. Sommerfeld H.J. et al. Telomerase activity, a prevalent marker of malignant human prostate tissue // Cancer Res. - 2008. - Vol.56. - С. 18.
11. Stein H., Warnke R.A., Chan W.C. et al. Diffuse large B-cells lymphoma, not otherwise specified // WHO Classification of Tumors of Haemotopoetic and Lymphoid Tissues, 4th Ed. - Lyon, 2008.
12. Guel A., Rizzo A., Ruella M. Telomerase loss is an early and persistent abnormality in leucocytes from patients treated with conventional chemotherapy but not from those exposed to Rituximab alone // 17th Congress European Hematology Association. - Amsterdam, 2012.
13. Urawsky N., Held G., Zeinalova S. et al. Improved outcome of elderly DLBCL patients with 6XCHOP-14 and 8 Rituximab applications given over an extended period (smarte-RCHOP-14 dshnhl trial) is due to better results of male patients // 17th Congress European Hematology Association. - Amsterdam, 2012.

Тұжырым

Р.К. Каракулов

Қазақтың онкология және радиология ҒЗИ
Агрессивті Ходжкінді емес лимфома кезінде ритуксимаб плюс CHOP режимін қолдану.

Агрессивті Ходжкін емес лимфоманың турақты түрімен ауыратын 45 науқасты R-CHOP14 кестес бойынша емдеу нәтижес келтірілген. Толық ремиссия 82,1+7,2% жартылай ремиссия - 18,0+2,2%

науқастарда байқалды. Екінші салыстармалы топта бұл нәтижелер мыныдай болды- 70,0+-8,4 және 17,0+-6,8%, науқастың асқынуы 13,0+-6,2% байқалды.

Түйінді сөздер: гематология, агрессивті ХЕЛ, ритуксимаб, рефрактерлігі, өміршеңдік.

Summary

R.K.Karakulov.

Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology

Application mode Rituximab Plus CHOP for aggressive non-Hodgkin lymphoma

. The results of treatment of 45 patients with an aggressive

form of NHL who received 6-8 courses PCTs scheme R-CHOP 14 as first-line therapy in refractory forms bolnyhs DLBCL. Complete remission of the tumor was registered at 82.1 + 7.2%, in part - from 18.0 + 2.2%, progression of the process is not registered. In the control group 21 CHOP (n = 40) Number of patients with complete remission of the tumor is 70.0 + 8.4%, partial - 17.0 + 6.8%, the progression occurred in 13.0 + 6.2% of patients . Over the 3-year follow-mortality in the study group was not registered.

Keywords: hematology, aggressive NHL, rituximab refractory survival.

УДК: 616.74-006.6-08-059

Д.Х.Савхатов, Г.А.Серикбаев, Д.А.Тулесуова, Ж.О.Мауленов, Е.Е.Сармурзаев, А.К.Курманалиев
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Результаты комбинированного лечения сарком мягких тканей

Аннотация. Цель работы. Оценить влияние химиотерапии на риск возникновения прогрессирования у больных саркомами мягких тканей.

Проведен анализ данных 50 пациентов с саркомами мягких тканей, получавших лечение в отделении опухолей костей и мягких тканей с 2011 по 2013 годы. Всем пациентам выполнена комбинированная терапия с проведением хирургического этапа лечения. Неoadъювантную ХТ получили 9(18%) пациентов, 8(16%) получили адъювантную ХТ, 4 (7%) пациента- нео- и адъювантную ХТ, 29 (58%) пациентам, у которых опухоль не более 5см в диаметре химиотерапия не проводилась.

Частота прогрессирования в группе пациентов с наличием опухоли более 5 см с наличием некроза и кровоизлияний после первого курса неoadъювантную химиотерапию составила 5/6(83%), при проведении 2 - 3 курса неoadъювантной химиотерапии прогрессирование наступало у 4/11 (36%) пациентов, а у пациентов операция+ адъювантная химиотерапия 2-3 курса, локальный рецидив отмечен у 2/8(25%) больных. При отсутствии ХТ прогрессирование отмечено у 14/25(56%) пациентов.

С целью снижения риска рецидива сарком мягких тканей пациентам следует назначать адъювантную химиотерапию.

Ключевые слова: сарком мягких тканей, химиотерапия, рецидив

Введение

Саркома мягких тканей (СМТ) составляют 0,5 – 2% всех злокачественных опухолей человека, интенсивный показатель которого составляет 1,7 случая на 100 000 населения (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2007). Чаще всего локализуется в мягких тканях конечностей, туловища, на много реже в забрюшинном пространстве. Выделяют более 30 подтипов сарком мягких тканей. Прогноз у взрослых больных зависит от ряда факторов, включающих возраст пациента, размер, степень злокачественности, локализация опухоли и стадию заболевания. При опухолях с низкой степенью злокачественности и не более 5 см в диаметре чаще всего проводится хирургическое лечение. Ряд авторов отмечают, что при саркомах с высокой степенью злокачественности, определяемому по митотическому индексу, наличию кровоизлияний и некрозов, чаще развиваются рецидивы и отдаленные метастазы. В связи с чем больным с данным типом опухоли требуется комбинированный подход в лечении. По данным метанализа адъювантная химиотерапия, включавшая препарат доксорубин, уменьшает риск возникновения рецидива на 44% (PervaizN. et al., 2008). Нами была предпринята попытка оценить влияние адъювантной и неoadъювантной химиотерапии на риск возникновения прогрессирования у больных местнораспространенными

саркомами мягких тканей.

Цель работы

Оценить влияние химиотерапии на риск возникновения прогрессирования у больных различных подтипов сарком мягких тканей.

Материал и методы

Проведен анализ историй болезни 50 больных с первичными саркомами мягких тканей. Лечение проводилось в отделение опухолей костей и мягких тканей Казахского НИИ онкологии и радиологии в период с 2011 г. по 2013 г. Характеристика больных представлена в таблице.

Таблица - Характеристика пациентов

Признак	N=50 (100%)
Возраст (медиана лет)	47 (min 24 – max 70)
Пол	22 (46%)
Муж	28 (56%)
Жен	
T	
1a	1 (2%)
1б	7 (14%)
2a	3(6%)
2б	39(78%)
N	
0	48 (96%)
1	1 (2%)
X	1 (2%)
M	
O	50 (100%)
G	
2	15 (30%)
3	34 (68%0
X	1 (2%)
Стадия	
11a	8(16%)
11б	7 (14%)
111	35 (70%)
Размер опухоли (медиана в см)	15 (min 5-max 25)
Вид операции	
Фасциально-фуллярное удаление опухоли	48 (96%)
ампутация	2 (4%)
Локализация опухоли	
Верхняя конечность	12 (24%)
Нижняя конечность	29 (58%)
туловище	9 (18%)
Неoadъювантная ХТ	9 (18%)
Схема химиотерапии – доксорубин по 75мг/м2	21 (42%)

Количество курсов неoadьювантной ХТ	3,5 (min 1-max 6)
Эффект неoadьювантной ХТ	
Стабилизация	5 (55%)
Частичный эффект	4 (45%)
Адьювантная ХТ	8(16%)
Количество курсов адьювантной ХТ	4 (min 2 – max 6)
Без химиотерапии	29 (58%)
Неoadьювантная ХТ +адьювантная ХТ	4(8%)

Всем пациентам было выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме фасциально-фулярного удаления опухоли с проведением нео- и адьювантной химиотерапии. Медиана наблюдения за больным составила 20 месяцев. Прогрессированием считалось возникновение рецидива и/или появление метастазов.

Результаты. Проведен сравнительный анализ характеристик больных с СМТ. В группе со злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) чаще встречались опухоли высокой степени злокачественности (G3) у 6/13(46%), в группе остальных сарком мягких тканей G2-G3 у 16/37 (43%). 111 стадия опухолевого процесса в группе больных со ЗФГ отмечена у 7/13 (53%), во всей группе саркомы мягких тканей (СМТ) у 13/37 (35%). В группе больных со ЗФГ (13) местный рецидив возник у 4/13(31%), в группе с СМТ у 12/37(32%).

В группе больных со ЗФГ, не получавших ни один вид химиотерапии, единственным неблагоприятным признаком, влияющих на прогрессирование, явилось размер опухоли (Т) и наличие некроза и кровоизлияния. С увеличением объема опухоли с наличием некроза и кровоизлияния прорапорционально отмечалось прогрессирование опухолевого процесса с появлением регионарных метастазов. При сравнении больных, получавших неoadьювантную + адьювантную ХТ и только адьювантную ХТ, с группой больных, не получавших ХТ, оказалось, что данные группы между собой по основным характеристикам достоверно не различаются. А также не наблюдалось различий по основным характеристикам в группе больных, получавших неoadьювантную ХТ и больных, находившихся под наблюдением. На основании выше указанных данных больные были разделены на « группы:

- больные получавшие адьювантную ХТ (или нео- + адьювантная ХТ)
- больные получавшие только неoadьювантную ХТ или находившиеся под наблюдением).

В группе больных, не получавших адьювантную ХТ, прогрессирование отмечено у 5/9 (55%), в группе больных, получавших адьювантную ХТ, - у 3/8 (37%).

Обсуждение

По данным различных авторов, химиотерапию больным с СМТ следует проводить с наихудшим прогнозом (высокая степень злокачественности, распад и кровоизлияния). Пациентам с благоприятным прогнозом рекомендуется только оперативное лечение. Отсутствуют исследования, где всем пациентам с опухолью более 5 см было бы назначено лекарственное лечение. Следовательно, делать выводы об эффективности неoadьювантной и адьювантной ХТ при СМТ затруднительно. По нашим данным на небольшом количестве больных (17 человек) со ЗФГ получены следующие данные: при проведении предоперационной ХТ, прогрессирование возникло чаще, чем проведение ХТ в адьювантном режиме. Адьювантную ХТ желателно проводить с резектабельными формами ЗФГ в не

зависимости от наличия или отсутствия неoadьювантной химиотерапии.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. //Вестник онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН.- М., 2009.-Т.20(3)
2. Алиев М.Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей // Практическая онкология.- 2004 -Т.5, №4. Pervaiz N., Colterjohn M. et al. A Systematic Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Adjuvant Chemotherapy for Localized Resectable Soft-Tissue Sarcoma //Cancer.- 2008.- V. 113.

Тужырым

Д.Х.Савхатов, Г.А.Серикбаев, Д.А.Тулеева, Ж.О.Мауленов, Е.Е.Сармурзаев, А.К.Курманалиев
Қазақтың онкология және радиология ҒЗИ
Жұмсақ тін саркомасының комбинирленген емнің қорытындысы

Сүйек және жұмсақ тіндер саркомасы емделетін бөлімшеде емделген 50 науқасқа сараптама жасалынды. Науқастың барлығы үйлестіру әдісімен емделді. Науқастар ісік көлеміне және қатерлі ісік дәрежесіне байланысты операция алдында және операциядан кейін химия дәрі-дәрмек емін қабылдады. Талдау нәтижесінде химиядәрісін операция алдында алған науқастарда қатерлі ісіктің ары-қарай өсуі көбірек байқалды, ал керісінше, химиялық дәріні операциядан кейін алғандарда ісіктің ары-қарай өсуі кемірек болды.

Түйінді сөздер: жұмсақ тіндер саркомасы, химиотерапия, озықтық, рецидив

Summary

D.H.Savkhatov, G.A.Serikbaev, D.A.Tuleuova, Zh.O.Maulenov, E.E.Sarmurzayev, A.K.Kurmanaliev
Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology
Results of combined treatment of soft tissue sarcomas
Aim: To estimate the influence of chemotherapy on risk of emergence of progression in sarcomas of soft tissue

The analysis of the data of 50 patients with soft tissue sarcomas treated in the department of bone tumors, soft tissue and melanomas from 2011 by 2013 were carried out. All patients had combined treatment with surgical treatment phase. 9 Patients (18%) had Neoadjuvant chemotherapy, 8 patients (16%) had adjuvant chemotherapy, 7% of the patients (4) got neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, 29 patients (58%), whose tumors no larger than 5 cm in diameter, did not have any chemotherapy.

The frequency of progression in group of patients, who have tumors more than 5 cm with necrosis and hemorrhage after the first course of neoadjuvant chemotherapy, were 83% (5/6), during the 2-3 courses of neoadjuvant chemotherapy progression occurred in 4/11 (36%) of patients and local recurrence was observed in 2/8 (25%) patients receiving surgical treatment: 2-3 courses of adjuvant chemotherapy. In the absence of chemotherapy progression was noticed in 14/25 (56%) patients.

In order to reduce the risk of recurrence of soft tissue sarcoma, patients should be prescribed adjuvant chemotherapy.

Keywords: soft tissue sarcomas, chemotherapy, progression, recurrence.

УДК: 616-006.6

М.Е.Мамаев

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Качество онкологической помощи в контексте обеспеченности современным высокотехнологическим оборудованием

Аннотация. Реализуемые инвестиционные проекты в рамках выполнения Государственной программы развития здравоохранения (ГПРЗ) Республики Казахстан (РК) «Саламатты Қазақстан» на 2011 - 2015 годы направлены на повышение качества оказания медицинских услуг.

В Республике Казахстан принята отраслевая Программа развития онкологической помощи (ПРОП) на 2012-2016гг. В ходе реализации ПРОП планируется освоение масштабных бюджетных средств, в связи с чем необходимо внедрение системы прогнозирования, оценки и управления рисками, внедрение методик экономического анализа деятельности системы здравоохранения, переход на систему контроля, основанную на внедрении принципов непрерывного улучшения качества принятия управленческих решений (CQI - PDCA).

Мониторинг инвестиционной деятельности, управления инвестиционными проектами в системе здравоохранения РК является важным составляющим инструментом для достижения поставленной цели и задач

Ключевые слова: Онкологическая помощь, высокие технологии, внедрение системы

Введение

В государственной программе развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011 – 2015 годы определены цель, задачи и пути их достижения [1]. Большое значение уделяется улучшению качества медицинских услуг и развитию высокотехнологичной системы здравоохранения. Постепенный перевод медицинских организаций в статус государственных предприятий на праве хозяйственного ведения направлен на совершенствование системы управления, финансирования, инвестиционной политики в здравоохранении, повышение экономической эффективности деятельности медицинских организаций и решение вопросов кадрового обеспечения.

Н.А. Назарбаев в Стратегии «Казахстан-2050»: Новый политический курс состоявшегося государства подчеркнул, что «экономическая политика нового курса - всеобъемлющий экономический прагматизм на принципах прибыльности, возврата от инвестиций и конкурентоспособности», т.е. освоение средств, реализация инвестиционных проектов во всех секторах экономики должно иметь принцип целесообразности. В условиях существенного увеличения государственного финансирования в здравоохранении, появления новых эффективных методов управления в области

здравоохранения, растущих цен на современное медицинское оборудование, важно выполнить поставленные задачи и вызовы современного мироустройства путем совершенствования организации, управления и финансирования медицинской помощи.

С целью повышения ожидаемой продолжительности и качества жизни граждан страны путем снижения смертности населения от онкологических заболеваний в лице ответственного за исполнение и разработчика Министерства здравоохранения Республики Казахстан реализуется Программа развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы. На реализацию Программы развития онкологической помощи в Республике Казахстан будут направлены средства республиканского и местных бюджетов.

Совершенствование современной системы управления качеством медицинской помощи (МКП) на уровне субъекта здравоохранения – это важный рычаг повышения качества МКП.

Основы теории концепции непрерывного повышения качества в здравоохранении были заложены доктором Avedis Donabedian. Выделены три главных направления работы по управлению качеством медицинской помощи – совершенствование структуры, процесса и результата. Взаимосвязь структуры, процесса и результата получила название «триады Донабедиана». По А.Донабедиану, качество медицинской помощи определяется использованием медицинской науки и технологии с наибольшей выгодой для здоровья человека, при этом без увеличения риска.

В эпоху глобализации, повсеместной интеграции во всех общественно-экономических отношениях, всеобщего быстрого темпа развития высоких технологий и активного внедрения во все сферы человеческой деятельности, важно отметить неотъемлемую, значительную ее роль в повышении и управлении качеством оказания медицинских услуг, основанных на концепции непрерывного повышения качества. При этом важно учитывать рост затрат на их внедрение и глобальный тренд повышения цен в «Новой экономической реальности». Казахстану нужна модернизация системы управления государственными активами. Страна должна работать, как единая корпорация, а государство должно быть ее ядром. Казахстан, по сравнению с нашими соседями - дальними и ближними, - небольшое государство как по объему экономики, так и по объему, в целом, страны и населения. Поэтому, как корпорация, компания управляет своим хозяйством, каждый день вкладывает деньги и старается получить от них прибыль, вот так же, как одна корпорация, мы должны научиться управлять нашей страной», что придает новый

импульс в развитие проектно-ориентированного подхода в реализации государственных мероприятий и интеграции бизнес и государственных моделей управления с применением новых подходов в принятии решений [2].

Согласно ГПРЗ Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011 – 2015гг. продолжится поэтапное внедрение института профессиональных менеджеров и транспарентных форм управления организациями здравоохранения, включая современные управленческие технологии; планируется внедрение системы прогнозирования, оценки и управления рисками; внедрение методик экономического анализа деятельности системы здравоохранения (создание системы оценки эффективности отрасли); переход на систему контроля, основанную на внедрении принципов непрерывного улучшения качества, принятие управленческих решений (CQI – PDCA) и разработка и внедрение ресурсосберегающих технологий управления [1].

В аналитической записке (2011г.) о реализации Стратегического плана развития Республики Казахстан до 2020 года отмечается, что в условиях стабильного финансирования отрасли стало возможным начать внедрение высоких технологий и новых методов диагностики в регионах.

Отмечается положительная динамика роста внедрения медицинских технологий при оказании медицинской помощи: в 2010 году было внедрено 65 новых технологий диагностики и лечения, в 2011 году - 123. Констатирована положительная динамика и в обеспечении физической (географической) доступности медицинской помощи: сегодня высокие технологии доступны не только жителям столицы, но и населению в регионах. Количество граждан, получивших высокоспециализированную медицинскую помощь в регионах, увеличено практически в 38 раз в сравнении с 2009 годом, причем более 30% составили сельские жители (814 чел. – 2009 г., 30 839 чел. – 2011г.) [3].

Обеспокоенность и повышенное внимание к онкологическим заболеваниям – одна из особенностей современного здравоохранения. Во всем мире отмечается рост заболеваемости от неинфекционных хронических заболеваний, связанный, прежде всего, с ростом социально-экономического благополучия стран, проведением профилактических мероприятий, направленных на выявление онкологических заболеваний. Хронические неинфекционные заболевания являются основной причиной инвалидности и преждевременной смертности, серьезно влияют на показатель продолжительности жизни, являющийся одним из важнейших индикаторов Глобального индекса конкурентоспособности страны. Онкологические заболевания являются ведущими в структуре хронических неинфекционных заболеваний. Смертность от онкологических заболеваний в Казахстане занимает второе место в структуре смертности населения. Ежегодно в РК от онкологических заболеваний умирает порядка 17000 человек, из которых 42% - лица трудоспособного возраста.

В течение последних пяти лет в Республике Казахстан увеличилось абсолютное число заболевших злокачественными новообразованиями: если в 2006 году было зарегистрировано 28573 заболевших, то к концу 2011 года их число возросло до 30299. Ежегодный прирост числа больных со злокачественными новообразованиями составляет 5%. Показатель смертности от злокачественных

новообразований за последние пять лет снизился на 11,9% с 113,7 на 100 тыс. населения в 2006 году до 101,6 на 100 тыс. населения в 2011 году. Снижение показателя смертности связано, в первую очередь, с улучшением диагностики злокачественных новообразований на ранних стадиях и эффективностью результатов лечения. В то же время, этот показатель все еще не достигает показателей развитых стран [4].

На реализацию Программы развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы будут направлены средства республиканского и местных бюджетов. Это означает, что на приобретение высокотехнологичного оборудования по Программе развития онкологической помощи на 2012 -2016 годы будет инвестировано 9,24% средств от общего объема финансирования. Данная технология с учетом принципа регионализации онкологических организаций и поэтапности оказания онкологической помощи позволит продлить и улучшить качество жизни порядка 3000 пациентов в год, страдающих онкологическими заболеваниями, что составляет 10% от общего числа больных.

На начальном этапе развития в Казахстане находится внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия), внедрение которой позволило бы спасти около 1500 жизней в год. Также, ввиду отсутствия оборудования, не применяется такой метод лечения как интраоперационная лучевая терапия, позволяющая улучшить результаты лечения некоторых локализаций (рак молочной железы, желудка, коло ректальный рак) [5].

Общие затраты на реализацию ПРОП составят 207 703 079,6 тыс. тенге, в том числе из средств республиканского бюджета 207 655 079,6 тыс. тенге, из средств местных бюджетов 48 000,0 тыс. тенге (таблица 1) [5].

Таблица 1 – Объем затрат на реализацию Программы развития онкологической помощи в Республике Казахстан

Годы	Финансирование, всего (тыс. тенге)	Республ. бюджет (тыс. тенге)	Местный бюджет (тыс. тенге)
2012.	10 865 225,0	10 817 225,0	48 000,0
2013	56 238 504,5	56 238 504,5	
2014	74 884 513,1	74 884 513,1	
2015	48 399 400,9	48 399 400,9	
2016	17 315 436,1	17 315 436,1	
Итого	207 703 079,6	207 703 079,6	

В структуру онкологической службы Республики Казахстан входят: НИИ онкологии и радиологии (г. Алматы), 17 региональных онкологических диспансеров, 2 отделения при многопрофильных стационарах и 290 онкологических кабинетов в поликлиниках общей лечебной сети. Ведется внедрение методов лечения и диагностики высокотехнологичной лучевой терапии онкологическим больным, что требует оснащения онкологических организаций линейными ускорителями последнего поколения, в том числе путем модернизации существующих.

В рамках реализации Программы развития онкологической помощи Республики Казахстан планируется организация оказания медицинской помощи в высокотехнологичных центрах радиационной онкологии (ВЦРО): создание 5-ти региональных

высокотехнологических центров радиационной онкологии на общую сумму 19,2 млрд. тг. (таблица 2).

Таблица 2 - Высокотехнологические центры радиационной онкологии

Наименование региона	Наименования высокотехнологического медицинского оборудования	Необходимые финансовые средства
г. Алматы (КазНИИОиР)	Линейный ускоритель «TrueBEAM», дооснащение линейного ускорителя «Clinac 600», Система «VERO», аппарат для интраоперационной лучевой терапии, МРТ	8,7 млрд. тг.
г. Астана	Система «VERO», дооснащение 2-х линейных ускорителей, МРТ,	3,6 млрд. тг
г. Семей	Линейный ускоритель «TrueBEAM», аппарат брахитерапии, МРТ,	2,9 млрд. тг
г. Актобе	Линейный ускоритель «TrueBEAM», МРТ, КТ	2,6 млрд. тг
г. Караганда	Дооснащение линейного ускорителя, МРТ, аппарат брахитерапии	1,4 млрд. тг.

Таким образом, разработка и внедрение системы оценки эффективности затрат, методик экономического анализа деятельности субъекта здравоохранения, внедрение ресурсосберегающих технологий является приоритетной и актуальной задачей в развитии медицинской отрасли экономики РК.

Создание 5-и региональных высокотехнологических центров радиационной онкологии на сумму около 19,2 млрд. тенге является рентабельной инвестицией, перспективным проектом включающий все аспекты эффективности (медицинский, социальный, экономический).

Лечение и диагностика онкологических больных с применением высокотехнологических методов приведет к снижению расходов на медицинский туризм граждан РК в страны ближнего и дальнего зарубежья за счет государственных средств из бюджета и даст возможность получать данные медицинские услуги в стране. Это, в свою очередь, послужит развитию инфраструктуры онкологической помощи, научных исследований, вкладу РК в международные усилия по борьбе с онкологическими заболеваниями, прогрессирование кадрового потенциала путем привлечение передовых инновационных методов.

Внедрение высокотехнологических центров радиационной онкологии будет способствовать развитию медицинского туризма, что приведет к притоку иностранных пациентов и дополнительным финансовым потокам, обеспечит возможность онкологическим больным нашей страны получить весь комплекс онкологической помощи, повысить качество оказания онкологической помощи, а в совокупности - улучшить качество жизни онкологических больных и сэкономить государственные средства.

Выводы

В современных условиях развития национальной системы здравоохранения качество оказания медицинских услуг неразрывно связано с экономическим состоянием и целесообразным управлением ресурсов в здравоохранении в целом, и на уровне медицинской организации в частности. В настоящее время в системе здравоохранения РК проводится всеобъемлющая работа

по внедрению инновационных методов, дорогостоящих технологий при реализации отраслевых инвестиционных проектов, в том числе, и в онкологической службе Казахстана.

При реализации инвестиционных проектов необходимо учитывать насыщенность рынка медицинским оборудованием, технологиями, лекарственными средствами, а также высокую волатильность цен и ответственность топ-менеджеров в принятии инвестиционного решения в условиях возрастающей политики децентрализации и автономности субъектов здравоохранения. Это требует глубокого понимания основ инвестиционного анализа, применения принципов междисциплинарного подхода, внедрения государственно-частного партнерства - интеграцию бизнеса и государства.

Список литературы

1. Государственная программа «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы, утвержденная Указом Президента РК от 29 ноября 2010 года № 1113.
2. Послание Президента Республики Казахстана Н.А. Назарбаева народу Казахстана «Стратегия «Казахстан-2050»: новый политический курс состоявшегося государства».
3. Аналитическая записка за 2011 год о реализации Стратегического плана развития Республики Казахстан до 2020 года.
4. Программа развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы, утвержденная, утвержденная Постановлением Правительства РК 29 марта 2012 г. №366.
5. Отчет за 2012г. МЗ РК «О реализации Программы развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы».

Тужырым

М.Е.Мамаев.

Қазақтың онкология және радиология ФЗИ

Қазіргі жоғары технологиялық жабдықтар онкологиялық көмектің сапасын бақылау.

Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласын дамытудың 2011 - 2015 жылдарға арналған «Саламатты Қазақстан» мемлекеттік бағдарламасының аясында медициналық көмектің сапасын арттыру үшін инвестициондық жобалар іске асуда.

Қазақстан Республикасында 2012-2016 жылдарға арналған онкологиялық көмектің даму бағдарламасы қабылданды. Бағдарламаны іске асыру барысында бюджеттік мол қаражаттың игерілуі қарастырылған. Соған байланысты тәуекелдерді болжамдау, бағалау, басқару жүйесін, денсаулық сақтау жүйесінің жұмысын экономикалық талдау методикасын енгізу қажет.

Денсаулық сақтау жүйесінде инвестициондық жұмыстың мониторингі, инвестициондық жобаларды басқару белгіленген мақсаттарға жетуде маңызды орын алады.

Түйінді сөздер: онкологиялық көмек, жоғарғы технологиялық жабдық, медициналық технологияны еңгізу.

Summary

M.E.Mamaev

Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology

The quality of cancer care in the context of modern high-tech equipment

Realized investment projects in the framework of the State Programme for the Development of Health (SPDH) of the Republic of Kazakhstan (RK) "Salamatty Kazakhstan" for 2011 - 2015 are aimed at improving the quality of medical services.

In the Republic of Kazakhstan adopted a development program for cancer care (PCC) in 2012-2016. During the implementation of PCC planned development of large-scale budget, in connection with what is necessary to introduce

a system of forecasting, risk assessment and management, implementation techniques of economic analysis of the health care system, the transition to a system of control based on the introduction of the principles of continuous improvement in the quality of decision-making (CQI - PDCA).

Monitoring of investment, management of investment projects in the health system of Kazakhstan is an important component of an instrument to achieve the goals described above.

Keywords: cancer care, high-tech equipment, the introduction of medical technology.

*К.Ш.Нургазиев, С.Е.Есентаева, Ж.К.Чингисова,
Н.Т.Балтабеков, Г.А.Серикбаев, Д.А.Тулеуова, Е.Г.Соколенко
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии*

Мастер-класс «Современные подходы в диагностике и лечении меланомы и сарком»

С 8 по 10 апреля 2013 года в Казахском НИИ онкологии и радиологии прошла международная научно-практическая конференция на тему «Современные подходы в диагностике и лечении меланомы и сарком» и проведен мастер-класс для хирургов-онкологов областных онкологических учреждений – операция при саркоме мягких тканей. Данное мероприятие было приурочено к созданию на базе Казахского НИИ онкологии и радиологии Республиканского научно-методического Центра опухолей костей, мягких тканей и меланом.

В работе конференции приняли участие ученые из:

- Института им. Густава Русси, Париж, Франция;
- Европейского многопрофильного госпиталя, Университет МакГилл, Монреаль, Канада;
- Клиники Elbe Klinikum Vuxtehude, Германия;
- EESG, Восточно-Европейская группа по изучению сарком, Россия;
- РОНЦа Москва;
- РНПЦа Онкологии Минск, Беларуссия;
- ФГБДУ Гематологического научного центра МЗ РФ;
- Гданьского Медицинского университета, Польша;
- НИИ онкологии Тбилиси, Грузия

В программу конференции вошло две секции:

Секция для хирургов-онкологов и химиотерапевтов, в работе которой приняло участие 80 врачей из онкологических диспансеров и Казахского НИИ онкологии и радиологии.

Секция для патоморфологов, цитологов и генетиков, в которой участвовало 56 специалистов из онкологических учреждений.

Как известно, злокачественные опухоли мягких тканей, по данным разных авторов, составляют 0,2-2,6% в общей структуре злокачественных новообразований человека. Почти все злокачественные опухоли мягких тканей являются саркомами. Заболеваемость саркомами мягких тканей в разных странах составляет от 1,0 до 3,0 на 100 000 населения. Более 50% больных обращаются в третьей стадии заболевания, когда необходимо применение комбинированных и комплексных методов лечения.

Смертность от саркомы достаточно высока: около половины пациентов, заболевших саркомой, умирает в ближайшие 5 лет. В настоящее время для лечения больных с данной патологией применяют различные виды лечения: хирургический, комбинированный и комплексный.

Меланома кожи является довольно редкой формой злокачественных новообразований. Частота ее заболеваемости составляет 1.8-2,2 на 100 тыс населения в общей структуре злокачественных новообразований человека, на меланому приходится 1-4% заболевших. При этом подавляющее большинство больных меланомой кожи имеет возраст 30–50 лет.

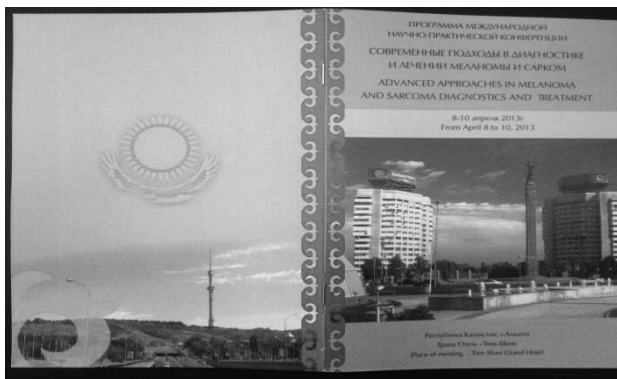
Анализ ситуации в Казахстане показал, что в настоящее время у нас в стране нет единых стандартов в принципах лечения больных патологией. Это послужило основанием для создания на базе КазНИИОиР Республиканского научно-методического Центра сарком и меланом. Одной из основных задач которого является разработка и внедрение единых стандартов лечения этой наиболее сложной категории больных.

К открытию «Центра сарком и меланом» была приурочена данная конференция, для участия в которой были приглашены ведущие специалисты Европы и стран СНГ.

Основными докладчиками явились специалисты ведущих европейских организаций в лечении сарком и меланом. Института Гастава Русси (IGR), (Париж, Франция) во главе с генеральным директором профессором Александром Эггермондом, который представил доклады по эпидемиологии, адьювантной терапии, изолированной перфузии конечностей при меланоме.

Доктор Сильвия Бонвалот (лидер по лечению сарком, IGR), представила великолепные доклады по хирургическому лечению сарком конечностей и GIST (гастроинтестинальных опухолей).

Специалистами из IGR так-же были представлены доклады доктора Каролин Роберт (руководителя дерматологического комитета), Аксель Лецесн (главы



комитета по лечению саркомы).

Практически целый день заняло выступление специалиста мирового уровня, профессора V. Арона Спаца. Им было сделано 5 докладов на секции по патологии.

Были заслушаны доклады ведущих специалистов из Германии (Питр Мохр, профессор клиники Elbe Klinikum Vixtehude), России (профессора Имянитова Е.Н., профессора Демидова Л.В., д.м.н. Феденко А.А., дмн Бохяна А.Ю., дмн Жуковой Л.Г.), Польши (профессор Р. Дзиадзиужко), республики Беларусь, Грузии.

Специалистами из Казахстана были также представлены доклады по й теме конференции: из Казахского НИИ онкологии и радиологии (д.м.н. Есентаева С.Е., дмн Балтабеков Н.Т., кмн. Серикбаев Г.А.), Назарбаев Университета (профессор Нургожин Л.Г.).

В конце второго дня конференции специалисты Института Гастава Русси были приглашены в КазНИИОиР «Центра сарком и меланом» и они отметили высокий потенциал и уровень оказания медицинской помощи больным. В Казахском НИИОиР был проведен семинар с

врачами и медицинскими сестрами химиотерапевтического профиля по вопросу внедрения в институте централизованного разведения лекарственных средств. Достигнута договоренность о направлении специалистов из Казахстана на стажировку в IGR.

На третий день конференции на базе КазНИИОиР проведен мастер-класс для хирургов из областных учреждений. Проведена показательная операция при саркоме мягких тканей.

После завершения конференции всем участникам были розданы сертификаты. Участниками конференции был отмечен высокий уровень организации и научного содержания форума. О чем спустя некоторое время на имя директора института Нургазиева К.Ш. были направлены благодарственные письма с признанием высокого уровня проведения данной конференции.

От имени организаторов конференции хотела выразить благодарность, медицинским фармацевтическим компаниям Roche, GSK, MSD, Janssen, за помощь в проведении данной конференции.

А.Ж. Жылкайдарова
Казахский НИИ онкологии и радиологии

Мастер-класс «Подготовка специалистов по скрининговой колоноскопии как аспект повышений качества скрининговой» программы

По данным эпидемиологических исследований в последние десятилетия в большинстве цивилизованных стран мира отмечается неуклонное увеличение показателей заболеваемости населения колоректальным раком (КРР). Благодаря высокой частоте обнаружения предопухолевых состояний и хорошей выживаемости в случае ранней диагностики, КРР рассматривают как идеальную модель для скрининга. Только 60% больных с распространёнными опухолями выживают в течение 5 лет после постановки диагноза.

Учитывая ситуацию по КРР в РК, а именно: низкую 5-летнюю выживаемость (44,7%), позднюю диагностику (57,8% выявляется в 3-4 стадии) в Государственной программе развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы и Программе развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы предусмотрено внедрение и развитие колоректального скрининга в Казахстане.

Скрининг проводится в целевых возрастных группах мужского и женского населения страны – здоровых лиц 50., 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68 и 70 лет, не состоящих на учете по поводу колоректального рака, полипоза толстого кишечника. Одним из этапов колоректального скрининга является проведение колоноскопического исследования при положительном гемокульт-тесте.

Колоноскопия в Казахстане находится не на достаточном уровне развития, в связи с этим подготовка специалистов для скрининговой колоноскопии является очень важной задачей реализации колоректального скрининга. В ноябре 2012 года в рамках сотрудничества поддержке Европейской школы онкологии проведен мастер-класс по скрининговой колоноскопии для эндоскопистов онкологических диспансеров.

Продолжением повышения квалификации специалистов

по колоноскопии явился прошедший с 24 по 28 июня 2013 года в КазНИИОиР мастер-класс «Эндоскопическая тактика при колоректальном скрининге» с участием ведущих специалистов Ассоциации врачей эндоскопистов Украины – Президента Ассоциации, заслуженного врача Украины, д.м.н. Никишаева В.И., к.м.н. Тумака И.Н. и врача-эндоскописта высшей квалификационной категории Врублевской Е.О.

В ходе мастер-класса были представлены требования международных эндоскопических ассоциаций и Европейского руководства по колоректальному скринингу к проведению скрининговой колоноскопии, подготовки и сертификации врачей, принимающих участие в скрининговой программе, правилам подготовки, безопасности, технике проведения колоноскопии и эндоскопических микроинвазивных вмешательств, особенности диагностики опухолей на ранних стадиях, биопсии образований, алгоритмы ведения пациентов с предраковыми заболеваниями. В ходе практических занятий были продемонстрированы технические особенности скрининговой колоноскопии. По окончании мастер-класса проведена видеовикторина интересных эндоскопических случаев и визуализации. Победители – врачи-эндоскописты из Павлодара, Алматинской и Северо-Казахстанской областей получили памятные подарки.

Всего в мастер-классе приняли участие 70 врачей эндоскопистов и хирургов со всех регионов страны, участвующих в проведении скрининговых эндоскопических исследований.

Мастер-класс прошел при поддержке компаний Ferring Pharmaceuticals и Olympus.

Круглый стол на тему: «Инновационные методы лучевой терапии в онкохирургии»

В.Б. Ким

Казахский НИИ онкологии и радиологии МЗ РК

Современные возможности интраоперационной лучевой терапии

Для реализации пункта 16 плана мероприятий «Программы развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы», утвержденной постановлением Правительства РК №366 от 29 марта 2012 года, необходимо создать пять высокотехнологичных центров радиационной онкологии, один из которых должен базироваться на базе Казахского НИИ онкологии и радиологии МЗ РК.

Центр должен будет оказывать высокотехнологичное лучевое лечение жителям южного региона (г. Алматы, ЮКО, КЗО, Жамбульская и Алматинская области).

К одной из современных методик высокотехнологичной лучевой терапии относится интраоперационная лучевая терапия.

Интраоперационная лучевая терапия - метод лечения злокачественных опухолей однократно высокой дозой ионизирующего излучения, когда доступ к опухоли обеспечивается хирургическим путем и облучается либо сама опухоль, либо ложе после её удаления [Abe, 1984; Abe et al., 1980]. К сожалению, в лечебных учреждениях нашей Республики данная методика лучевого лечения пока не применяется, а врачи онкологи и радиологи имеют только теоретическое представление обо всех возможностях интраоперационного облучения.

В рамках ознакомления с новой технологией в лучевой терапии 19 июня 2013 года компанией «ОПТЭК», являющейся эксклюзивным представителем немецкого концерна «Карл Цейсс» был проведен круглый стол на тему: «Инновационные методы лучевой терапии в онкохирургии».

В заседание круглого стола участвовали врачи онкологи-хирурги, радиационные онкологи, нейрохирурги, маммологи из всех регионов Казахстана.

Во вступительном слове директор КазНИИОиР доктор медицинских наук Нургазиев К. Ш. отметил, что казахстанская онкология, как и медицина Республики в целом, сегодня находится на этапе активного внедрения новых технологий. В Казахском НИИ онкологии и радиологии регулярно проходят встречи, семинары и иные мероприятия, цель которых - ознакомление с разработками, повышающими эффективность диагностики и терапии онкологических заболеваний.

На данном круглом столе была представлена система INTRABEAM для прицельной интраоперационной радиотерапии. С помощью этой системы проводится облучение места (ложа) удаленной злокачественной опухоли или самой опухоли непосредственно во время операции. Система включает штатив с рукой-манипулятором, к которой крепится ускоритель, генерирующий излучение в виде фотонов с низкой энергией. Ионизирующее излучение подается в нужное место посредством насадки - аппликатора. При этом в облучаемой ткани (в толще 1,5-2 см вокруг аппликатора) накапливаются высокие

дозы излучения. Это позволяет прицельно облучать место поражения, где риск возобновления роста опухоли наиболее высок, точно дозировать облучение и при этом практически не затрагивать здоровые ткани. В зависимости от размера и локализации злокачественного



новообразования, используются сменные аппликаторы разных размеров и форм (сферические, цилиндрические, плоские, игольчатые, поверхностные). Аппликаторы подвергаются стерилизации и могут быть использованы 100 раз.

Ян Стребель, директор направления «Интраоперационная радиотерапия» компании Карл Цейсс, сделал подробное сообщение о технических характеристиках системы INTRABEAM, ее применении в онкохирургии, о ее преимуществах перед традиционной радиотерапией с помощью внешних источников. Система INTRABEAM обеспечивает одинаковую интенсивность радиационного излучения (изотропность) на всей поверхности аппликатора, что позволяет равномерно облучить ложе опухоли, а значит, уменьшить дозу облучения и, соответственно, минимизировать побочные эффекты. Кроме того, данная технология облегчает доступ к труднодоступным местам. Интраоперационная радиотерапия (ИОПТ) значительно повышает качество жизни пациента, так как избавляет от необходимости многократно ездить на процедуры внешней радиотерапии.

Специалисты отмечают экономичность ИОПТ. Она обеспечивается не только снижением нагрузки на лечебные учреждения благодаря сокращению курса терапии, минимизации побочных эффектов, но и мобильностью системы INTRABEAM. Ее самым дорогостоящим модулем является источник излучения - миниатюрный ускоритель весом 1,6 кг. Его можно быстро переустанавливать с одного штатива на другой, а значит, использовать в нескольких операционных и даже в нескольких клиниках. При эксплуатации системы INTRABEAM не нужны такие меры защиты

медперсонала и пациентов, как при использовании линейных ускорителей и радифармпрепаратов. Во время сеанса облучения персонал может находиться рядом с пациентом. Соответственно, для установки этой системы не требуется специальных бункеров и реконструкции помещений, а достаточно существующей операционной.

Система INTRABEAM была одобрена к применению в США в 1997 году, в Европейском Союзе – в 1999 году. Международное многоцентровое клиническое исследование TARGIT доказало, что у пациенток с карциномой молочной железы с невысоким риском рецидива однократное облучение ложа удаленной опухоли во время хирургического вмешательства (в течение 30 минут дозой 20 Гр) по эффективности не уступает традиционному облучению и является изоэффективным облучению внешним пучком с дозой 50 Гр в течение стандартного курса лечения в 6,5 недель. При этом осложнения в результате радиотерапии минимальны (в то время как при традиционной лучевой терапии часты радиационные поражения сердца и кожи). Важно отметить, что новая технология позволяет в большинстве случаев отказаться от удаления всей молочной железы, а удалить только саму опухоль.

Во многих странах INTRABEAM широко используется для лечения карциномы молочной железы. В частности, в России хорошие результаты получены доктором Манихасом Алексеем Георгиевичем в Городском клиническом онкодиспансере №1 города Санкт-Петербурга. Постепенно накапливается клинический опыт применения метода при колоректальном раке, немеланомном раке кожи, опухолях пищевода, желудка, поджелудочной железы, легкого, полости рта, матки, головного мозга. Его применяют для внутритканевого облучения, в частности, метастазов позвоночника. Участники круглого стола аплодисментами отметили доклад нейрохирурга Института мозга человека им. Бехтеревой (г. Санкт-Петербург) Холявина Андрея Ивановича, который доложил о результатах использования INTRABEAM в лечении опухолей головного мозга.

Большой интерес вызвал доклад президента общества онкологических хирургов Польши, руководителя департамента хирургической онкологии и интраоперационной радиотерапии университетской клиники в Люблине профессора Войцеха Польковского. В Польше ИОПТ используется достаточно широко. Здесь этот метод включен в стандарт терапии карциномы молочной железы и применяется у 20% пациенток с данным заболеванием. При других видах опухолей нередки клинические ситуации, в которых также необходима ИОПТ,

и в таких случаях метод используется, но в качестве экспериментального изучения.

В беседе с корреспондентом «Фармацевтического обозрения Казахстана» доктор Польковский отметил, что метод ИОПТ появился еще 30 лет назад в Японии, но получение качественных доказательств его эффективности началось в 2000 году, когда было создано Международное общество интраоперационной радиотерапии. Благодаря этому обществу были проведено мультицентровое клиническое исследование, продемонстрировавшее эффективность использования INTRABEAM при ранней стадии карциномы молочной железы. Скоро начнется международное исследование TARGIT-2, цель которого – доказать, что комбинация ИОПТ ложа удаленной карциномы молочной железы и наружной послеоперационной радиотерапии по эффективности превосходит стандартную радиотерапию после удаления молочной железы.

«Доказательства эффективности метода в лечении других видов рака накапливаются очень медленно. Но они будут получены, - уверен доктор Польковский. - Мы приветствуем все центры, которые внедряют ИОПТ и приглашаем их включаться в международные исследования. Надеюсь, что система INTRABEAM скоро появится в распоряжении казахстанских онкохирургов».

Опыт показывает, что в странах, где расстояния между онкологическими клиниками очень большие, и требуются дальние поездки для получения радиотерапии, очень часто либо пациенты отказываются от такого лечения, либо врачи его не назначают. Эту проблему помогает решить использование системы INTRABEAM, позволяющей объединить хирургическое лечение и радиотерапию. Как хирург, внедрявший ИОПТ в Польше, доктор В.Польковский уверен, что этот метод перспективен, поскольку он улучшает результаты хирургического лечения рака, при этом необходимо сотрудничество только двух врачей - хирурга-онколога и онколога-радиолога.

Войцех Польковский особо подчеркнул, что в США и Европе проведены клинико-экономические исследования, доказавшие, что применение ИОПТ экономит до 7000\$ при органосохраняющем лечении одной пациентки с раком молочной железы. «Экономический эффект от внедрения системы INTRABEAM в лечение рака молочной железы оказался выше, чем эффект от использования Герцептина и реализации программ маммографического скрининга. Необходимо, чтобы люди, принимающие решение о том, как распорядиться бюджетом здравоохранения, учитывали эти данные», - сказал один из ведущих в Европе онкохирургов.

Периодические протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований

Алматы, 2012

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ГРУДНОЙ КЛЕТКИ	д) солидная аденокарцинома с образованием слизи
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ «РАК ЛЕГКОГО»	8230/3
I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ	-
1. Название протокола: Рак легкого	- фетальная 8333/3
2. Код протокола: РН-S-031	- муцинозная (коллоидная) 8480/3
3. Код(ы) МКБ-Х: С 34.0-34.3	- муцинозная цистаденокарцинома 8470/3
4. Сокращения, используемые в протоколе: НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого, используемые в протоколе: НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого	- светлоклеточная 8310/3
МРЛ - мелкоклеточный рак легкого	- круглоклеточная 8490/3
УЗИ - ультразвуковое исследование	IV. Крупноклеточный рак 8012/3
ИГХ - иммуно-гистохимическое исследование	а) нейроэндокринный 8013/3
СОЭ - скорость оседания эритроцитов	- смешанный крупноклеточный 8013/3
HBS-антиген - Hepatits B surface Antigen	б) базалиоидная карцинома 8123/3
RW - реакция Вассермана	в) лимфоэпителиомаподобный рак 8082/3
ВИЧ - вирус иммунодефицита человека	г) гигантоклеточный рак с рабдоидным фенотипом
РЛ - рак легкого,	8014/3
ЛТ - лучевая терапия,	д) светлоклеточный рак 8310/3
РОД - разовая очаговая доза	V. Железисто-плоскоклеточный рак 8560/3
Гр - Грей	VI. Саркоматоидная карцинома 8033/3
СОД - суммарно-очаговая доза ПХТ - полихимиотерапия,	а) полиморфная карцинома 8022/3
КТ - компьютерная томография MTS - метастаз(ы)	б) веретенноклеточная карцинома 8032/3
5. Определение (со ссылкой на источник информации) РАК ЛЕГКОГО - опухоль эпителиального происхождения, развивающаяся в слизистой оболочке бронха, бронхиол и слизистых бронхиальных желез.	в) гигантоклеточная карцинома 8031/3
6. Дата разработки протокола: 2012г.	г) карциносаркома 8980/3
7. Категория пациентов: пациенты с верифицированным диагнозом рак легкого	д) пульмонарная бластома 8972/3
8. Пользователи протокола: врачи онкологи, врачи общей практики.	VII. Карциноидная опухоль 8240/3
9. Указание на отсутствие конфликта интересов: конфликт интересов отсутствует	а) типичная 8240/3
	б) атипичная 8249/3
	VIII. Рак бронхиальных желез
	а) аденокистозный рак 8200/3
	б) мукоэпидермоидный рак 8430/3
	в) эпителиальномиоэпителиальный рак 8562/3
	IX. Плоскоклеточный рак insitu 8070/2
	X. Мезенхимальные опухоли.
	а) эпителиальная гемангиоэндотелиома 9133/1
	б) ангиосаркома 9120/3
	в) плевропульмональная бластома 8973/3
	г) хондрома 9220/0
) перибронхиальная миофибробластическая опухоль
	8827/1
	XI. Диффузный легочный лимфоангиоматоз
	а) воспалительная миофибробластная опухоль
	8825/1
	б) лимфоанглиомиоматоз
	в) синовиальная саркома 9040/3
	- монофазная 9041/3
	- бифазная 9043/3
	г) легочная артериальная саркома 8800/3
	д) легочная венозная саркома 8800/3
	КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЛЕГКОГО ПО TNM (7-я редакция, 2011г.): Анатомические области
	1. Главный бронх (С 34.0)
	2. Верхняя доля (С 34.1)
	3. Средняя доля (С 34.2)
	4. Нижняя доля (С 34.3) Региональные лимфатические узлы
	Региональными лимфатическими узлами являются внутригрудные узлы (узлы средостения, ворот легкого, долевые, междолевые, сегментарные и субсегментарные),
ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ (ВОЗ, 2004):	
I. Плоскоклеточный рак (эпидермоидный) 8070/3	
а) папиллярный 8052/3	
б) светлоклеточный 8054/3	
в) мелкоклеточный 8073/3	
г) базалиоидный 8083/3	
II. Мелкоклеточный рак 8041/3	
а) комбинированный мелкоклеточный рак 8045/3	
III. Аденокарцинома 8140/3	
а) смешанноклеточная аденокарцинома 8255/3	
б) ацинарная аденокарцинома 8550/3 б) папиллярная аденокарцинома 8260/3	
г) бронхиолоальвеолярная аденокарцинома 8250/3	
- слизистая 8253/3	
- неслизистая 8252/3	
- смешанная 8254/3	

узлы лестничной мышцы и надключичные лимфатические узлы.

Определение распространения первичной опухоли (Т) ТХ - первичная опухоль не может быть оценена или присутствие опухоли доказано по наличию злокачественных клеток в мокроте или смыва из бронхиального дерева, но опухоль не визуализирована при лучевых методах исследования или бронхоскопии. Т0 - отсутствие данных о первичной опухоли Т1S - карцинома *in situ*

Т1 - опухоль не более 3см в наибольшем измерении, окруженная тканью легкого или висцеральной плеврой, без бронхоскопически подтвержденной инвазии проксимальных участков долевых бронхов (т.е. без поражения главных бронхов)(1)

Т1а - опухоль не более 2см в наибольшем измерении(1)

Т1b - опухоль более 2см, но не более 3см в наибольшем измерении(1)

Т2 - опухоль более 3см, но не более 7см или опухоль с любой из следующих характеристик^А):

- поражает главные бронхи не менее чем на 2см от киля трахеи;
- опухоль прорастает висцеральную плевру;
- сочетается с ателектазом или обструктивным пневмонитом, который распространяется на область ворот легкого, но не вовлекает все легкое.

Т2а - опухоль более 3см, но не более 5см в наибольшем измерении Т2b - опухоль более 5см, но не более 7см в наибольшем измерении

Т3 - опухоль более 7см или непосредственно прорастающая в любую из следующих структур: грудную стенку (включая опухоли верхней борозды), диафрагму, диафрагмальный нерв, медиастинальную плевру, париетальный листок перикарда; или поражающая главные бронхи менее чем на 2см от киля трахеи(1), но без поражения последней; или сочетающаяся с ателектазом либо обструктивным пневмонитом всего легкого или с отдельными опухолевыми узлом (узлами) в той же самой доле легкого, где локализуется первичная опухоль Т4 - опухоль любого размера, прорастающая в любую из следующих структур: средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, пищевод, тела позвонков, киль трахеи; наличие отдельного опухолевого узла (узлов) в доле легкого, противоположной доле с первичной опухолью

Поражение регионарных лимфатических узлов (N) NX - региональные лимфатические узлы не могут быть оценены N0 - нет метастазов в региональных лимфатических узлах

N1 - метастаз в перибронхиальном лимфатическом узле и/или в узле ворот легкого и внутрилегочных узлах на стороне поражения первичной опухолью, включая непосредственное распространение опухоли N2 - метастазы в узлах средостения и/или лимфатических узлах под килем трахеи на стороне поражения N3 - метастазы в узлах средостения, узлах ворот легкого на стороне противоположной поражению первичной опухолью, ипсилатеральных либо контрлатеральных узлах лестничной мышцы или надключичных лимфатических узлов (узле)

Отдаленные метастазы (M) M0 - нет отдаленных метастазов M1 - есть отдаленные метастазы

M1а - отдельный опухолевый узел (узлы) в другом легком; опухоль с узелками на плевре или злокачественным плевральным либо перикардиальным выпотом(3) M1b - отдаленные метастазы Примечание:

(1) Редкую, поверхностно распространяющуюся опухоль любого размера, которая растет в проксимальном направлении к главным бронхам и инвазивный компонент, который ограничен стенкой бронха, классифицируют как Т1а.

(2) Опухоли с такими характеристиками классифицируют как Т2а, если они имеют размер не более 5см или если размер не может быть определен, и как Т2b, если размер опухоли более 5 см, но не более 7см.

(3) Большинство плевральных (перикардиальных) выпотов при раке легкого обусловлены опухолью. Однако у некоторых пациентов множественные микроскопические исследования плевральной (перикардиальной) жидкости оказываются отрицательными в отношении элементов опухоли, при этом жидкость также не является кровью или экссудатом. Эти данные, а также клиническое течение указывают на то, что подобный выпот не связан с опухолью и его следует исключить из элементов стадирования, а такой случай классифицировать как M0.

G - гистопатологическая дифференцировка

ӨX - степень дифференцировки не может быть определена

G1 - высокодифференцированная

G2 - умереннодифференцированная

G3 - низкодифференцированная

G4 - недифференцированная

pTNM патологическая классификация:

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям.

pN0 - гистологическое исследование удаленных лимфатических узлов корня легкого и средостения должно обычно включать 6 или более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, то это классифицируется как pN0, даже если количество исследованных узлов меньше обычного. Отдаленные метастазы

Категории M1 и pM1 могут быть далее определены согласно следующим обозначениям:

Легкие	PUL	Костный мозг	MAR
Кости	OSS	Плевра	PLE
Печень	HEP	Брюшина	PER
Головной мозг	BRA	Надпочечники	ADR
Лимфоузлы	LYM	Кожа	SKI
Другие			

R-классификация:

Отсутствие или наличие остаточной опухоли после лечения описывается символом R: RX - наличие остаточной опухоли не может быть оценено, R0 - нет остаточной опухоли, R1 - микроскопическая остаточная опухоль, R2 - макроскопическая остаточная опухоль. Классификация стадий рака легкого: Скрытый рак - ТхN0M0 Стадия 0 - TisN0M0

Стадия IA - T1a-bN0M0

Стадия IB - T2aN0M0

Стадия IIA - T2bN0M0, T1a-bN1M0, T2aN1M0

Стадия IIB - T2bN1M0, T3N0M0

Стадия IIIA - T1a-bN2M0, T2a-bN2M0, T3N1-2M0, T4N0-1M0

Стадия IIIB - T4N2M0, T1-4N3M0

Стадия IV - T1-4N0-3M1

11. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации: Плановая.

12. Диагностические критерии: Наличие опухолевого процесса, верифицированного гистологически и/или цитологически. Операбельный рак легкого (I-III стадии).

12.1. жалобы и анамнез: Клинические проявления в зависимости от стадии и локализации: кашель с мокротой или без, наличие или отсутствие прожилок крови в мокроте (кровохарканье), одышка при физической нагрузке, слабость, потливость по ночам, субфебрильная

температура, похудание.

12.2. физикальное обследование: Ослабление дыхания на стороне поражения.

12.3. лабораторные исследования: Лабораторные анализы: норма или незначительные не патогманич- ные изменения (такие, как повышение СОЭ, анемия, лейкоцитоз, гипопроотеинемия, гиперглюкоземия, склонность к гиперкоагуляции и др).

12.4. инструментальные исследования: Основные:

- Стандартное рентгенологическое исследование (рентгенография в прямой и боковой проекции, срединная томография)

- Компьютерная томография органов грудной клетки

- Фибробронхоскопия с биопсией

- Спирография (определение функции внешнего дыхания)

- Электрокардиография

- УЗИ надключичных лимфатических узлов

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного

пространства

Дополнительные:

• Фиброгастродуоденоскопия

• Ангиографическое исследование

• Сцинтиграфия легких, печени

• Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием

• Компьютерная томография головного мозга, ор-

ганов брюшной полости

• Магнитно-резонансная томография

• Полипозиционная электронная томография

• Молекулярно-генетическое исследование

опухоли

• ИГХ исследование

• ПЦР-исследование

12.5. дифференциальный диагноз: Дифференциальная диагностика: пневмония, туберкулез легких, доброкачественные опухоли и кисты легких, паразитарные кисты, бронхоэктатическая болезнь, абсцесс легкого, аденомы бронхов.

13. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий: Основные:

1. Стандартное рентгенологическое исследование (рентгенография в прямой и боковой проекции, срединная томография)

2. Компьютерная томография органов грудной клетки

3. Фибробронхоскопия с биопсией

4. Спирография (определение функции внешнего дыхания)

5. Электрокардиография

6. УЗИ надключичных лимфатических узлов

7. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного

пространства

Дополнительные:

1. Фиброгастродуоденоскопия

2. Ангиографическое исследование

3. Сцинтиграфия легких, печени

4. Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием

5. Компьютерная томография головного мозга, ор-

ганов брюшной полости

6. Магнитно-резонансная томография

7. Полипозиционная электронная томография

8. Молекулярно-генетическое исследование

опухоли

9. ИГХ исследование

10. ПЦР-исследование для определения активирующих мутаций EGFR

Необходимый объем исследований перед плановой госпитализацией

Цитологическая и гистологическая верификация опухоли, определение активирующих мутаций EGFR
Периферический рак - микроскопическое исследование мазков из субсегментарного и сегментарного бронхов пораженного сегмента легкого, взятых при фибробронхоскопии. Интраоперационно для морфологического подтверждения выполняется пункционная биопсия опухоли, при ее неэффективности - биопсия опухоли, при подтверждении диагноза рака легкого выполняется радикальная операция. У неоперабельных больных при отрицательных данных бронхоскопии и микроскопического исследования мокроты хирургом выполняется трансторакальная пункционная биопсия тонкой иглой под рентгенологическим контролем.

Центральный рак - биопсия опухоли при фибробронхоскопии с последующим цитологическим и гистологическим исследованием полученного материала.

Отдаленные метастазы - пункционная биопсия тонкой иглой под контролем УЗИ или эксцизионная биопсия метастазов в периферических лимфоузлах и мягких тканях.

Лабораторные исследования
Общий анализ крови, биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочевины, билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза крови, при мелкоклеточном раке - щелочная фосфатаза), коагулограмма (протромбиновый индекс, фибриноген, фибринолитическая активность, тромботест), общий анализ мочи, определение группы крови и Rh-фактора, реакция Вассермана, кровь на ВИЧ-инфекцию, HbsAg, вирусный гепатит «С».

Определение степени распространенности опухоли и функционального статуса больного: Стандартное рентгенологическое исследование (рентгенография в прямой и боковой проекции, срединная томография), фибробронхоскопия, спирография (определение функции внешнего дыхания), электрокардиография, УЗИ органов брюшной полости. Для определения степени распространенности процесса и/или при подозрении на инвазию опухоли в структуры средостения (сосуды) или поражение медиастинальных лимфоузлов выполняется компьютерная томография.

По показаниям выполняются ангиографическое исследование легких, сцинтиграфия легких, печени. Эндовидеоторакоскопия выполняется при сомнительности операбельности, наличии КТ признаков распространения опухолевого процесса на структуры средостения (аорту, легочный ствол, миокард, позвоночник, верхнюю полую вену) или диссеминации по плевре - для подтверждения нерезектабельности опухоли. В трудных для диагностики случаях возможно выполнение диагностической эндовидеоторакоскопии или торакотомии.

При мелкоклеточном раке легкого выполняются компьютерная томография органов грудной клетки, головного мозга и органов брюшной полости.

14. Цели лечения: Ликвидация опухолевого процесса

15. Тактика лечения:

ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЛЕГКОГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ
Немелкоклеточный рак

Стадия заболевания	Методы лечения
Стадия IA (T1a-bN0M0) Стадия IB (T2aN0M0)	Радикальная операция - лобэктомия (расширенная операция).
Стадия II A (T2bN0M0, T1a-bN1M0, T2aN1M0) Стадия II B T2bN1M0, T3N0M0	Радикальная операция - лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия комбинированная с лимфодиссекцией. Реконструктивно-пластическая операция с лимфодиссекцией. Лучевая терапия. Химиотерапия.
Стадия IIIA (T1a-bN2M0, T2a- bN2M0, T3N1-2M0, T4N0-1M0)	Радикальная операция - лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия комбинированная с лимфодиссекцией. Пред- и послеоперационная лучевая и химиотерапия Реконструктивно-пластическая операция с лимфо-диссекцией, адъювантной химиоиммунотерапией.
Стадия IIIB (T4N2M0, T1-4N3M0)	Химиолучевая терапия
Стадия IV (T1-4N0-3M1)	Химиолучевая терапия с паллиативной целью + симптоматическое лечение

Примечание. Рак легкого с локализацией в устье долевых бронхов - показаны резекция и пластика бронхов. Рак легкого с локализацией устья правого главного бронха показана резекция и пластика бифуркации трахеи. Мелкоклеточный рак

Стадия заболевания	Методы лечения
Стадия IA (T1a-bN0M0)	Предоперационная полихимиотерапия. Радикальная операция - лобэктомия с лимфодиссекцией.
Стадия IB (T2aN0M0)	Химиолучевая терапия
Стадия II A (T2bN0M0, T1a-bN1M0, T2aN1M0)	Предоперационная полихимиотерапия. Радикальная операция - лобэктомия, билобэктомия комбинированная с лимфодиссекцией
Стадия II B (T2bN1M0, T3N0M0)	Реконструктивно-пластическая операция. Химиолучевая терапия
Стадия IIIA (T1a-bN2M0, T2a-bN2M0, T3N1-2M0, T4N0-1M0)	Химиолучевая терапия
Стадия IIIB (T4N2M0, T1-4N3M0)	
Стадия IV (T1-4N0-3M1)	Паллиативная химиолучевая терапия

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЛЕГКОГО

Радикальная операция является методом выбора в лечении больных с I-II стадиями и операбельных больных с IIIa стадией рака легкого.

Стандартными операциями являются лобэктомия, билобэктомия или пневмонэктомия с удалением всех пораженных и непораженных лимфатических узлов корня легкого и средостения с окружающих их клетчаткой на стороне поражения (расширенные операции) и выполняются комбинированные операции (удаление пораженных опухолью участков соседних органов и средостения). При солитарных и единичных

(до 4-х образований) метастатических образованиях целесообразно выполнять операции методом прецизионной техники (прецизионная резекция).

Все выполняемые операции на легких должны обязательно сопровождаться лимфодиссекцией, включающий в себя: бронхопульмональные, бифуркационные, паратрахеальные, параортальные, параэзофагальные и лимфоузлы легочной связки (расширенная лоб-, билобэктомия и пневмонэктомия).

Объем оперативного вмешательства определяется степенью распространения и локализацией опухолевого поражения. Поражение в пределах паренхимы одной

доли или локализация проксимального края карциномы на уровне сегментарных бронхов или дистальных отделов долевого и главного бронха является основанием для выполнения лобэктомии, билобэктомии и пневмонэктомии.

Примечание. При опухолевом поражении устья верхнедолевого и промежуточного бронха правого легкого, реже левого легкого должны выполняться реконструктивно-пластические операции. При вовлечении в процесс устья главных бронхов, бифуркации или нижней трети трахеи справа должны выполняться также реконструктивно-пластические операции. Адьювантная терапия

Основываясь на данных мета-анализа LACE, обновленных данных мета-анализа 1995 г. BMJ и данных опубликованных рандомизированных исследований, было подтверждено преимущество адьювантной платиносодержащей химиотерапии, что в настоящее время представляет рациональную основу для клинических рекомендаций ESMO в пользу назначения адьювантной химиотерапии пациентам II-III стадиями после радикальной операции. Радикально оперированным пациентам с мелкоклеточным раком легкого в послеоперационном периоде проводятся курсы адьювантной полихимиотерапии. Неоадьювантная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого

Неоадьювантная химиотерапия до сих пор считается экспериментальным методом лечения. Тем не менее неоадьювантная химиотерапия приводит к снижению клинической стадии у 40-60% пациентов, а к полному патологическому ответу у 5-10% больных. Как выяснилось неоадьювантная химиотерапия лучше переносится, чем адьювантная: три полноценных курса химиотерапии способны перенести более 90% пациентов, в то время как адьювантная химиотерапия назначается только 45-60% больным. Полагаясь на современные знания, неоадьювантная химиотерапия должна быть представлена, по крайней мере, тремя циклами платиносодержащего режима. Как и при распространенном немелкоклеточном раке легких наиболее предпочтительным режимом химиотерапии является дулет из цисплатина и препарата третьего поколения. Предоперационная химиотерапия должна рассматриваться у пациентов с IIIA-N2 стадией заболевания.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЛЕГКОГО

Лучевая терапия проводится больным, которым радикальное хирургическое лечение не показано в связи с функциональным состоянием, при отказе больного от хирургического лечения или при неоперабельности процесса. Может применяться как самостоятельно, так и в комбинации с полихимиотерапией.

Противопоказаниями для облучения являются: наличие распада в опухоли, постоянное кровохарканье, наличие экссудативного плеврита, тяжелые инфекционные осложнения (эмпиема плевры, абсцедирование в ателектазе и др.), активная форма туберкулеза легких, сахарный диабет III ст., сопутствующие заболевания жизненно важных органов в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, легких, печени, почек), острые воспалительные заболевания, повышение температуры тела свыше 38°C, тяжелое общее состояние больного (по шкале Карновского 40% и менее).

Методика лучевой терапии по радикальной программе немелкоклеточного рака легкого

Все больные немелкоклеточным раком получают дистанционную лучевую терапию (конвекционную или комформную) на область первичного очага и зоны регионарного метастазирования. Для проведения лучевой терапии обязательно учитывается качество излучения,

локализация и размеры полей. Объем облучения определяется размерами и локализацией опухоли и зоной регионарного метастазирования и включает опухоль + 2 см тканей за пределами ее границ и зону регионарного метастазирования.

Верхняя граница поля соответствует яремной вырезке грудины. Нижняя граница: при опухоли верхней доли легкого - на 2 см ниже бифуркации трахеи; при опухоли средней доли легкого и отсутствии метастазов в бифуркационных лимфатических узлах - на 4 см ниже бифуркации трахеи; при опухоли средней доли легкого и наличии метастазов в бифуркационных лимфатических узлах, а также при опухоли нижней доли легкого - верхний уровень диафрагмы.

При низкой степени дифференцировки эпидермоидного и железистого рака легкого дополнительно облучается шейно-надключичная зона на стороне поражения.

Лечение проводится в 2 этапа с интервалом между ними в 2-3 недели. На первом этапе РОД 2Гр, СОД 40Гр. На втором этапе облучение проводится с тех же полей (часть поля, включающая первичный очаг, может быть уменьшена соответственно уменьшению размеров первичной опухоли), РОД 2Гр, СОД 20Гр.

МЕТОДИКА ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Специальное лечение больных мелкоклеточным раком легкого начинается с курса полихимиотерапии. Через 1-5 дней (в зависимости от состояния больного) проводится дистанционная лучевая терапия с включением в объем облучения первичной опухоли, средостения, корней обоих легких, шейно-надключичных зон с обеих сторон. Лучевой терапевт определяет технические условия облучения.

Дистанционная лучевая терапия осуществляется в 2 этапа. На 1-ом этапе лечение проводится РОД 2Гр, 5 фракций, СОД 20Гр. На 2-ом этапе (без перерыва) РОД 2Гр, СОД 40Гр.

С профилактической целью облучаются обе шейно-надключичные зоны с одного переднего поля с центральным блоком по всей длине поля для защиты хрящей гортани и шейного отдела спинного мозга. Лучевая терапия проводится РОД 2Гр, СОД 40Гр. При метастатическом поражении надключичных лимфатических узлов проводится дополнительное облучение зоны поражения с локального поля РОД 2Гр, СОД 20Гр.

После основного курса специального лечения проводятся курсы адьювантной полихимиотерапии с интервалом в 3 недели. Одновременно осуществляются реабилитационные мероприятия, включающие противовоспалительное и общеукрепляющее лечение.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМ СДАВЛЕНИЯ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ

1. При отсутствии выраженного затруднения дыхания и ширине просвета трахеи более 1 см лечение (при отсутствии противопоказаний) начинается с полихимиотерапии. Затем проводится лучевая терапия:

При немелкоклеточном раке легкого РОД 2Гр, СОД 40Гр. Через 3-4 недели решается вопрос о возможности продолжения лучевой терапии (РОД 2Гр, СОД 20Гр).

При мелкоклеточном раке легкого лечение проводится непрерывно до СОД 60Гр.

2. При выраженной одышке и ширине просвета трахеи менее 1 см лечение начинают с лучевой терапии РОД 0,5-1Гр. В процессе лечения при удовлетворительном состоянии больного разовую дозу увеличивают до 2Гр, СОД 50-60Гр.

Отдаленные метастазы

I вариант. При удовлетворительном состоянии больного и наличии единичных метастазов проводится лучевая терапия на зоны первичного очага, регионарного метастазирования и отдаленных метастазов + полихимиотерапия.

II вариант. При тяжелом состоянии больного, но не менее 50% по шкале Карновского и наличии множественных отдаленных метастазов проводится лучевая терапия локально на зоны наиболее выраженного поражения с целью купирования одышки, болевого синдрома + полихимиотерапия.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ И МЕТАСТАЗОВ РАКА ЛЕГКОГО Хирургическое

При послеоперационном рецидиве рака или единичных внутрилегочных метастазах (до 4-х образований) при удовлетворительном общем состоянии и лабораторных показателях показана повторная операция. Химиолучевое

Рецидив в средостении и надключичных лимфоузлах

При рецидиве в средостении и надключичных лимфоузлах проводится паллиативная лучевая или химиолучевая терапия. Программа лучевой терапии зависит от предшествующего лечения. Если на предыдущих этапах лучевой компонент не использовался, то проводится курс лучевой терапии по радикальной программе по одной из вышеописанных методик в зависимости от морфологической формы опухоли. Если на предыдущих этапах лечения использовалась лучевая терапия в том или ином объеме, речь идет о дополнительной лучевой терапии, эффект которой может быть реализован только при подведении доз не менее 30-40Гр. Дополнительный курс лучевой терапии проводится РОД 2Гр, СОД до 30-60Гр в зависимости от сроков после завершения предыдущего облучения + полихимиотерапия. Метастазы в головном мозге

Одиночные метастазы в головном мозгу могут быть удалены с последующим его облучением. При невозможности хирургического удаления проводится облучение головного мозга. Начинать лучевую терапию следует только при отсутствии признаков повышения внутричерепного давления (осмотр окулиста, невропатолога). Облучение проводится на фоне дегидратации (маннитол, сармантол, мочегонные средства), а также кортикостероидов. Сначала облучается весь головной мозг в РОД 2Гр, СОД 20Гр, затем прицельно на зону метастаза РОД 2Гр, СОД 40Гр + полихимиотерапия.

ВТОРОЙ МЕТАХРОННЫЙ РАК ЛЕГКОГО ИЛИ МЕТАСТАЗЫ В ЛЕГКОМ

Одиночный опухолевый узел в легком, появившийся после радикального лечения, при отсутствии других признаков прогрессирования следует рассматривать как второй мета-хронный рак легкого, подлежащий, по возможности, хирургическому удалению. При множественных образованиях проводится химиолучевое лечение. Метастатическое поражение костей

Проводится локальное облучение зоны поражения. При поражении позвоночника в облучаемый объем дополнительно включают по одному соседнему здоровому позвонку. При локализации метастатического поражения в шейном и грудном отделах подводится РОД 2Гр, СОД 40Гр при длине поля облучения свыше 10см. При поражении других костей скелета СОД составляет 60Гр с учетом толерантности окружающих нормальных тканей.

ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА ЛЕГКОГО

Может применяться у больных с III-IV стадией как

самостоятельно, так и в комбинации с лучевой терапией при хорошем функциональном статусе.

НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЕ СХЕМЫ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ:

Немелкоклеточный рак: ПЛАТИНОВЫЕ СХЕМЫ:

Паклитаксел 175мг/м², в 1-й день, 3-х часовая инфузия; Цисплатин 80мг/м², в 1-й день.

Паклитаксел 135-175мг/м², внутривенно, в течение 3 ч, в 1-й день;

Карбоплатин 300мг/м², внутривенно в течение 30мин после введения паклитаксела, в 1-й день.

Доцетаксел 75мг/м², в 1-й день; Цисплатин 75мг/м², в 1-й день.

Доцетаксел 75мг/м², в 1-й день; Карбоплатин АИС-5, в 1 день.

Гемцитабин 1000мг/м²; в 1 и 8-й дни; Цисплатин 80мг/м², в 1-й день.

Гемцитабин 1000мг/м², в 1 и 8-й день; Карбоплатин АИС-5, в 1 день.

Пеметрексед 500мг/м², в 1-й день; Цисплатин 75мг/м², в 1-й день.

Винорельбин 25-30мг/м², в 1 и 8-й день; Цисплатин 80-100мг/м², в 1-й день.

Цисплатин 60мг/м², в 1-й день; Этопозид 120мг/м², в 1-3-й дни.

Циклофосфан 500мг/м², в 1-й день; Доксорубин 50мг/м², в 1-й день; Цисплатин 50мг/м², в 1-й день.

Винорельбин 25мг/м², в 1-й и 8-й дни; Цисплатин 30мг/м², в 1-3-й дни;

Этопозид 80мг/м², в 1-3-й дни.

Иринотекан 90мг/м², в 1-й и 8-й дни; Цисплатин 60мг/м², в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели

Митомицин С 10мг/м², в 1-й день; Винбластин 5мг/м², в 1-й день; Цисплатин 50мг/м², в 1-й день.

Митомицин С 10мг/м², в 1-й день;

Ифосфамид (+ урометоксан) 2,0г/м²; в 1, 2, 3, 4, 5-й день; Цисплатин 75мг/м², в 1-й день.

Интервал между курсами 2-3 недели.

НЕПЛАТИНОВЫЕ СХЕМЫ:

- Гемцитабин 800-1000мг/м², в 1 и 8-й дни; Винорельбин 20-25мг/м², в 1 и 8-й день.

- Гемцитабин 800-1000мг/м², в 1 и 8-й дни; Паклитаксел 135-175мг/м² внутривенно, в течение 3 ч, в 1-й день.

- Гемцитабин 800-1000мг/м², в 1 и 8-й дни; Доцетаксел 75мг/м², в 1-й день.

- Гемцитабин 800-1000мг/м², в 1 и 8-й дни; Пеметрексед 500мг/м², в 1-й день.

- Паклитаксел 135-175мг/м² внутривенно, в течение 3 ч, в 1-й день; Винорельбин 20-25мг/м², в 1 и 8-й день.

- Доцетаксел 75мг/м², в 1-й день; Винорельбин 20-25мг/м², в 1 и 8-й день.

Интервал между курсами 2-3 недели.

АКТИВНЫЕ РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ НМРЛ:

Цисплатин 60мг/м² в 1-й день; Этопозид 120мг/м² в 1-3-й дни. Интервал между курсами - 21 день.

Паклитаксел 135-175мг/м² внутривенно, в течение 3 ч, в 1-й день;

Карбоплатин 300мг/м² внутривенно, в течение 30 мин после введения паклитаксела, в 1-й день. Интервал между курсами - 21 день.

Гемцитабин 1000мг/м², в 1 и 8-й день; Цисплатин 80мг/м², в 1-й день. Интервал между курсами - 21 день.

Винорельбин 25-30мг/м², в 1 и 8-й день; Цисплатин 80-100 мг/м² в 1-й день. Интервал между курсами 21-28 день.

Паклитаксел 175мг/м², в 1-й день, 3-х часовая инфузия; Цисплатин 80мг/м², в 1-й день. Интервал между курсами 21 день.

Доцетаксел 75мг/м², в 1-й день; Цисплатин 75мг/м² в 1-й день. Интервал между курсами 21 день.

Доцетаксел 75мг/м² в 1-й день; Карбоплатин АИС-5 в 1-й день. Интервал между курсами 21 день.

Гемцитабин 1000мг/м², в 1 и 8-й день;

Карбоплатин АИС-5, в 1-й день. Интервал между курсами 21 день.

Пеметрексед 500мг/м², в 1-й день; Цисплатин 75 мг/м², в 1-й день. Интервал между курсами 21 день.

Платиносодержащие режимы в комбинации с винорельбином, гемцитабином, таксанами, иринотеканом или пеметрекседом при неплоскоклеточном варианте увеличивают продолжительность жизни, улучшают качество жизни и контролируют симптомы у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом. Для аденокарциномы и бронхоальвеолярного рака преимущественно имеют схемы пеметрекседцисплатин или паклитакселкарбоплатин с бевацизумабом (авастин) или без него.

При противопоказаниях к назначению платиносодержащей терапии назначаются безплатиновые комбинации с агентами третьего поколения. При этом большинство исследований показало более низкий уровень ответа, но схожие показатели выживаемости.

Для пожилых пациентов с соматическим статусом 2 рекомендовано использование монотерапии каким-либо из препаратов. Пожилым пациентам в удовлетворительном состоянии или непожилым пациентам с соматическим статусом 2 может быть назначена комбинированная химиотерапия.

Лечение рекомендовано начинать пока больные находятся в в хорошем состоянии. Не более 6 циклов химиотерапии рекомендовано у пациентов с достигнутой на фоне лечения регрессией.

Поддерживающая терапия - это активное лечение, начатое сразу же после первой линии химиотерапии, до момента опухолевой прогрессии. Показана роль поддерживающей терапии: эрлотиниб, пеметрексед. При местно-распространённом или метастазирующем немелкоклеточном раке лёгкого в качестве поддерживающей терапии пациентов, у которых нет прогрессии заболевания после 4 циклов терапии первой линии с препаратами платины показано назначение эрлотиниба.

В настоящее время для второй линии химиотерапии НМРЛ Международной ассоциацией по изучению рака легкого и Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) рекомендованы пеметрексед, доцетаксел, эрлотиниб.

Для второй линии ХТ могут быть использованы так же этопозид, винорельбин, паклитаксел, гемцитабин в монотерапии, а также в комбинации с платиновыми и другими производными, если они не применялись в первой линии лечения.

Третья линия ХТ. При прогрессировании болезни после второй линии ХТ больным может быть рекомендовано лечение гефитинибом (при наличии EGFRMut+) и эрлотинибом (вне зависимости от статуса EGFR). Это не исключает возможности использования для третьей или четвертой линии других цитостатиков, которые больной ранее не получал (этопозид, винорельбин, паклитаксел, неплатиновые комбинации). Однако больные, получающие третью, или четвертую линии ХТ, редко достигают объективного улучшения, которые обычно бывает очень

коротким при значительной токсичности. Для этих больных единственно правильным методом лечения является симптоматическая терапия.

Таргетная терапия: в последние годы активно применяется при лечении немелкоклеточного рака легких. В настоящее время могут быть рекомендованы гефитиниб, ингибитор VEGF - бевацизумаб, ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб в таргетной терапии EGFRMut+ пациентов является стандартом лечения.

Применение тирозинкиназных ингибиторов (эрлотиниб, гефитиниб) в первой линии является вариантом выбора у пациентов с определенной активностью EGFR в 19/ или 21 экзонах. В настоящее время другие маркеры не следует учитывать при выборе лечения.

Добавление цетуксимаба к цисплатину и винорельбину способствовало увеличению общей выживаемости у больных с опухолевой экспрессией EGFR и соматическим статусом 2 независимо от гистологического варианта (Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Москва, 2010 г.).

Бевацизумаб 7,5мг/кг, раз в 3 недели, до прогрессирования - 1 линия терапии НМРЛ; Бевацизумаб 15мг/кг, раз в 3 недели до прогрессирования - 1 линия терапии НМРЛ.

Эрлотиниба гидрохлорид 150мг/сутки, внутрь - 1 линия до прогрессирования при местно-распространённом или метастазирующем НМРЛ EGFRMut+;

2 и последующие линии (местно-распространённый или метастазирующий НМРЛ после как минимум одного неэффективного курса химиотерапии) - до прогрессирования. Эрлотиниба гидрохлорид значительно увеличивает выживаемость больных НМРЛ, независимо от физического состояния, пола, возраста, предыдущей потери веса тела, отношения к курению, количества ранее полученных схем и их эффективности, длительности заболевания, ослабленным, и пожилым больным.

Гефитиниб 250мг/сут при НМРЛ, только во II линии ХТ у EGFRMut+ пациентов.

Цетуксимаб применяют по 400 мг/м² в/в капельно в течение 120 мин, затем поддерживающая терапия - по 250 мг/м² 1 раз в неделю.

МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК (МРЛ):

EP:

Цисплатин 80мг/м², в 1-й день; Этопозид 120мг/м², с 1-го по 3-й дни. 1 раз в 3 нед COE:

Доксорубин 45мг/м² в 1-й день; Циклофосфамид 1000мг/м², в 1-й день; Этопозид 100мг/м²; в 1, 2, 3-й или 1, 3, 5-й дни. 1 раз в 3 нед. CAV:

Циклофосфан 1000мг/м², в 1-й день; Доксорубин 50мг/м², в 1-й день; Винкристин 1,4мг/м², в 1-й день. 1 раз в 3 нед. AVP:

Нимустин 2-3мг/кг, в/в, в 1-й день; Этопозид 100мг/м², с 4-го по 6-й дни; Цисплатин 40мг/м², во 2-й и 8-й дни. 1 раз в 4-6 нед. CODE:

Цисплатин 25мг/м², в 1-й день; Винкристин 1мг/м², в 1-й день; Доксорубин 40мг/м², в 1-й день; Этопозид 80мг/м², с 1-го по 3-й дни 1 раз в 3 нед.

Паклитаксел 135мг/м², в 1-й день, 3-х часовая инфузия; Карбоплатин АИС-5, в 1-й день. 1 раз в 3-4 нед. Иринотекан 60мг/м²; в 1, 8 и 15-й дни; Цисплатин 60мг/м², в 1-й день. 1 раз в 3 нед.

Доцетаксел 75мг/м² в 1-й день Цисплатин 75мг/м², в 1-й день; 1 раз в 3 нед.

Гемцитабин 1000мг/м², в 1-й и 8-й день; Цисплатин 70мг/м², в 1-й день; 1 раз в 3 нед.

Доксорубин 60мг/м², в 1-й день; Циклофосфамид 1г/м², в 1-й день; Винкристин 1,4мг/м², в 1-й день; Метотрексат 30 мг/м², в 1-й день.

Винкристин 1,4мг/м², в 1-й день; Ифосфамид 5000мг/м², в 1-й день; Карбоплатин 300мг/м², в 1-й день; Этопозид 180мг/м², в 1-й день и 2-й день.

Циклофосфамид 1000мг/м², в 1-й день; Доксорубин 60мг/м², в 1-й день; Метотрексат 30мг/м², в 1-й день.

CCNU (ломустин) 80мг/м², в 1-й день; Этопозид 100мг/м²; в 4-й, 5-й, 6-й день; Цисплатин 40мг/м², в 2 и 8-й день.

Темозоломид 200мг/м², в 1-5 день;

Цисплатин 100 мг/м², в 1-й день.

Топотекан 2мг/м², в 1-5 день и при MTS головного мозга МРЛ. Интервал между курсами 3 недели

16. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

По критериям ВОЗ (всемирной организации здравоохранения).

После радикального хирургического лечения больные с типичным и атипичным карциноидом должны наблюдаться ежегодно в течение 10 лет с целью выявления возможных рецидивов в зоне хирургического вмешательства.

Каждые 3-6 месяцев следует определять уровень биохимических маркеров, таких как хромогранин-А (в случае, когда они изначально были повышены); КТ или МРТ следует повторять ежегодно.

Пациенты с метастазами или рецидивом опухоли должны обследоваться во время проведения химио- и биотерапии чаще, каждые 3 месяца, с мониторингом (предпочтительно КТ) и определением уровня биологических маркеров с целью оценки результатов проведенного лечения. ДОПОЛНЕНИЕ:

Карциноиды легких составляют 1-2% от всех опухолей легких. Карциноидные опухоли легких и тимуса могут являться составной частью сложного синдрома множественной нейроэндокринной неоплазии I типа (MEN-1). Гистологическая классификация нейроэндокринных опухолей легкого:

- Типичный карциноид, характеризующийся высокой степенью дифференцировки и низким митотическим индексом.

- Атипичный карциноид, характеризующийся более высоким митотическим индексом, меньше 10/10HPF, и отдельными участками очагового некроза.

- Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, которую бывает сложно отличить от атипичного карциноида; характеризуется большим митотическим индексом (>10/10HPF) и более распространенными некрозами.

- Мелкоклеточный рак легких (МКРЛ) — самая низкодифференцированная нейроэндокринная опухоль легких, называемая также классической “овсяноклеточной карциномой”. Митотический индекс очень высокий (больше 80/10 HPF) с обширными зонами некроза. МКРЛ рассматривается в отдельной главе Клинических рекомендаций ESMO.

Как типичный, так и атипичный карциноиды легких могут экспрессировать нейроэндокринные маркеры, выявляемые иммуногистохимическими методами (хромогранин-А, синаптофизин и нейронспецифическая энтолаза) и рецепторы к соматостатину. Также касается карциноидов тимуса, которые экспрессируют нейронспецифическую энтолазу в 73%, соматостатин в 36% и АКТГ в 27% случаев. Крупноклеточная карцинома и мелкоклеточный рак легких мало экспрессируют синаптофизин и нейронспецифическая энтолазу и редко экспрессируют хромогранин-А. При последних двух

гистологических вариантах также обнаруживаются мутации хромосомы р53. Нейроэндокринные опухоли тимуса могут иметь разные степени дифференцировки от типичного высоко дифференцированного карциноида до мелкоклеточного рака.

Около 70% всех карциноидов локализируются в главных бронхах и 1/3 в периферических отделах легких. Чаще всего они развиваются в правом легком, преимущественно в средней доле. У 92% пациентов в клинической картине имеются кровохарканье, кашель, рецидивирующая легочная инфекция, лихорадка, дискомфорт в груди и локализованные хрипы.

У пациентов с карциноидами легких и тимуса карциноидный синдром встречается очень редко, до 2%. Серотонин является наиболее часто определяемым пептидом, вызывающим карциноидный синдром. Порой, карциноидный криз может случиться у изначально бессимптомных пациентов после бронхоскопической биопсии или хирургической манипуляции. Приблизительно у 2% пациентов с карциноидами легких и тимуса есть синдром Кушинга, обусловленный эктопической выработкой адренокортикотропного гормона (АКТГ). Диагностика

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования и определения нейроэндокринных маркеров иммуногистохимическими методами.

В связи с тем, что 80% типичных карциноидов легких экспрессируют рецепторы соматостатина, скинтиграфия с использованием изотопов к рецепторам соматостатина может быть высоко информативной. Для выявления первичных очагов и метастазов карциноидов тимуса рекомендуется выполнять КТ или МРТ с внутривенным контрастированием.

Скинтиграфия с использованием изотопов к рецепторам соматостатина является дополнительным методом. Биохимические показатели зависят от гистологического типа нейроэндокринной опухоли легких. Типичный карциноид характеризуется повышенным уровнем хромогранина-А в плазме крови. При наличии симптомов, обусловленных гормональной активностью, может отмечаться повышение уровня АКТГ в плазме, соматолиберина, инсулиноподобного фактора роста, 5-гидроксисульфусной кислоты или метаболитов гистамина, а также уровня кортизола в моче. Лечение

Локализованные опухоли

Хирургический метод является основным методом лечения всех локализованных типичных и атипичных карциноидов, как легких, так и тимуса с уровнем 5-летней выживаемости от 80 до 100%. Оперативное вмешательство не является ведущим при крупноклеточной карциноме и МКРЛ, за исключением опухолей небольшого размера, например при T1-2 N0; гистологическая верификация периферически расположенных опухолей небольшого размера позволяет их радикально удалить.

Хирургический доступ зависит от размера, локализации и типа ткани. Удаление пристеночного типичного карциноида легких можно выполнить бронхоскопическим методом (когда бронхоскопия должна выполняться под контролем КТ), который может привести к полному излечению значительного количества пациентов. Опухоли, не соответствующие критериям эндобронхиальной резекции, можно удалить методами краевой резекции легкого, сегментэктомии, лобэктомии или пневмонэктомии.

При локализованных формах возможно дистанционное облучение очага, особенно если не планируется проведение хирургического вмешательства. Эндобронхиальное лазерное лечение, хоть и не является патогенетическим,

можно использовать в определенных случаях для лечения обструкции дыхательных путей. Метастатические и рецидивные опухоли

Стандартным методом лечения метастатических карцином легких и тимуса является химиотерапия в сочетании с хирургией, когда это возможно, хотя существующие режимы химиотерапии являются гораздо менее эффективными. Химиотерапия МКРЛ, являющегося чувствительным к химиопрепаратам, но не излечиваемым, обсуждена в соответствующих разделах. В случае симптомных гормонопродуцирующих низкокодифференцированных опухолей возможно применение аналогов соматостатина и альфа-интерферона.

При гормонально-неактивных опухолях целесообразность применения аналогов соматостатина находится под вопросом. При высоком уровне экспрессии рецепторов соматостатина клетками опухоли одним из возможных методов лечения является лучевая терапия.

Оптимальными режимами химиотерапии типичного и атипичного карцином и крупноклеточной нейроэндокринной карциномы являются комбинация фторурацила и альфа-интерферона; комбинации на основе стреп-тозооцина; химиотерапия, включающая эпозид/цисплатин или химиотерапия, включающая циклофосфамид, доксорубин и винкристин. В целом, результаты химиотерапевтического лечения сомнительны, и данные по выживаемости следует интерпретировать с осторожностью.

Метастатическое заболевание с клиническими проявлениями требует паллиативной терапии с использованием таких способов лечения как эмболизация метастазов в печени и лучевая терапия метастазов в головной мозг и кости.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

17. Критерии оценки для проведения мониторинга и аудита эффективности внедрения протокола:

— Процент вновь выявленных пациентов со злокачественным новообразованием лёгких, получающих начальное лечение в течение двух месяцев после начала заболевания = (Количество пациентов, с установленным диагнозом рака лёгких, получающих начальное лечение в течение двух месяцев после начала заболевания/Все пациенты с впервые установленным диагнозом рака лёгких) x 100%;

— Процент онкологических больных, получающих химиотерапию в течение двух месяцев после проведения оперативного лечения = (Количество онкологических больных, получающих химиотерапию в течение двух месяцев после проведения оперативного лечения/Количество всех больных раком лёгких после проведения оперативного лечения, которым требуется проведение химиотерапии) x 100%;

— Процент рецидивов рака лёгких у пациентов в течение двух лет = (Все пациенты с рецидивами рака лёгких в течение двух лет/Все прооперированные пациенты с диагнозом рака лёгких) x 100%.

18. Рецензенты:

— Кожаметов Б.Ш. - д.м.н., проф.

— Абисатов Г.Х. - д.м.н., проф.

Список литературы

1. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год (статистические материалы). - Алматы, 2012.
2. Стандарты лечения злокачественных опухолей (Россия) г. Челябинск, 2003.
3. Трахтенберг А. Х. Клиническая онкопульмонология. Геомретар, 2000.
4. Петерсон Б. Е. Онкология. Москва, «Медицина», 1980.
5. Нейроэндокринные опухоли. Руководство для врачей. Edited by Martin Caplin, Larry Kvols/ Москва 2010
6. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской онкологии (ESMO)
7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н.И.Переводчиковой, Москва 2011
8. The chemotherapy Source Book, Fourth Edition, Michael C. Perry 2008 by Lippincot Williams&Wilkins
9. TNM Классификация злокачественных опухолей. Собин Л.Х., Господарович М.К., Москва 2011
10. Journal of Clinical Oncology Том 2, №3, стр 235, "Карциноид» 100 лет спустя: эпидемиология и прогностические факторы нейроэндокринных опухолей. 195
11. Ardill JE. Circulating markers for endocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. Ann Clin Biochem. 2008; 539-59
12. Arnold R, Wilke A, Rinke A, et al. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. ClinGastroenterolHepatol. 2008, сmp. 820-7
20. Список разработчиков протокола:
 - к.м.н. Карасаев М. И.
 - к.м.н. Баймухметов Э. Т.
 - д.м.н. Ким В. Б.
 - к.м.н. Мусаханова Ж. С.
21. Указание условий пересмотра: Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ «ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ»

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ
 1. Опухоли средостения
 2. Код протокола:
 3. Код(ы) МКБ-10: С 37.0-38.0
 4. Сокращения, используемые в протоколе: ЛТ - лучевая терапия, ПХТ - полихимиотерапия, КТ - компьютерная томография.
 5. Определение (со ссылкой на источник информации) «Опухоли средостения» - собирательный термин, служащий для обозначения новообразований различного генеза, происходящих из разнородных тканей и объединенных в одну нозологическую форму лишь благодаря единым анатомическим границам.
 6. Дата разработки протокола: октябрь 2012г.
 7. Категория пациентов: все пациенты с установленным диагнозом опухоль средостения
 8. Пользователи протокола: врачи-онкологи, врачи-хирурги, лучевые терапевты, врачи-гематологи
 9. Указание на отсутствие конфликта интересов
Разработчиками подписана декларация конфликта интересов об отсутствии финансовой или другой заинтересованности в теме данного документа, отсутствии

каких-либо отношений к продаже, производству или распространению препаратов, оборудования и т.п., указанных в данном документе.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

1. ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ (ВОЗ, 2004) Эпителиальные опухоли

Тимома 8580/1

Тип А (веретенноклеточный, мозговой) 8581/1 Тип АВ (смешанный) 8582/1 Тип В1 (лимфоцитарный) 8583/1 Тип В2 (кортикальный) 8584/1 Тип В3 (эпителиальный) 8585/1 Микронодулярная тимома 8580/1 Метапластическая тимома 8580/1 Склерозирующая тимома 8580/1 Липофиброаденома

Рак вилочковой железы (включая нейроэндокринные, эпителиальные опухоли тимуса) 8586/3

Плоскоклеточный рак 8070/3

Базалиоидный рак 8123/3

Мукоэпидермоидный рак 8430/3

Лимфоэпителиомаподобный рак 8082/3

Карциносаркома 8033/3

Светло клеточный рак 8310/3

Аденокарцинома 8140/3

Папиллярная аденокарцинома 8260/3

Карцинома с t(15,19) транслокацией

Высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома (карциноид) Типичный карциноид 8240/3 Атипичный карциноид 8249/3 Высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома 8013/3 Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома 8041/3 Недифференцированная карцинома 8020/3

Смешанные эпителиальные включая нейроэндокринные карцинома Герминогенные опухоли средостения

Одного гистологического типа Семинома 9061/3

Эмбриональная карцинома 9070/3 Опухоль желточного мешка 9071/3 Хориосаркома 9100/3 А.Тератома взрослая 9080/0

Б Тератома незрелая 9080/3

Более одного одного гистологического типа Полиэмбриома 9072/3 Герминогенные опухоли средостения с соматическим типом озлокачивания Герминогенные опухоли средостения ассоциированные с гематологическим озлокачиванием

Медиастинальная лимфома и гемопозитические неоплазмы

Б-клеточные лимфомы

Первичная Б-клеточная лимфома 9679/3

Экстранодулярная тимусная Пограничная Б-клеточная лимфома MALT типа 9699/3 Б-клеточная лимфома Б-клеточная лимфома клеточная лимфома Т- клеточные лимфомы

Предшественник Т-лимфобластной лимфомы 9729/3

Предшественник Т-лимфобластной лейкемии 9837/3 Ходжкинская лимфома средостения 9650/3

Серой зоны между Ходжкинскими и неХоджкинскими лимфомами 9596/3

Гистиоцитарные, дендритические опухоли

Лангергансоподобный гистиоцитоз 9751/1

Лангергансоподобная саркома 9756/3

Гистиоцитарная саркома 9755/3

Злокачественный гистиоцитоз 9750/3

Фолликулярная дендритические опухоли 9758/1

Фолликулярная дендритические саркома 9758/3

Интердигитационная дендритические опухоли 9757/1
Интердигитационная дендритические саркома 9757/3

Миелоидная саркома и острая миелоидная лейкемия 9930/3

Мезенхимальные опухоли тимуса и средостения

Тимолипома 8850/0 Липома средостения 8850/0

Липосаркома 8850/3 Солитарная фиброма 8815/0 Синовиальная саркома 9040/3 Сосудистый неоплазмоз

Рабдомиосаркома 8900/3 Лейомиоматозная опухоль

Опухоли периферических нервов Редкие опухоли средостения Эктопированные опухоли тимуса Эктопированные тиреоидные опухоли Эктопированные паратиреоидные опухоли

TNM КЛАССИФИКАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

TO - нет доказательств первичной опухоли

T1 - Опухоль полностью инкапсулирована

T2 - Опухоль переходит на перикапсулярную ткань

T3 - Опухоль переходит на соседние структуры такие как

- перикард

- медиастинальная плевро

- грудная стенка

- легкие

- магистральные сосуды

T4 - Опухоль с плевроальной или перикардиальной диссеминацией

N - региональные л/узлы

NX - недостаточно данных для оценки л/узлов

NO - нет региональных метастазов

N1 - Метастазы в передние медиастинальные л/узлы

N2 - Метастазы в другие внутри грудные л/узлы исключая передние медиастинальные л/узлы N3 - Метастазы в лестничные и надключичные л/узлы Классификация тимом по степени выраженности инвазивного роста

198

(Masaoka A, et al. 1981, с модификацией Shimozato Y, Mukai K. 1997)

I стадия (T⁰M0) - полностью инкапсулированная опухоль без инвазии в медиастинальную жировую клетчатку;

II стадия (T2N0M0) - инфильтрация в пределах жировой клетчатки средостения;

III стадия (T3N0M0) - инфильтрация медиастинальной плевро или перикарда, или прилежащих органов:

а) - отсутствие инвазии крупных сосудов

б) - инвазия крупных сосудов

IV стадия

а) опухоль с имплантатами по плевро и перикарду

T4N0M0

б) опухоль с лимфогенными метастазами

T1-4N1-2M0

в) опухоль с гематогенными метастазами

T1-4N0-2M1

Доброкачественными считают только инкапсулированные тимомы без имплантатов или метастазов.

11. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации: Плановая

12. Диагностические критерии: Наличие опухолево-

го процесса, верифицированного гистологически или/и цитологически.

13. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

Клинические проявления в зависимости от стадии и локализации: боли за грудиной, отсутствие или наличие синдрома верхней полой вены, одышка при физической нагрузке, слабость, потливость по ночам, субфебрильная температура, похудание.

Ассиметричность грудной клетки, боли за грудиной, синдром верхней полой вены и т.д.

Лабораторные анализы: норма или незначительные не патогманичные изменения (такие, как повышение СОЭ, анемия, лейкоцитоз, гипопропротеинемия, склонность к гиперкоагуляции и др).

Общий анализ крови, биохимический анализ крови (белок, мочевины, билирубин, при мелкоклеточном раке - щелочная фосфатаза), глюкоза крови, коагулограмма (протромбиновый индекс, фибриноген, фибринолитическая активность, тромботест), общий анализ мочи, определение группы крови и Rh-фактора, реакция Вассермана, кровь на HbsAg.

Стандартное рентгенологическое исследование (рентгенография в прямой и боковой проекции, срединная томография), фибробронхоскопия, спирография (определение функции внешнего дыхания), электрокардиография, УЗИ органов брюшной полости.

При подозрении на инвазию опухоли в соседние структуры или поражение медиастинальных лимфоузлов выполняется компьютерная томография. По показаниям выполняются ангиографическое исследование и скintiграфия печени.

Эндовидеоторакоскопия выполняется при сомнительности операбельности, при отсутствии верификации диагноза, наличии КТ признаков распространения опухолевого процесса на соседние структуры (аорту, легочный ствол, перикард, миокард, позвоночник, верхнюю полую вену) или диссеминации по плевре - для подтверждения нерезектабельности опухоли.

В трудных для диагностики случаях возможно выполнение диагностической торакотомии. Наличие вышеперечисленных жалоб и симптомов.

Дифференциальная диагностика: за грудиной зоб, доброкачественные опухоли и кисты средостения, целомическая киста перикарда, аневризма аорты и сердца, туберкулез внутригрудных лимфоузлов и т.д.

Основное заболевание	Дифференциальный диагноз
Злокачественная опухоль средостения	За грудиной зоб
	Доброкачественные опухоли и кисты средостения
	Целомическая киста перикарда
	Аневризма аорты и сердца
	Туберкулез внутригрудных лимфоузлов
	Саркаидоз

Обязательные методы обследования больного с подозрением на опухоль средостения:

1. Флюорография.
2. Многопроекционная рентгеноскопия, рентгенография в двух проекциях и томография.
3. Компьютерная томография органов грудной клетки.
4. Спирография.
5. Электрокардиография.

6. Клинические анализы.
7. Фибробронхоскопия.
8. УЗИ надключичных, подмышечных лимфатических узлов.
9. УЗИ органов брюшной полости.

Дополнительные методы обследования больного с подозрением на опухоль средостения:

1. Эзофагоскопия.
2. Ультразвуковое исследование грудной клетки.
3. Ангиография.
4. Трансторакальная, транстрахеобронхиальная пункция.
5. Прескаленная биопсия лимфатических узлов.
6. Парастернальная пункционная биопсия.
7. Парастернальная медиастинотомия.
8. Диагностическая эндовидеоторакоскопия.
9. Диагностическая эндовидеомедиастинотомия.
10. Морфологическое исследование полученного материала.
11. Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием
12. Магнитно-резонансная томография.
13. Полипозиционная электронная томография.
14. Тактика лечения***:

Необходимый объем исследований перед плановой госпитализацией

Раздел 1.01 Цитологическая и гистологическая верификация опухоли

Микроскопическое исследование мазков из опухоли средостения, взятых при парастернальной пункции под рентгенологическим контролем.

Для морфологического подтверждения выполняется эндовидеоторакоскопическая биопсия опухоли. В зависимости от гистологической дифференцировки выполняется радикальная операция или химиотерапия. Отдаленные метастазы - пункционная биопсия тонкой иглой под контролем УЗИ или эксцизионная биопсия метастазов в периферических лимфоузлах и мягких тканях.

14. Цели лечения: ликвидация опухолевого процесса

15. Тактика лечения
Ликвидация опухолевого образования средостения.
Режим II-III, диета № 15 (диета в зависимости от сопутствующей патологии). Хирургическое лечение злокачественных опухолей средостения

Вид операции	Показания
Радикальное удаление	Злокачественные опухоли без инвазии окружающих органов, не склонные к лимфогенному метастазированию (за исключением тимогенных)
Расширенное радикальное удаление	Злокачественные опухоли без и с ограниченной инвазией окружающих органов, склонные к лимфогенному метастазированию; опухоли вилочковой железы
Комбинированное радикальное удаление	Злокачественные опухоли с инвазией окружающих структур (за исключением опухолей, высокочувствительных к химиолучевой терапии)
Декомпрессия средостения	Опухоли, высокочувствительные к химиолучевой терапии, с инвазией окружающих структур; невозможность комбинированного радикального удаления злокачественной опухоли

Паллиативная операция	Удаление торакотомно-стернотомным доступами основной массы опухоли
-----------------------	--

Хирургическое лечение больных с опухолями средостения остается одной из сложных проблем торакальной онкологии. Это обусловлено сходством клинических и рентгенологических признаков различных по гистогенезу первичных опухолей и симулирующих их образований грудной полости, трудностью морфологической верификации диагноза, что нередко ведет к ошибкам в диагностике и лечебной тактике.

Только знание точного морфологического диагноза позволяет определить оптимальный вариант лечебной тактики.

После верификации диагноза в первую очередь следует оценить резектабельность опухоли. К абсолютным противопоказаниям к хирургическому лечению относятся:

- а) выраженный синдром сдавления верхней полой вены П-Ш степени (расширения вен шеи, лица, грудной стенки, цианоз, венозное давление свыше 200 мм.вод. ст.);
- б) метастазы в отдаленных органах, исключая надключичные и подмышечные лимфатические узлы;
- в) рентгенологический и эндоскопический выявляемое прорастание опухоли пищевода (необходимо оценить возможность его резекции);
- д) рентгенологические и эндоскопические симптомы прорастания трахеи и главных бронхов;

В случае отсутствия морфологической верификации диагноза и абсолютных противопоказаний к оперативному лечению начинают с хирургического этапа. Такая же тактика оправдана при злокачественных тимоммах I-II стадии и невrogenных опухолях заднего средостения, имеющих четкие контуры. Больным с целомическими кистами перикарда показано хирургическое лечение. Бронхогенные и энтерогенные кисты склонны к кровотечению и нагноению, а возможность их малигнизации диктуют хирургический метод лечения.

Злокачественные опухоли в резектабельных стадиях, при установленном морфологическом диагнозе предпочтительнее лечить комбинированным методом (оперативное удаление опухоли в сочетании с лучевой терапией) при радиочувствительных формах поражения (эпителиальные и лимфоидные тимомы, ангиосаркома, рабдо-миосаркома, липосаркома). После радикального удаления радиорезистентных опухолей (фибросаркомы, хондросаркомы, карциноиды, злокачественные шваномы, лейомиосаркомы) послеоперационное облучение не показано. Последовательность проведения лечебных мероприятий определяются индивидуально в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Под радикальной операцией при злокачественных опухолях средостения следует подразумевать полное удаление опухоли вместе с оболочками и окружающей жировой клетчаткой, часто с резекцией структур и органов, в которые она прорастает (легкие, перикард, нервы, сосуды и др.). После паллиативных операций и пробных торакотомий и стернотомий показано облучение по радикальной программе даже при радиорезистентных опухолях, так как это единственный шанс помочь больным.

При нерезектабельных злокачественных опухолях средостения в зависимости от результатов облучения, проведенного по радикальной программе, и гистогенеза опухоли в последующем оценивают целесообразность обще-резорбтивной химиотерапии.

При злокачественной лимфоме с изолированным поражением средостения, установленной при срочном гистологическом исследовании, даже резектабельных формах лечебная тактика может быть двоякой: удаление опухоли либо завершение хирургического этапа биопсией. В обоих ситуациях назначают соответствующие варианты консервативного противоопухолевого лечения.

При относительно ограниченных формах лимфогранулематоза, злокачественных лимфомах, а также злокачественной тимоме, резектабельность которой сомнительна, лечение начинают с полихимиотерапии. Подобная тактика способствует купированию общих симптомов заболевания, уменьшению опухолевых масс, а в дальнейшем сокращению размеров полей облучения средостения и соответственно снижению вероятности развития осложнений со стороны жизненно важных органов. В случаях неполной резорбции новообразования возможно оперативное вмешательство, удаление "остаточной опухоли" гистологическое исследование которой определяет дальнейшую тактику.

Протокол лекарственного лечения больных с опухолью средостения:

Химиолучевая терапия при тимоммах:

Цисплатин 100 мг/м² в 1 день, доксорубицин 50 мг/м² в 1 день.

Доксорубицин 40мг/м² 1день, цисплатин 50мг/м² в 1день, винкристин 0,6 мг/м² 3день, циклофосфан 700 мг/м² 4 день.

Предоперационная лучевая терапия: на область средостения по 2 Гр ежедневно до СОД 38-40 Гр (конвекциональ-ная или комформная).

Существует понятие "ургентная лучевая или химиотерапия". Чаще всего к ней прибегают именно при злокачественных опухолях средостения, осложненных синдромом сдавления верхней полой вены. У таких больных в виде исключения допускается начать лечение без морфологической верификации диагноза, если из-за тяжелого состояния пациента нельзя применить инвазивные методы диагностики. Решение о начале противоопухолевого лечения без морфологического подтверждения диагноза может принять только консилиум с участием хирурга, лучевого терапевта, химиотерапевта и рентгенолога с соответствующим оформлением этого решения в истории болезни. По мере улучшения состояния больного возобновляют попытки верификации диагноза.

РЕЖИМЫ ТЕРАПИИ опухолей средостения:

1.

Доксорубицин 40мг/м² в/в в 1 день Цисплатин 50 мг/м² в/в в 1 день Винкристин 0,6 мг/м² в/в в 3-й день Циклофосфамид 700 мг/м² в/в в 4-й день

Повторение цикла каждые 4 нед при октреитид-положительной тимоме.

2.

Доксорубицин 50мг/м² в/в в 1 день Цисплатин 30 мг/м² в/в в 1-3 день Повторение цикла каждые 3 нед.

3.

Цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день Доксорубицин 50мг/м² в/в в 1 день Циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день Повторение цикла каждые 3 нед.

4.

Цисплатин 30 мг/м² в/в в 1-3 день Циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день Доксорубицин 20мг/м²/сут постоянная инфузия Преднизолон 100мг внутрь в 1 - 5 день Повторение цикла каждые 3 нед.

5.

Цисплатин 80 мг/м² в/в в 1-й день Этопозид 120 мг/м² в/в в 1-3 день Повторение цикла каждые 3 нед.

6.

Этопозид 75 мг/м² в/в в 1-4-й день Ифосфомид 1,2 мг/м² в/в в 1-4-й день Месна 240 мг/м² в/в 3 раза в сутки в 1-4-й день Цисплатин 20 мг/м² в/в в 1-4-й день Повторение цикла каждые 3 нед.

7.

Доксорубин 40 мг/м² в/в в 1 день Цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день

Ифосфомид 1 мг/м² в/в во 2-й и 3-й дни + месна по схеме. Повторение цикла каждые 3 нед.

8.

Темозоломид 150 мг/м² внутрь в 1 - 7-й день, перерыв 1 нед., затем повторение. Талидомид 50 - 400 мг/м² внутрь ежедневно.

16. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе
По критериям ВОЗ (всемирной организации здравоохранения)

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

17. Критерии оценки для проведения мониторинга и аудита эффективности внедрения протокола:

— Процент вновь выявленных пациентов со злокачественным новообразованием лёгких, получающих начальное лечение в течение двух месяцев после начала заболевания = (Количество пациентов, с установленным диагнозом рака лёгких, получающих начальное лечение в течение двух месяцев после начала заболевания/Все пациенты с впервые установленным диагнозом рака лёгких) x 100%;

— Процент онкологических больных, получающих химиотерапию в течение двух месяцев после проведения оперативного лечения = (Количество онкологических больных, получающих химиотерапию в течение двух месяцев после проведения оперативного лечения/Количество всех больных раком лёгких после проведения оперативного лечения, которым требуется проведение химиотерапии) x 100%;

- Процент рецидивов рака лёгких у пациентов в течение двух лет = (Все пациенты с рецидивами рака лёгких в течение двух лет/Все прооперированные пациенты с диагнозом рака лёгких) x 100%.

18. Рецензенты:

- Кожахметов Б.Ш. - д.м.н., проф.
- Абисатов Г.Х. - д.м.н., проф.

Список литературы:

1. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год (статистические материалы). - Алматы, 2012.
2. Вишневецкий А. А., Адамян А.А. Хирургия средостения. 1977, 400 с.
3. Rosai J., Levine G.D., Nogues A. Tumors of the thymus. Atlas of tumor pathology. Washington, 1987, 228 p.
4. Okumura Meinoshi, Ohta Mitsunori Jap.J. Thorac.and Cardiov. Surg.-2001
5. Гагуа Р.О., Мачарашвили Л.И. Грудн. и серд-сосуд.хирургия. 2002
6. Tu Lai-Hui, Wu Tao, Jian-Ming Acad. J. Second Mil. Med. Univ.-2003
7. Xue Zhi-giang, Wang Ru-wen. Chin. J. Clin. Thorac.And Cardiol. Surg.-2003.

20. Список разработчиков протокола:

- к.м.н. Карасаев М. И.
- к.м.н. Баймухметов Э. Т.
- д.м.н. Ким В. Б.
- к.м.н. Мусаханова Ж. С.

21. Указание условий пересмотра протокола:
Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ «МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ»

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Мезотелиома плевры
2. Код протокола:
3. Код(ы) МКБ-10: С 38.4, С 45.0
4. Сокращения, используемые в протоколе:
ЛТ - лучевая терапия,
ПХТ - полихимиотерапия,
КТ - компьютерная томография.
5. Определение: МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ - опухоль эпителиального происхождения, развивающаяся из мезотелия.
6. Дата разработки протокола: 2012г.
7. Категория пациентов: все пациенты с установленным диагнозом мезотелиома плевры
8. Пользователи протокола: врачи-онкологи, врачи-хирурги, лучевые терапевты
9. Указание на отсутствие конфликта интересов
Разработчиками подписана декларация конфликта интересов об отсутствии финансовой или другой заинтересованности в теме данного документа, отсутствии каких-либо отношений к продаже, производству или распространению препаратов, оборудования и т.п., указанных в данном документе.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

10. Клиническая классификация
ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ПЛЕВРЫ I. Мезотелиальные опухоли
Диффузная злокачественная мезотелиома 9050/3
Эпителиоидная мезотелиома 9052/3 Саркоматоидная мезотелиома 9051/3 Десмопластическая мезотелиома 9051/3 Бифазная мезотелиома 9053/3 Локализованная злокачественная мезотелиома 9050/3 Другие опухоли мезотелиального происхождения
Высокодифференцированная папиллярная мезотелиома 9052/3 Аденоматоидная опухоль 9054/0
II. Лимфолифферативные нарушения
Первичная экссудативная Лимфома 9673/3 Пиоторакс-ассоциированный с лимфомой
III. Мезенхимальные опухоли.
1. Эпителиальная гемангиоэндотелиома.9133/1
2. Ангиосаркома.9120\3
3. Синовиальная саркома.9040\3
а). Монофазная.9041\3
б). Бифазная.9043\3
4. Солитарная фиброма 8815/0
5. Кальцифицирующая опухоль плевры
6. Десмопластическая круглоклеточная опухоль 8806/3
КЛАССИФИКАЦИЯ МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ ПО TNM

Определение распространения первичной опухоли (Т) Тх - первичная опухоль не может быть оценена То - отсутствие данных о первичной опухоли

T1 - опухоль прорастает в париетальную плевру на стороне поражения с очаговым поражением висцеральной плевры или без него

T1a - опухоль прорастает париетальную (медиастинальную, диафрагмальную) плевру на стороне поражения без вовлечения висцеральной плевры

T1b - опухоль прорастает париетальную (медиастинальную, диафрагмальную) плевру на стороне поражения с очаговым поражением висцеральной плевры

T2 - опухоль прорастает в любую поверхность париетальной плевры на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик:

- сливающаяся опухоль висцеральной плевры (включая борозду);

- инвазия в мышцу диафрагмы;

- инвазия в паренхиму легкого

T31 - опухоль прорастает в любую поверхность париетальной плевры на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик:

- инвазия во внутригрудную фасцию;

- инвазия в жировую клетчатку средостения;

- единичный опухолевый узел, прорастающий

мягкие ткани грудной клетки;

- поражение перикарда не на всю толщину

T42 - опухоль прорастает в любую поверхность париетальной плевры на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик:

- диффузная или многоочаговая инвазия в мягкие ткани грудной клетки;

- любое поражение ребер;

- прорастание через диафрагму в брюшину;

- прорастание в любой орган (органы) средостения;

- непосредственное распространение на плевру

противоположной стороны;

- прорастание в позвоночник;

- распространение на внутреннюю поверхность

перикарда;

- выпот в перикарде с положительной цитологией;

- прорастание в миокард;

- прорастание в плечевое сплетение

Примечание:

(1) Характеризует очагово прогрессирующую, но потенциально резектабельную опухоль.

(2) Характеризует очагово прогрессирующую, технически нерезектабельную опухоль.

Региональные лимфатические узлы Региональными лимфатическими узлами являются внутри-грудные узлы, внутренние грудные узлы, узлы лестничной мышцы и надключичные узлы.

Поражение региональных лимфатических узлов (N) Nx - региональные лимфатические узлы не могут быть оценены N0 - нет метастазов в региональных лимфатических узлах

N1 - метастазы в бронхопульмональных лимфатических узлах (узле) и/или лимфатических узлах (узле) корня легкого на стороне поражения

N2 - метастазы в лимфатических узлах (узле) под килем и/или медиастинальных лимфатических узлах (узле) на стороне поражения

N3 - метастазы на стороне поражения в медиастинальных, внутренних грудных лимфатических узлах (узле) ворот легкого и/или на стороне поражения либо на противоположной стороне надключичных лимфатических узлов (узле) или лимфатических узлах (узле) лестничной мышцы

Отдаленные метастазы (M) M0 - нет отдаленных метастазов M1 - есть отдаленные метастазы

Отдаленные метастазы Категории M1 и pM1 могут быть далее определены согласно следующим обозначениям

Легкие	PUL	Костный мозг	MAR
Кости	OSS	Плевра	PLE
Печень	HEP	Брюшина	PER
Головной мозг	BRA	Надпочечники	ADR
Лимфоузлы	LYM	Кожа	SKI
Другие	OTH		

Классификация стадий мезотелиомы плевры:

Стадия IA - T^hN⁰M⁰ Стадия IB - T1bN⁰M⁰ Стадия II - T2N⁰M⁰

205

Стадия III - T1-2N1M⁰, T1-2N2M⁰, T3N⁰-2M⁰, T4N⁰-3M⁰ Стадия IV - T4N⁰-3M⁰, T1-4N3M⁰, T1-4N⁰-3M¹

11. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации***

Плановая. Наличие опухолевого процесса, верифицированного гистологически или/и цитологически. Мезотелиома плевры (I-III стадии). Плановое.

12. Диагностические критерии***

Клинические проявления в зависимости от стадии и локализации: кашель с мокротой или без, наличие или отсутствие прожилок крови в мокроте (кровохарканье), одышка при физической нагрузке, слабость, потливость по ночам, субфебрильная температура, похудание, экссудативный выпот в плевральную полость. Лабораторные анализы: норма или незначительные не патогманичные изменения (такие, как повышение СОЭ, анемия, лейкоцитоз, гипопропротеинемия, гипергликоземия, склонность к гиперкоагуляции и др). Дифференциальная диагностика: пневмония, туберкулез легких, метастатические поражения легких и плевры, плеврит туберкулезной этиологии, реактивный плеврит.

13. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий Основные:

1. Стандартное рентгенологическое исследование (рентгенография в прямой и боковой проекции, срединная томография)

2. Компьютерная томография органов грудной клетки

3. Фибробронхоскопия с биопсией

4. УЗИ надключичных лимфатических узлов

5. Спирография (определение функции внешнего дыхания)

6. Электрокардиография

7. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства

Дополнительные:

1. Фиброгастродуоденоскопия

2. Ангиографическое исследование

3. Сцинтиграфия легких, печени

4. Компьютерная томография головного мозга, органов брюшной полости

5. Магнитно-резонансная томография

6. Полипозиционная электронная томография

Необходимый объем исследований перед плановой госпитализацией

Цитологическая и гистологическая верификация опухоли Микроскопическое исследование мазков из экссудата плевральной полости, взятых при плевральной пункции,

мазков из плевры, взятых при эндовидеоторакоскопии. Интраоперационно для морфологического подтверждения выполняется пункционная биопсия опухоли плевры, при ее неэффективности - биопсия опухоли, при подтверждении диагноза мезотелиомы плевры выполняется полихимиотерапия.

Отдаленные метастазы - пункционная биопсия тонкой иглой под контролем УЗИ или эксцизионная биопсия метастазов в периферических лимфоузлах и мягких тканях.

Лабораторные исследования Общий анализ крови, биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочевины, билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза крови), при мелкоклеточном раке - щелочная фосфатаза), коагулограмма (протромбиновый индекс, фибриноген, фибринолитическая активность, тромботест), общий анализ мочи, определение группы крови и Rh-фактора, реакция Вассермана, кровь на ВИЧ-инфекцию, HbsAg, вирусный гепатит В и С.

Определение степени распространенности опухоли и функционального статуса больного

Стандартное рентгенологическое исследование (рентгенография в прямой и боковой проекции, срединная томография), фибробронхоскопия, спирография (определение функции внешнего дыхания), электрокардиография, УЗИ органов брюшной полости. Для определения степени распространенности процесса и/или при подозрении на инвазию опухоли в структуры средостения (сосуды) или поражение медиастинальных лимфоузлов выполняется компьютерная томография.

Эндовидеоторакоскопия выполняется при отсутствии верификации диагноза или диссеминации по плевре - для подтверждения диагноза опухоли плевры.

В трудных для диагностики случаях возможно выполнение диагностической эндовидеоторакоскопии или торакотомии.

206

14. Цели лечения

Ликвидация опухолевого процесса

15. Тактика лечения***:

ЛЕЧЕНИЕ МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ

Стадия заболевания	Методы лечения
Стадия IA (T1aN0M0)	Хирургическое лечение. Полихимиотерапия.
Стадия IB (T1bN0M0)	Хирургическое лечение. Полихимиотерапия.
Стадия II (T2N0M0)	Хирургическое лечение. Полихимиотерапия.
Стадия III (T1-2N1M0, T1-2N2M0, T3N0-2M0, T4N0-3M0)	Полихимиотерапия
Стадия IV (T4N0-3M0, T1-4N3M0, T1-4N0-3M1)	Химиолучевая терапия с паллиативной целью + симптоматическое лечение

ХИМИОТЕРАПИЯ МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ

Может применяться у больных с I-IV стадией как самостоятельно, так и в комбинации с лучевой терапией при хорошем функциональном статусе.

МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ - опухоль слабочувствительная к химиотерапии, однако с появлением новых цитостатиков и новых схем комбинированной ХТ объективный эффект удается получить у 20 - 40% пациентов.

НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЕ СХЕМЫ

ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ:

Пеметрексед (Алимта) 500 мг/м² в/в в 1-й день Цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день Повторение цикла каждые 3 нед.

Гемцитабин 1200 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни. Цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день Повторение цикла через 3-4 нед.

Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни. Карбоплатин AUC5 в/в 1-й день. Повторение цикла через 4 нед.

Ралтитрексед (томудекс) 3 мг/м² в/в в 1-й день. Цисплатин 80 мг/м² в/в в 1-й день Повторение цикла каждые 3 нед.

Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни. Оксалиплатин 80 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни. Повторение цикла каждые 3 нед.

Иринотекан 100 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни. Цисплатин 40 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни Митомицин 6 мг/м² в/в в 1-й день. Повторение цикла через 4 нед.

Циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день. Доксорубицин 50 мг/м² в/в в 1-й день. Дакарбазин 400 мг/м² в/в в 1-й и 2-й дни. Повторение цикла через 3-4 нед.

Доксорубицин 90 мг/м² в/в в 1-й день.

Цисплатин 100-120 мг/м² в/в 2-3-часовая инфузия в 1-й день. Повторение цикла через 3-4 нед.

Митомицин 8 мг/м² в/в в 1-й день. Винбластин 6 мг/м² в/в в 1-й день. Цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день Повторение цикла через 3 нед.

16. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе

По критериям ВОЗ (всемирной организации здравоохранения)

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

17. Критерии оценки для проведения мониторинга и аудита эффективности внедрения протокола:

- Процент вновь выявленных пациентов со злокачественным новообразованием лёгких, получающих начальное лечение в течение двух месяцев после начала заболевания = (Количество пациентов, с установленным диагнозом рака лёгких, получающих начальное лечение в течение двух месяцев после начала заболевания/Все пациенты с впервые установленным диагнозом рака лёгких) x 100%;

- Процент онкологических больных, получающих химиотерапию в течение двух месяцев после проведения оперативного лечения = (Количество онкологических больных, получающих химиотерапию в течение двух месяцев после проведения оперативного лечения/Количество всех больных раком лёгких после проведения оперативного лечения, которым требуется проведение химиотерапии) x 100%;

- Процент рецидивов рака лёгких у пациентов в течение двух лет = (Все пациенты с рецидивами рака лёгких в течение двух лет/Все прооперированные пациенты с диагнозом рака лёгких) x 100%.

18. Рецензенты:

- Кожаметов Б.Ш. - д.м.н., проф.

- Абисатов Г.Х. - д.м.н., проф.

Список литературы

1. Нургалиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год (статистические материалы). - Алматы, 2012.
2. Стандарты лечения злокачественных опухолей (Россия) г. Челябинск, 2003.

3. Трахтенберг А. Х. Клиническая онкопульмонология. –М.:Геомретар, 2000.

4. Петерсон Б. Е. Онкология.- М.: Медицина, 1980.

- д.м.н. Ким В. Б.

- к.м.н. Мусаханова Ж. С.

20. Список разработчиков протокола:

- к.м.н. Карасаев М. И.

- к.м.н. Баймухметов Э. Т.

21. Указание условий пересмотра протокола:
Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

Для заметок