

Онкология и радиология Казахстана

№3 (29) 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. (каз. яз.), Садық М.С. (англ. яз.)

Адрес редакции

г. Алматы, 050022, пр. Абая, 91

Казахский НИИ онкологии и радиологии МЗ РК

Тел. (327) 292 10 63

«Онкология и радиология Казахстана», ISSN -1684-93X

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

Скрининг

Нужен ли нам скрининг по раку предстательной железы? *К.Ш. Нургазиев, М.К. Алчинбаев, Н.С. Нургалиев, А.Ж. Жылкайдарова* (3)

Диагностика

Клиническая цитология - базовая дисциплина морфологической диагностики в онкологии. *А.И. Шибанова* (5)

Лечение

Эффективность режима R-СНОЕР при лечении рецидивов неходжкинских лимфом. *Р.К. Каракулов, С.Т. Габбасова, Р.М. Рамазанова, А.С. Джазылтаева, Г.А. Сагиндыков, Б.А. Насипов, Г.А. Смагулова*. (7)

Қазақстандағы балалар онкологиясының 1997-2011жж аралығындығы жағдайы. *У.Қ. Жұмашев, С.И. Игісінов, С.С. Садықов, А.Н. Быковская, К.А. Тохмолдаева* (10)

Эффективность режима Бортезомиб + СНОР и цитогенетические параметры у пациентов с рецидивами индолентных лимфом. *Р.К. Каракулов, С.Т. Габбасова, Р.М. Рамазанова, Г.А. Сагиндыков, Б.А. Насипов, А.С. Джазылтаева, Г.К. Смагулова* (14)

В помощь практическому врачу

Особенности морфоцитохимической классификации

острых лейкозов. *О.В. Ниемпаева* (16)

Проблема периперационного дрожания при спинальной анестезии. *Ю.В. Войновский, Р.Р. Зайнидинов, К.Б. Улыбаев, Т.Б. Улыбаев* (18)

Хроника. Мастер-классы

Компьютерная томография в диагностике злокачественных новообразований. *Ж.Ж. Жолдыбай* (21)

A Multi-disciplinary Approach in Gynecological Oncology: Opinion and Workshop Report. *М. Kairbayev, С. Kohler, *S. Marnitz-Schulze* (22)

Периодические протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований

Рак предстательной железы (24)

Юбилей

Шибановой Азат Ильясовне - 80 (37)

Разное

Условия оформления статей для публикации в журнале «Онкология и радиология Казахстана» (38)

УДК:616.65-006.6-07

К.Ш. Нургазиев, М.К. Алчинбаев, Н.С. Нурғалиев, А.Ж. Жылқайдарова
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Нужен ли нам скрининг по раку предстательной железы?

Аннотация. В статье проанализирована встречаемость среди мужчин рак простаты за 2001, 2011 и 2012 годы в РК. Выявлено повышение частоты заболеваемости и смертности от этого заболевания. У больных РПЖ - одно из самых низких показателей 5-летней выживаемости среди всех онкологических нозологий. Всего 32,5% больных переживают 5-ти летний рубеж, так как на протяжении последних 10 лет отмечается высокая запущенность - около 60-70% больных выявляются в III-IV стадии (в 2010г - 63,3% больных). Надежды сократить число смертей от рака простаты основаны на двух тактиках: ранней диагностике и эффективном лечении болезни в ее начальной стадии. Скрининг РПЖ и выявление заболевания на ранних стадиях экономически эффективнее лечения РПЖ на поздних стадиях.

Ключевые слова: рак предстательной железы, скрининг.

Рак простаты – злокачественная опухоль, развивающаяся в клетках предстательной железы. Начальные стадии этого онкологического заболевания протекают незаметно для самого человека, а запущенные случаи приводят к смерти. Считается, что от момента начала заболевания до появления первых клинических признаков проходит в среднем около 10 лет. В некоторых ситуациях первыми клиническими признаками уже являются метастазы.

Рак предстательной железы (РПЖ) - одна из ведущих причин смерти мужчин пожилого возраста от злокачественных опухолей в мире. По данным различных источников, среди представителей сильного пола всех возрастов от этой болезни умирает каждый десятый, а по некоторым данным - каждый седьмой мужчина. В структуре заболеваемости среди всех ЗН в мире, РПЖ занимает 2-ое ранговое место, в структуре смертности - 6-ое ранговое место. Ежегодно выявляется более 900.000 (903.452 - по данным Globocan, 2008), умирает около 260.000 (258.381 - по данным Globocan, 2008) больных РПЖ.

В Республике Казахстан в 2001 году с впервые в жизни установленным диагнозом РПЖ взято на учет 534 мужчин (3,6 на 100.000 населения), в 2011 г – 835 (4,8 на 100000 населения), а уже в 2012 г - 897 (5,3 на 100000 населения). По частоте встречаемости среди мужчин рак простаты в 2012 году вышел на 4 место среди всех онкозаболеваний. Сохраняется высокая смертность (относительно количеству выявленных больных) среди больных раком простаты, которая в динамике нарастает: в 2001г – 296 человек (2,0 на 100000 населения), а в 2011 г - 407 (2,4 на 100000 населения). Показатель однодневной летальности у больных РПЖ на сегодняшний день в РК равен 19,5% (т.е. каждый 5-й пациент, с впервые выявленным диагнозом РПЖ, умирает в течении 1-го года). Отношение заболеваемости к смертности у больных РПЖ в РК - 2,05.

Для примера в Европе данный показатель равняется 7,1. Всего на учет состоит 2852 больных РПЖ (на начало 2012 года). Несмотря на то, что это сравнительно не частая онкопатология (в структуре заболеваемости ЗН занимает 14 ранговое место у мужчин), у больных РПЖ – одно из самых низких показателей 5-летней выживаемости среди всех онкологических нозологий. Всего 32,5% больных переживают 5-ти летний рубеж, так как на протяжении последних 10 лет отмечается высокая запущенность - около 60-70% больных выявляются в III-IV стадии (в 2010г - 63,3% больных) [1]. Из этого становится совершенно очевидным факт, что заболеваемость РПЖ в нашей стране намного выше за счет не выявленного локализованного рака. Надежды сократить число смертей от рака простаты основаны на двух тактиках: ранней диагностике и эффективном лечении болезни в ее начальной стадии. Скрининг РПЖ и выявление заболевания на ранних стадиях экономически эффективнее лечения РПЖ на поздних стадиях. Если опухоль обнаружена на ранней стадии и лечение будет успешным, есть вероятность того, что удастся избежать развития метастазов опухоли.

В мире было произведено 2 крупных мультицентровых рандомизированных исследований скрининга рака простаты: Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, было проведено в США и European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) в Европе. Необходимо учитывать тот факт, что все исследования проводились на фоне высоких уровней ранней диагностики.

Первые годы активного скрининга РПЖ в США («эра внедрения ПСА») продемонстрировали выраженный рост заболеваемости, что стало отражением выявления большого числа доклинических форм. При сравнении до-скринингового (1987–1992) и скринингового (1993–1997) периода видно, что общая смертность от РПЖ снизилась с 34.000 человек до 19.000. Снижение началось с 1991 года и составило около 0,4% ежегодно, а с 1994 года темп снижения увеличился до 4,1% ежегодно [3]. Достоверно доказан факт снижения выявляемости запущенных форм РПЖ в скрининге, отношение локализованных форм РПЖ к распространенным растет. В США за период с 1991 по 2006 год обнаружение метастатического рака предстательной железы снизилось с 21,6 до 7,0 заболевших на 100.000 мужчин и составляет 12% от всех впервые выявленных случаев [4].

В исследовании European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) отмечено, что после 10 лет наблюдения уровень смертности от РПЖ в группе скрининга был ниже на 30% чем в контрольной группе. Отдел ERSPC в Швеции добился снижения смертности от рака простаты в скрининговой группе за 14 лет наблюдения до 44% среди всех мужчин, и на 77% у мужчин моложе 60 лет [6].

Оба рандомизированных исследования привлекли

большое внимание и вызвали дискуссии. В исследовании PLCO уровень доказательности в экспериментальной группе составил 85% для ПСА, однако заболеваемость РПЖ в экспериментальной группе в первый год достиг 40% и на 6-ой год вырос до 52%, более того, достоверность результатов при биопсии была лишь 40-52%, тогда как в исследовании ERSPC – 86%. Таким образом, исследование PLCO, вероятно так и не сможет ответить на вопрос о том влияет ли ПСА- скрининг на смертность от РПЖ. Как мы видим, в исследовании ERSPC эффективность применения скрининга можно будет по-настоящему осуществить через 10-15 лет последующего наблюдения.

Да, на сегодняшний день развитые страны мира не проводят популяционные скрининговые исследования по раку предстательной железы, так как считается, что экономически это не оправдано. Но, во-первых, нельзя не учесть, что эти страны уже прошли через данный скрининг, что позволило обществу - управленцам-чиновникам, медработникам, и самое главное населению поменять отношение к данной проблеме. Сейчас там развита страховая медицина, которая обязует регулярным медосмотрам населения, включаящим раннюю диагностику по онкопатологиям, в том числе и по раку предстательной железы. Поменялось отношение населения к повышению ответственности за свое здоровье, стало понятно, что болезнь легче предупредить или вылечить на ранней стадии, что это экономически более оправдано. Можно ли сравнивать наши страны с этих позиций. Мы думаем, что пока еще нет. Система здравоохранения у нас другая, а сознание народа по отношению к своему здоровью еще не проснулось. На сегодняшний день здравоохранение нашей республики пытается поменять ту ситуацию с запущенностью по выявлению онкопатологий – создаются программы по ранней диагностике, внедряются скрининговые исследования – т.е. государство берет на себя ответственность за здоровье граждан своей страны. Но к сожалению, во-первых нужно время, и во-вторых нужна солидарная ответственность граждан к своему здоровью.

Таким образом, мы считаем, что внедрение программы ранней диагностики/скрининга РПЖ в РК необходимо в связи с:

Высоким уровнем поздней диагностики;

Низкой 5-летней выживаемостью и высокой смертностью;

Доказанным снижением уровнем смертности, с имеющимся риском гипердиагностики (уровень доказательности 1B – EAU, 2010г.).

Это первый скрининг целевой группой которого являются только мужчины. Его внедрение, совместно с широкой информационной кампанией, будет способствовать повышению ответственности мужчин за свое здоровье, онконастороженности и консолидации усилий, направленных на охрану мужского здоровья.

Ожидаемые результаты скрининга РПЖ в РК

- Повышение уровня ранней диагностики. Достоверного изменения структуры заболеваемости следует ожидать не ранее, чем через 5 лет планомерного осуществления программы.

- Рост уровня пятилетней выживаемости. Реального уменьшения смертности от РПЖ можно добиться не менее чем через 10 лет планомерного скрининга.

- В первые годы скрининга увеличение числа пациентов с местнораспространенным и диссеминированным РПЖ и, соответственно, возрастают затраты на их лечение. В

последующем в основном выявляются локализованные формы. Доля локализованных форм РПЖ увеличится с сегодняшних 30-40% до 50-60% и выше, а суммарные затраты на лечение последовательно снизятся.

- При повторных скринингах – тенденция к смещению более благоприятных стадий заболевания и морфологических степеней злокачественности.

- Уменьшение частоты осложнений и инвалидности от рака простаты.

- В последующих турах агрессивный РПЖ встречается реже, чем в 1ом туре .78

- Высокий риск гипердиагностики.

Мы будем продолжать в следующих номерах журнала освещать проблему по раку простаты, связанных как с диагностикой, так и с лечением. Приглашаем читателей к участию в дискуссиях, обмену информацией. Мы рады будем ответить на Ваши вопросы.

Тұжырым

Қ.Ш. Нурғазиев, М.К.Алиынбаев, Н.С.Нурғалиев, А.Ж. Жылқайдарова

Қазақтың онкология және радиология ғылыми- зерттеу институты

Бізге қуық асты безі қатерлі ісігінің скринингі қажет пе?

Мақалада ҚР 2001-2011 және 2012 жылдар аралығындағы ер адамдар арасындағы қуық асты безінің қатерлі ісігі. Ауру-сырқаудың жоғары жиілігі және осы аурудан болған өлімдер. Қуық асты безінде қатерлі ісігі бар науқастар- онкологиялық нозология лар арасында 5 жылдың көрсеткіштер бойынша тірі қалу деңгейі төмен болды. 5 жылдың кезеңде барлығы 32,5% науқастар өмір сүрді, сондай-ақ соңғы 10 жыл аралығында жоғары асқынулар саны - 60-70% құрады, анықталған III-IV сатыдағы науқастар (2010 жылы 63,3%). Қуық асты безінің қатерлі ісігінен өлгендердің санын азайту мақсатында екі тәсіл қурылды: Алдын- ала диагностика-лау және аурудың алғашқы сатысында тиімді ем жүргізу. Қуық асты безінің қатерлі ісігіне скрининг және ауруды алғашқы сатысында анықтау, аурудың соңғы сатысында үнемді әсерлі ем жүргізу

Түйінді сөздер: қуық асты безі қатерлі ісігі, скрининг.

Summary

K.Sh. Nurgaziev, M.K.Alchinbaev, N.S.Nurgaliyev, A.Zh. Zhylkaydarova

Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology
Do we need screening for prostate cancer?

The article analyzes the incidence of prostate cancer among men in 2001, 2011 and 2012 in the Republic of Kazakhstan. The increase of the incidence and mortality from this disease. In patients with prostate cancer - one of the lowest 5 -year survival rate of all cancer diseases. Total 32.5 % of patients experienced a 5- year mark since the past 10 years there has been neglect high - about 60-70 % of patients detected in stage III-IV (in 2010 - 63.3 % of patients). Hopes to reduce the number of deaths from prostate cancer based on two tactics: early diagnosis and effective treatment of the disease in its initial stages. Prostate cancer screening and detection of the disease in the early stages of cost-effective treatment for prostate cancer in the later stages.

Keywords: prostatecancer, screening.

УДК 616-006.6:611-018.1

А.И.Шибанова

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Клиническая цитология - базовая дисциплина морфологической диагностики в онкологии

Аннотация. Даны краткие обобщения о месте и роли предмета «Клиническая Цитология» в морфодиагностике патологии всех систем, отмечено возрастающее значение данного предмета в связи с развитием современной лабораторной технологии.

Ключевые слова: клиническая цитология, морфологическая диагностика

Клиническая цитология сравнительно молодая дисциплина в лабораторной диагностике. Начало развития данной дисциплины связано с общеклиническими исследованиями [1, 2]. Клиническая цитология в настоящее время утвердилась как самостоятельная специальность по морфологической диагностике патологических процессов и заболеваний человека опухолевой природы. Благодаря гистологическому и цитологическому изучению препаратов и клеточной оценки патологических процессов расширилась возможность правильной морфологической верификации опухолевых заболеваний.

По мере развития новых технологий в биологической науке (иммуногистохимических, цитофлюориметрических, FISH и морфометрических исследований) метод цитологии постепенно превратился в самостоятельную отрасль с научным и практическим уклоном [3].

Дальнейшее развитие клиническая цитология получила в онкологической практике, благодаря раннему распознаванию злокачественной трансформации, что явилось основанием для широкого использования ее в скрининге населения на выявление онкопатологии (жидкостная цитология по методу Пап-теста с выявлением вируса папилломы человека -ВПЧ) [4, 5].

В основе Международных Гистологических Классификаций ВОЗ (2000-2008 гг., г.Лион) по патологии и генетике опухолей различных локализаций лежат патоморфологические характеристики, базирующиеся на цитологических критериях [6].

Клиническая цитология, как самостоятельная морфологическая дисциплина, определилась благодаря школе выдающихся ученых академика Н.Н.Краевского и профессора А.С.Петровой и их последователей [7, 8]. Созданные ими Международные Классификации ВОЗ, СЭВ (1970-1983 гг.) нашли практическое применение в онкологической практике [9].

Впервые в Казахстане развитие клинической цитологии началось с создания лаборатории цитологии в КазНИИОиР в 1960 г., которая превратилась в Республиканский научно-методический центр по подготовке клинических цитологов. В настоящее время имеется целая служба по клинической цитологии, функционирующая во всех регионах РК. Область применения предмета клинической цитологии довольно обширная: от практического здравоохранения, начиная с первичных звеньев до крупных стационаров,

медицинских учреждений и научно-исследовательских институтов всех отраслей медицины. Наряду с практической значимостью методика является базовым предметом в научных исследованиях, которые посвящены проблемам цитоморфологической диагностики и ее совершенствованию [10, 11, 12].

Возможность распознавания опухолевых процессов на ранних стадиях, позволила использовать метод цитологии для скрининга женского населения РК. В рамках Государственной программы реформирования и развития здравоохранения в Республике Казахстан с 2005 г. проводятся профилактические осмотры женщин репродуктивного возраста. В 2007 г. МЗ РК издан Приказ «О совершенствовании профилактических медицинских осмотров отдельных категорий взрослого населения», а с 2008 г. внедрена программа по поэтапному проведению цитологического скрининга рака шейки матки по тесту Папаниколау с интерпретацией результатов по новой классификации Бетезда (TBS). Данная классификация системной оценки цитологических критериев считается наиболее адаптированной для клиницистов, она позволяет стандартизировать постановку диагноза, тактику лечения и наблюдения за пациентами, включает в себя адекватность и объективность образца, позволяя выявлять ранние формы рака [5].

Внедрение новых технологий в повседневную практику требует подготовки высококвалифицированных кадров для развития Лабораторной Морфоцитологической Диагностики. В мировой практике подготовка специалистов осуществляется через Международные Ассоциации Клинических Цитологов. В 1993 г. создана Ассоциация Клинических Цитологов РК (АКЦ РК), которая объединяет специалистов по клинической цитологии, работающих в различных лечебно-профилактических учреждениях. Основной задачей АКЦ РК является деятельность, направленная на улучшение обследования населения, повышения престижа специальности, подготовка и обучение цитоморфологов. За время существования Ассоциации подготовлены 15 кандидатов медицинских наук, прошли специализацию по клинической цитологии свыше 200 специалистов, опубликовано более 20 методических рекомендаций, 420 научных статей, в 2011 г. в г. Москва, издательством «Репроцентр М» выпущено руководство (атлас) «Цитологическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и кишки» [11].

В настоящее время, благодаря уникальным технологиям и оборудованию, появилась возможность дистанционных консультаций и обучения предмету «Клиническая цитология» непосредственно в процессе анализа препаратов. На сегодня в арсенале предмета «Клиническая цитология» имеется армия квалифицированных специалистов, современное оборудование, учебные пособия - руководства, монографии, специальные периодические

издания и др. Все это позволяет считать, что клиническая цитология наряду с другими методами лабораторной диагностики, и в дальнейшем, будет соответствовать международным стандартам - как высокоэффективный метод.

Список литературы

- 1.Абрамов М.Г. - Клиническая цитология. - М.: Медицина, 1974. - 335 с.
2. Шиллер-Волкова Н.Н., Никитина Н.И., Агамова К.А., Брин М.Л. Цитологическая диагностика злокачественных новообразований / Атлас. - М.: Медицина, 1964. - 263 с.
3. Marjuse Bibbo M.D., F.I.A.C. Новые тенденции в клинической цитологии // Acta Cytologica. - 2011. - Vol. 55, N5-6 (The Journal of Clinical Cytology and Cytopathology, USA).
4. Y.Z. Wied. Compendium on Diagnostic cytology. - Chicago. Illinois, USA, 1992.
5. Шабалова И.П., Касоян К.Т. Цитологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / Атлас. - М., 2010.
6. Шапиро Н.А. Принципы цитологической диагностики злокачественных опухолей / Атлас. - М.: Репроцентр, 2008. - 343 с.
7. Краевский Н.А. К учению о предопухоловом (предраковом) периоде // Архив патологии. - 1974. - № 3. - С. 3-10.
8. Цитологическая диагностика опухолей и предопухоловых процессов / под редакцией А.С. Петровой. - М.: Медицина, 1985. - 302 с.
9. Международная цитологическая классификация опухолей (№17 ВОЗ). Цитологическая классификация опухолей - М.: Медицина, 1982. - 23 с.
10. Melamed M.R. Diagnostic cytology and its Histopathologic bases - Philadelphia - New York - London - Tokyo // J. Zippincott Williams & Wilkins - 2006. - Vol. I-II.
11. Шапиро Н.А., Шибанова А.И., Елеубаева Ж.Б. Цитологическая

диагностика заболеваний пищевода, желудка и кишки. - М.: Репроцентр, 2011. - 240 с.

12 Шапиро Н.А., Батороев Ю.К. Цитологическая диагностика заболеваний слюнных желез. - Москва - Иркутск. М.: Репроцентр, 2011. - 216 с.

Тұжырым

А.И.Шибанова

Қазақтың онкология және радиология ҒЗИ

Клиникалық цитология - онкологиядағы морфологиялық диагностикасының негізгі саласы

Бұл жұмыста «Клиникалық Цитология» тәсілінің «Зертханалық Медицинадағы» аруларды анықтаудағы мағынасы зор екені көрсетілген. Әсіресе қазіргі таңда технология дамуымен.

Түйінді сөздер: Клиникалық цитология, морфологиялық диагностикасы.

Summary

A.I.Shibanova

Kazakh research Institute of oncology and radiology

Clinical Cytology - Basic Discipline Morphological Diagnosis In Oncology

A brief generalization about the place and role of the "Clinical Cytology" subject in pathology's morpho-diagnostics of all systems and the growing importance of this subject in connection with the development of modern laboratory technology are given in this article.

Keywords: clinical cytology, morphological diagnosis.

УДК: 616.44-006.6:615.277

Р.К.Каракулов, С.Т.Габбасова, Р.М.Рамазанова, А.С.Джазылтаева,
Г.А.Сагиндыков, Б.А.Насипов, Г.А.Смагулова

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Эффективность режима R-СНОЕР при лечении рецидивов неходжкинских лимфом

Аннотация. У 6 пациентов с рецидивами НХЛ II-IV стадий лечение проведено с применением режима Бортезомиб+СНОР 21. Всего проведено 4-6 курсов ПХТ.

Предварительные результаты исследования показывают, где пациенты получали ПХТ по схеме Бортезомиб+СНОР 21 полная ремиссия процесса достигнута у 3-х больных, частичная – у 2-х пациентов, прогрессирование процесса – у 1 больного.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, рецидивы, бортезомиб+СНОР, ремиссия.

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 [12].

Целью

нашего исследования явилось улучшение результатов лечения с применением режима R-СНОЕР 21 и изучение теломеразной активности (ТА) у больных с рецидивной формой неходжкинских лимфом.

Введение

Установлено, что высокая заболеваемость неходжкинскими лимфомами (НХЛ) отмечается в США Канаде, Великобритании и Европе (6,8-16,6‰), а низкая (2,9-4,1‰) – в Ю.Америке, Китае, Индии, России и Казахстане [3, 10, 7]. В РК заболеваемость гемобластозами составляет 8,0 на 100 тыс., а смертность 4,4‰ [5]. 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. Диффузно-крупноклеточная В-клеточная лимфома, 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 химиолучевой терапии значительно ниже. Разработанные для лечения этих больных многочисленные 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 у 25-35% пациентов с НХЛ отмечаются рецидивы после начала лечения. Пятилетняя общая выживаемость у больных с диффузной крупноклеточной (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 злокачественностью 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.

Дизайн исследования

Методом информированного согласия пациентов и рандомизации проводилось исследование (n=15) с рецидивами 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.

Объектом исследования служили 15 пациентов предлеченные с неходжкинской лимфомой II-IV А и Б стадиями заболевания, получившие лечение по схеме R-СНОЕР 21. В контрольной группе наблюдались 20 пациентов НХЛ, получившие лечение по поводу рецидив по схеме СНОЕР 21.

Распределение больных с НХЛ по гистологическому типу: диффузно В-клеточная крупноклеточная лимфома – 5 больных, фолликулярная III тип – 4 больных, мантийной зоны – 3 больных и периферическая Т-клеточная форма – 3 больных. У 8 больных из 15 зарегистрировано поражение периферических лимфоузлов выше и ниже диафрагмы, у 4-х – медиастинальных лимфоузлов с распространением в легкие и у 3-х – поражение орбиты глаз.

Во всех случаях диагноз был верифицирован на основании гистологического и ИГХ исследований, согласно классификации ВОЗ. Согласно Международному прогностическому индексу (IPI) 56,0% больных были отнесены к неблагоприятной прогностической группе. У всех больных в опухоли была установлена высокая экспрессия антигена CD 20.

Методика лечения

Лечение проводилось с применением режима R-СНОЕР 21 (ритуксимаб по 350 мг/м² в 0 день, циклофосфамид 750

мг/м², доксорубин 50 мг/м², винкристин 1,4 мг/м², все 1 день, этопозид 100 мг/м², 1 день, преднизалон 40 мг/м² с 1-5 дни), цикл повторяли через каждые 21 дней. Всего проведено 6-8 курсов ПХТ. Контрольную группу эквивалентную основной составила (n=20) пациентов с НХЛ II-IV А и В 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

Проводилось лечение 15 больных с рецидивами НХЛ II-IV стадий. II А и В стадия заболевания была зарегистрирована у 6 пациентов, III-IVA и В – у 9 больных.

В группе наблюдения, предлеченным пациентам со рецидивами НХЛ лечение продолжалось с применением режима R-СНОЕР 21 (ритуксимаб по 375 мг/м², циклофосфамид 750 мг/м², доксорубин 50 мг/м², винкристин 1,4 мг/м², этопозид 100 мг/м², все 1 день, преднизалон 40 мг/м² 1-5 дни), цикл повторяли через каждые 21 дней. Всего проведено 6-8 курсов ПХТ. У всех пациентов после проведения 6-8 курсов по схеме R-СНОР 21 зарегистрирован рецидив заболевания, из них у трех больных после 4 курса установлено прогрессирование процесса в легкие. В связи с чем пациенты были переведены на режим R-СНОЕР.

Установлено, что при применении режима R-СНОЕР 21 у 12 пациентов (80,0%) с рецидивами заболевания после 6 курсов ПХТ установлена полная ремиссия процесса, причем у 3-х пациентов с метастазами в легких после 6 курсов ПХТ, а у 3-х больных (20,0%) частичная ремиссия заболевания. Прогрессирование процесса на фоне лечения не зарегистрировано.

Таблица 1 – Результаты лечения при применении схемы R-СНОЕР21

Группа больных	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Прогрессирование
R-СНОЕР 21 n=15	12 больных 80%	3 больных 20%	0
СНОЕР 21 n=20	10 больных 50%	8 больных 40%	2 больных 10%

Кроме того, установлено улучшение показателей общего анализа крови и биохимических анализов крови до нормальных значений. Как видно из таблицы 2 показатели красной крови у пациентов основной группы после лечения значительно возрастают за счет регрессии опухолей и купирования симптомов интоксикации, в то же время в контрольной группе такое было выражено меньшей степени, хотя различия между сравниваемыми группами мало достоверны. Лейкоцитоз отмечался до лечения в основной и контрольных группах, но снижение такового было существенным в основной группе. В обеих группах после лечения отмечается незначительное снижение общего количества тромбоцитов, но различия незначительные. В основной группе после ПХТ СОЭ снизилась вдвое по сравнению с контрольной группой (1,7 раза).

Кроме того, установлено улучшение показателей биохимических анализов крови и снижение уровня ЛДГ и ЩФ до нормальных значений (Таблица 3).

Как видно из таблицы 3 до лечения у всех пациентов

Таблица 2- Гематологическая токсичность ПХТ в основной и контрольной группах у больных с НХЛ II-IV А и ВА стадий

Показатели	Основная группа (R-СНОЕР 21)		Контрольная группа (R-СНОР 21)	
	До лечения	После 6-8 курсов	До лечения	После 6-8 курсов
Эритроциты, млн	3,3±0,04	5,0±0,06	3,5±0,05	4,8±0,05
Лейкоциты, тыс.	8,9±0,07	3,0±0,06	10,6±0,2	2,9±0,03
Тромбоциты, тыс.	338±4,2	180±3,2	214±3,4	110,8±2,0
СОЭ, мм/час	45±4,7	15,7±2,3	36,3±4,9	22,6±3,0
Лимфоциты, %	51±4,0	15,0±2,7	26,9±3,0	12,7±2,2
Сегментно-ядерные	85±7,5	45±4,0	88±7,8	67,9±6,4

Таблица 3- Показатели биохимического анализа крови больных с Н до и после лечения

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После 6-8 курсов	До лечения	После 6-8 курсов
О.белок, г/л	59,5±3,4	69,8±4,6	62±3,2	66,3±4,0
О.билирубин, мкмоль/л	64,8±1,5	7,8±0,77	18,4±2,3	11,5±2,0
АлТ, U/L	7,8±0,8	1,76±0,08	8,1±0,09	2,5±0,03
АсТ, U/L	6,6±0,05	1,9±0,03	7,0±0,08	2,5±0,03
ЛДГ, U/L	392±4,3	131±12,9	326±3,5	171±2,8
Щелочная фосфатаза, U/L	200±2,0	87±4,8	188±2,1	98±1,9
Креатинин, мкмоль/л	129±2,6	87±0,9	135±1,8	99±1,0

с НХЛ в основной и контрольной группах существенно страдают белковообразовательная и детоксикационная функции печени. Оказалось, что у всех пациентов до лечения отмечается гипопропротеинемия, которая после лечения в основной и контрольной группах одинаково повышается в среднем на 10 г/л. Показатели АсТ, АлТ, общего билирубина и креатинина были достаточно высокими, после лечения таковые снижаются в среднем в 3-5 раза по сравнению с контрольной группой, а такие показатели биохимического анализа крови как ЛДГ и щелочная фосфатаза падают в пределах 2-3 раза по сравнению их с первоначальными показателями (p=0,05).

Оценка общего состояния больного (Performance status) по шкале Карновского и ECOG – ВОЗ показала в обеих основных группах до лечения таковое существенно не страдало и составило в пределах 40,0- 50,0% (2 балла), а после лечения (6-8 циклов) у всех пациентов отмечается улучшение таковых до 80,0-90,0% (1 балл).

Предварительные результаты лечения больных с рецидивами НХЛ показывает перспективность режимов R-СНОЕР 21 по сравнению со схемой СНОЕР 21. Безопасность режима была удовлетворительная.

Таким образом, можно полагать, что применение модернизированной схемы ПХТ не вызывает существенного токсического действия на организм больных.

Анализ кривой выживаемости показывает, что пятилетняя общая выживаемость в основной группе составила 90%, в контрольной группе (СНОЕР 21) – 59,0%.

Анализ бессобытийной выживаемости показал, что у пациентов, получавших ПХТ по схеме R-СНОЕР 21 таковая составила 85,0%, против 47,0% у пациентов, получавших ПХТ по схеме СНОЕР 21.

Оценка общего состояния больного (Performance status) по шкале Карновского и ECOG – ВОЗ показала в обеих основных 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-

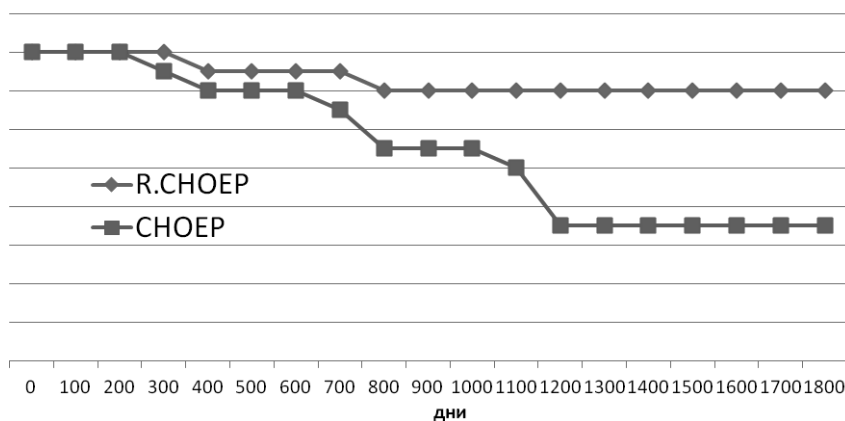


Рисунок 1 - Общая пятилетняя выживаемость больных с рецидивами НХЛ

90,0% (1 балл).

ТА исследовали набором QTD Kit методом ПЦР в режиме реального времени. Материалом исследования служил свежий биопсийный материал. ТА при прогрессирующей форме ЗЛ $9,6 \pm 1,2 \text{ amol}/\mu\text{l}$ (3). Для сравнения определяли ТА клеток костного мозга при ОЛЛ, ОМЛ ($2,2 \times 10^2 \pm 0,13 \text{ amol}/\mu\text{l}$); ТА стволовых клеток пуповинной крови $0,67 \times 10^3 \pm 0,35 \text{ amol}/\mu\text{l}$ (n=15) и фибросаркоме мягких тканей $12 \text{ amol}/\mu\text{l}$. Полученные результаты подтверждают, что наличие теломеразной активности является не только диагностическим, но прогностическим признаком злокачественных процессов.

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют, что применение модернизированной схемы R-CHOEP 21 у пациентов с агрессивной формой НХЛ существенно повышает эффективность лечения на 10% (полная и частичная ремиссия) по сравнению с контрольной, не вызывая существенного токсического действия на организм пациентов.

2. Режим R-CHOEP 21 значительно улучшает 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость пациентов.

3. Полученные результаты подтверждают, что наличие теломеразной активности является не только диагностическим, но прогностическим признаком злокачественных процессов.

Список литературы

1. Короленко В.О., Гершанович М.Л., 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 мантийной 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. - С.71-4.

4. Поддубная И.П. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах // Современная онкология. - 2002. - №4. (1). - С.3-7.

5. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпейсов Д.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. - P.110.

8. Hiyama K. et al. Telomerase activity in small- cells and non-small-cells lung cfncers // J.Natl. CancerInst. - 2004. - Vol. 87. - P.895.

9. Sommerfeld A.J. et al. Telomerase activity, a prevalent marker of malignant human pro-state tissue // Cancer Res. - 2000. - Vol.56. - P.18.

10. Stein H., Warnke R.A., Chan W. et al. Diffuse large B-cells lymphoma, not otherwise specified // WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Ed. - Lyon, 2008.

Тұжырым

Р.К. Қарақұлов, С.Т. Габбасова, Г.А. Сағындықов, Б.А. Насипов, А.С. Джазылтаева, Г.К. Смагулова
Қазақтың онкология және радиология ҒЗИ
Агрессивті Ходжкинді емес лимфома кезінде ритуксимаб плюс СНОР режимін қолдану.

Ходжкин емес лимфоманың II-IV A және B сатысындағы 15 науқас R-CHOEP кестемен ем алды. 12 науқаста толық ремиссия (80%), 3 науқаста- жартылай ремиссия тіркелді, аурудың асқынуы байқалған жоқ

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

Summary

R.K.Karakulov, S.T.Gabbasova, G.A. Sagyndikov, B.A. Nassipov, A.S. Jazyлтаeva, G.K.Smagulova

Kazakh research Institute of oncology and radiology
The efectivness of mode R-CHOEP in treatment of patients with resistant forms of NHL including citogenetic research

The regime R-CHOEP in patient with NHL-II-IV A and B showed complete remission in 12 patients, partial remission in 3 patients, progression of the process was not registered.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma, relapse, R-CHOEP mode.

УДК:616-053.2-006.6-036.22 (574)

²У.Қ.Жұмашев, ²С.И.Игісінов, ²С.С. Садықов, ¹А.Н.Быковская, ¹К.А.Тохмолдаева¹Қазақтың онкология және радиология ҒЗИ,²С.Ж.Аспандияров ат. Қазақтың ұлттық медицина университеті

Қазақстандағы балалар онкологиясының 1997-2011жж аралығындығы жағдайы

Тұжырым.

Мақалада Қазақстандағы 1997-2011жылдардағы балалардың қатерлі ісіктермен аурушылығының көрсеткіштері талданып, барлық тұрғындар арасында балалардағы қатерлі ісіктердің үлесі 1,1% екендігі анықталып ($T = 0,0011\%$), балалардың қатерлі ісіктермен сырқаттанушылық динамикасы 2001жылы 6,5%-дан 2011жылы 8,5%-ға өскет байқалды. Сарапталған мәліметтер, балалардағы қатерлі ісіктердің таралуының ерекшеліктері Қазақстан аумағында климаттың-географиялық, әлеуметтік-экономикалық жағынан күрт ерекшеленетін аймақтардың болуынан, сыртқы ортаның жағымсыз факторларымен және өндірістік қалдықтар мен зиянды түтіндердік ауру балалардың ата-анасына әсер ететін канцерогендік компоненттерімен қатар гендік факторлармен байланысты деп болжауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: қатерлі ісіктер, балалар, көрсеткіштер.

Республиканың денсаулық саласында, балалар онкологиясының жағдайына көңіл бөлу әрі оны жан-жақты талдау, балалардың жас ерекшелігіне қарай онкопедиатриялық қызметті тұрақты дамыту үшін қажет. Оның үстіне бұл мәселе қолда бар ресурстық мүмкіндіктер мен аймақтарда қалыптасқан әлеуметтік-экономикалық жағдайларды ескере отырып, медициналық көмек көрсетудің оңтайлы жергілікті нұсқасының ба-сым бағыттарын анықтап, практикалық нұсқаулар беру үшін қажет [1]. Балалардың арасында қатерлі ісіктер сирек кездесетін патология, алайда ісіктерді зерттеудің Халықаралық агенттігінің мәліметтері бойынша, балалардағы қатерлі ісіктердің жиілігі барлық онкологиялық аурулардың 2-8% құрайды [2] және соңғы уақытта қарқынды өсу үрдісі байқалуда [3,4,5,6]. Балалардағы ісіктердің пай-да болуына сыртқы ортаның жағымсыз факторларымен қатар, олардың ата-анасына әсер ететін кәсіби зияндарға да байланысты [7]. Қатерлі ісіктермен сырқаттанушылық пен соның салдарынан өлім-жітім динамикасын зерттеуде, ісікке қарсы күрес үрдісін болжауда және мақсатты жоспарлауды іске асыруда, керекті жабдықтарды және обьрға қарсы дәрі-дәрмектерді, мамандарды, материалдық және қаржылық қорларды негізді түрде бөлудің ғылыми жүйесін жасау бүгінгі таңдағы кезек күттірмейтін мәселе [8]. Онкологиялық аурудың алдын алу ұстанымы, яғни тұрғындарға мамандандырылған онкологиялық жәрдем көрсетуді ұйымдастыру медицинада негізгі бағыт болып табылады. Зерттеулер мен нұсқаулардың басым көпшілігі ересектердегі обьрдың алдын алуға, олардың өмір салтын оңтайландыруға, канцерогенді факторлардың мүмкін

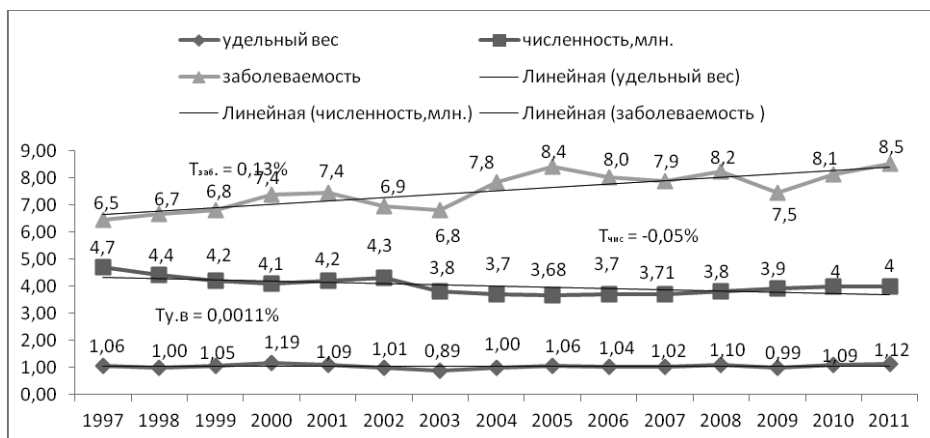
әсерлерін жоюға т.б. арналған [9]. Ал, балаларда бұл мәселе жеткіліксіз, ашылмаған және бүгінгі таңда әлі өзекті болып қалуда. Осыған байланысты, осы мақалада біз балалардағы қатерлі ісіктердің эпидемиологиялық ерекшеліктерін анықтап және Қазақстанда қатерлі ісіктері бар науқас балаларға онкопедиатриялық жәрдем көрсетуді жетілдірудің негізгі бағыттарын ғылыми түрде сараптауды мақсат еттік.

Зерттеу материалдары мен әдістері

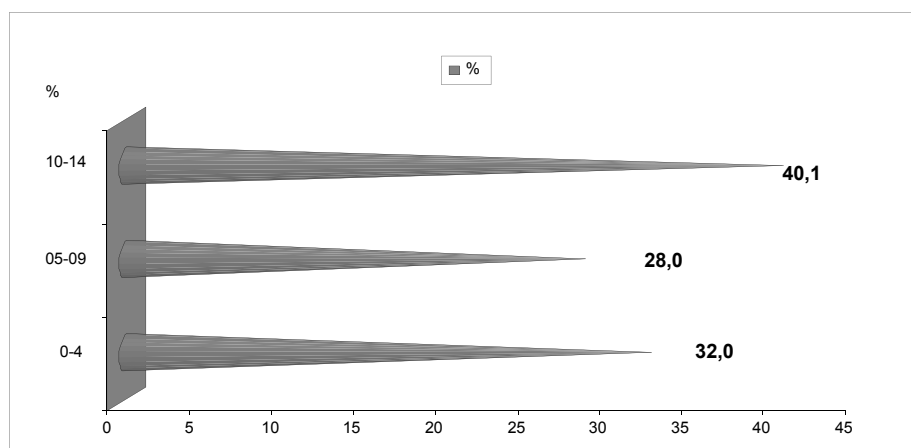
Зерттеуге Қазақстандағы 1997-2011жылдар арасындағы (15 жылдық), алғаш рет қатерлі ісік диагнозы қойылған 0-14 жас аралығындағы 4504 бала алынды. Ауру балалар жайлы мәлімет республиканың барлық онкологиялық диспансерлерінен жиналған, ҚР ДСМ мен Қазақ онкология және радиология ғылыми зерттеу институтының «Канцер-Регистрінде» тіркелген әрі сақталуда. Балалар саны жайлы мәліметтер Қазақстан мемлекеттік статистика департаментінен алынды. Мәліметтерді өңдеу санитарлық статистиканың қалыпты әдістері бойынша жүргізілді. Сырқаттанушылықтың қарқынды көрсеткіштері 100 мың балаға шағып есептелді. Сандық белгілерін сипаттау үшін қолданылған қалыпты бөлу параметрлері: орташа мәні (M), орташа квадратикалық ауытқу (σ), өсу қарқыны сырқаттанушылық бағыттары (тренді) (T).

Нәтижелері мен олардың талқылануы

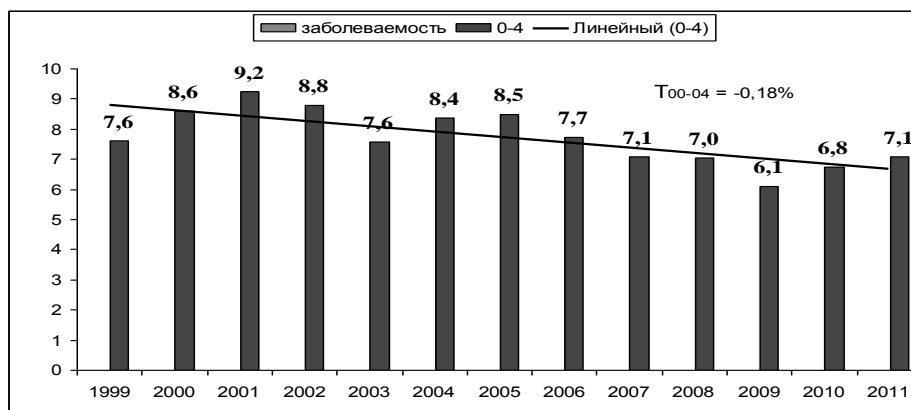
Зерттеліп отырған кезеңде республикада балалар саны 4 720 452-ден (1997) 2011жылы 3 977 878-ге азайған (742 574 балаға), бұл 15,7% құрайды. Динамикада балалар саны 2005 жылға дейін ұдайы төмендеуде болып, бұдан былай біртіндеп өсіп, 2011жылы 4,0 млн-ға жақындады, ал төмендеу қарқыны $T = -0,05\%$ құрады. Қазақстанның бүкіл тұрғындарындағы қатерлі ісік құрамындағы ауру балалардың үлес салмағы орта есеппен 1,1%, динамикасында 1997 жылғы 1,06%-дан 2011 жылы 1,12%-ға дейін және өсу қарқыны $T = 0,0011\%$ (1-сурет). Жас топтарына қарай : 00-04 жас - 32,0%; 05-09 жас -28,0% және 10-14жас - 40,1% болып, салыстыру кезінде соңғы жас тобындағы ауру балалардың үлес салмағы жоғары екені анықталды (2-сурет). 1997-2011 жыл аралығында 0-14 жастағы балалардың қатерлі ісікпен сырқаттанушылығының орташа көрсеткіші жалпы балалардың 7,5% құрады. Динамикасында балалардың қатерлі ісікпен сырқаттанушылық көрсеткіші 2001жылғы 6,5%-дан 2011жылы 8,5%-ға өскені байқалды ($T_{\text{заг}}=0,13\%$). Зерттеліп отырған кезеңде балалардың жалпы санының төмендеуіне қарамай, балалардың сырқаттанушылық көрсеткішінің жайлап ұдайы өсуде екені анықталды. Бұл



Сурет 1 - Қазақстандағы балалар санының 1997-2011жж. үлес салмағы және қатерлі ісіктермен сырқаттанушылығы көрсеткіштерінің динамикасы



Сурет 2 - Қазақстандағы қатерлі ісікпен ауырған балалардың жас аралығына байланысты 1997-2011жж. орташа жылдық үлес салмағы



Сурет 3 - 1999-2011жылдары Қазақстанның 00-04 жас аралығындағы балаларының қатерлі ісікпен сырқаттану динамикасы

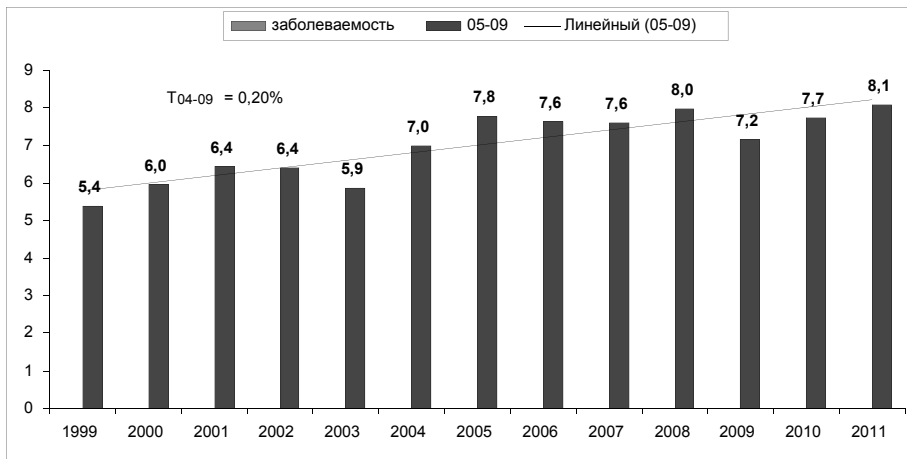
мәліметтердің негізінде, біз балалардың онкологиялық сырқаттанушылығының негізгі себебі тұрғылықты мекенінің географиялық-аймақтық ерекшелігіне байланысты жағымсыз факторлармен қатар, ауру балалардың ата-анасына әсер ететін кәсіби зияндылықтар және генетикалық факторлардан деп болжаймыз.

Еліміздегі балалардың жас аралықтары бойынша қатерлі ісікпен сырқаттану динамикасын талдағанда, 00-04 жастағы балалар арасында (3-сурет) сырқаттанушылықтың

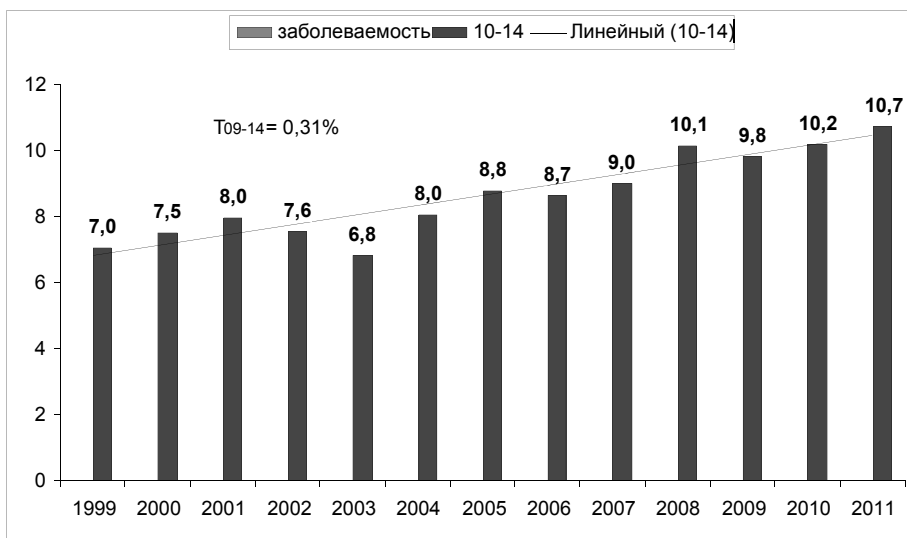
шыңы (9,2‰) 2001 жылға келетіні байқалса, кейінгі жылдары төмендей отырып 2011 жылы 7,1‰-ға түскен және сырқаттанушылық бағыты (тренді) төмендеу үрдісіне ие болған ($T_{00-04} = -0,18\%$).

Балалардың 5-9 жас арасында қатерлі ісікпен ауруы динамикасының көрсеткіші 1999 жылдан (5,4‰) бастап қарқынды ұлғайып, 2011 жылы 8,1‰-ға жеткен. Өсу қарқыны $T_{04-09} = 0,20\%$ құрады (4-сурет).

Алдыңғы топқа қарағанда республиканың келесі 10-14 жас тобындағы балаларының сырқаттанушылық



Сурет 4 - 1999-2011 жылдары Қазақстанда 05-09 жастағы балалардың сырқаттанушылық динамикасы



Сурет 5 - 1999-2011 жылдары Қазақстанда 10-14 жастағы балалардың сырқаттанушылық динамикасы

көрсеткішінің өсуі айқын көзге түседі. Ауру динамикасында (1999) 7,0‰-дан 2011 жылы 10,7‰-ға өскен (5-сурет). Өсу қарқыны да жоғары болған ($T_{10-14} = 0,31\%$).

Қорытынды

Сонымен, 1997-2011жж аралығында Еліміздегі балалардың қатерлі ісіктермен аурушылығының көрсеткіштерін талдап, барлық тұрғындар арасында балалардағы қатерлі ісіктердің үлесі 1,1% екендігі анықталған ($T_{уб} = 0,0011\%$). Балалардың қатерлі ісіктермен сырқаттанушылық динамикасы 2001жылы 6,5%-дан 2011жылы 8,5%-ға өскені байқалды, бұл балалар санының кемуіне сай келмейді. Мұндай заңдылық Қазақстанда тұратын балалар арасында қатерлі ісіктердің пайда болуында демографиялық фактор жетекші деген тұжырым жасауға мүмкіндік бермейді. Мұны біз балалардың жекелеген топтары арасындағы қатерлі ісіктермен сырқаттанушылық көрсеткішінің динамикасын талдау барысында анықтадық. Ендеше, алынған бұл мәліметтер арқылы біз қатерлі ісіктердің таралуының ерекшеліктері Қазақстан аумағында климаттық-географиялық, әлеуметтік-экономикалық жағынан күрт ерекшеленетін аймақтардың болуынан, сыртқы ортаның жағымсыз факторларымен және өндірістік қалдықтар мен зиянды түтіндердің ауру балалардың ата-

анасына әсер ететін канцерогендік компоненттерімен қатар гендік факторлармен байланысты деп болжауға мүмкіндік береді.

Қазақстанда балалар арасында қатерлі ісіктердің таралуының аймақтық ерекшеліктері біздің келесі жұмыстарымызға арқау болмақ.

Әдебиет тізімі

1. Себорина Т.А.. *Современные стратегии организации управления регионального здравоохранения: руководство «подходы и перспективные технологии»*. - М.: ТсНИИОИЗ, 2003. -344с.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. *Статистика злокачественных новообразований в России и других странах СНГ в 2004 году // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* - 2006.-№ 3 (доп.).- С.116-117.
3. Аксель Е.М., Горбачева И.А. *Злокачественные новообразования у детей // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина.* - 2008.-№2(доп.1).-С.135-152.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. *Статистика злокачественных новообразований в России и других странах СНГ в 2005 году // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* - 2007.-№ 2 (доп.).-С.136-139.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Текущее состояние онкологической помощи населению России в 2007 году.* - М.:МНИОИ им. П.А. Герцена, 2008.- 184с.
6. Чиссо В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.. *Злокачественные*

новообразования в России в 2007 (заболеваемость и смертность). -М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2009.- 244 с.

7. Дурнов Л.А., Байков К. Первичная и вторичная профилактика опухолей у детей//Врач.- 2004.-№ 11.- С.11-13.

8. Дурнов Л.А., Бондарь т.и., Валентей Л.В. Организация контроля и роль клинического прогноза в детской онкологической службы //Вестник РАМН.-2001.-№9.-С.24-27.

9 Давыдов М.И. Профилактика, ранняя диагностика и лечение злокачественных новообразований. Курс лекций в рамках подпрограммы «О некоторых мероприятиях по развитию онкологической помощи населению России».- М.: Издательская ГРУППА РОНЦ, 2006.- 387с

Аннотация.

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Казахский НИИ онкологии и радиологии, г. Алматы

Жумашев У.К., Игисинов С.И., Садыков С. С., Быковская А.Н., Тохмолдаева К.А.

Анализ заболеваемости злокачественными опухолями у детей за 1997-2011гг в Республике Казахстан

Проведен анализ показателей заболеваемости 4504 детей в возрасте от 0 до 14 лет Казахстана за 1997-2011гг. Установлено, что в структуре злокачественных опухолей всего населения доля заболеваемости детского населения составляет 1,1%, и в динамике в целом остается относительно стабильной, темп прироста тренды заболеваемости очень низкие ($T_{y,г} = 0,0011\%$). Однако, показатели заболеваемости злокачественными опухолями детского населения в динамике имеет тенденции к

росту с 6,5‰ в 2001 г. до 8,5‰ в 2011 году. Решено изучить заболеваемости злокачественными опухолями у детей в РК и обосновать основные направления совершенствования специальной помощи этим больным.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, дети, показатель заболеваемости, Казахстан.

Summary

U. K. Zhumashev, S. I. Iginov, S. S. Sadykov, A. N. Bykovskaya, K. A. Tohmoldaeva

Kazakhsky National Medical University S.D. Asfendiyaro, Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology

Analysis of the incidence of malignant tumors in children from 1997 to 2011 in the Republic of Kazakhstan

The analysis of morbidity 4504 children aged 0 to 14 years of Kazakhstan for 1997 to 2011 . It is established that the structure of malignant tumors of the population share of child morbidity was 1.1 % , and in the dynamics of the whole remains relatively stable, the rate of growth trends of incidence is very low ($T_{y,v} = 0.0011\%$). However, the incidence of malignant tumors in the pediatric population dynamics have a tendency to increase from 6.5 % of the company in 2001 to 8.5 % of the company in 2011. Decided to examine the incidence of malignant tumors in children in the Republic of Kazakhstan and the main areas for improvement to justify special care to these patients .

Keywords : malignant tumors , children, incidence , Kazakhstan.

УДК: 616-444-006.6: 615.277-036.8

Р.К. Каракулов, С.Т. Габбасова, Р.М. Рамазанова., Г.А. Сагиндыков, Б.А. Насипов, А.С. Джазылтаева,
Г.К. Смагулова

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, г. Алматы

Эффективность режима Бортезомиб + СНОР и цитогенетические параметры у пациентов с рецидивами индолентных лимфом

Аннотация. У 6 пациентов с рецидивами НХЛ II-IV стадий лечение проводилось с применением режима Бортезомиб+СНОР21. Всего проведено 4-6 курсов ПХТ. Предварительные результаты исследования показывают, где пациенты получали ПХТ по схеме Бортезомиб+СНОР 21 полная ремиссия процесса достигнута у 3-х больных, частичная - у 2-х пациентов, прогрессирование процесса - у 1 больного.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, рецидивы, бортезомиб+СНОР, ремиссия.

За последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ) во всем мире. Согласно современной классификации International Lymphoma Study Group и Всемирной организации здравоохранения, НХЛ представляют собой большую группу гематологических заболеваний, характеризующихся разнообразными гистологическими, иммунологическими, молекулярно-генетическими и клиническим проявлениями [2,4].

В Республике Казахстан злокачественные лимфомы в структуре онкопатологии занимают 8 ранговую позицию, составляя 4,2 на 100 000 населения [1].

Известно, что индолентные лимфомы составляют около 60% из всех лимфом, пятилетняя выживаемость при В-клеточных лимфомах не превышает 70,0% [3,5].

Цель исследования: изучение эффективности нового режима ПХТ Бортезомиб + СНОР в лечении рецидивов индолентных форм НХЛ и их цитогенетических параметров.

Дизайн исследования: Проводилось лечение 6 пациентов с рецидивами НХЛ низкой степени злокачественности II-IV А и В стадий заболевания. Возраст пациентов колебался от 40 до 73 лет.

Критерий включения: предлеченные больные с рецидивами индолентных форм НХЛ II-IV А и В стадий, верифицированные гистологическими и ИГХ исследованиями, в возрасте до 80 лет.

Критерий исключения: пациенты в возрасте свыше 80 лет и страдающие хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, печеночной и почечной недостаточностью и сахарным диабетом.

Задачи исследования: изучение эффективности нового режима – Бортезомиб плюс СНОР при рецидивах НХЛ и цитогенетических параметров опухоли.

Все пациенты ранее получали 4-6 курсов ПХТ по схемам R-СНОР и в течение 6-8 мес. от начала лечения зарегистрированы рецидивы заболевания.

В основной группе у 6 пациентов со рецидивами НХЛ

II-IV стадий лечение проводилось с применением режима Бортезомиб+СНОР 21 (бортезомиб 1,3 мг/м² в 1, 4, 8, 11 дни, циклофосфамид 750 мг/м², доксорубин 50 мг/м², винкристин 1,4 мг/м², все 1 день, преднизолон 40 мг/м² с 1-5 дни), цикл повторяли через каждые 21 день. Всего проведено 6-8 курсов ПХТ. Гистологические варианты были представлены в виде фолликулярной лимфомы - 3 больных, мантийной зоны – 2 больных и диффузно-крупноклеточная В-клеточная лимфома – 1 больной, во всех случаях был экспрессирован CD 20 антиген, Ki 67 у всех больных варьировал от 45 до 70%, т.е. имели среднюю пролиферативную активность.

Предварительные результаты исследования показывают, где пациенты получали ПХТ по схеме Бортезомиб+СНОР 21 полная ремиссия процесса достигнута у 3-х больных, частичная – у 2-х пациентов, прогрессирование процесса - у 1 больного (таблица 1).

Пациенты в целом лечение переносили удовлетворительно, однако у 2-х больных из 4 зарегистрирована периферическая нейропатия, из общего анализа крови отмечались умеренная нейтропения.

Таблица 1 - Результаты лечения больных с НХЛ при применении схемы Бортезомиб+СНОР

Группа больных	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Прогрессирование
Бортезомиб+СНОР21 n=6	3 больных (50%)	2 больной (30%)	1 больной (20%)
СНОР 21 n=10	4 больных (40%)	4 больных (40%)	2 больных (20%)

В контрольную группу (исторический) (n=10) были включены пациенты, получавшие ПХТ по протоколу СНОР 21. При этом полная ремиссия процесса была установлена только у 5 (50%) больных, частичная ремиссия – у 3-х, а у 2 больных зарегистрирован продолженный рост опухоли. Общая пятилетняя выживаемость после 6-8 курсов лечения в этой группе составляет всего 60%.

Материалом цитогенетического и молекулярно-генетического исследований служил биопсийный материал. Анализ типов хромосомных аберраций (ХА) проводили в соответствии с международной номенклатурой. Выявленные в результате цитогенетического исследования хромосомные аберрации не являлись специфическими и не носили клональный характер. Отмечалось повышенное процентное содержание полиплоидных клеток.

Пациенты лечение переносили удовлетворительно, у 3-х больных из 5 зарегистрирована периферическая нейропатия, из общего анализа крови отмечались умеренная нейтропения.

Пример 1. Больной С. 61 лет, клинический диагноз: НХЛ из мантийной зоны, ст.ІІІВ, наблюдается 1 год, ранее было проведено 6 курсов ПХТ по схеме СНОР, ремиссия не была достигнута. В связи с прогрессированием заболевания больному было проведено 6 курсов ПХТ по схеме Бортезомиб+СНОР, отмечается полная регрессия процесса. Больной продолжает получать лечение.

Пример 2. Пациент Э. 62 лет наблюдается 2 года по поводу НХЛ, крупноклеточной внутрисосудистой, ст ІІВ, до этого больной получал 8 курсов ПХТ по схеме R-СНОР 21, ремиссия составила 1,5 года. Далее в связи с рецидивом процесса больной был переведен на схему Бортезомиб+СНОР, получил 3 курса и зарегистрирована полная ремиссия процесса. У 3-х пациентов из 6 отмечалось периферическая нейропатия, которая была купирована после специального лечения.

Как видно из таблицы 2 показатели красной крови у пациентов основной группы после лечения значительно возрастают за счет регрессии опухолей и купирования симптомов интоксикации, в то же время в контрольной группе таковое было выражено меньшей степени, хотя различия между сравниваемыми группами мало достоверны. Лейкоцитоз отмечался до лечения в основной и контрольных группах, но снижение такового было существенным в основной группе. В обеих группах после лечения отмечается незначительное снижение общего количества тромбоцитов, но различия незначительные. В основной группе после ПХТ СОЭ снизилась в 3 раза по сравнению с контрольной группой. У больных имелись симптомы нейропатии в виде покалывания кончиков пальце рук и ног и появления периодического болевого синдрома.

Таблица 2 - Гематологическая токсичность ПХТ в основной и контрольной группах у больных с НХЛ

Показатели	Основная группа (Бортезомиб +СНОР 21)		Контрольная группа (СНОР 21)	
	До лечения	После 6 курсов	До лечения	После 6 курсов
Гемоглобин, г/л	95,0	110,0	80,0	105,0
Эритроциты, млн	3,2	4,6	3,5	4,7
Лейкоциты, тыс.	10,8	3,0	8,9	3,5
Тромбоциты, тыс.	233	180	214	110
СОЭ, мм/час	65	18	52	25
Лимфоциты,%	38	20	36	17
Сегментоядерные	80	48	86	53

Установлено, что до лечения у пациентов с НХЛ в основной и контрольной группах существенно страдают белковообразовательная и детоксикационная функции печени. У пациентов до лечения отмечается гипопропротеинемия, которая после лечения в основной и контрольной группах одинаково повышается в среднем на 10 г/л. Показатели АсТ, АлТ, общего билирубина и креатинина были достаточно высокими, после лечения таковые снижаются в среднем в 3 раза по сравнению с контрольной группой, а такие показатели биохимического анализа крови как ЛДГ и щелочная фосфатаза падают в пределах 2-3 раза по сравнению их с первоначальными показателями (p=0,05).

Таким образом, можно полагать, что применение модернизированной схемы ПХТ (Бортезомиб+СНОР) не оказывает существенного токсического действия на организм больных.

Пациенты лечение переносили удовлетворительно, у

3-х больных из 5 зарегистрирована периферическая нейропатия, из общего анализа крови отмечались умеренная нейтропения.

Так как в результате цитогенетических исследований специфических хромосомных маркеров, характерных НХЛ, выявлено не было, планируется проведение более чувствительного молекулярно-цитогенетического метода исследования (FISH) на парафинизированном биопсийном материале.

Таким образом, предварительные результаты лечения больных с рецидивами индолентных форм НХЛ показывает перспективность режима Бортезомиб плюс СНОР-21 по сравнению со схемой СНОР. Безопасность режима была удовлетворительная. Изучение цитогенетических данных показало об отсутствии специфических хромосомных маркеров, характерных для НХЛ.

Список литературы

1. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Махатова А.Г. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год. Алматы, 2012.
2. H. Stein, R.A. Warnke, W.C. Chanetal. DiffuselargeB-cells lymphoma, nototherwise specified //WHO Classification of Tumors of Haematopoetic and Lymphoid Tissues, 4th Ed.-Lyon, 2008.
3. Короленко В.О., Гэршанови М.Л. Трехлетние результаты применения Мабтеры (Ритуксимаб) в лечении индолентных неходжкинских лимфом, резистентных к стандартной химиотерапии //Вопр. онкологии.- 2004.-Т.50, №4.- С.421- 425.
4. Hiyama H. Telomerase activity in small-cells and non-small-cells lung cfncers//J.Natl. Cancer Inst.-2010.-Vol.87.-С.895.
5. Гоанов А.Н., Ильин Н.Е. Лимфомы. - С-Пб, 2010.

Тұжырым

Р.К. Каракулов, С.Т. Габбасова, Р.М. Рамазанова, Г.А. Сагиндыков, О.В. Ниетпаева, Б.А. Насипов, А.С. Джазылтаева, Г.К. Смагулова.

Лимфоманың индолентті түрінде Бортезомиб+СНОР кестесінің әсері және цитогенетикалық параметрлері

Қазақтың онкология және радиология ҒЗИ

Лимфоманың индолентті түрінде Бортезомиб+СНОР кестесінің әсері және цитогенетикалық параметрлері Ходжкин емес лимфоманың қайта қозған түрін Бортезомиб+СНОР кестесі бойынша ем шара жасалғанда, 1 науқастың - толық ремиссия, 2 - жартылай ремиссия байқалды, ал 1 науқаста аурудың асқынуы байқалды.

Түйінді сөздер: жедел лейкоз, морфоцитохимиялық классификациясы.

Summary

R.K.Karakulov, S.T.Gabbasova, R.M.Ramazanova., G.A.Sagindykov, B.A.Nasipov, A.S.Dzhazyltaeva, G.K.Smagulova

Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology

In 6 patients with relapsed NHL stages II-IV treatment was carried out with the use of bortezomib + CHOP 21 mode. A total of 4-6 courses of chemotherapy. Preliminary results show that patients, who were treated with scheme Bortezomib + CHOP 21 achieved complete remission- 3 patients, partly - 2 patients, progression of the process - 1 patient.

Application mode Rituximab Plus CHOP for aggressive non-Hodgkin lymphoma.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma, relapse, bortezomib + CHOP, remission.

УДК: 616.446-006.6

О.В.Ниетпаева

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Особенности морфоцитохимической классификации острых лейкозов

Аннотация. Проведено 295 исследований костного мозга у больных с острым лейкозом за 2012-2013 годы, из них ОМЛ составили 92%, ОЛЛ - 8%. Изучены цитоморфологические особенности бластных клеток у 20 больных острым промиелоцитарным лейкозом, форма которого встречается крайне редко, установлено три цитологических варианта заболевания. Каждый вариант имеет свои клинические особенности и осложнения, определяющие тактику лечения.

Таким образом, применяемая в клинической гематологии морфоцитохимическая классификация ОЛЛ, позволяет идентифицировать цитологические варианты лейкозов, оценить эффективность лечения и разработать дифференцированные подходы к диагностике и лечению этих заболеваний.

Ключевые слова: острый лейкоз, морфоцитохимическая классификация.

В основе диагностики гемобластозов, как известно, лежат традиционные методы – исследования пунктатов костного мозга, периферической крови при лейкозах, цитохимические реакции бластных клеток.

За 2012-2013г.г. проведено 295 исследований костного мозга у больных с острым лейкозом. Из них острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) составил 92%, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) - 8%. Несмотря на то, что существуют определенные морфологические критерии идентификации бластных клеток, характерных для основных вариантов острого лейкоза, последние присутствуют далеко не всегда и часто крайне изменены по сравнению с нормальными аналогами этих клеток.

Изучая цитоморфологические особенности бластных клеток у 20 больных острым промиелоцитарным лейкозом, форма которого встречается крайне редко, установлено три цитологических варианта заболевания. Каждый вариант имеет свои клинические особенности и осложнения, определяющие тактику лечения.

- В первом варианте (10 больных) промиелоциты характеризовались ядрами округлой формы с нежным хроматином и 1-2 нуклеолами, чаще расположенными эксцентрично. Первичные (азурофильные) гранулы имели гомогенное содержимое.

- Во втором варианте (7 больных) в промиелоцитах ядра были с многочисленными карманами и выпячиваниями, с неравномерно уплотненным хроматином. Митохондрии определялись в большом количестве.

- В третьем варианте (3 больных) промиелоциты были со смешанной зернистостью. В цитоплазме наблюдалась более развитая вакуолярная система. Первичные гранулы

были крупного и мелкого размера.

У больных с 1 вариантом (гипергранулярным) и с 3 вариантом (со смешанной грануляцией) наблюдались обширные геморрагии на коже и слизистых оболочках, инфаркты легких, у 3-х из них отмечены кровоизлияния в головной мозг. В этих группах больных имели место воспаления различной локализации.

У больных со вторым вариантом (мелкогранулярным) кровоизлияния были менее выраженными, отсутствовали воспалительные осложнения. Таким образом, ОМЛ/М₃ не однороден по цитологическому субстрату и требует дифференцированного подхода к диагностике и лечению.

Морфоцитохимические исследования бластных клеток костного мозга к периферической крови необходимы для выявления вариантов острого лейкоза, кроме того, при помощи этих методов можно уловить ранние особенности метаболизма клеток, имеющих различную направленность дифференцировки, но еще не обладающих отличительной морфологической характеристикой. Для ОМЛ (М₁ и М₂) по классификации ФАБ(1987) количество бластных клеток составляет 50%-60% в гемограмме, а в клетках мозга (КМ) - 80%-90%.

В большинстве случаев ОМЛ клетки содержат азурофильную зернистость, палочки Ауэра и имеют типичную для миелобластов цитохимическую характеристику. Реакции на липиды, миелопероксидазу и хлорцетатэстеразу в большинстве клеток положительны с разной степенью интенсивности. Таким образом, при ОМЛ могут накапливаться субпопуляции клеток любого уровня дифференцировки.

Острый эритромиелоз (М₆) составил 2% исследованных больных. Морфологическая характеристика эритроидных клеток может быть без значительного атиизма (нарушения структуры, степени зрелости, вида, формы ядерно-цитоплазматического соотношения, вакуолизация цитоплазмы и т.д.).

Часто наблюдаются мегалобластные изменения. В подобных эритроблестах обнаруживается перинуклеарное распределения кислой фосфатазы и неспецифической эстеразы.

Миелоидные элементы имеют типичную цитохимическую характеристику. Острый лимфобластный лейкоз (Л₁ Л₂ Л₃) составил 8,0% исследованных больных. По морфоцитохимическим критериям выделяют два варианта ОЛЛ: микролимфобласты и макролимфобласты. Для ОЛЛ характерна цитохимическая незрелость, т.е. цитохимические реакции в бластных клетках отрицательные.

Таким образом, применяемая в клинической гематологии морфоцитохимическая классификация ОЛЛ, позволяет идентифицировать цитологические варианты лейкозов, оценить эффективность лечения и разработать

дифференцированные подходы к диагностики и лечения этих заболеваний.

Тұжырым

О. В. Ниетпаева

Қазақтың онкология және радиология ФЗИ

Жіті лейкозды морфоцитохимиялық жіктеудің ерекшеліктері

Сүйек кемігіне 295 зерттеулер жүргізілді, 2012-2013 жылдар аралығында жіті лейкозбен ауыргандар, оның ішінде ОМЛ -92% ұрады, ОЛЛ-8%. Бласт жасушаларының цитоморфологиялық ерекшеліктері анықталды. 20 науқас жіті промиелоцитарлы лейкозы, өте сирек кездесетін түрі, үш нұсқада цитологиялық зерттеулер арқылы анықталды. Әр нұсқаның өзіндік клиникалық өзгешеліктерімен және қабынуларымен емдеу әдістерімен ерекшеленеді.

Осы қалпында, клиникалықгематологияда қолданылған морфоцитохимия жіктеуі ОЛЛ, лейкоздарының цитологиялық нұсқасын идентификациялауға мүмкіндік береді, бұл ауруларға емнің әсерін анықтау және диагностикалауға дифференциалды жағдай жасау.

Түйінді сөздер: лейкоз, морфоцитохимиялық

жіктеудің ерекшеліктері.

SUMMARY

O.V.Nietpaeva

Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology

Features morphocytochemical classification of acute leukemia

Conducted 295 investigations of bone marrow in patients with acute leukemia in 2012-2013, including acute myeloid leukemia accounted for 92 %, acute lymphoblastic leukemia - 8%. Cytomorphological features studied blast cells from 20 patients with acute promyelocytic leukemia, a form which is extremely rare, there are three cytological variant of the disease. Each option has its clinical features and complications of determining treatment strategy. Thus, used in clinical hematology morfotsitohimichskaya classification of acute lymphoblastic leukemia, allows us to identify cytologic variants of leukemia, to evaluate the effectiveness of treatment and to develop differentiated approaches to the diagnosis and treatment of these diseases.

Keywords: acute leukemia, morphocytochemical classification

УДК: 616-089.5

Ю.В.Войновский, Р.Р.Зайнидинов, К.Б.Улыбаев, Т.Б.Улыбаев
Алматинский региональный онкологический диспансер

Проблема периоперационного дрожания при спинальной анестезии

Аннотация. В данной статье рассмотрена проблема периоперационного дрожания при спинальной анестезии. Приведены результаты клинического применения ненаркотического анальгетика центрального действия нефопам с целью профилактики периоперационного дрожания у онкологических больных.

Ключевые слова: периоперационное дрожание, спинальная анестезия, онкохирургия, нефопам.

Введение

Большинство операций в онкохирургии выполняется на сегодняшний день под общей анестезией. В то же время многочисленные исследования говорят о том, что современные ингаляционные и внутривенные препараты не способны полностью блокировать проходящее ноцицептивных импульсов [1,2,3] и не предотвращают развитие ответной реакции на хирургический стресс [4,5], что может иметь неблагоприятные последствия у больных с низкими компенсаторными возможностями. Следствием неполноценной защиты ЦНС при общей анестезии является изменение реактивности ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга, что служит основой развития послеоперационного болевого синдрома [1,6,7,8,9]. Таким образом, нейроаксиальные блокады должны иметь преимущество перед общей анестезией в отношении адекватности защиты пациента от хирургической агрессии [6,7].

Одним из вариантов нейроаксиальной блокады является спинальная анестезия (СА). На фоне несомненных достоинств СА существует проблема дрожания, возникающего как во время операции, так и после неё. Существующие теории (компенсация теплопотерь посредством дрожательного термогенеза вследствие симпатической вазодилатации и раздражение спинномозговых терморцепторов холодным анестетиком) взаимодополняют друг друга [8].

Последствием дрожания у компенсированных больных может быть лишь субъективный дискомфорт. В случае субкомпенсации и тем более декомпенсации возникают тяжёлые метаболические расстройства. При выраженной дрожи потребление кислорода возрастает до 400%. В случае невозможности увеличения сердечного выброса или обструкции дыхательных путей развивается метаболический ацидоз. Возрастает продукция углекислого газа, при недостаточной вентиляции присоединяется и дыхательный ацидоз [8].

За последнее время предложено большое количество методик, уменьшающих или предупреждающих данное явление. К физическим методам относится поддержание температурного режима в операционной, подогревание инфузионных сред и местного анестетика, вводимого эндolumбально. Физические методы профилактики периоперационного дрожания являются обязательными, уменьшают,

но не исключают его проявления. К фармакологическим методам относится купирование дрожи сульфатом магния и препаратами бензодиазепинового ряда. Данные по их эффективности не всегда убедительны. Введение сульфата магния может поддерживать гипотонию, которая и так, в той или иной степени, имеет место при спинальной анестезии. Бензодиазепины при внутримышечном введении малоэффективны, а при внутривенном дают сильный седативный эффект и угнетают защитные рефлексы верхних дыхательных путей [9,10]. Ранее применявшиеся для профилактики периоперационного дрожания клонидин и аминазин могут углубить седативный эффект и вызывают гипотонию.

Для профилактики периоперационного дрожания при спинальной анестезии в настоящее время предлагается препарат нефопам, относящийся к анальгетикам центрального действия [10,11,12,13]. Нефопам структурно отличается от всех других ненаркотических анальгетиков, оказывает центральное действие, которое основывается на ингибировании обратного захвата дофамина, норадреналина и серотонина на уровне синапсов. Показаниями к применению препарата является болевой синдром различной этиологии и интенсивности, премедикация перед болезненными медицинскими процедурами. В клинических исследованиях нефопам проявил положительный эффект при периоперационном дрожании [14,15,16].

Отличием нефопама от других обезболивающих препаратов является то, что он не вызывает угнетения дыхания и привыкания, как наркотические анальгетики и не обладает ulcerогенным и гипокоегуляционным эффектом, как нестероидные противовоспалительные препараты. Положительным фактором является так же то, что нефопам не обладает седативным эффектом, не вызывает гипотензии.

Периоперационное дрожание при спинальной анестезии регистрируется до 46,5% случаев (без применения нефопама) [15].

Цель исследования

– провести оценку эффективности применения нефопама для профилактики периоперационного дрожания при проведении спинальной анестезии у онкобольных. Использовался нефопам производства фирмы Биокодекс, Франция (Акупан®).

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в Алматинском региональном онкологическом диспансере. В исследование вошли 58 пациентов, разделенные на 3 группы. В первой (основной) группе применялся нефопам для профилактики периоперационного дрожания по следующей методике-20

мг в/м перед оперативным вмешательством, далее по 20мг в/м 4 раза в день. Больные первой и второй группы оперированы в 2012-2013 годах. Возраст больных от 29 до 76 лет. Продолжительность операции в 1 и 2 группах составила от 20 минут до 3 часов 40 минут. Средняя длительность операции 66,5 минут.

В первой группе женщин было 12, мужчин 11, во второй группе женщин – 9, мужчин-11. Во второй группе нефопам профилактически не использовался. В случае возникновения периперационного дрожания у больных 2 группы применялся нефопам 20 мг на 200,0 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно в течении 15-20 минут. В 3 группе 15 пациентов, оперированных в 2010-2011 годах. Возраст больных от 31 до 69 лет. Продолжительность операции от 25 мин до 1ч10мин. Средняя длительность операции составила 32 минуты. Мужчин было 8, женщин 7. Функциональное состояние больных соответствовало в первой группе I классу ASA -1 больной, II классу ASA - 9 больных и III классу ASA -13 больных, во второй группе I классу ASA -1 больной, II классу ASA - 8 больных и III классу ASA -11 больных, в третьей группе I классу ASA-2, II класс ASA - 7, III класс ASA-6 больных.

Распределение больных по характеру оперативного вмешательства представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение больных по характеру оперативного вмешательства

Операция	Группа 1 (N=23)	Группа 2 (N=20)	Группа 3 (N=15)
Операция Дюкена	2	3	1
Орхфуникулэктомия	2	3	3
Удаление опухоли мягких тканей нижней конечности	6	4	7
Удаление меланомы кожи нижней конечности + паховая лимфодулэктомия или операция Дюкена	2	1	
Ампутация полового члена	3	3	2
Наложение колостомы	5	2	1
Удаление опухоли ягодичной области	2	2	
Удаление опухоли костей стопы		1	
Ампутация 1 пальца стопы		1	1
Вульвэктомия	1		

Большинство больных в данном наблюдении имели сопутствующую патологию. Распределение больных по характеру сопутствующей патологии представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение больных по сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Группа 1 (N=23)	Группа 2 (N=20)	Группа 3 (N=15)
Артериальная гипертензия	8	7	5
Ишемическая болезнь сердца	6	8	5
Сахарный диабет	3	2	1
Хронический бронхит	7	9	5
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	2	2	1
Бронхиальная астма	3	2	1
Варикозная болезнь	7	6	4

Сочетание двух и более сопутствующих заболеваний имело 88,1% пациентов.

Все больные накануне операции получали диазепам

10 мг или атаракс 50 мг внутрь. Премедикация: промедол 20 мг, димедрол 10 мг, диазепам 10 мг, атропин 0,3-05 мг. На столе проводилась катетеризация периферической вены, и после введения 1200-1500 мл 0,9% раствора натрия хлорида эндолюмбально вводился местный анестетик на уровне L3-L4.

Инфузионная терапия проводилась с учётом показателей АД, ЧСС. У всех пациентов проводился мониторинг артериального давления неинвазивным способом, частоты сердечных сокращений, сатурации венозной крови и ЭКГ при помощи мониторов «Mindray PM 7000». У четырёх пациентов с исходной ишемией миокарда отрицательной ЭКГ динамики не отмечено.

В первой и второй группах применялся препарат бупивакаин гриндекс спинал®. В контрольной группе использовался лидокаин.

Дозировка бупивакаина гриндекс спинал® составляла 15-20 мг (среднее количество 18,2 мг в первой группе и 17,8 мг во второй группе) в зависимости от физического состояния пациента и предполагаемой длительности операции.

Дозировка лидокаина в контрольной группе – 1,0-1,4 мг/кг в зависимости от общего состояния больного.

У всех больных операции выполнялись на фоне самостоятельного дыхания, дополнительная седация (кроме премедикации) не проводилась.

Пациенты были доступны вербальному контакту на протяжении всей операции. При проведении спинальной анестезии отмечался адекватный сенсорный и моторный блок, достаточный для проведения хирургического вмешательства.

Результаты

Периоперационное дрожание в первой группе не отмечалось, во второй группе наблюдалось в 3 случаях (15%), в третьей группе дрожание было в 4 случаях (26,7%).

Случаев спинального блока с развитием неадекватной вентиляции в обеих группах не было. SpO₂ составляла 95-100%.

По одному пациенту первой и второй групп (4,3% и 5%) и два пациента в третьей (13,3%) предъявляли жалобы на умеренные головные боли в послеоперационном периоде в течение двух суток (до 4 баллов по ВАШ). Клинически значимой гипотонии (САД ниже 60 мм.рт.ст.) и брадикардии с ЧСС ниже 50 во всех группах не наблюдалось, отмечалась умеренная гипотензия и умеренная брадикардия, которые легко купировались стандартными мероприятиями. Ни в одном случае применения препарата нефопам не отмечено побочных эффектов, описанных в инструкции к препарату [14]. В 1 группе другие анальгетики, кроме нефопамы не применялись, у всех больных отмечен хороший анальгетический эффект.

Полученные результаты согласуются с литературными данными [15,16].

Выводы

Традиционно применяющиеся методы физической и медикаментозной профилактики периоперационного дрожания при спинальной анестезии мало эффективны и некоторые из них потенциально опасны.

Применение ненаркотического анальгетика центрального действия нефопам даёт стопроцентный профилактический эффект в отношении периоперационного дрожания. Наиболее эффективно применение препарата в составе премедикации в/м и дальнейшая анальгезия им

по инструкции.

Если нефопам не применяется профилактически в составе премедикации, то в случае развития периоперационного дрожания надёжный лечебный эффект даёт в/в капельное введение 20 мг нефопама.

Применение нефопама даёт самодостаточный анальгетический эффект при онкохирургических оперативных вмешательствах малой и средней травматичности.

При проведении спинальной анестезии бупивакаином без применения нефопама периоперационное дрожание, по нашим данным, встречается в 1,8 раза реже, чем при применении лидокаина.

Список использованной литературы

1. Озолина О.А., Ефимов В.С., Макаров О.В. и др. Состояние гемостаза у больных миомой матки до и после оперативного лечения // Рос. мед. журн. - 1999.-№1. -С. 29-32.
2. Осипова Н.А. Оценка эффекта наркотических, анальгетических и психотропных средств в клинической анестезиологии.-М.: Медицина, 1988. - 256 с.
3. Cousin M., Wal P., Melzack R. Acute and postoperative pain //In The book of Pain, 3ed.- Philadelphia, 1994.-P.357-385.
4. Kehlet H Surgical stress: the role of pain and analgesia // Br.J.Anaesthesia.-1989.-Vol.63.-P.189-195.
5. Kesten G., Martin S. Bupivacaine cardiovascular toxicity: comparison of treatment with bretilium and lidocaine // Anesth. Analg.- 1985.- Vol.-64.-P.911.
6. Овечкин А.М. Станет ли XXI век эрой регионарной анестезии? // Регионарная анестезия. Возвращение в будущее (Сб. мат. научно-практической конф. по актуальным проблемам регионарной анестезии).- М., 2001. - С.7-16.
7. Тулеусаринов А.М. Регионарное обезбоживание болевых синдромов. -Алматы, 2006. - С.87-89.
8. De Witte, M.D.Jan, I.M.D.Daniel. Perioperative Shivering: Physiology and Pharmacology// Anesthesiology.- 2002.-Vol.96, № 2 - P. 467-484.
9. D.I.Sesslerl. Perioperative thermoregulation and heat balance // Ann.NY.Acad.Sci.-1997.-№3.-С. 15.
10. Черный В.И., Коваленко В.П. Акупан и спинальные анестезии // Медицина неотложных состояний.-2011.- № 7-8 (38-39).
11. Черный В.И., Колганова Е. Мультимодальное обезбоживание при проведении оперативных вмешательств в онкологии // Здоровье Украины.- 2011.- №4.-С. 29-30.
12. Коваленко В.Н., Викторова А.П. Лекарственные препараты: Компендиум //Морион.- 2006.- С.2270.
13. Шрамченко Е.К., Ермилов Г.И., Смирнова Н.Н. и др. Применение

уникального анальгетика нефопам в анестезиологии, интенсивной терапии и на догоспитальном этапе //Украинский журнал экстремальной медицины им. Г.О.Можаева.-2008.

14. Инструкция по медицинскому применению препарата АКУПАН, раствор для инъекций.

15. Малеев С.Б.. Решение проблемы периоперационной дрожи, индуцированной спинномозговой анестезией // Медицина неотложных состояний.- 2010.- №4(29).

16. Климчук П.В. Опыт применения акупана для профилактики послеоперационной дрожи после хирургических вмешательств онкологии //Медицина неотложных состояний.- 2013.- №2(49).

Тұжырым

Ю.В.Войновский, Р.Р.Зайнидинов, К.Б.Ұлыбаев,

Т. Б. Ұлыбаев

МКК ШЖК Алматы аймақтың онкологиялық диспансері

Жұлын арқылы жансыздандыру көмегімен жасалған отадай кейінгі дірілмәселесін шешу

Осы мақалада жулын арқылы жансыздандырудағы ота кезіндегі және кейінгі дірілдеу мәселесін шешілуі қарастырылған. Қатерлі ісікке шалдыңнан науқастарға, орталыққа әсері бар есірткелік емес анальгетик нефопамның клиникалық қолданылуының нәтижелері көрсетілді.

Түйінді сөздер: ота кезіндегі және дірілдеу, жулын арқылы жансыздандыру, онкохирургия, нефопам.

Summary

Y.VVoinovski, R.R.Zainidinov, K.B.Ulybaev, T.B.Ulybaev

The problem of perioperative trembling in spinal anaesthesia

Almaty Regional Oncological Hospital

Current article considers the problem of perioperative trembling in spinal anaesthesia. The results of clinical application of nonnarcotic analgetic of central action nefopam are presented in order to prophylaxy of perioperative trembling in oncological surgery.

Key words: perioperative trembling, spinal anaesthesia, oncological surgery, nefopam

Жолдыбай Ж.Ж.

Компьютерная томография в диагностике злокачественных новообразований

18-20 сентября 2013 года в Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии был проведен мастер класс «Компьютерная томография в диагностике злокачественных новообразований».

Актуальность мастер класса связана с принятой программой развития онкологической помощи в РК на 2012-2016 гг., в рамках которой запланировано оснащение онкологических диспансеров 64 срезowymi компьютерными томографами.

Для участия в работе мастер класса приглашен доктор медицинских наук, профессор Тюрин И.Е. – заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии РМАПО, ведущий научный сотрудник отдела лучевой диагностики РОНЦ им.Н.Н.Блохина, главный специалист по лучевой диагностике МЗ России.

Участники мастер класса имели возможность прослушать лекции профессора Тюрина И.Е.: «Очаги в легких, случайно выявленные на КТ», «Дифференциальная диагностика одиночных очагов в легких», «Новообразования средостения», «Дифференциальная диагностика анатомических и гистологических вариантов легкого», «Метастазы в легких». Так же на мастер классе сделали доклады: доктор медицинских наук, профессор Жолдыбай Ж.Ж. «Компьютерная томография в диагностике образований печени», кандидат медицинских наук Ахметова Г.С. «Компьютерная томография в диагностике злокачественных новообразований головы и шеи», кандидат медицинских наук Ахметова Г.Р. «Компьютерная томография в диагностике образований поджелудочной железы», Галушкин М.А. «Компьютерная томография в диагностике образований почек, надпочечников». Проведено обучение по компьютерной томографии кандидатом медицинских наук Проскуриной М.Ф.

В работе мастер класса приняли участие врачи рентгенологи областных онкологических диспансеров, городских медицинских учреждений, сотрудники института, преподаватели кафедр КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова,



Казахстанско-Российского Медицинского Университета, Алматинского государственного института усовершенствования врачей, резиденты вузов.

Мастер класс проведен при поддержке компании «GE Healthcare».

M. Kairbayev, C. Kohler, S. Marnitz-Schulze

*Gynecological Cancer Center, Kazakh Research Institute of Oncology & Radiology, Almaty, Kazakhstan
Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany*

A Multi-disciplinary Approach in Gynecological Oncology: Opinion and Workshop Report

Malignant diseases presented with a wide range of illnesses, which are usually treated with different modalities: radiation therapy, chemotherapy, surgery or by their combination dependent mainly on the site, extent, biology of the tumour and patient's status.

The best treatment results obtained within hospitals with significant expertise in each treatment approach, which means that adequate case-load and training of the staff are very important.

It has been shown that debulking surgery for advanced cancer of the ovary significantly more often achieved complete removal of the tumour when performed by experienced gynecological oncologist compared to general gynecologist or surgeon. Tingulstad S. et al showed two fold increase in progression free survival and significant improve in overall survival for patients who underwent surgery in teaching hospitals compared to non-teaching (1).

Annually more than 35 hundreds of new gynecological cancer patients except breast cancer are diagnosed in Kazakhstan (2). Most common of them is uterine cervix cancer with 1625 new cases and 682 deaths in 2012.

Currently treatment of cancer patients strictly confined to cancer hospitals, which are located in every region of the country. In theory, confining treatment in cancer hospitals allow to practice comprehensive treatment in nearly all cases. Despite that fact overall survival in some most common cancer types are very low and there is still significant room for improvement.

Usually all patients with suspicious or already verified malignant disease referred to cancer center where they assessed for treatment. Primary assessment provided by specialist, who discuss every case with medical oncologist and radiation oncologist or directly refer patient to them. The existing model works, however it has disadvantages. Main weakness of this approach is that no one can guarantee that specialists involved in patient care has enough experience and expertise in each case. Same situation probably will repeat every time when patient come to clinics.

It's not a secret that one can't be an expert in treating all types of cancer and provide evidence based care for all cancer sites. The better results could be guaranteed when physician focused in few types or group of cancers, i.e. colorectal, gynecological etc.

Trying to improve that approach we build a team of physicians, who have been previously involved in treatment of gynecological cancer patients in different departments of the Institute – medical oncology, radiotherapy and gynecology and bring them to one department – a gynecological cancer center. That means that all patients with gynecological cancer directly referred to the center, treated and followed up by the same team of doctors. Dedicating most of work time to gynecological cancers and being involved in weekly gynecological tumour boards and everyday discussions allow radiation oncologist and medical oncologist focus precisely



on women's cancer. The main goal of the team is to provide state-of-the art treatment. Another important advantage of multi-disciplinary team is a good research environment and preparation of guidelines. In case of viability and superiority of this model of teamwork it must be strongly recommended for implementation in other centers.

Another step was recently made to support multidisciplinary approach in gynecological cancer center with the support of Ministry of Health. Two workshops on advanced surgical procedures and uterine cervix cancer radiation therapy have been organized to fit demands of all specialists: gynecologists, radiation and medical oncologists. All participants were able to discuss each case, listen the same lectures and watch same procedures. The placement of cervical stent (sleeve) for example was performed by a surgeon and following radiation therapy introduced by radiation oncologist.

During workshop five patients underwent surgery. First patient underwent a pelvic exenteration for rare mucinous adenocarcinoma (with minimal deviation) of the uterine cervix with invasion to the bladder and rectum, but no extra pelvic disease. Second patient with clear cell endometrial cancer underwent laparoscopic staging procedure – total hysterectomy, pelvic and paraaortic lymph node dissection, omental biopsy and washings. Other three patients underwent surgical staging for cervical cancer. The procedure of surgical staging started with bilateral pelvic lymph node dissection with frozen section. In case of positive pelvic nodes, paraaortic nodes were removed to find true extent of the disease and define whether this area should be included for following irradiation or not. In case of negative nodes – staging followed with radical laparoscopic hysterectomy.

Patients with positive nodes were referred for radiation therapy. Conformal brachytherapy together with external beam irradiation were introduced at the center. All patients underwent planning, contouring and started their treatment during workshop. Medical physicists were also involved to the workshop as their role in delivering radiation therapy is crucial.

In conclusion we asked participants to evaluate the workshop and all feedbacks were highly positive with suggestion to keep this practice.

The lessons learned from the workshop were important for us. We have found useful workshops orientated on delivering multidisciplinary care for patients both to the patient and to the doctors.

1. *Tingulstad S, Skjeldestad FE, Hagen B. The effect of centralization of primary surgery on survival in ovarian cancer patients. Obstet Gynecol. 2003 Sep;102(3):499-505. PMID: 12962932*
2. *Nurgaziev K, Seitkazina G, Baipeisov D, Seisembayeva G, Azhmagambetova A. Indicators of Oncological Service in Kazakhstan for 2011 (Statistical materials). Almaty, 2012.*

Периодические протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

2. Код протокола PH-S-028

3. Код МКБ10: C.61

4. Сокращения, используемые в протоколе
ВСМП – высокоспециализированная медицинская

помощь;

ВИЧ – вирус иммуно-дефицита человека;

Гр – Грэй;

ЛДГ – лактат-дегидрогеназа;

ПСА – простато-специфический антиген;

ПРИ – пальцевое ректальное исследование;

РПЖ – рак предстательной железы;

ДГПЖ – оброчкачественная гиперплазия предстатель-

ной железы;

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое

исследование;

ТУР – трансуретральная резекция;

РПЭ – радикальная простатэктомия;

ЛТ – лучевая терапия;

ПИН – простатическую интраэпителиальную неоплазию

СМП – специализированная медицинская помощь;

СОЭ – скорость оседания эритроцитов;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

RW – реакция Вассермана;

ЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

КТ – компьютерная томография;

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;

ДЛТ – дистанционно-лучевая терапия;

СОД – суммарно-очаговая доза;

ГТ – гормонотерапия;

ПЖ – предстательная железа;

ОЗМ – острая задержка мочи;

IPSS – International Prostate Symptom Score;

EAU – Европейская ассоциация урологов;

LHRH – гонадотропин-высвобождающий гормон;

ЛГ – лютеинизирующий гормон;

ЛГРГ – релизинггормон;

ФСГ – фолликулстимулирующий гормон;

АР – андрогенные рецепторы;

FDA – Управление по санитарному надзору за каче-

ством пищевых продуктов и медикаментов (США)

КР РПЖ – кастрат-резистентный рак предстательной

железы

RECIST – шкала объективного ответа опухоли на

лечение

5. Определение. Рак предстательной железы – злокачественная опухоль предстательной железы, которой с каждым годом уделяется все большее внимание. Это обусловлено тем, что быстрыми темпами увеличивается заболеваемость, особенно у мужчин пожилого возраста. В структуре онкологической заболеваемости мужчин в 2011

году в Республике Казахстан опухоль простаты занимает 4-е ранговое место. (Нургазиев К.Ш. и соавт., 2012)

6. Дата разработки протокола: 2012г.

7. Категория пациентов: с онкологическим заболеванием предстательной железы;

8. Пользователи протокола: врачи-онкоурологи, онкологи, урологи общей лечебной сети, врачи общей практики;

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. Международная гистологическая классификация рака предстательной железы

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Аденокарцинома (мелкоацинарная, крибриформная, солидная или трабекулярная и прочие.

Переходно-клеточный рак.

Плоскоклеточный рак.

Недифференцированный рак.

Рак железистой структуры (аденокарцинома) является наиболее распространенным. На его долю приходится 90% всех злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы.

Морфологическая верификация опухоли предстательной железы должна обязательно включать определении степени дифференцировки, другими словами, степени локальности опухоли.

Гистологическая градация:

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – умеренная степень дифференцировки;

G3–4 – низкая степень дифференцировки или отсутствие дифференциации.

В настоящее время наиболее приемлемой считается система морфологической оценки степени злокачественности (grade) по Gleason (1977). Система Gleason предлагает пять вариантов гистоструктуры аденокарциномы – от наиболее зрелых ацинарных (тип 1) до абсолютно недифференцированных солидных (тип 5). Оценка степени злокачественности (Gleason score) осуществляется путем арифметического сложения двух наиболее часто встречающихся вариантов строения в исследуемом материале. Суммарный показатель (Gleason score) оценива-

ется по шкале 2–10 и считается важным прогностическим признаком; так, например, при показателе 8 и более высока вероятность метастатического поражения и прорастания опухоли за пределы капсулы предстательной железы.

Соответствие между показателем суммы по Gleason и степени дифференцировки аденокарциномы (G):

- Gleason score 2–4 – G1;
- Gleason score 5–6 – G2;
- Gleason score 7–10 – G3–4.

TNM - классификация

Классификация Международного противоракового союза по системе TNM (2009г).

Представленная ниже классификация по системе TNM применима только для аденокарциномы. Переходно-клеточную карциному предстательной железы классифицируют как опухоль уретры.

T–первичная опухоль

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

T1 – опухоль клинически не проявляется, не пальпируется и не визуализируется специальными методами.

T1a– опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет менее 5%резецированной ткани.

T1b – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет более 5% резецированной ткани.

T1c– опухоль диагностируется с помощью игольной биопсии (производимой в связи с высоким уровнемпростатспецифического антигена).

T2 – опухоль ограничена предстательной железой или распространяется в капсулу (но не за ее пределы).

T2a– опухоль поражает половину одной доли или меньше.

T2b – опухоль поражает более половины одной доли, но не обе доли.

T2c – опухоль поражает обе доли.

Примечание. Опухоль, диагностированная с помощью игольной биопсии в одной или обеих долях, но непальпируемая и невизуализируемая, классифицируется как T1c.

T3– опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы.

T3a– опухоль распространяется за пределы капсулы (одно- или двустороннее), включая микроскопическоепрорастание в шейку мочевого пузыря.

T3b – опухоль распространяется на семенной пузырек (или оба пузырька).

Примечание. Распространение опухоли на верхушку предстательной железы или в капсулу (но не за ее пределы)предстательной железы классифицируется как T2, а не T3.

T4 – несмещаемая опухоль или опухоль, распространяющаяся на соседние структуры (помимо семенных пузырьков): наружный сфинктер, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или тазовую стенку.

N –регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для предстательной железы являются лимфатические узлы малого таза,расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Категория N не зависит от стороны локали-

зации регионарных метастазов.

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют.

N1 – имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах.

Примечание. Метастазы не больше чем 0,2 см должны обозначаться как pN1mi.

M – отдаленные метастазы

MX – определить наличие отдаленных метастазов не представляется возможным.

M0 – признаки отдаленных метастазов отсутствуют.

M1 – отдаленные метастазы.

M1a – поражение нерегионарных лимфоузлов.

M1b – поражение костей.

M1c – другие локализации отдаленных метастазов.

В зависимости от сочетания критериев T, N, M и G определяется стадия заболевания (таблица 1)

Таблица 1 - Определение стадии заболевания в зависимости от сочетания критериев T, N, M и G

Стадия	T	N	M	G
I	T1a	N0	M0	G1
II	T1a	N0	M0	G2,3,4
	T1b	N0	M0	любая G
	T1c	N0	M0	любая G
III	T2	N0	M0	любая G
	T3	N0	M0	любая G
	T4	N0	M0	любая G
IV	любая T	N1	M0	любая G
	любая T	любая N	M1	любая G

Таблица 2 – Прогностическая классификация

Группа	T	N	M	Сумма баллов по Глиссону
Группа I	T1a-c	N0	МО ПСА <10	Сумма баллов по Глиссону ≤6
	T2a N0		МО ПСА <10	Сумма баллов по Глиссону ≤6
Группа 2A	T1a-c	0	МО ПСА <20	Сумма баллов по Глиссону 7
	T1a-c	N0	МО ПСА <10>20	Сумма баллов по Глиссону ≤6
	T2a,б	N0	МО ПСА <20	Сумма баллов по Глиссону ≤7
Группа 2Б	T2c	N0	МО любой уровень ПСА	Любая сумма баллов по Глиссону
	T1-2	N0	МО ПСА >20	Любая сумма баллов по Глиссону
	T1-2	N0	МО любой уровень ПСА	Сумма баллов по Глиссону ≤8
Группа III	T3a,б,	N0	МО любой уровень ПСА	Любая сумма баллов по Глиссону
Группа IV	T4	N0	МО любой уровень ПСА	Любая сумма баллов по Глиссону
	Любая стадия T	N1	МО любой уровень ПСА	Любая сумма баллов по Глиссону
	Любая стадия T Любая стадия N		МО любой уровень ПСА	Любая сумма баллов по Глиссону

Примечание: Если нет данных об уровне ПСА, либо

о сумме баллов по Глиссону, прогностическая группа определяется на основании стадии сТ и имеющихся данных (уровня ПСА или суммы баллов по Глиссону). Если отсутствуют оба показателя, то прогностическую группу определить невозможно. В таком случае следует использовать классификацию по стадиям.

11. Показания для госпитализации:

Плановое: наличие у больного морфологически верифицированного с-г простаты, подлежащего специализированному лечению (ВСМП, СМП).

12. Диагностические критерии:

12.1. Анамнез и жалобы. На начальных стадиях рак простаты клинически проходит бессимптомно. Иногда возникают дизурические проявления. В начальной стадии заболевание выявляется случайно при проф. осмотре, пальцевом ректальном осмотре, УЗИ, данных ПСА. Клинические проявления, как правило, возникают при распространенном процессе, при появлении метастазов.

12.2. Физикальный осмотр (ректальный осмотр обязательный).

Большинство раковых опухолевых образований предстательной железы расположено в периферической зоне и может быть выявлено при ПРИ и объеме около 0,2 мл и более. Подозрения, возникшие при ПРИ, являются абсолютным показанием к биопсии предстательной железы. Около 18% всех больных РПЖ определяют только на основании подозрительных изменений при ПРИ независимо от уровня ПСА (уровень доказательства 2а). Положительная прогностическая ценность у больных с подозрительной ПРИ-картиной и уровнем ПСА более 2 нг/мл составляет 5—30% (уровень доказательства 2а).

В начальных стадиях заболевания при пальцевом ректальном исследовании определяется один или несколько ограниченных узловых образований, или ректально можно не обнаружить никаких изменений. Сама железа довольно долго может сохранять обычные размеры или несколько увеличиваться. Плотные очаги могут располагаться в одной доле или сразу в обеих долях.

Иногда опухоль предстательной железы при пальпации определяется в виде конуса, обращенного в сторону прямой кишки. В определенном числе наблюдений железа теряет четкие очертания и определяется в виде разлитого инфильтрата, почти лишено подвижности. Слизистая оболочка прямой кишки, несмотря на массивный опухолевый инфильтрат, почти всегда остается подвижной. У некоторых больных определяется симптом «бычьих рогов» тяжи инфильтрата, распространяющегося от верхнего края предстательной железы по направлению к семенным пузырькам.

В запущенных случаях в области предстательной железы определяется опухоль каменной плотности, перекрывающая просвет прямой кишки, верхняя граница которой недостижима для пальца.

Однако основываться только на данных пальпации нельзя, так как около 50% опухолей не прощупываются; кроме того, хронический простатит, туберкулез и камни предстательной железы могут дать аналогичные пальпаторные ощущения.

12.3. Лабораторные исследования

а) Общий анализ крови – В начальных стадиях изменений нет. В более поздних стадиях наиболее характерно наличие анемии, разной степени выраженности; лейкоцитоз, повышение СОЭ.

б) Общий анализ мочи – макро- или микро-гематурия. Изменения в анализе могут отсутствовать.

в) Биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза),

д) Коагулограмма – могут быть нарушения свертываемости крови.

Лабораторные анализы: норма или снижение показателей красной крови, могут быть незначительные, не патогномичные изменения (такие, как повышение СОЭ, анемия, лейкоцитоз, гипопропротеинемия, склонность к гиперкоагуляции и др). В анализе мочи эритроцитурия (микрогематурия), незначительное увеличение белка, при присоединении воспалительного процесса – лейкоцитурия, бактериурия. По мере увеличения объема образования и прорастания его в сторону мочевого пузыря отмечается сдавление (или прорастание) устьев мочеточников, что приводит к почечной недостаточности, повышению мочевины, креатинина.

е) Определение уровня ПСА революционизировало диагноз РПЖ. ПСА является

калликреинподобной сериновой протеазой, продуцируемой исключительно эпителиальными клетками предстательной железы. В практике это органоспецифический, но не раково-специфический маркер. Таким образом, уровни ПСА могут быть повышены при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), простатите и других доброкачественных заболеваниях. Уровень ПСА как независимый маркер — лучший предиктор РПЖ, чем подозрительные находки при ПРИ и ТРУЗИ.

Существует много различных коммерческих тест-систем для измерения ПСА, но согласованных международных стандартов не существует. Уровень ПСА — непрерывный параметр: чем выше значение, тем более вероятно существование РПЖ (табл. 1). Это означает, что не существует принятых универсальных верхних границ референсных значений. Установлено, что, несмотря на низкие уровни ПСА сыворотки, у многих мужчин выявляют латентный РПЖ, это подтверждено в недавнем Американском исследовании по профилактике РПЖ (уровень доказательства 2а). В табл. 1 отражена вероятность выявления РПЖ при различных уровнях ПСА сыворотки на основании данных от 2950 мужчин из группы плацебо и с низкими значениями уровня ПСА.

Эти результаты выдвигают на первый план важную проблему о понижении порогового уровня ПСА и обнаружении клинически незначимого РПЖ, который вряд ли может быть опасен для жизни. В настоящее время еще нет никаких долгосрочных данных, чтобы помочь установить оптимальный пороговый уровень ПСА для определения непальпируемого, но клинически значимого РПЖ (уровень доказательства 3).

Описано несколько модификаций ПСА сыворотки, которые могут улучшить специфичность ПСА в его ранней диагностике. Они включают: плотность ПСА, плотность ПСА переходной зоны, возрастные референсные значения и молекулярные формы ПСА.

Таблица 3 - Риск РПЖ при низких значениях ПСА

Уровень ПСА, нг/мл	Риск РПЖ, %
*0 – 0,5	6,6%
*0,6 – 1	10,1%
*1,1 – 2	17,0%
*2.1 – 3	23,9%
*3.1 - 4	26,9%

Однако, эти производные и изоформы ПСА (cPSA, proPSA, BPSA, iPSA) ограничены в применении в обычной клинической практике и поэтому не рассматриваются в данных рекомендациях.

Отношение свободный/общий ПСА (с/оПСА)

Отношение с/о ПСА интенсивно изучалось и широко применялось в клинической практике для дифференциального диагноза ДГПЖ и РПЖ, а также для стратификации риска РПЖ у мужчин с уровнем ПСА в пределах 4-10 нг/мл и отсутствием пальпируемых образований при ПРИ. В проспективном мультицентровом исследовании РПЖ был выявлен при биопсии у 56% мужчин с отношением с/о ПСА <0,1 и только у 8% мужчин с отношением с/о ПСА >0,25 (уровень доказательности 2a). Тем не менее данное соотношение должно быть использовано с осторожностью, так как несколько клинических и методологических факторов может влиять на его значение. Например, свободный ПСА нестабилен при температуре 4°C и при комнатной температуре. Кроме того, характеристики анализа могут варьировать, и сопутствующая ДГПЖ и большие размеры предстательной железы могут приводить к эффекту «разведения». Следует отметить, что с/о ПСА не имеет клинического значения при уровне ПСА >10 нг/мл и при мониторинге больных с выявленным РПЖ.

Скорость увеличения ПСА (ПСА-V), время удвоения ПСА (ПСА-DT)

Существуют две методики измерения ПСА в течение времени:

- скорость увеличения ПСА (ПСА-V), определяемая как абсолютный ежегодный прирост ПСА в сыворотке (нг/мл в год) (уровень доказательности 1b);

- время удвоения ПСА (ПСА-DT), которое измеряет экспоненциальный рост ПСА сыворотки в течение времени и отражает его относительное изменение.

Эти две методики могут иметь прогностическую роль у больных РПЖ, которым уже проведено лечение. Однако они ограничено используются при диагностике РПЖ из-за нескольких нерешенных проблем, включая фоновые состояния (общий объем предстательной железы, ДГПЖ), интервал между определениями ПСА, ускорение/замедление ПСА-V и ПСА-DT в течение времени. Проспективные исследования не показали, что эти методики могут предоставить дополнительную информацию в сравнении с только ПСА.

12.4. Инструментальные исследования:

12.4.1. Трансректальное ультразвуковое исследование:

Классическая картина наличия гипозоногенного участка в периферийной зоне предстательной железы встречается не всегда. ТРУЗИ серой шкалы не обнаруживает участки РПЖ с высокой надежностью. Замена традиционной систематической биопсии направленной биопсией из подозрительных областей непродуктивна. Однако дополнительные биопсии подозрительных областей могут оказаться полезными.

12.4.2. Биопсия предстательной железы:

Первичная биопсия

Показания к биопсии предстательной железы должны определяться на основании уровня ПСА и/или подозрений на наличие РПЖ при ПРИ. Также необходимо учитывать возраст больного, потенциальные сопутствующие заболевания (индекс ASA и индекс Charlson Comorbidity) и возможные осложнения процедуры. Впервые выявленный уровень ПСА не должен приводить к немедленной биопсии. Уровень ПСА должен быть повторно определен через несколько недель на том же самом аппарате при стандартных условиях, т.е. отсутствие накануне взятия

анализа эякуляции и манипуляций на железе, катетеризации мочевого пузыря, цистоскопии, трансуретральной резекции (ТУР) и инфекции мочевых путей, в той же самой диагностической лаборатории, используя тот же самый метод (уровень доказательности 2a).

Повторная биопсия

К основным показаниям относят растущий и/или постоянно повышенный уровень ПСА, подозрительные результаты ПРИ и атипичную малую ацинарную пролиферацию (atypical small acinar proliferation — ASAP), выявленную при первичной биопсии. Оптимальные временные промежутки выполнения повторной биопсии не определены и зависят от гистологического результата первоначальной ASAP-биопсии и постоянного подозрения на РПЖ (высокий или значительно повышенный ПСА, подозрительная картина при ПРИ, семейный анамнез). Чем позже выполнена повторная биопсия, тем выше процент выявленного РПЖ. Простатическую интраэпителиальную неоплазию (ПИН) высокой степени больше не считают абсолютным показанием для повторной биопсии (уровень доказательности 2a).

Повторная биопсия должна быть выполнена на основании других клинических параметров, таких как результаты ПРИ и уровень ПСА. Если ПИН определяется в нескольких биоптатах, это должно стать причиной для ранней повторной биопсии. Для подтверждения диагноза РПЖ осуществляется биопсия из 8 точек под контролем ТРУ-

ЗИ. При гистологическом исследовании должен быть отдельно исследован каждый столбик содержащий ткань простаты.

Зоны взятия образцов и количество точек.

При первичной биопсии зоны взятия образцов должны располагаться как можно более латеральное и кзади в периферических отделах предстательной железы. Дополнительные образцы должны быть получены из подозрительных областей при ТРУЗИ/ПРИ, и точки их взятия должны выбираться индивидуально.

Секстантную биопсию более не считают адекватной. При объеме предстательной железы 30—40 мл необходимо брать по крайней мере 8 биопсийных столбиков. Увеличение числа столбиков более 12 не приносит существенных дополнительных преимуществ (уровень доказательности 1a).

Диагностическая трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ)

Использование диагностической ТУР ПЖ вместо повторной биопсии имеет малое значение и процент обнаружения РПЖ составляет не более 8, что делает ее плохим инструментом для диагностики РПЖ [27] (уровень доказательности 2a).

Биопсия семенного пузырька

Показания для биопсий семенного пузырька в настоящее время еще не определены. При уровнях ПСА >15-20 нг/мл биопсия семенного пузырька полезна, только в случае если результат окажет решающее влияние на лечение, т.е. исключит радикальное удаление предстательной железы или радикальной лучевой терапии вследствие вовлечения семенных пузырьков в опухолевый процесс. При уровнях ПСА > 15-20 нг/л вероятность выявления опухоли в семенных пузырьках составляет около 20-25% (уровень доказательности 2a).

12.4.3. МРТ органов малого таза;

12.4.4. Рентгенологические методы исследования и радиоизотопная диагностика (сцинтиграфия) при РПЖ применяются в основном для диагностики метастазов (в остях, легких, печени, отдаленных лимфоузлах). При наличии жалоб на боли в костях, уровне ПСА >10 нг/мл и при сумме по Gleason >7 в обязательном порядке вы-

полняются остеосцинтиграфия и рентгенография предполагаемых зон поражения. При отсутствии изотопа для остеосцинтиграфии выполняется рентгенография костей таза и поясничного отдела позвоночника.

12.4.5. УЗИ почек и забрюшинного пространства, УЗИ органов брюшной полости малого таза, с определением остаточной мочи;

12.4.6. Экскреторная внутривенная урография.

12.4.7. КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

12.4.9. КТ или МРТ костей скелета позволят уточнить наличие метастазов в костях скелета.

12.5. Консультации смежных специалистов и другие обследования - по необходимости. Назначается консультация кардиолога всем пациентам старше 60 лет. Пациентам моложе 60 лет консультация кардиолога только при наличии изменений на ЭКГ или при показаниях.

12.6. Дифференциальная диагностика: дифференциальная диагностика проводится с хроническим простатитом, доброкачественной гиперплазией предстательной железы (на основании ПСА, ректального осмотра, ТРУЗИ и пункционной биопсии простаты с морфологическим заключением)

13. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий.

Обязательный объем обследования:

1. Общий анализ крови;
2. Общий анализ мочи;
3. Биохимический анализ крови (белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза);
4. RW, группа крови, кровь на ВИЧ, кровь на австралийский антиген;
5. ЭКГ;
6. Рентгенологическое исследование легких;
7. Группа крови, резус-фактор крови;
8. Коагулограмма;
9. Определение уровня простатспецифического антигена (ПСА);

10. УЗИ органов малого таза в сочетании с трансректальным ультразвуковым исследованием (ТРУЗИ);

11. Биопсия простаты с морфологической верификацией диагноза.

Дополнительные методы обследования:

- МРТ органов малого таза;
- Сцинтиграфия скелета (обязательно у пациентов с ПСА выше 20 нг/мл. При отсутствии - проводится МРТ костей таза и пояснично-крестцового отдела позвоночника).
- Тазовая лимфаденэктомия может быть выполнена двумя способами - при открытой операции и лапароскопически. Позволяет точно установить стадию процесса и должна выполняться перед началом радикального лечения. При уровне ПСА <10 нг/мл и сумме по Gleason <7 тазовая ЛАЭ может не выполняться.
- УЗИ почек и забрюшинного пространства, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, с определением остаточной мочи;
- Экскреторная внутривенная урография;
- КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- Лабораторные анализы - ионы (K, Na, Ca, Cl), трансаминазы, фосфатазы;
- КТ или МРТ костей скелета;
- ПЭТ/КТ для дифференцирования активных метастазов и посттравматического восстановления костной ткани.

14. Цели лечения

Цель лечения - удаление опухоли - радикальная простатэктомия; стабилизация, частичная, а иногда и полная регрессия опухоли простаты - лучевая терапия; а также - гормонотерапия - при местнораспространенном и генерализованном процессе и химиотерапия при гормонорефрактерном состоянии на правлены на стабилизацию процесса. Конечная цель - увеличение выживаемости больных, улучшение общего состояния

15. Тактика лечения

Таблица 4 - Лечение рака предстательной железы в зависимости от стадии

Стадия	Лечение	комментарий
T1a	Выжидательная тактика	Стандартная тактика при индексе Глиссона ≤ 6 и 7 и ожидаемым периодом жизни <10 лет (рекомендации категории B)
	Тактика активного наблюдения	Пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет рекомендовано повторное стадирование с ТРУЗИ и биопсия (рекомендации категории B)
	Радикальная простатэктомия*	Показана молодым людям с длительным ожидаемым периодом жизни, особенно для низко-дифференцированных опухолей (Глиссон ≤ 7) (рекомендации категории B)
	Гормональное	Не показана (рекомендации Категории A)
	Комбинированное	Не показана (рекомендации Категории A)
T1b-T2b	Динамическое (активное) наблюдение	- Тактика ведения пациентов с РПЖ стадии cT1c-cT2a, уровнем ПСА <10 нг/мл, индексом Глиссона ≤ 6 по результатам биопсии, ≤ 2 положительных столбиков, длиной опухоли в каждом столбике $\leq 50\%$. - Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет. - Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет, если они информированы об отсутствии данных по выживаемости при наблюдении >10 лет - Пациенты, которые хотят избежать осложнения, связанных с лечением

T1a-T2c	Радикальная простатэктомия*	Стандартное лечение для пациентов с ожидаемым периодом жизни >10 лет, которые считают приемлемыми осложнения, связанные с лечением (рекомендации Категории А)
	ДЛТ	Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет, пациенты, которые считают приемлемыми осложнения, связанные с лечением; Есть противопоказания к выполнению операции; Кахектичные пациенты с плохим состоянием здоровья, ожидаемым периодом жизни 5-10 лет и низко-дифференцированным РПЖ (рекомендовано комбинированное лечение, см ниже) (рекомендации категории В)
	Брахитерапия	Можно рассматривать низкодозную брахи-терапию у пациентов с РПЖ низкого риска, объемом ПЖ<50 см ³ и баллом по шкале IPSS ≤12
	Гормональное	Симптоматические пациенты, нуждающиеся в паллиативном лечении симптомов, которые в состоянии получить радикальное лечение (рекомендации Категории С). Применение антиандрогенов связано с низким эффектом лечения во время наблюдения и поэтому не могут быть рекомендованы (рекомендации категории А)
	Комбинированное	У пациентов высокого риска применение неoadъювантной и одновременной гормонотерапии в комбинации с ДЛТ дает более высокую выживаемость (рекомендации категории А)
T3-T4	Динамическое наблюдение (выжидательная тактика)	Показана бессимптомным пациентам с T3 стадией с хорошо и умеренно-дифференцированными опухолями и ожидаемым периодом жизни >10 лет, которые имеют противопоказания к местному лечению (рекомендации Категории С)
	Радикальная простатэктомия*	Показана при отобранных пациентах с T3a, уровнем ПСА <20 нг/мл, индексом Глиссона 8 по данным биопсии и ожидаемым периодом жизни >10 лет (рекомендации Категории С) Необходимо информировать пациентов о том, при РПЭ имеется повышенный риск положительного хирургического края, а также определение неблагоприятных характеристик на гистологии и поражении ЛУ и поэтому может быть показана адъювантная или спасительная терапия, например ДЛТ или ГТ .
	ДЛТ	При стадии T3 с ожидаемым периодом жизни >5-10 лет. Повышение дозы >74Гр дает положительные результаты. Можно рекомендовать комбинацию с гормонотерапией (см Ниже) (рекомендации Категории А)
	Гормональное	Пациенты с клиническими проявлениями, с обширными опухолями стадии T3-T4, высоким уровнем ПСА (>25-50 нг/мл), временем удвоения ПСА <1 года. По выбору пациентов, пациенты с плохим состоянием здоровья, Пациенты, которым не противопоказана ДЛТ, монотерапии гормональными препаратами не являются вариантом лечения (рекомендации Категории А)
	Комбинированное	Лучевая терапия + гормональное лечение (одновременная и адъювантная) имеет преимущества, чем только лучевая терапия (рекомендации Категории А). Неoadъювантная гормонотерапия + радикальная простатэктомия нет доказательного преимущества (рекомендации Категории В)
	Неoadъювантная ГТ+РПЭ	Не показана
N+Mo	Динамическое наблюдение (выжидательная тактика)	Бессимптомные пациенты. Информационный выбор пациента (при уровне ПСА <20-50 нг/мл, временем удвоения ПСА >12 мес. Имеется плохой прогноз выживаемости. Требуется очень тщательное наблюдение (рекомендации Категории В)
	Радикальная простатэктомия*	Не является стандартным видом лечения (рекомендации Категории С). Вариант лечения для отобранных по строгим показаниям пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет, как часть мультимодальной терапии
	ДЛТ	Не является стандартным видом лечения (рекомендации Категории С). Вариант лечения для отобранных по строгим показаниям пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет, обязательное комбинирование с адъювантной ГТ в течение 3 лет.
	Гормональное	Стандартная адъювантная терапия при более чем 1 пораженном ЛУ после ДЛТ или РПЭ, проводимым как первичное местное лечение. У пациентов, которым противопоказана местная терапия. ГТ следует применять только в виде монотерапии (рекомендации Категории А).
	Комбинированное	Не является стандартным видом лечения (рекомендации Категории С). Информированный выбор пациента
M+	Динамическое наблюдение	Не является стандартным видом лечения. Имеется плохой прогноз выживаемости, больше осложнений, чем при немедленном проведении гормонотерапии (рекомендации Категории В)
	Радикальная простатэктомия* Радиотерапия (ЛТ)	Не должна применяться (рекомендации Категории С) Не должна применяться как радикальное лечение, вариант терапии в комбинации с ГТ для симптоматического лечения (рекомендации Категории С)

Лечение рака предстательной железы в зависимости от стадии (таблица 4).

* Радикальная простатэктомия - Данная операция может выполняться в диспансерах при наличии специализированного отделения или коек, а также при наличии подготовленных специалистов

15.1. ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(стадия I - II)

Альтернативными методами лечения локализованного рака предстательной железы в настоящее время являются:

- радикальная простатэктомия;
- дистанционная лучевая терапия;
- брахитерапия.

Кроме того, для определенной группы пациентов с локализованным раком предстательной железы может быть использована тактика активного наблюдения.

15.1.1. Радикальная простатэктомия остается основным видом лечения больных с I и II стадиями заболевания. Радикальная операция включает удаление всей предстательной железы, семенных пузырьков, простатического отдела уретры и шейки мочевого пузыря. Обязательным является выполнение тазовой лимфаденэктомии со срочным гистологическим исследованием. Последняя включает удаление наружных и внутренних подвздошных и запирающих лимфатических узлов от бифуркации общей подвздошной артерии до запирающего отверстия. Если первичная опухоль классифицируется критерием T1c и при этом сумма по Gleason <7, а уровень ПСА <10нг/мл, тазовая ЛАЭ может не выполняться. Более благоприятный прогноз после оперативного лечения имеют пациенты с высокодифференцированными опухолями, когда сумма по Gleason не превышает 2-4.

Нервосберегающая радикальная простатэктомия в большинстве случаев позволяет сохранить потенцию. Однако после нервосберегающей радикальной простатэктомии чаще наблюдаются рецидивы заболевания, поэтому показания для этой операции ограничены. Основным критерием для выполнения нервосберегающей простатэктомии является наличие нормальной половой функции у мужчины до начала всех видов лечения рака простаты.

Пациентам с низкодифференцированными опухолями, поражением верхушки простаты и интраоперационно-пальпируемой опухолью нервосберегающая радикальная простатэктомия не показана.

Составление заключения об образцах после РП Э

Гистологическое заключение предоставляет ценную информацию о прогностических параметрах, важных для принятия клинических решений.

Гистологическое заключение включает:

- типирование (>95% РПЖ представлено обычными — ацинарными — аденокарциномами);
- оценку по шкале Глисона;
- стадирование и состояние хирургического края;
- по возможности местоположение, протяженность и сторону экстрапростатического распространения или инвазии семенных пузырьков, местоположение и протяженность положительных хирургических краев;
- дополнительную информацию по мультифокальности, диаметру доминирующей опухоли и зональному местоположению (переходная зона, периферическая зона, передняя поверхность доминирующей опухоли).

15.1.2. Дистанционная лучевая терапия проводится пациентам, которым противопоказано хирургическое лечение, и тем, кто отказывается от операции. Дистанционное

облучение РПЖ осуществляется тормозным излучением высокоэнергетических ускорителей или, что хуже, на телегаммаустановках. Рекомендуются не менее чем 3-4-польное или конформное облучение. При конформном (3D) облучении СОД может составлять 76Гр и больше без риска увеличения осложнений. Увеличение дозы лучевой терапии улучшает отдаленные результаты лечения.

Стандартная доза облучения: РОД 2Гр, СОД 65-70Гр на предстательную железу и 44Гр на таз. Чаще всего применяется облучение до СОД 40Гр с последующим перерывом на 3 недели и продолжением курса до достижения необходимой суммарной дозы. Противопоказаниями к лучевой терапии являются: наличие цистостомы, обострение цистита или ректита, камни мочевого пузыря, выраженная доброкачественная гиперплазия простаты с наличием остаточной мочи. У больных, подвергшихся трансуретральной резекции, лучевая терапия должна быть отложена примерно на 4 недели, в противном случае возможно развитие недержания мочи и структуры уретры.

Техника проведения лучевой терапии

Используются различные методики лучевой терапии. Применение только переднего и заднего полей не является удовлетворительным вариантом. В объем облучения включают предстательную железу и семенные пузырьки.

•Положение: на спине с наполненным мочевым пузырем.

•Разметка: метки по краю анального канала, маленький катетер Фолея с контрастным веществом в уретре и мочевом пузыре и барий в прямой кишке.

•Границы полей:

верхняя граница: на 2см выше предстательной железы;

нижняя граница: нижний край седалищного бугра;

передняя граница: между передней и средней третями лонной кости;

задняя граница: середина прямой кишки;

боковая граница: на 2см латеральнее предстательной железы.

15.1.3. Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия) локализованного рака предстательной железы применяется в онкологических центрах, имеющих соответствующее оборудование и подготовленные кадры.

Показания к применению брахитерапии.

В самостоятельном виде: T1-T2a, Gleason - 2-6, ПСА <10нг/мл.

В качестве буста после дистанционной лучевой терапии брахитерапия применяется при T2b, T2c или меньших стадиях, но при Gleason 8-10, или ПСА > 20 нг/мл.

Противопоказания к брахитерапии.

Брахитерапия не проводится, если ожидаемая продолжительность жизни больного меньше 5 лет или имеется большая или плохо заживающий дефект после ТУР, или ожидается высокий оперативный риск.

Относительные противопоказания к брахитерапии

- предшествующая ТУР;
- размер предстательной железы (под данным УЗИ или КТ) более 60см3;
- наличие выступающей средней доли предстательной железы;

•опухолевое поражение семенных пузырьков.

При проведении брахитерапии клинический объем облучения включает предстательную железу с капсулой плюс 1-2мм здоровых тканей, а при неблагоприятных прогностических факторах - семенные пузырьки.

Клинический объем облучения охватывается min 90%-й изодозой, доза за фракцию 8,5Гр, неомогенность дозы допускается ±10%, а в локализованных «горячих» точках

– до 30%.

15.1.4. Активное наблюдение (отсроченное лечение). Эта тактика основана на нескольких положениях:

- часто больные РПЖ – лица пожилого возраста и имеют серьезные сопутствующие заболевания;
- РПЖ зачастую медленно прогрессирует, и требуются годы, чтобы рак привел к значимым симптомам.

Наблюдение обычно применяется при высокодифференцированной опухоли в стадиях T1a и T1c, если ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет и ограничена из-за сопутствующих заболеваний.

15.2. Лечение местно-распространенного рака предстательной железы

К этим формам заболевания относятся опухоли, выходящие за пределы предстательной железы – T3–4N0M0 или T1–4N1M0.

15.2.1. Лучевая терапия является методом выбора в лечении больных местно-распространенным раком предстательной железы. В стадии T3–T4 рекомендуется СОД 70Гр на предстательную железу и 44–50Гр на таз. При конформном (3D) облучении СОД может быть 76Гр и больше без риска увеличения осложнений. Увеличение дозы лучевой терапии улучшает отдаленные результаты лечения. Облучение регионарных лимфатических узлов проводится во всех случаях, кроме тех, когда отсутствие метастазов в тазовых лимфоузлах доказано морфологически (pN0).

Техника облучения

Положение: на спине с наполненным мочевым пузырем.

Разметка: метка на краю анального канала, маленький катетер Фолея с контрастным веществом в уретре и мочевом пузыре; прямая кишка наполнена барием для разметки с бокового поля.

Границы полей в области таза:

верхняя граница: L5-S1;

боковая граница: на 1 см кнаружи от тазового кольца;

нижняя граница: нижний край седалищного бугра для облучения всей предстательной железы с краем безопасности на 2 см снизу от верхушки;

передняя граница: между передней и средней третями лонной кости;

задняя граница: середина прямой кишки.

•Формирование пучка: для тазовых полей – блоки, защищающие часть тонкой кишки и головку бедра.

После подведения дозы 44Гр облучение продолжается с уменьшенных полей, на предстательную железу – до 70 Гр.

Границы полей:

верхняя граница: на 2см выше предстательной железы;

нижняя граница: нижний край седалищного бугра;

передняя граница: между передней и средней третями лонной кости;

задняя граница: середина прямой кишки;

боковая граница: на 2см латеральнее предстательной железы.

Примечание. У очень ослабленных больных верхняя граница поля может быть смещена на уровень середины крестцово-подвздошного сочленения. После 60Гр дополнительно подводится доза на предстательную железу прямым промежуточным полем.

15.2.2. Сочетание гормональной и лучевой терапии усиливает эффект терапевтического воздействия на первичный очаг и метастазы. Предпочтение отдается нестероидным антиандрогенам (флутамид, бикалутамид).

15.2.3. Радикальная простатэктомия при местно-распространенном раке про- статы может применяться как метод лечения у молодых пациентов, тщательно обследованных, с индексом Gleason <7 и уровнем ПСА <20нг/мл. Но в этом случае она должна сочетаться с гормональной терапией..

Показания для адъювантной радиотерапии

Больные РПЖ pT3N0M0 с негативным ПСА после радикальной простатэктомии: при повышении ПСА >0,5нг/мл и при Gleason >4 или при вовлечении семенных пузырьков.

Послеоперационная лучевая терапия может проводиться немедленно после восстановления функций мочевого пузыря в случаях высокого риска местного рецидивирования;

отсроченно – в случае повышения уровня ПСА или верификации рецидива.

После простатэктомии доза на область железы должна быть не более 60Гр.

Паллиативное облучение таза

При распространенных опухолях, которые замуровывают таз, целью лучевой терапии может быть уменьшение дизурических расстройств, болей в голених и облегчение венозного и лимфатического оттока. Используется простая методика с двух встречных переднезадних полей с подведением умеренных доз.

•Положение: на спине с наполненным мочевым пузырем, если это возможно.

•Разметка: метка на краю анального канала.

•Границы полей:

верхняя граница: середина крестцово-подвздошного сочленения;

нижняя граница: нижний край седалищной кости;

боковая граница: на 1см кнаружи от тазового кольца.

•Рекомендуемая доза: подводится 30Гр за 10 фракций в течение 2 недель.

Примечание. Границы полей располагают с учетом клинической ситуации. Защитные блоки размещают над критическими органами, если это необходимо. Дозы и фракционирование зависят от клинической ситуации.

15.2.1. Трансперинеальная брахитерапия

Трансперинеальная брахитерапия – безопасный и эффективный метод лечения, требующий не более 2 дней госпитализации. Критерии отбора:

Стадия cT1в-T2a N0M0;

1) Индекс Глисона ≤6 при биопсии из достаточного числа точек;

2) Уровень ПСА до лечения ≤10Нг/мл;

3) ≤50% положительных столбиков%

4) Объем ПЖ <50 см3;

5) Сумма баллов по IPSS≤12

Лучше всего для низкодозной брахитерапии подходят пациенты с с РПЖ группы низкого риска. Имплантацию источников проводят под общей или спинальной анестезией. Необходимо обучение для всей команды: 1. Хирурга (онкоуролога/уролога) для определения локализации ПЖ и расположения игл; 2. Физика для дозиметрии в режиме реального времени; 3. Онколога/радиолога для загрузки источника облучения. В прямую кишку вводят ТРУЗИ-датчик и фиксируют его в устойчивом положении.

Доза подводимая к планируемому объему, составляет 160Гр для I-125 и 120Гр для Ра-103. У пациентов с локализованным РПЖ групп промежуточного и высокого риска возможно применение брахитерапии в комбинации с дополнительной ДЛТ или неоадъювантной ГТ Оптимальная доза для дополнительной ДЛТ неизвестна.

Осложнения. У некоторых пациентов после имплантации развиваются: ОЗМ (1,5-22%), необходимость вы-

полнения ТУР ПЖ (до 8,7%), недержание мочи (0-19%). Выполнение ТУР ДГПЖ повышает риск развития недержания мочи и частоту других осложнений со стороны мочевой системы. Из других осложнений необходимо отметить развитие лучевых ректитов (5-21%), эректильная дисфункция (до 40%)

II ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наряду с радикальной простатэктомией (РПЭ), ДЛТ и/или брахитерапией также развиваются альтернативные методы лечения клинически локализованного РПЖ, такие как криоабляция и терапия высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU). Хотя HIFU-терапия по-прежнему считается экспериментальной методикой, криоабляция признана одним из альтернативных методов лечения, в соответствии с американской ассоциацией урологов.

Криоабляция предстательной железы (ПЖ). Метод основан на замораживании, которое вызывает клеточную смерть за счет:

- дегидратации, приводящей к денатурации белков;
- прямого разрыва клеточных мембран кристаллами льда;
- сосудистого стаза и образования микротромбов, приводящее к ишемии;
- апоптоза.

Для замораживания предстательной железы в нее устанавливаются 12-15 криозондов размером 17G под ТРУЗИ-контролем, вводят термосенсоры в область наружного сфинктера и шейки мочевого пузыря и уретральный нагреватель. Проводят 2 цикла замораживания-оттаивания, за счет чего температура в середине ПЖ снижается до -400С.

Показания: пациенты с РПЖ (Т1-Т3аN0M0). Размер железы должен быть <40см³. При большем размере железы его надо уменьшить при помощи ГТ (гормонотерапии), во избежании технических трудностей установки криозондов под лонную дугу. Уровень ПСА должен быть <20Нг/мл, а индекс Глиссона при биопсии <7. Важно проинформировать пациента с ожидаемой продолжительностью жизни >10лет о том, что пока нет данных об отдаленных результатах (10-15 летних) лечения.

Осложнения криоабляции. Примерно у 80% развивается эректильная дисфункция. Для криоабляции 3-го поколения (последнего) наблюдается отторжение некротической ткани (3%), недержание мочи (4,4%), тазовую боль (1,4%), задержку мочи (2%), развитие свищей (0,2%). В связи с развитием инфравезикальной обструкции около 5% пациентов требуется проведение ТУР ПЖ.

HIFU-терапия РПЖ. Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) представляет собой сфокусированные ультразвуковые волны, испускаемые преобразователем, которые вызывают повреждение ткани за счет механического и термического эффекта, а также эффекта кавитации. Цель HIFU-терапии – повысить температуру ткани опухоли выше 650С, чтобы произошло ее разрушение посредством достижения коагуляционного некроза.

Как и в случае после криоабляции, после HIFU-терапии сложно оценить онкологические результаты, так как предложены различные пороги уровня ПСА и не достигнуто международного консенсуса по объективным критериям ответа. Результатов по HIFU-терапии недостаточно, так как в литературе опубликованы данные по лечению менее 1000 случаев РПЖ.

Осложнения HIFU-терапии. ОЗМ (острая задержка мочи) одно из наиболее частых осложнений, и развивается почти у всех пациентов, требуя наложения эпицистостомы

на период от 12 до 35 дней. Стрессовое недержание мочи 1-2 степени развивается примерно у 12%; эректильная дисфункция у 55-70% пациентов.

Рекомендации EAU 2011г в отношении экспериментальных методов местного лечения РПЖ:

– Криоабляция переходит из исследуемого метода лечения в возможную альтернативную терапию пациентов, которым не показана операция, или при ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет;

– Все другие минимально инвазивные методы лечения такие как HIFU, микроволновая или электрохирургия – по прежнему экспериментальные и исследовательские. Для всех этих методов требуется более длительное наблюдение, чтобы оценить истинную роль в лечении РПЖ

III ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЁННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Орхизектомия является «золотым» стандартом в лечении больных метастатическим раком предстательной железы. С открытием агонистов LHRH-гормонов появилась возможность замены хирургической кастрации на медикаментозную. При использовании таких препаратов, как гозерелин, трипторелин, возможен феномен «вспышки», т.е. активизации метаболизма тестостерона после первой инъекции лекарства. Поэтому до начала введения агонистов LHRH-гормонов в обязательном порядке назначают антиандрогены в течение 7–10 дней. Больной должен быть информирован об альтернативных методах кастрации (хирургической и медикаментозной).

Антагонисты ЛГРГ. В противоположность аналогам ЛГРГ антагонисты конкурентно связываются с рецепторами ЛГРГ в гипофизе. В результате этого быстро снижается уровень ЛГ, ФСГ и тестостерона без развития феномена «вспышки». В целом применение данной группы препаратов представляется перспективным, но нужно намного больше данных для подтверждения их преимуществ перед аналогами ЛГРГ.

Антиандрогены. По механизму действия эти препараты делятся на стероидные (ципротеронацетат) и нестероидные (флутамид, бикалутамид). Появление этих препаратов позволило в значительной степени уменьшить число осложнений, которые возникали после эстрогенотерапии. Комбинированная блокада андрогенов – сочетание агонистов LHRH (трипторелин 3,75мг, в/м, 1 раз в 28 дней или 11,25 мг 1 раз в 3 месяца; гозерелин 3,6мг, п/к, в область брюшной стенки, 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 3 месяца) с антиандрогенами или орхизектомии с антиандрогенами. Орхизектомия и комбинированная блокада андрогенов являются стандартными методами лечения метастатического рака предстательной железы. Комбинированная блокада андрогенов (максимальная андрогенная блокада) назначается пациентам с метастатическим РПЖ в течение первых 6 месяцев лечения для более быстрого достижения эффекта, в последующем антиандрогены могут быть отменены.

Ципротеронацетат-депо – 300мг, в/м, 1 раз в неделю (монотерапия); при проведении кастрации этот препарат следует назначать в режиме – 300мг, в/м, 1 раз в 2 недели.

Флутамид 250мг – по 1 таблетке 3 раза в день (монотерапия); при проведении кастрации этот препарат следует назначать в режиме – по 1 таблетке 2 раза в день.

Бикалутамид – 150мг 1 раз в день, длительно.

При выявлении роста уровня ПСА антиандрогены назначаются вновь. Отменяются антиандрогены либо при снижении уровня ПСА до 1нг/мл и меньше, либо при дальнейшем продолжении роста уровня ПСА. Увеличение

уровня ПСА и/или усиление болевого синдрома на фоне проведения гормональной терапии свидетельствует о гормональной резистентности опухоли.

Агонисты LHRH

Гозерелин 3,6мг под кожу передней брюшной стенки каждые 28 дней или 10,8мг каждые 3 мес.

Лейпрорелин 3,6мг п/к каждые 28 дней

Лейпролид 7,5мг в/м каждые 28 дней.

Лейпролид депо 22,5мг в/м каждые 3 мес., 30мг в/м каждые 4 мес.

Бусерелин 500мкг п/к 3 раза в сутки в течение первых 7 дней, затем по 400мкг 3 раза в сутки интраназально от 3 до 6 мес.

Трипторелин 478,1мкг п/к ежедневно в течение первых 7 дней, затем 95,6мкг ежедневно в качестве поддерживающей терапии.

Антагонисты LHRH

Дегареликс 240 мг в первом месяце, затем по 80 мг 1 раз в месяц п/к

Нестероидные антиандрогены

Бикалутамид 50мг 1 раз в сутки ежедневно длительно или 150мг/сут, длительно

Флутамид 250мг внутрь 3 раза в сутки, длительно.

Нилутамид 300мг/сут внутрь ежедневно 1 мес., затем 150мг/сут.

Стероидные антиандрогены. Ципротерон 200-300мг/сут внутрь длительно или 300мг в/м 1 раз в неделю.

Эстрогены.

Синестрол 60-80мг в/м ежедневно в течение 2 мес., затем дозу снижают до 20-40мг/сут в течение 2-3 нед.

Диэтилстильбэстрола дифосфат (Фосфэстрола) - 300-600мг в/в в течение 2-3 дней. В случае хорошей переносимости дозу увеличивают постепенно до 700-1200мг и вводят ежедневно длительно.

Хлортианизен - 24-36мг внутрь (12мг 2-3 раза в сутки) ежедневно, длительно.

Полиэстрадиола фосфат - 40-80мг в/м 2-4 раза в месяц.

Этинилэстрадиол (Микрофоллин-форте) - 0,05мг внутрь 3 раза в сутки ежедневно, длительно (как поддерживающее лечение).

Диэтилстильбэстрола 1мг 1 раз в сутки, длительно.

2-я линия гормонотерапии

•Кетоконазол 400мг внутрь каждые 8ч, длительно

•Гидрокортизон – внутрь 20мг утром и 10мг вечером непрерывно, длительно

•Мегестрол – 40мг внутрь ежедневно, длительно.

Таблица 5 - Показания для проведения ГТ

ГТ	Показания для кастрации	Преимущества	УД*
Стадия М1, наличие симптомов заболевания		Снижение симптомов и риска потенциально серьезных последствий распространенного РПЖ (компрессии спинного мозга, патологических переломов, обструкции мочевого пузыря, внескелетных метастазов)	1
		Даже для контролируемых рандомизированных исследований, ГТ-стандарт лечения и считается методом с уровнем доказательности 1	1

Стадия М1, без симптомов	Ранняя кастрация для удлинения периода времени до появления симптомов заболевания и профилактики серьезных осложнений, связанных с прогрессией РПЖ	1 в
	Для хорошо информированных пациентов приемлемым вариантом может быть протокол активного клинического наблюдения, если основной целью является продление жизни	3
Стадия N+	Ранняя кастрация для удлинения ВПП (выживаемость без признаков прогрессирования) и даже общей выживаемости	1 в
	Не доказана эффективность ГТ у пациентов с микро-метастазами в ЛУ после расширенной ТЛД и РПЭ	3
Местно-распространенный РПЖ, МО	Ранняя кастрация увеличивает безрецидивную выживаемость	1 в
Местно-распространенный РПЖ после ДЛТ	Группа высокого риска прогрессирования: комбинированная и пролангированная ГТ	1
	Группа промежуточного риска	1 в
	- при низких дозах ДЛТ (< 75Гр): 6 мес ГТ - при высоких дозах ДЛТ (>75Гр): ГТ под вопросом	2
Местно-распространенный РПЖ без симптомов, при наличии противопоказаний к местному радикальному лечению	Ограниченное увеличение общей выживаемости, не связанное с преимуществом в канцер-специфической выживаемости	1
Антиандрогены		
Короткий курс	Снижение риска возникновения эффекта «вспышки» у пациентов с метастатическим РПЖ, которые получают аналоги ЛГРГ	1а
Монотерапия нестероидными антиандрогенами	Первичная монотерапия как альтернативная кастрация у пациентов с местнораспространенным РПЖ (Т3-4, любая стадия N или любая стадия Т)	
	Не должны применяться при локализованном РПЖ в режиме монотерапии	2
	Комбинация с ДЛТ: в настоящее время не возможно дать четкие рекомендации	
	Комбинация с РПЭ: не должна применяться в адьювантном режиме	

*УД уровень доказательности

Противопоказания для различных видов ГТ

Вид терапии	Противопоказания
Двусторонняя орхидэктомия	Психологическое нежелание подвергаться хирургической кастрации
Эстрогены	Диагностированные сердечно-сосудистые заболевания
Монотерапия аналогом ЛГРГ	В качестве первичной терапии локализованного РПЖ

15.3.1. ЛЕЧЕНИЕ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОГО РПЖ

Рак простаты является в большинстве своем андрогеннозависимой опухолью. Известно также, что с течением времени эта опухоль андрогеночувствительность теряет. Кроме того, 15% больных раком предстательной железы первоначально являются гормоночувствительными. РПЖ — это гетерогенное заболевание. Известно, что при отсутствии гормонального воздействия наиболее быстро развиваются гормоннезависимые клетки РПЖ, что приводит к постепенному замещению ими других видов опухолевых клеток. Основной причиной развития гормонорезистентного РПЖ является изменение андрогенной регуляции. Описано два независимых, однако влияющих друг на друга механизма развития гормональной резистентности, один из которых зависит, а другой не зависит от андрогенных рецепторов. Независимые от АР механизмы связаны с подавлением апоптоза вследствие дерегуляции онкогенов. Высокие уровни экспрессии bcl-2 часто наблюдаются при прогрессировании РПЖ, а bcl-2 осуществляет регуляцию образования микротубулина, что обуславливает его антиапоптотический эффект. В связи с этим при химиотерапевтическом лечении гормонорезистентного РПЖ осуществляется подавление образования микротубулина. При гормонорезистентном РПЖ часто наблюдается мутация гена опухолевой супрессии p53. Сверхэкспрессия bcl-2 и p53 в опухолевой ткани после РПЭ является предиктором агрессивного клинического течения опухолевого процесса. Данные маркеры-предикторы определяются с помощью ИГХ исследования.

Лечение гормонорезистентного рака простаты не является стандартным, и основная цель этого лечения — улучшение качества жизни. Критериями эффективности проводимого лечения считаются улучшение самочувствия, уменьшение болевого синдрома и снижение уровня ПСА. Это может быть достигнуто назначением второй линии гормональной терапии при андрогенорезистентном раке предстательной железы, например фосфэстрол внутривенно по схеме:

- 1–3-й дни – 300мг;
- 4–7-й дни – 600мг;
- 8–21-й дни – 900мг;
- 22–24-й дни – 600мг;
- 24–28-й дни – 300мг (схема может быть изменена в зависимости от состояния сердечно-сосудистой системы пациента).

При гормонорезистентном раке простаты могут применяться различные схемы цитостатической терапии. Наиболее эффективными схемами полихимиотерапии являются:

1. Доцетаксел 75 мг/м² в/в 1-часовая инфузия каждые 3 нед.
Преднизолон 5мг внутрь 2 раза в сутки, длительно
2. Митоксантрон 12мг/м² в/в 1 раз в 3 нед
Преднизолон 5мг, внутрь, 2 раза в день, длительно.
3. Доцетаксел 75мг/м² в/в капельно 1-часовая инфузия в 1-й день
Эстрамустин 600мг/м² внутрь ежедневно в 1-42-й день
Повторение циклов каждые 3 нед

4. Паклитаксел 120мг/м² в/в 3-часовая инфузия в 1-й день

Эстрамустин 600мг/м² внутрь, ежедневно длительно. Повторные введения паклитаксела каждые 3 нед.

5. Эстрамустин 600мг/м² внутрь ежедневно с 1-го по 42-й день

Винбластин 4 мг/м² еженедельно.

Курс лечения 6 нед., затем перерыв 2 нед.

При неэффективности доцетаксела, ЕАУ и NCCN (Национальная Онкологическая сеть США) рекомендует применение кабазитаксела 25 мг/м² 1 раз в 3 недели до прогрессирования процесса во второй линии терапии.

FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) одобрило препарат абиратерона ацетат в качестве перорального средства, используемого 1 раз/сут в комбинации с преднизолоном, для лечения пациентов с кастрат-резистентным метастатическим раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию, включавшую доцетаксел.

Критерии кастрат—резистентного рака предстательной железы

– Кастрационный уровень тестостерона в крови (<50нг/дл или <1,7нмоль/л)

– Три последовательных повышения уровня ПСА, определенные с интервалом не менее 1 недели, в результате чего уровень ПСА увеличился в 2 раза на 50% выше надира при уровне ПСА>2Нг/мл

– Антиандрогены не применяются в течение периода не менее 4 недель для флутамида и 6 недель для бикалутамида*

– Биохимическая прогрессия, несмотря на последующие гормональные манипуляции ГТ**

*- для соответствия критериям КР РПЖ необходимо либо отменить антиандрогены, либо провести 2-линию ГТ.

** - Прогрессирование костных метастазов: прогрессия или появление 2 и более образований в костях на остеосцинтиграфии или в мягких тканях по критериям RECIST, либо при диаметре пораженных лимфоузлов ≥2см

Для оценки метастазов костного скелета можно использовать МРТ.

Рекомендации ЕАУ в отношении тактики лечения больных с кастратрезистентной формой РПЖ (КРР-ПЖ):

•Тактика лечения пациентов с КРРПЖ должна определяться мультидисциплинарной группой (рекомендации Категории В)

•Неметастатический КРРПЖ, цитотоксическая терапия должна рассматриваться только в рамках клинического исследования (рекомендации Категории В)

•У пациентов только с повышенным ПСА, необходимо документировать два последовательных повышения ПСА (рекомендации Категории В)

•До начала лечения уровень ПСА должен быть >2нг/мл для обеспечения интерпретации терапевтической эффективности (рекомендации Категории В)

•Потенциальные выгоды цитотоксической терапии и ожидаемые побочные эффекты должны обсуждаться с каждым пациентом индивидуально (рекомендации Категории С)

•У пациентов с КРРПЖ с показаниями к цитотоксической терапии, доцетаксел 75 мг/м² плюс преднизолон внутрь 10 мг в стуки, каждые 3 недели до 10 циклов демонстрирует значительные выгоды в отношении выживаемости (рекомендации Категории А)

•У пациентов с симптоматическими костными метастазами РПЖ либо доцетаксел, либо митоксантрон с предни-

золоном или гидрокортизоном являются терапевтическими опциями. Если не противопоказано, необходимо отдавать предпочтение доцетакселу на основании значительного преимущества в отношении уменьшения болей и улучшения качества жизни (рекомендации Категории А)

•Кабазитаксел 25 мг/м² плюс преднизолон внутрь 10 мг/сутки каждые 3 недели до 10 циклов необходимо рассматривать как эффективный препарат 2 линии после доцетаксела (рекомендации Категории А)

•Доцетаксел во 2-ой линии терапии может рассматриваться у пациентов ранее отвечавших на доцетаксел (рекомендации Категории В)

Блок-схема возможных вариантов лечения после биохимической прогрессии на фоне начальной ГТ



15.4. Профилактические мероприятия:

В послеоперационном периоде (радикальная простатэктомия) необходимо уделять внимание профилактике тромбозмембранозных осложнений, особенно у больных с тромбозмембранозными осложнениями, у больных с ожирением, а также лицам преклонного возраста и с сопутствующей сердечной патологией, при гиподинамии. Учитывая, что после органосохраняющей операции производится пластика между мембранозным отделом уретры и вновь сформированной шейкой мочевого пузыря, возможно развитие различных осложнений в виде недержания мочи, инфравезикальной обструкции (склероза шейки мочевого пузыря или стриктуры уретры). Эректильная дисфункция развивается практически у всех пациентов.

При проведении лучевой терапии нужно иметь в виду развитие таких осложнений как постлучевой цистит, ректит. На фоне проведения гормонотерапии развивается остеопороз, ожирение, снижение мышечной массы, метаболический синдром, липидные нарушения, резистентность к инсулину, диабет, сердечно-сосудистые заболевания,

снижение либидо.

15.5. Руководство по наблюдению за больными после радикального лечения (диспансерное наблюдение)

У асимптомных пациентов специфический анамнез, определение уровня ПСА и пальцевое ректальное исследование рекомендуются для рутинного наблюдения. Это должно выполняться через 3, 6, 12мес. после лечения, затем каждые 6 мес. до 3 лет, далее 1 раз в год.

Повышение уровня ПСА (более 0,2нг/мл) после радикальной простатэктомии чаще всего связано с рецидивом или наличием резидуальной опухоли. Рост ПСА (любой уровень) после лучевой терапии является наиболее вероятным признаком рецидива заболевания. Как пальпируемый узел в простате, так и рост ПСА являются симптомами рецидива. Доказательство рецидива при помощи биопсии осуществляется только в тех случаях, когда планируется радикальное лечение второй линии.

Если пациент отмечает боли в костях или уровень ПСА >20нг/мл, должны быть выполнены остеосцинтиграфия и КТ/МРТ с целью диагностики метастазов.

Руководство по наблюдению за больными после гормонального лечения. Эффект лечения должен быть оценен через 3 и 6мес. после начала гормонотерапии. Обследование должно включать измерение уровня ПСА и пальцевое ректальное исследование.

Схема наблюдения должна быть индивидуализирована в соответствии с симптомами болезни, прогностическими факторами и назначенным лечением.

У пациентов со стадией М0 с хорошим эффектом лечения наблюдение рекомендуется проводить каждые 6 мес.

Обследование должно включать как минимум выяснение специфического анамнеза, пальцевое ректальное исследование и определение уровня ПСА.

У пациентов со стадией М1 с хорошим эффектом лечения наблюдение рекомендуется проводить каждые 3мес.

Обследование должно включать как минимум выяснение специфического анамнеза, пальцевое ректальное исследование и определение уровня ПСА.

При появлении признаков прогрессирования болезни или отсутствии эффекта лечения наблюдение должно быть индивидуализировано.

При стабилизации процесса использование рутинных методов визуализации (рентгенография, УЗИ, КТ, остеосцинтиграфия) не рекомендуется.

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

Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям классификации RECIST:

Полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель

Частичный эффект – уменьшение очагов на 30% и более

Прогрессирование - увеличение очага на 20%, или появление новых очагов

Стабилизация - нет уменьшения опухоли менее чем 30%, и увеличение более чем на 20%.

Оценка эффективности лечения проводится на основании следующих методов исследования:

- Определение ПСА крови в динамике.
- ТРУЗИ предстательной железы и органов брюшной полости.
- КТ органов костей скелета, легких.
- Радиоизотопное исследование скелета.

III ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

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

— Процент вновь выявленных пациентов со злокачественным новообразованием предстательной железы, получающих начальное лечение в течение двух месяцев после начала заболевания = (Количество пациентов, с установленным диагнозом рака предстательной железы, получающих начальное лечение в течение двух месяцев после начала заболевания/Все пациенты с впервые установленным диагнозом рака предстательной железы) 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 предстательной железы после проведения оперативного лечения, которым требуется проведение химиотерапии) x 100%;

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

18. Рецензенты

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

19. Список использованной литературы

1. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год (статистические материалы). – Алматы, 2012.
2. Клинические рекомендации ESMO (утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO, август 2010 года);
3. Клиническая онкоурология /под редакцией Б.П. Матвеева.-М., 2010.
4. Руководство по раку почек EAU (Европейской Ассоциации Урологов), 2010.
5. Онкоурология с 2005 по 2011гг. Ежеквартальный научно-практический журнал
6. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2011 г
20. Список разработчиков протокола:
 - к.м.н. Нургазиев Н.С.
 - к.м.н. Онгарбаев Б.Т.
 - д.м.н. Есентаева С.Е.
 - к.м.н. Смагулова К.К.
 - к.м.н. Утельбаева А.Е.
 - д.м.н. Ким В.Б.
 - Ишкинин Е.И.
 - д.м.н. Жолдыбай Ж.Ж.
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.

Шибановой Азат Ильясовне - 80

Шибановой Азат Ильясовне – доктору медицинских наук, профессору, одному из основателей дисциплины «Клиническая Цитология» в Республике Казахстан 5 августа 2013 года исполнилось 80 лет.

Шибанова А.И. в 1957 г. была принята в аспирантуру при кафедрах нормальной и патологической анатомии после окончания лечебного факультета Алма-Атинского Государственного Медицинского Института.

Знания по морфологии Шибанова А.И. получила в научных лабораториях Москвы и Ленинграда, возглавляемых академиками Н.А.Краевским, Н.Г.Хлопиным, профессорами А.С.Петровой и С.Ф.Серовым.

Свою трудовую деятельность после окончания аспирантуры в 1960 году Шибанова А.И. начала в Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии, где прошла трудовой путь от младшего научного сотрудника до заведующей лаборатории цитологии, и была назначена Главным цитологом Министерства Здравоохранения Казахстана. По ее инициативе в областных онкологических диспансерах были созданы централизованные цитологические лаборатории, которые успешно функционируют по настоящее время.

Шибанова А.И. в 1966 году защитила кандидатскую диссертацию на тему: «К вопросу морфогенеза артериального протока», в 1981 году в Российском Онкологическом Научном Центре РАМН докторскую диссертацию на тему: «Цитологический метод в диагностике и оценке эффективности лечения предрака и рака пищевода».

Наряду с развитием практической клинической цитологии Шибанова А.И. занималась развитием научных направлений в цитологии, которые были посвящены актуальным проблемам цитоморфологической диагностики опухолей и предопухолевых заболеваний, автоматизации цитологических исследований, вопросам цитологического исследования в диагностике диспластических состояний и ранних форм рака в системе массовых профилактических обследований населения. Результаты этих научных исследований включены в Международную Цитологическую классификацию стран-членов СЭВ (1976-1986 гг.) по заболеваниям пищевода и эндометрия.



В последние годы в лаборатории цитологии опухолей проводятся научные исследования с применением современных технологий, включая иммуноцитохимические, ДНК-морфометрические исследования, а также методы жидкостной цитологии для скрининговых исследований.

Под руководством Шибановой А.И. защищено 18 кандидатских диссертаций, опубликовано более 200 научных работ и разработаны 30 методических рекомендаций. Шибанова А.И. является соавтором Атласа «Цитологическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и кишки», выпущенный в Москве в 2011 году.

По инициативе Шибановой А.И. создана Ассоциация Клинических Цитологов Республики Казахстан (1993), которая является коллективным членом Международной Академии Цитологов.

Шибанова А.И. – член Международной Академии Цитологов, региональный редактор (от Республики Казахстан) международного журнала “Acta Cytologica”, награждена орденом «Знак Почета», юбилейной медалью «За доблестный труд». За достижения в научных исследованиях награждена медалью имени Аль-Фараби I степени. В 2006 году Американский Биографический Институт назвал профессора Шибанову А.И. экспертом в клинической цитологии, а в 2007 году Международным Биографическим Центром (г.Кембридж, Англия) она внесена в список 2000 интеллектуалов XX1-го века и награждена серебряной медалью Кембриджского университета. В 2012 году Шибанова А.И. удостоена премией «Санофи», которая является диверсифицированным лидером в области здравоохранения.

В настоящее время Шибанова А.И. продолжает активную научную и практическую деятельность, подготовку клинических цитологов и внедряет новые технологии в РК.

Коллектив Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, онкологи Республики и редколлегия журнала «Онкология и радиология Казахстана» сердечно поздравляют Шибанову А.И. с юбилеем, желает ей крепкого здоровья, благополучия и плодотворной деятельности.

Условия оформления статей для публикации в журнале «Онкология и радиология Казахстана»

Журнал «Онкология и радиология Казахстана» принимает для публикации статьи, посвященные организации онкологической службы, эпидемиологии онкологических заболеваний, экспериментальной онкологии и радиобиологии, диагностике предопухолевых и онкологических заболеваний, вопросам клинической онкологии, стандартам диагностики и лечения. Могут быть представлены лекции, литературные обзоры, отдельные случаи из практики.

1. Статья должна сопровождаться направлением от учреждения, в котором проведена данная работа, и иметь визу руководителя.

2. Статья должна быть отпечатана на 1 стороне листа через 1,5 интервала. В редакцию предоставляется 2 экземпляра рукописи (формат бумаги А4), а также аннотация работы на русском, казахском и английском языках (не более 1/2 страницы). Обязательно предоставление материала дополнительно на диске 1,4 Мб - 3,5" (текстовый редактор MS word 7,0 в формате *.doc. шрифт Times New Roman Cyr, шрифт 14).

3. На 1 странице указываются полное название отдела, кафедры учреждения, из которого исходит статья, инициалы и фамилия автора(ов), название статьи, аннотация на языке статьи. В конце статьи должны быть резюме на русском, түйін на казахском и summary на английском языках.

В конце статьи - фамилия, имя, отчество (полностью) автора(ов), его адрес с почтовым индексом, телефон, собственноручная подпись. Коллективная статья должна быть подписана всеми авторами.

4. Объем статьи, раскрывающей оригинальные исследования, не должен превышать 8 страниц машинописи, казуистических сообщений - 4 страницы, обзоров литературы и лекций - 12 страниц. Редакция оставляет за собой право сокращения статей.

5. Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы и подзаголовки:

- «Введение» должно быть кратким и ориентировать читателя на актуальность проблемы и задач исследования. В нем следует привести ссылки на наиболее важные работы без детального обзора литературы.

- В разделе «Материалы и методы исследования» должны быть представлены принципы подбора и характеристика материала, объем исследования, использованные методы, включая статистические. Методы исследования следует излагать кратко, но достаточно четко для их воспроизведения.

- Раздел «Результаты исследования» должен содержать полученные данные.

- В разделе «Обсуждение» собственные данные должны быть сопоставлены с подобными сообщениями в отечественной и зарубежной литературе, обращено внимание на оригинальность проведенного исследования, наличие новых предложений и т.д.

- В сокращении слов и названий (не более 3) кроме общепринятых сокращений мер, физических, математических величин и терминов допускается только с первоначальным указанием полного названия.

- Текст и другой материал должны быть тщательно выверены, цитаты визируются автором на полях рукописи. В

математических формулах должны быть четко размечены все элементы: латинские буквы - синим, греческие - красным, индексы надстрочные и подстрочные, прописные скобки и строчные (м) буквы, сходные по написанию буквы и цифры (O - буква и 0 - цифра). Дозировки лекарственных средств визируются автором на полях рукописи. Номера формул и ссылки на них даются в тексте в круглых скобках.

6. Статьи не должны быть перегружены иллюстративным материалом. Фотографии, рисунки, графики и чертежи могут быть представлены в виде контрастных фотографий (или в редакторах word 7,0 excel 7,0). В месте расположения иллюстрации по тексту, на левом поле статьи помещают указание о наличии иллюстрации и ее название. Рисунки все в Word с одним отступом после и до текста по центру, подпись снизу по центру. На обороте фотографии или рисунка проставляется порядковый номер, фамилия автора, название статьи, обозначается «верх». Редакция оставляет за собой право оригинальной верстки материалов, соответственно и изменения формата прилагаемых иллюстраций.

7. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные данные. Каждая таблица должна иметь номер и заголовок. Таблицы через 1 интервал, столбики центрированы, с одним отступом до и после текста, подписи сверху, прижаты клевому полю. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию, цифры и единицы измерения - соответствовать тексту. Ссылки на таблицы и рисунки полностью словом с номером (таблица 1, рисунок 1) в круглых скобках.

8. Статья должна иметь реферат на русском, казахском и английском языках с указанием названия статьи и иметь следующие разделы: цель исследования, организация исследования (проспективное, ретроспективное, рандомизированное и т.д.), учреждение, на базе которого проведено исследование, материал и методы исследования, включая статистические, основные результаты и заключение. Реферат должен составлять 1/3 страницы с заголовком. Текст реферата на русском, английском и казахском языках оформляется в виде отдельной страницы (шрифт 12).

9. Автор несет ответственность за точность предоставляемых данных, приведенных в прилагаемом списке литературы, в который включаются только те публикации, которые указаны в тексте. Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе через 1,5 интервала машинописи. В список включают работы отечественных и зарубежных авторов за последние 10 лет. Лишь в случае необходимости допускаются ссылки на отдельные более ранние работы. Желательно цитировать не более 10-20 источников.

10. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в порядке упоминания в тексте рукописи, они даются в квадратных скобках.

11. В списке литературы указываются:

- для книг - фамилия и инициалы автора, полное название работы, место и год издания, страницы «от» и «до»;
- для журнальных статей - фамилия и инициалы автора, полное название статьи, наименование журнала, год,

номер, страницы «от» и «до»;

- для диссертаций - фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, место и год издания.

12. Ставя свою подпись под статьей, автор, тем самым, передает редакции право на ее издание и гарантирует ее оригинальность, удостоверяет, что ни сама статья, ни рисунки к ней не были опубликованы ранее и не направлены для публикации в другие издания.

13. На статью должна быть рецензия специалиста, работающего в соответствующей области, по профильной специальности. В рецензии обязательно освещать

вопросы актуальности, соответствия цели и тематике журнала, новизны, значимости результатов для фундаментальной или прикладной науки.

14. Статьи, оформление которых не соответствует указанным требованиям, к публикации не допускаются, о чем автор ставится в известность.

15. Рукописи и информационные дискеты не рецензируются и авторам не возвращаются.

16. За достоверность рекламных материалов редакция ответственности не несет.

17. Оплата за статью производится из расчета 500 тенге за 1 страницу.

Для заметок