

Онкология и радиология Казахстана

№1 (35) 2015

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),
Адильбаев 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., Гончарова Т.Г.

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

Менбаев С. (каз. яз.), Садық М.С. (англ. яз.)

Адрес редакции

г. Алматы, 050022, пр. Абая, 91

Казахский НИИ онкологии и радиологии МЗ РК

ISSN 1684-93X

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

Статистика

Н.С.Нургаалиев, А.Ж.Ажмагамбетова, Г.Т.Сейсенбаева. Эпидемиология рака мочевого пузыря по Республике Казахстан за 2004-2013 годы (3)

Диагностика

Ж.Ж.Жолдыбай, Ж.К.Жакенова, А.Н. Ахмульдинова, Ш.Н.Кудобаева, А.Ю.Талипова. Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся синдромом консолидации в легком (7)

Лечение

К.Ш.Нургазиев, Ш.Ж.Талаева, Н.А.Чичуа, Н.А.Омарбаева. Индивидуализированные подходы в лечении больных раком молочной железы на основе изучения молекулярных особенностей опухоли (9)

Г.Б. Адильбаев, Г.Ж. Кыдырбаева, В.В.Шипилова, Ж.Т.Садык. Результаты функционально-щадящего противоопухолевого лечения больных с опухолями головы и шеи (15)

Г.А.Серикбаев, Ж.О.Мауленов, Д.А.Тулеева, А.К.Курманалиев, Г.С.Ахметова, Е.Г.Соколенко, Е.А.Уколова, К.М.Орманов. Современное состояние оказания специализированной помощи больным со злокачественными и доброкачественными опухолями костей скелета (17)

G.A.Serikbaev, Zh.O.Maulenov, D.A.Tuleuova, A.K.Kurmanaliev. The modern tactics treatment of soft tissue sarcomas (21)

О.У.Вахабов, М.Р.Тангрибергганов, Д.Ф.Хасанова, М.Х.Умаров. К вопросу выполнения органосохранной операции при локализованном раке почки (24)

А.Н.Баймахашева, С.Е.Есентаева, К.К.Смагулова, Г.Е.Сарсенбаева. Иммунологическая эффективность химиотаргетной терапии больных метастатическим колоректальным раком (28)

С.С.Садыков, Г.Замков, М.С.Садыков, В.Б.Ким, С.Е.Есентаева, С.Д.Тажобаева, Р.К.Каракулов, Г.Е.Сарсенбаева.

Применение фотодинамической терапии в онкологии (31)

Обзоры

С.С.Садыков, С.Е.Есентаева, С.Д.Тажобаева, В.Б.Ким, М.С.Садыков, Г.А.Тлеугабылова, А.Сураншиева. HIFU терапия в онкологии (37)

Лекции

Р.З.Абдрахманов. Индивидуализация лечения в онкологии (42)

Талаева Ш.Ж. Лечение рака молочной железы с учетом ИГХ (45)

Мастер-класс

Г.У.Тилеген, Ю.В.Войновский, М.Б.Муканова. Центральный венозный и внутрикостный доступ (50)

Е.И.Ишкинин, Т.Ю.Антропова. Перспективы применения нового линейного ускорителя «TrueBeam» (52)

Условия оформления статей для публикации в журнале «Онкология и радиология Казахстана» (55)

УДК: 616.64-006.6-036.22(574)

Н.С.Нурғалиев, А.Ж.Ажмагамбетова, Г.Т.Сейсенбаева
Казахский НИИ онкологии и радиологии

Эпидемиология рака мочевого пузыря по Республике Казахстан за 2004-2013 годы

Аннотация. В мир рак мочевого пузыря (РМП) занимает 9-е место среди всех злокачественных новообразований. Ежегодно диагностируется более 330 000 новых случаев РМП. Около 130 000 человек умирают от данного заболевания.

Цель исследования - изучение заболеваемости населения Казахстана раком мочевого пузыря за 10-летний период.

Материалы и методы. За 10-летний период исследования в Республике доля рака мочевого пузыря в структуре злокачественных опухолей составила 2,07%. В динамике интенсивные показатели являются стабильными с незначительной тенденцией к снижению, с 4,0‰ (2004) до 3,8‰ (2013).

Лидирующую позицию по заболеваемости РМП занимает Северо-Казахстанская область (7,7‰), Костанайская (7,0‰), Акмолинская (5,8‰) области и г. Алматы (5,7‰).

Наиболее низкие показатели заболеваемости РМП отмечены в Южно-Казахстанской (1,4‰), Атырауской (1,4‰) и Мангистауской (1,9‰) областях.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, заболеваемость, смертность, интенсивные показатели.

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 9-е место среди всех злокачественных новообразований в мире. Ежегодно диагностируется более 330 000 новых случаев РМП [1,2,3]. Около 130 000 человек умирают от данного заболевания, при этом мужчины 3,8 раза чаще заболевают, чем женщины.

За 10-летний период исследования в республике

зарегистрировано 6174 больных раком мочевого пузыря, что составляет в структуре злокачественных опухолей – 2,07%. В начале 2013 года на учете находилось 3266 больных [4,5]. Ежегодно выявляется более 600 новых случаев (642 случая в 2013 году). Нами проведен анализ заболеваемости РМП в Республике Казахстан (РК) за период 2004-2013гг в зависимости от возраста, пола и распространенность в регионах нашей страны.

Анализ среднегодовых интенсивных показателей заболеваемости рака мочевого пузыря в республике в возрастных группах в динамике за изучаемый период показал, что данные показатели имели тенденцию к росту. Так, среди лиц 00-29 лет данные показатели зарегистрированы только у мужчин (0,1‰). В возрастных группах 30-39 лет аналогичные показатели варьировались с 0,4‰ до 0,8‰. В возрастных группах 40-49 лет идет рост данных показателей, среди женского населения они были ниже (0,9‰) по сравнению с показателями среди мужчин (4,1‰) и оба пола (2,4‰). Показатели заболеваемости рака мочевого пузыря среди лиц 50-59 лет варьировались с 2,4‰ до 15,3‰. Заметный рост заболеваемости данной локализации в республике зарегистрирован среди лиц 60-69 лет. У мужского населения – 43,2‰, среди женщин – 5,6‰ (рисунок 1).

Высокая заболеваемость рака мочевого пузыря наблюдается среди лиц в возрастных группах 70 лет и старше – 31,3‰, данный показатель среди мужского населения составил 73,9‰, а у женщин 10,3‰.

Повозрастные показатели заболеваемости рака мочевого пузыря мужского и женского населения республики за период исследования выросли с увеличением возраста населения. Пик заболеваемости у всего населения в воз-

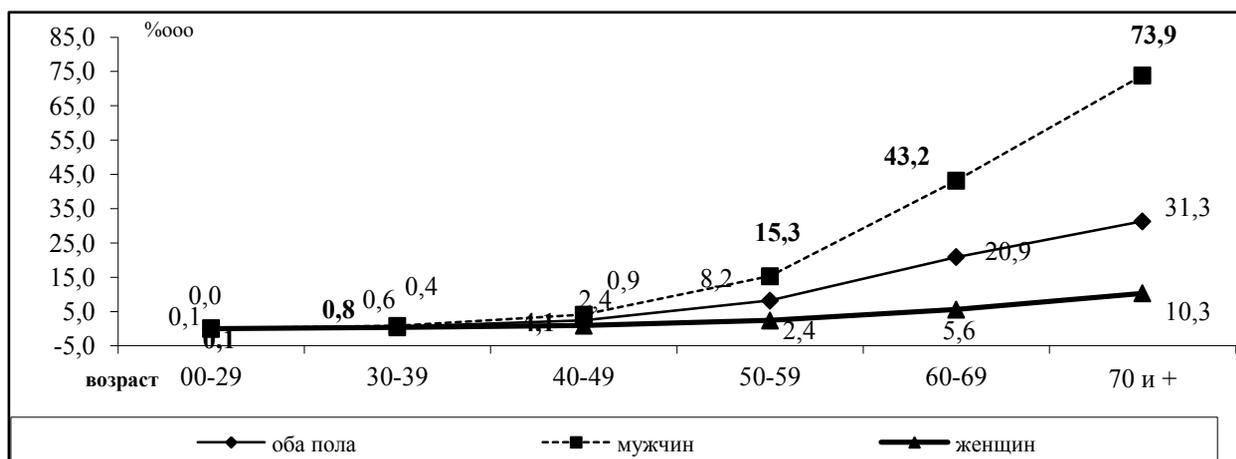


Рисунок 1 - Среднегодовые половозрастные интенсивные показатели заболеваемости раком мочевого пузыря населения Республики Казахстан за 2004-2013 гг.

растных группах 70 лет и старше, с унимодальным характером роста.

Интенсивные показатели заболеваемости рака мочевого пузыря населения республики за 10 лет свидетельствуют, что в динамике эти показатели имели некоторую тенденцию снижения с 4,0‰ в 2004 г. до 3,8‰ в конце исследования (2013г) (рисунок 2).

Динамика интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости рака мочевого пузыря мужского населения за изучаемый период свидетельствует о стабильной ситуации с незначительной тенденцией к снижению. Период исследования завершился со значением показателя 6,4‰ (рисунок 3).

Среди женского населения за 10-летний период также отмечается равномерная картина с небольшими колебаниями: рост показателей с 1,4‰ (2004г.) до 1,7‰ в 2008 году, в конце исследуемого периода данный показатель составил 1,3‰ (рисунок 4).

Высокие показатели удельного веса рака мочевого пузыря всего населения республики (рисунок 5) по возрастным группам имели бимодальный характер роста. Пик отмечается в возрастных группах 70 лет и старше: у женского населения 43,7%, у мужчин удельный вес в данной возрастной группе составляет 36,3%.

Общий среднегодовой интенсивный показатель заболеваемости рака мочевого пузыря по республике составил $3,9 \pm 0,0\%$, стандартизованный (мировой) – $3,9 \pm 0,1\%$. Повозрастные показатели заболеваемости рака мочевого пузыря мужского и женского населения республики за период исследования выросли с увеличением возраста населения. Пик заболеваемости у всего населения отмечен в возрастных группах 70 лет и старше, с унимодальным характером роста.

Таким образом, за 10-летний период исследования, в республике доля рака мочевого пузыря в структуре злокачественных опухолей составляет – 2,07%. Изучение интенсивных показателей заболеваемости рака мочевого пузыря населения республики за 10 лет показало, что



Рисунок 2– Интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости рака мочевого пузыря населения Республики Казахстан за 2004-2013гг.

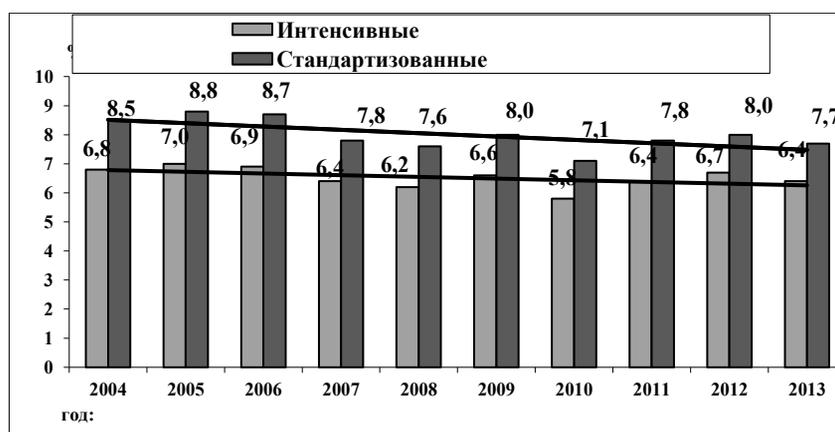


Рисунок 3– Интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости рака мочевого пузыря мужского населения Республики Казахстан за 2004-2013гг.

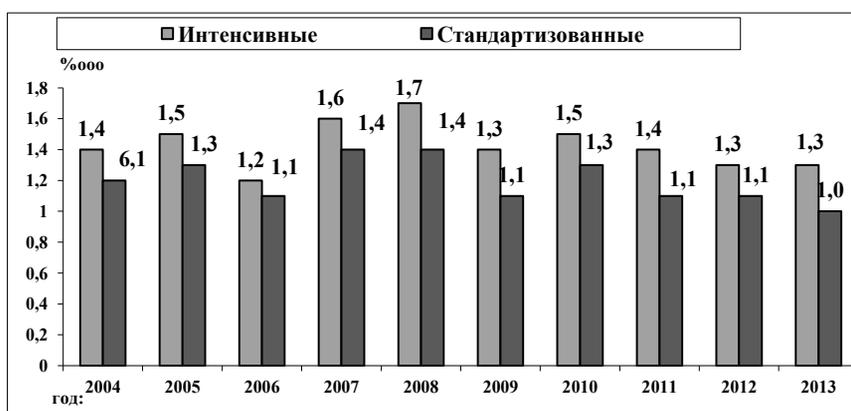


Рисунок 4– Интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости рака мочевого пузыря женского населения Республики Казахстан за 2004-2013гг.

в динамике эти показатели являются стабильными, с незначительной тенденцией к снижению с 4,0‰ (2004г) до 3,8‰ (2013г).

Лидирующая позиция заболеваемости рака мочевого пузыря установлена в Северо-Казахстанской области (7,7‰). Ряд высоких показателей отмечены в Костанайской (7,0‰), Акмолинской (5,8‰) областях и по г. Алматы (5,7‰).

Наиболее низкими показателями заболеваемости раком мочевого пузыря отмечены в Южно-Казахстанской

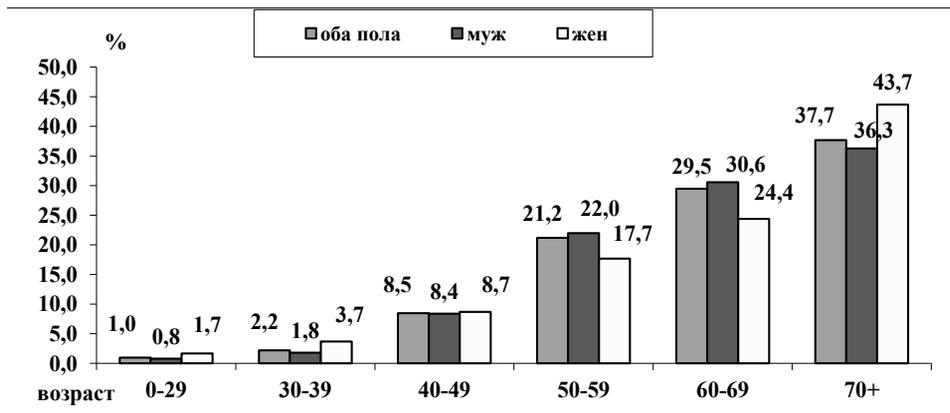


Рисунок 5 – Удельный вес рака мочевого пузыря по возрастным группам населения Республики Казахстан за 2004-2013гг.

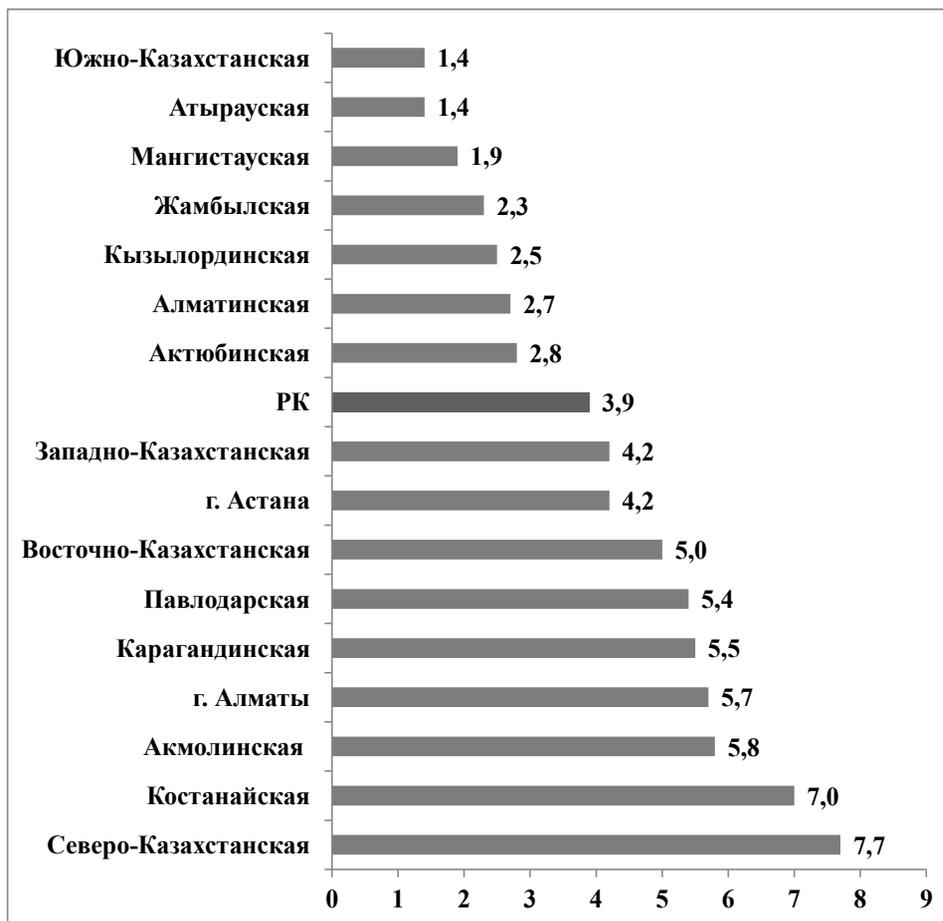


Рисунок 6 - Среднегодовые показатели заболеваемости рака мочевого пузыря по областям Республики Казахстан за 2004-2013 гг.

-1,4‰, Атырауской (1,4‰), Мангистауской (1,9‰) областях (рисунок 6).

Изучение динамики заболеваемости рака мочевого пузыря отдельно мужского и женского населения проведено в десятилетних временных и возрастных интервалах.

Возрастные особенности распространения рака мочевого пузыря в республике характеризуются тем, что в динамике уровень заболеваемости имеет тенденцию к росту в возрастных группах 70 лет и старше, и носит унимодальный характер роста.

Возраст является одним из основных факторов, с которым наиболее отчетливо связано развитие заболевания. Причем зависимость уровня заболеваемости

от возраста более выражена по сравнению с другими факторами. Касается это и структуры заболеваемости в различных возрастных группах. Интенсивность роста заболеваемости с возрастом хорошо характеризует индекс отношения возрастного пика заболеваемости к уровню заболеваемости в возрасте 70 лет и старше. Для адекватного сравнения уровней заболеваемости между поло-возрастными группами, как правило, используются стандартизованные показатели, исключающие влияние на их значения возможных различий в возрастном составе сравниваемых групп населения.

Чрезвычайно важным является изучение распространения заболеваемости во времени. Сопоставление максимального и минимального

показателей заболеваемости раком мочевого пузыря в регионах республики позволяет заключить, что географические, региональные особенности в уровнях заболеваемости могут быть обусловлены различиями в составе населения сравниваемых регионов.

Более углубленные эпидемиологические исследования показывают, что изучение изменений в частоте, структуре и особенностях распространения рака мочевого пузыря на отдельных территориях республики дает необходимую информацию для планирования лечебно-профилактических мероприятий на государственном и региональном уровнях, способствуя совершенствованию онкологической помощи больным злокачественными новообразованиями данной локализации.

Таким образом, анализ заболеваемости с учетом возрастано-половых особенностей населения республики за 10 лет (2004-2013гг.) показал, что в динамике рост заболеваемости зависит от возрастного состава населения, т.е. чем старше возраст, тем пропорционально растет частота рака мочевого пузыря.

Список литературы

- 1 Чиссов В.И. Онкоурология: национальное руководство.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.-688 с.
- 2 Онкоурология /Переводсангл. РичДжеромП. ДАмикоЭнтониВ.М.М.:Бином, 2011.-896 с.
- 3 Ploeg M., Aben K.K., Kiemeny L.A. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world //World. J. Urol.- 2009.-No1. 27.-P.289-93.
- 4 АрзыкуловЖ.А., СейтказинаГ.Д. исоавт.Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2004-2009 гг.(статистические материалы).-Алматы, 2005-2020гг.
- 5 Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д.М. и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2010-2013 гг.(статистические материалы).-Алматы, 2011-2014 гг.

Тұжырым

Н.С.Нурғалиев, А.Ж.Ажмағамбетова, Г.Т.Сейсенбаева
Қазақтың онкология және радиология ФЗИ

Қазақстан Республикасының 2004-2013жж аралығындағы қуықтың қатерлі ісігінің эпидемиологиясы

Дүние жүзінде қуықтың қатерлі ісігі (ҚҚІ) басқа дерттердің ішінде 9 орынды алып жатыр. Жыл сайын

330 000 астам адам ҚҚІ шалдығып, 130 000 науқас бұл аурудан көз жұмады.

Зерттеудің мақсаты – Қазақстан халқының 10 жыл көлеміндегі кезеңде ҚҚІ шалдығуын анықтау.

10 жыл көлеміндегі кезеңде Республикамызда ҚҚІ бүкіл дерт ауруларының арасында 2,07% алып отырғаны анықталды. Динамикада ҚҚІ интенсивті көрсеткіштері тұрақты болып, 4%₀₀₀ (2004)-тен 3,8%₀₀₀ (2013)-ге дейін азғана төмендеу тенденциясы байқалған.

ҚҚІ кездесу жиілігі көбінесе Солтүстік Қазақстан (7,7%₀₀₀), Қостанай (7,0%₀₀₀), Ақмола (5,8%₀₀₀) облыстарында және Алматы қалаласында (5,7%₀₀₀) болған.

Бұл дерттің ең аз кездесетін жерлері Оңтүстік Қазақстан (1,4%₀₀₀), Атырау (1,4%₀₀₀) және Маңғыстау (1,9%₀₀₀) облыстарында.

Түйінді сөздер: қуықтың қатерлі ісігі, ауруға шалдығу, жітім, интенсивті көрсеткіштері.

SUMMARY

N.S.Nurgaliev, A.Zh.Azhmagambetova, G.T.Seysenbaev
KazakhResearch Instituteof Oncology and Radiology
Epidemiologyof bladder cancerin the Republic
ofKazakhstan
for2004-2013yy

In the world of bladder cancer ranks 9th among all malignancies. Diagnosed each year more than 330 000 new cases of bladder cancer. about 130 000 people die from the disease.

Purpose of the study - the study of diseases of the population of Kazakhstan bladder cancer over a 10-year period.

10-year study period in the countrysharebladder cancer malignancycomposes-2.07%. In the dynamics ofintensive parametersare stablewith a slightdownward trendwith4% (2004) to 3.8%(2013). Leadingpositionincidenceof bladder cancer takes-North Kazakhstan(7.7%), Kostanay(7.0%), Akmolaregion(5.8%) andAlmaty(5.7%). ThelowestincidenceofbladdercancerreportedinsouthernKazakhstan(1.4%), Atyrau(1.4%)andMangistauregion.

Key words: bladder cancer, morbidity, mortality, intensive indicators.

УДК 616.24-006.6

Ж.Ж. Жолдыбай^{1,2}, Ж.К. Жакенова², А.Н. Ахмұльдинова^{2,3}, Ш.Н. Кудобаева⁴, А.Ю. Талипова⁴¹Казахский НИИ онкологии и радиологии, г. Алматы²КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы³ЦГКБ, г. Алматы,⁴ЦРБ, Алматинская обл.

Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся синдромом консолидации в ЛЕГКОМ

Аннотация. В данной работе представлены определения и результаты исследования заболеваний, сопровождающиеся синдромом консолидации. Анализ результатов лучевых методов исследования (рентгенография, компьютерная томография) 68 пациентов с синдромом консолидации в легких. Выявлены значимые лучевые дифференциально-диагностические критерии для туберкулеза, пневмонии и рака легкого.

Ключевые слова: рентгенография, компьютерная томография, синдром консолидации, диагностические критерии.

Актуальность

Показатели смертности от заболеваний органов дыхания в РК в 2013 году составили 67,2‰ и увеличились на 10‰ (17,4%) по сравнению с 2012 г. [1]. Сегодня изменилось соотношение заболеваний легких, выявляемых с помощью рентгенологического метода, – 70 лет назад среди всех легочных заболеваний доля туберкулеза составляла 95%, в настоящее время доля этого заболевания не превышает 40-50%. Рентгенография является «золотым стандартом» в выявлении и диагностике легочных заболеваний. [2]. Поздняя диагностика и высокие показатели заболеваемости органов дыхания у нас в стране, иногда недооценка клинических данных и рентгенологического метода явились пусковым механизмом для изучения лучевой семиотики заболеваний, сопровождающихся синдромом консолидации на рентгенограммах и КТ-срезах.

Определение. Синдром консолидации (радиологически) – ограниченное затемнение, сопровождающееся повышением плотности легочной ткани; как правило, легочный рисунок не прослеживается на фоне затемнения. Легочная консолидация – это уплотнение легочной ткани за счет заполнения воздушных альвеол содержимым. Синдром консолидации могут давать пневмонии, инфильтративный туберкулез, рак легкого, пневмофиброз и другие.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов лучевых методов исследования 68 пациентов с синдромом консолидации, проходивших лучевое обследование с подозрением на пневмонию. Рентгенологическое обследование органов

грудной клетки проведено 68 (100%) пациентам, из них компьютерная томография сделана 34 (50%) пациентам. Распределение по полу среди обследованных пациентов было следующим – 28 (41,1%) женщин (средний возраст 56,8±18,4 лет) и 40 (58,9%) мужчин (средний возраст 60,0±19,4 лет). Клинико-лабораторными и рентгенологическими методами пневмония установлена в 50 (73,5%) случаях, туберкулез легких – в 5 (7,3%) случаях, рак легкого – в 9 (13,2%) случаях, метастатическое поражение легких в 2 (3,0%) случаях, ХНЗЛ в 2 (3,0%) случаях. В процессе лечения у 62 (91,2%) пациентов была оценена рентгенологическая динамика основного процесса в легких.

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSSStatistica 17.0.

Результаты. Пневмония составляла большинство наблюдений в нашем исследовании (50 – 73,5%) среди 68 пациентов с синдромом консолидации в легком. Дифференциально-диагностическими критериями пневмонии на рентгенограммах были нарастание интенсивности затемнения от центра к периферии (74,0%), завуалированность просвета промежуточного бронха при правосторонней нижнедолевой пневмонии (88,2%), рассасывание инфильтрации легочной ткани через 10 дней (96,0%), из них полное рассасывание в 30,0% случаев, частичное рассасывание в 70,0% случаев, отсутствие уменьшения объема доли/долей легкого (94,0%), на КТ-срезах – отсутствие увеличенных внутригрудных лимфоузлов (98,0%), $p < 0,05$.

Злокачественный процесс в легких установлен в 11 (16,2%) наблюдениях, из них рак легкого в 9 (13,2%) случаях и метастатическое поражение легких и лимфоузлов средостения в 2 (3,0%) случаях. На рентгенограммах и КТ-срезах дифференциально-диагностическими критериями рака легкого были нарушение бронхиальной проходимости (100%) в виде ампутации (33,3%) и сужения бронха (66,7%), увеличение внутригрудных лимфоузлов (88,9%), из них паратрахеальной и бифуркационной группы (88,9%), $p < 0,05$.

Инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения установлен в 5 (7,3%) наблюдениях. Дифференциально-диагностическими критериями туберкулеза легких были вовлечение в процесс верхней доли (100%), из них S1-S2 (100%), смещение корня легкого вверх на стороне поражения (70%), наличие полостей распада с очагами засева вокруг (100%), наличие очаговых изменений в нижних долях легких (40%), увеличение

внутригрудных лимфоузлов с обызвествлением (40,0%), увеличение внутригрудных лимфоузлов, преимущественно трахеобронхиальной и бронхопульмональной группы (60,0%), фокусная инфильтрация (100%), $p < 0,05$.

Вывод

Лучевые методы исследования являются методами выбора в дифференциальной диагностике заболеваний легких, сопровождающихся синдромом консолидации.

Список литературы

1. Статистический сборник заболеваемости РК. – Астана, 2014.
2. М.Г. Тухбатуллин, Валиев Р.Ш., Шамшурова Е.С. Рентгено-ультразвуковая картина при инфильтративном туберкулезе легких. -2014. -Выпуск № 3 (79).

Тұжырым

Ж.Ж. Жолдыбай, Ж.К. Жакенова, А.Н. Ахмульдинова,
Ш.Н. Кудобаева, А.Ю. Талипова

Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты

С.Д. Асфендияров атындағы Қаз ҰМУ
Қалалық клиникалық орталық аурухана
Аудандық орталық аурухана, Алматы обл.
Консолидация синдромы

Консолидация синдромы шоғырландыру анықтамасын ұсынады. Радиологиялық (X-Ray, компьютерлік томография) ғылыми-зерттеу әдістері өкпе шоғырландыру синдромы бар 68 науқас нәтижелерін талдау. Пневмония, туберкулез және өкпе қатерлі ісігі айтарлықтай дифференциалды диагностикалау рентген белгілері бейнеленеді.

Түйінді сөздер: X-Ray, компьютерлік томография, консолидация синдромы, диагностикалау рентген белгілері бейнеленеді.

Summary

Zh. Zh. Zholdybay, Zh.K. Zhakenova, A.N. Ahmuldinova,
Sh.N. Kudobaeva, A.U. Talipova

Kazakh Institute of Oncology and Radiology,
Asfendiarov Kazakh National University,
CCCH, c. Almaty, RCH, c. Almaty

The syndrome of consolidation in the lung

The paper presents the definition of the syndrome consolidation. The analysis of the results of the radiology images of 68 patients with the syndrome of consolidation in the lung. The significant differential diagnostic radiology symptoms of pneumonia, tuberculosis and lung cancer were identified.

Key words: radiology images, syndrome consolidation, diagnostic radiology symptoms.

УДК: 618.19-006.6-08

К.Ш.Нургазиев, Ш.Ж.Талаева, Н.А.Чичуа, Н.А.Омарбаева
Казахский НИИ онкологии и радиологии

Индивидуализированные подходы в лечении больных раком молочной железы на основе изучения молекулярных особенностей опухоли

Аннотация. В исследование включены 204 больных раком молочной железы, которым проведены лечения: с диссеминированными процессами РМЖ: паклитаксел 175 мг/м² 1 день, доксорубицин 50 мг/м² - 4 курса - 49 больных, паклитаксел 175 мг/м² 1 день + кселода 1250 мг/м² x 2 раза в сутки с 1 по 14 дни - 53 больных. Больным с мРМЖ был проведено лечение: доксорубицин 60 мг/м², циклофосфан 600 мг/м² с учетом чувствительности опухоли к цитостатикам 52 больным без учета чувствительности опухоли к цитостатикам - 50 больных.

ИГХ-исследования проведены у 199 больных, из них 50 определены PTEN, ERCC1, TC, Таи, TopIIa.

В результате лечения больных с диссеминированными формами рака молочной железы и испытания 2 режимов ХТ в качестве 1 и 2 линии, включающих паклитаксел+ доксорубицин и паклитаксел+кселода установлено, что оба режима способствуют улучшению качества жизни пациентов и достижению терапевтического эффекта у 37(75,5±6,1)% и 39(73,6±6,0)% больных соответственно, без усиления частоты и тяжести гематологической и негематологической токсичности.

Оценка эффективности лечения больных в двух группах, получивших НАПХТ по схеме АС согласно чувствительности и без ее учета показала, что общий объективный эффект был примерно равнозначным: 70,0±7,0% и 75,0±5,8% соответственно, однако по достижению полной регрессии, показатели в основной группе были в три раза выше чем в контрольной.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, иммуногистохимические исследования, патоморфоз.

Актуальность

Рак молочной железы - одно из самых распространенных заболеваний среди женщин развитых стран мира, занимающее первое место по заболеваемости и третье по смертности среди злокачественных новообразований в общей популяции. Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном, интенсивном росте заболеваемости и смертности от рака молочной железы в различных странах. Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн. новых случаев рака молочной железы[1]. В РК РМЖ так же является одной из приоритетных форм злокачественных новообразований, стабильно занимая первое место в структуре злокачественных опухолей всего населения. В среднем в Республике Казахстан ежегодно выявляется около 4000 больных раком молочной железы, из которых умирают более 1380 женщин. В частности,

в 2011 году зарегистрировано 3863 новых случаев рака молочной железы, что составило 22,7 на 100000 населения среди обеих полов. Смертность от РМЖ на 2013г составил 8,1 случаев на 100000 населения, а 5-летняя выживаемость - 51.4%[2].

Чрезвычайная сложность канцерогенеза и трудности ранней диагностики ставят задачу первостепенной важности - выбор оптимального варианта лечения рака молочной железы у каждой конкретной больной[3]. К началу XXI века стало очевидным, что РМЖ - это гетерогенная опухоль, течение и возможности лечения которой определяются в первую очередь биологическими особенностями опухоли: содержанием рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестеронов), экспрессией Her2, степенью злокачественности, зависящей от пролиферативного индекса, а также распространенностью процесса (стадий заболелания), возрастом и гормональным статусом больной[4,5].

По статистическим данным в 55,6% случаях при первичном обращении пациенток выявляется местнораспространенная форма РМЖ, и лечение таких пациентов начинают с химиотерапии, которая у большинства пациентов преследует три основные цели: увеличить предпосылки для выполнения органосохраняющего хирургического вмешательства, определить ответ на проводимое лечение и обеспечить длительную безрецидивную выживаемость. Это обуславливает актуальность разработки новых и совершенствование существующих методов диагностики и лечения рака молочной железы. Чрезвычайная сложность канцерогенеза и трудности ранней диагностики ставят задачу первостепенной важности - выбор оптимального варианта лечения РМЖ у каждой конкретной больной.

Достижения в области биохимии и молекулярной биологии последних лет позволили исследователям и клиницистам использовать некоторые биологически значимые показатели, которые могут помочь в прогнозе раннего рака молочной железы и в выборе терапии при местнораспространенном процессе заболелания[7]. В их числе онкогены, рецепторы эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), маркеры апоптоза, рецепторы факторов роста и т. д. Все эти показатели позволяют более детально изучить молекулярно-биологические особенности злокачественных опухолей, ассоциируются со степенью дифференцировки, способностью к инвазии и метастазированию, чувствительностью к химиотерапии, а следовательно, с особенностями течения и прогнозом заболелания в каждом конкретном случае [8]. Сочетанное изучение молекулярно-биологической структуры и генетического портрета у каждой больной повысит корректность индивидуализации лечения и прогнозирования течения заболелания, что даст возможность максимальной ре-

ализации противоопухолевого эффекта химиотерапии, которая прямо коррелирует с безрецидивной и общей выживаемостью больных РМЖ [9].

Применение современных цитостатических средств и дифференцированный подход к лечению на основе иммуногистохимических и генетических исследований у больных с местно-распространенными формами рака молочной железы даст возможность повысить эффективность лечения и качество жизни больных. В связи с тем, что разработанный метод позволяет оптимизировать лечение местно-распространенных форм РМЖ, тем самым увеличить сроки безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с общепринятыми методами лечения.

Цель исследования

- повышение эффективности лечения, удлинение сроков ремиссии и увеличение выживаемости больных местно-распространенными и диссеминированными формами РМЖ

Материалы и методы исследования

В исследование включены 204 больных раком молочной железы, из них 32 больных были с первично диссеминированным РМЖ, остальные –70 больных поступили в стационар повторно после проведенного комплексного лечения по поводу РМЖ с метастатическим процессом в различные органы, 102 больных были с местно-распространенными формами. Возраст пациенток варьировал от 28 до 76 года, средний возраст составил - 52 года.

Характеристика больных с первично-диссеминированными формами РМЖ по локальному статусу(32): узловая форма - 19, инфильтративная – 9, язвенная - 4. Характеристика больных с местно-распространенными формами - по локальному статусу узловая форма – 76, отчетно-инфильтративная -23, язвенно-некротическая -3. Все больные с диссеминированными формами РМЖ имели метастазы следующие органы: в лимфоузлы регионарных зон – у 17, в легких и плевру - у 22 больных. Метастазы в печень – у 21, сочетанное поражение легких и печени – у 24 больных, головной мозг - у 3. Сочетанное поражение лимфоузлов средостения, легких, костей скелета и печени – у 25 больных.

Больные с диссеминированными процессами были рандомизированы на 2 группы в зависимости от схемы и режимов химиотерапии:

– I группа: - паклитаксел 175 мг/м² 1 день, доксорубицин 50 мг/м² (или эпирубицин 60 мг/м²) 1 день - 4 курса - 49 больных. После оценки результатов лечения у больных с частичной и полной регрессией опухоли больным проводилось дополнительно еще 2 курса ХТ в указанном режиме. Больные со стабилизацией процесса переводились на 2 линию ХТ: таксотер 75 мг/м² -1 день +карбоплатин 450-600 мг в/в 1 день.

– II группа – паклитаксел 175 мг/м² 1 день + кселода 1250 мг/м² x 2 раза в сутки с 1 по 14 дни – 53 больных

При гипер- и высокой экспрессии Her2/neu (3+) в ХТ назначался герцептин по стандартной схеме: 8 мг \ кг – первое введение, затем - 6 мг/кг 1 раз в 3 недели.

Больные с мРМЖ были рандомизированы на 3 группы в зависимости от схемы и режимов химиотерапии:

- IIIa группа - 50 больных, получивших доксорубицин 60 мг/м², циклофосфан 600 мг/м² с учетом чувствительности опухоли к цитостатикам.

IIIb группа- больных, получивших паклитаксел 175 мг/м² 1 день, доксорубицин 50 мг/м² (или эпирубицин 60 мг/м²) 1 день –2-4 курса - 52 больных.

- IV группа(контрольная)-доксорубицин 60 мг/м², циклофосфан 600 мг/м² без учета чувствительности опухоли к цитостатикам(ретроспективный материал).

ИГХ-исследования проведены у 97 больных с метастатическим процессом (или при настоящем поступлении, или предыдущих - после операции) и у 101 больной с местно-распространенным процессом, из них у 50 (IIIa группа) методом ИГХ определена чувствительность к цитостатикам (PTEN, ERCC1, TC, Tau, TopIIa). Распределение больных в зависимости от фенотипа опухоли представлено в таблице 1.

Таблица 1- Распределение больных согласно фенотипу опухоли.

Фенотип опухоли	Показатели ИГХ	Количество больных	
		Диссеминир-97 (I и II группы)	Местно-распростр. 101 (IIIa и IIIbгр)
люминальный А	ЭР+, ПР+, Her2 (---)	39(40.2%)	38(37.6%)
Люминальный В В - Her2 - позитивный	ЭР+, ПР+, Her2 (+++)	15(15,5%)	17(16,8%)
люминальный В Her2-негативный	ЭР+, ПР+, Her2(---)	15(15,5%)	21(20,8%)
Тройной негативный	ЭР-, ПР-, Her2/neu (-)	20 (20.6%)	14(13,9%)
Her2 позитивный	ЭР-, ПР-, Her2/neu(+++)	8 (8.2%)	11(10,9%)

При гиперэкспрессии -Her2 у больных с диссеминированными формами РМЖ в 23(23,7%) случаях - в схему лечения включался герцептин по стандартной схеме.

Результаты исследования. Анализ эффективности химиотерапии проводился после 4 курсов. Оценка эффективности химиотерапии показала, что общий объективный эффект достигнут у 37(75,5±6,1)%- в I группе, и 39(73,6±6,0)%- во II. Стабилизация процесса с положительной динамикой (менее 50%), отмечалась у 9(18,4±5,5)% и у 12(22,6±5,7)% пациенток, прогрессирование наступило в I и II группах в 3(6,1±3,4)% и 2(3,8±2,6)% случаях соответственно.

В результате лечения было отмечено, что у 37(75,5±6,1)% из 49 больных, получивших паклитаксел с доксорубицином (I группа) отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров МТС-поражений, из них у 3 больных, с язвенно-некротической формой рака молочной железы отмечено уменьшение язвенного образования, стягивание краев раневой поверхности, у одной больной отмечалась полная регрессия надключичных л/узлов и печени. У 9(18,4±5,5)% больных с I группы отмечалась стабилизация процесса, и у 3(6,1±3,4)% больных - прогрессирование, после чего пациенты были переведены на другую линию химиотерапии-таксотер+ карбоплатин.

Во II группе у 39(73,6±6,0)% из 53 наблюдаемых больных также достигнута положительная динамика в виде уменьшения метастазов и размеров регионарных лимфоузлов, из них у 2(3,8±2,6)% с множественными метастазами в легких после проведения 4 курсов химиотерапии наступила полная регрессия метастатических узлов. У 12(22,6±5,7)% больных - отмечена стабилизация процесса, и у 2(3,8±2,6)% – прогрессирование, после чего больные были переведены на другую линию химиотерапии. (таблица4).

Нами изучен объективный эффект после химиотерапии у больных с различными фенотипами рака (таблица 8).

Нами прослежена эффективность химиотерапии в зависимости от фенотипа опухоли. Общий объективный эффект при всех фенотипах опухоли выявлен у 69(71,1%) из 97 пациенток, стабилизация – у 23(23,7%), прогрессирование – у 5 (5,2%). Из представленных ИГХ-типов у 20(20,6%) из 97 больных выявилась наиболее агрессивная форма рака – тройной негативный, с преимущественным метастазированием в висцеральные органы и головной мозг. Анализ результатов лечения показал, что у данного контингента больных отмечен наилучший непосредственный объективный эффект и составил 90,0%, в то время как при люминальном А типе эффект составил лишь 61,5%.

Нами изучены сроки ремиссии у больных, получивших различные схемы и режимы химиотерапии.

Анализ эффективности химиотерапии в зависимости от биологических особенностей опухоли показал, что при люминальном - А типе из 39 наблюдаемых больных средняя длительность ремиссии составила -12,4 мес, и была выше, чем при других фенотипах опухоли: при люминальном - В типе она составила 9,8 мес. Несмотря на достижение лучших непосредственных результатов при тройной негативной форме ремиссия была самой короткой и составила 7,4 мес. Длительность ремиссии в группе с Her2 позитивным типом РМЖ составила 8,4 месяцев (рисунок 1).

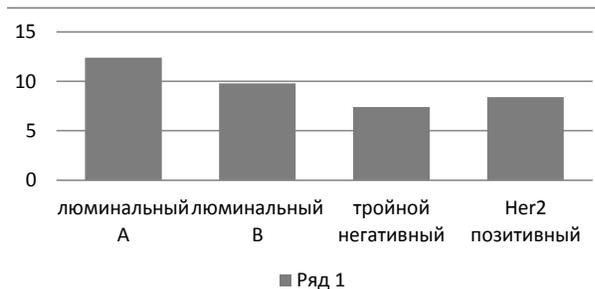


Рисунок 1- Сроки ремиссии при различных фенотипах опухоли у больных с диссеминированными формами РМЖ

Таким образом, ИГХ - профиль опухоли у больных с РМЖ может дать дополнительную прогностическую и предсказывающую информацию, как о характере течения заболевания, так и результатах лечения.

Нами изучены сроки выживаемости больных в зависимости от фенотипа опухоли.

На рисунке 2 показано, что наилучшая выживаемость с диссеминированными формами РМЖ отмечена у больных с люминальным А типом. Медиана ОВ у больных с люминальным А фенотипом РМЖ у наблюдаемых больных не была достигнута, у больных с тройным негативным статусом и Her-позитивным фенотипом составили 19±5,3 и 29±6,5 месяцев, соответственно. Не отмечено достоверной разницы в показателях ОВ у больных с люминальным А и В типами, что позволяет сделать предположение об от-

Таблица 4 – Оценка эффективности химиотерапии у больных с диссеминированными формами РМЖ

Схема ПХТ	Кол-во бол-х	Объективный эффект (>50%)			
		Полная регрессия	Регрессия более 50%	Стабилизация	Прогрессирование
I. паклитаксел + доксорубин	49	3 (6,1±3,4)%	34 (69,4±6,6)%	9 (18,4±5,5)%	3 (6,1±3,4)%
II. паклитаксел + кселода	53	2 (3,8±2,6)%	37 (69,8±6,3)%	12 (22,6±5,7)%	2 (3,8±2,6)%

Таблица 8 – Эффективность химиотерапии у больных РМЖ в зависимости от ИГХ-показателей

Фенотип	Кол-во бол-х (97)	Объективный эффект (>50%)	Стабилизация	Прогрессирование
люминальный А	39	24 (61,5±7,7)%	12 (30,8±6,2)%	3 (7,7±4,2)%
люминальный В-Her2-негативный	15	10 (66,6±12,1)%	5 (33,3±2,1)%	-
люминальный ВHer2-позитивный	15	11 (73,3±11,4)%	3 (20,0±10,3)%	1 (6,6±6,3)%
Тройной негативный	20	18 (90,0±6,7)%	2 (10,0±6,7)%	-
Her 2 позитивный	8	6 (75±15,3)%	1 (12,5± 11,6)%	1 (12,5±11,6)%

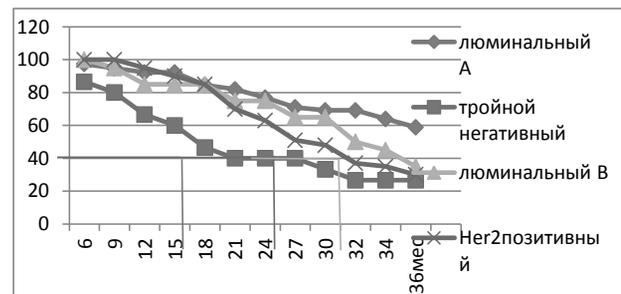


Рисунок 2- Выживаемость больных в зависимости от фенотипа опухоли РМЖ

носительной неагрессивном течение люминального В типа РМЖ, для которого характерна гиперэкспрессия Her-2/neu, при применении таргетной терапии герцептином. С другой стороны, при сравнении кривых выживаемости получена достоверная разница с увеличением показателей ОВ у больных с люминальным фенотипом РМЖ по сравнению как с тройным негативным, так и с Her-позитивным раком. У больных метастатическим РМЖ показатели общей выживаемости зависели от фенотипа опухоли, при этом люминальный рак имел достоверно большую выживаемость, по сравнению с тройным негативным и Her-позитивными опухолями. В тоже время, не отмечено достоверного различия в показателях ОВ у больных с люминальным А и В типами рака.

Оценка эффективности лечения у анализируемых больных после проведения 4 курсов химиотерапии показала, что общий объективный эффект достигнут в IIIa и IIIb группах- у 35(70,0±7,0)% и у 40(76,9±5,8)% соответственно, из них полная регрессия в 14,0% и 7,7%

Таблица 9 – Изучение патоморфоза опухоли по Е.Ф. Лушникову

Количество больных (102)	Степени патоморфоза			
	0-1	2	3	4
IIIa-50 больных	15(30,0%)	19(38,0%)	12(24,0%)	4(8,0%)
IIIb-52 больных	9(17,3%)	15(28,8%)	18(34,6%)	10(19,2%)

случаев. У 13(26,0±6,2%) и 10(19,2±7,2%) достигнута стабилизация процесса с положительной динамикой (менее 50%), и лишь у 1(2±2,4%) и 2(3,9±2,6%) больной отмечены прогрессирующие процессы.

Нами проведен сравнительный анализ эффективности химиотерапии в двух группах больных, получивших лечение по одинаковой схеме (АС), отличающихся тем, что первая группа получила лечение согласно чувствительности опухоли к цитостатикам, а вторая по рутинной схеме. Анализ результатов лечения выявил, что объективный эффект в обеих группах были равнозначными, однако по достижению полной регрессии, показатели в группе IIIa были в два раза выше чем в контрольной.

Всем 102 больным после 4-6 курсов НАПХТ проведено оперативное вмешательство. У 26 (63,4%) удалось выполнить органосохранную операцию, из них у 13(31,7%) больной проведена РМЭ с одновременной реконструкцией эндопротезом. У 15 (36,6%) больных проведена РМЭ, из них 10 больных имели отечно – инфильтративную форму.

Для морфологической оценки эффективности проводимой химиотерапии изучался терапевтический патоморфоз в опухолевой ткани по Лушникову Е.Ф

Как видно из приведенной таблицы 9, у больных IIIb группы, получавших химиотерапию на основе таксанов лечебный патоморфоз, оцененный 3-4 степенью наблюдался у 28(53,8%), в то время как при лечении по АС схеме лишь у 16(32,0%).

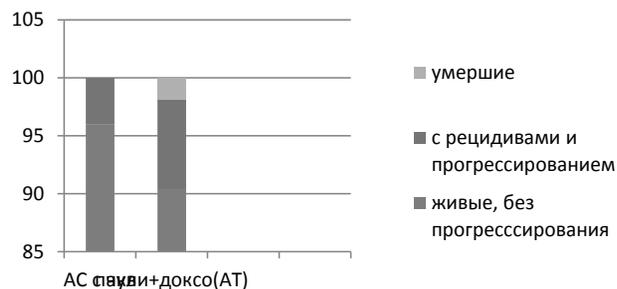


Рисунок 3 - Выживаемость больных в различных группах РМЖ

Из данного рисунка видно, что в группе IIIa, получивших лечение по схеме АС согласно чувствительности опухоли до настоящего времени все больные живы (100%).

Тем не менее у 2(4,0%) из 50 больных в течение 4-6 мес после операции наступило прогрессирующее процесса, у одной из них выявлены метастазы в легких, у другой в контрлатеральную молочную железу. В группе IIIb 1(1,9%) больная умерла спустя 12 месяцев после окончания комплексного лечения от метастазов в легких и плевру с развитием дыхательной недостаточности. У 4(7,7%) из 52 больных в различные сроки после проведенного комплексного лечения появились метастазы, в основном в легких и головной мозг. Таким образом, безрецидивная выживаемость составили в группе IIIa - 96% и в группе IIIb - 90,4%.

Заключение

В результате лечения больных РМЖ с

диссеминированными формами по схеме паклитаксел+доксорубин и паклитаксел+кселода установлено, что оба режима способствуют улучшению качества жизни пациентов и достижению терапевтического эффекта у 37(75,5±6,1%) и 39(73,6±6,0%) больных соответственно; в двух группах, получивших НАПХТ по схеме АС согласно чувствительности и без ее учета показала, что общий объективный эффект был примерно равнозначным: 70,0±7,0 % и 75,0±5,8% соответственно, однако по достижению полной регрессии, показатели в основной группе были в три раза выше чем в контрольной. Применение НАПХТ в режиме паклитаксел+доксорубин позволило получить объективный ответ в 76,9±5,6% случаев, с полной регрессией у 7,7% больных. При применении предоперационных курсов химиотерапии органосохранные операции удалось провести у 64 (62,7%) из 102 больных, одномоментные реконструктивно-пластических операции - у 27(26,5%). Оценка результатов лечения у пациенток IIIa и IIIb групп, получивших НАПХТ по схеме АС с учетом чувствительности опухоли к цитостатикам и в режиме доксорубин+ паклитаксел показала, что общий объективный эффект в обеих группах были примерно равнозначными, однако у больных IIIb группы, лечебный патоморфоз, оцененный 3-4 степенью наблюдался у 28(53,8%), в то время как при лечении по АС схеме - лишь у 16(32,0%).

Список литературы

1. Лекарственная терапия рака молочной железы / Под редакцией Н.И. Переводчиковой и М.Б. Стениной. - М., 2014. - 45с.
2. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Сейсенбаева Г.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2013 г. (Статистические материалы). - Алматы, 2014.
3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadъювантная химиотерапия рака молочной железы // Мат. II международной ежегодной конфер.: Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы - СПб, 2005. - С.78-84.
4. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. Molecular portraits of human breast tumors // Nature. - 2000. - Vol. 406. - P. 747-752.
5. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications // Proceeding of the National Academy of Sciences USA. - 2001. - Vol. 98. - P. 10869-10874.
6. Hofstatter E.W., Chung G.G., Harris L.N. Breast cancer // In: De Vita VT, Lawrence TS, Roserberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology: primer of the molecular biology of Cancer/ - Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins and Wolters Kluwer, 2011. - P. 307-318.
7. Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.T. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy // Clin. Cancer Res. - 2005. - №11. - P.5678-5685.
8. Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A. Race breast cancer subtypes and survival in the Carolina Breast Cancer Study // J. of the Amer. Med. Association. - 2006. - Vol. 295. - P.2492-2502.
9. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. Molecular portraits of human breast tumors // Nature. - 2000. - Vol. 406. - P. 747-752.

Тужырым

Қ.Ш. Нургазиев, Ш.Ж. Талаева, Н.А. Чичуа, Н.А. Омарбаева

Қазақтың онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты

Ісіктің молекулярлық ерекшеліктерін зерттеу негізіндегі сүт безі қатерлі ісігі бар науқастарды емдеудегі жеке көзқарас

Зерттеуге қатысқан сүт безіне шалдыққан 204 науқасқа ем жүргізілген: алғашы таралған түрі: - паклитаксел 175мг/м² 1ші күні, доксорубин 50 мг/

м2- 4 курс - 49 науқас, паклитаксел 175 мг/м² 1ші күн + кселода 1250мг/м² тәулігіне ә уақыт 1нен 14 күнге дейін- 53 науқас. Жергілікті тараған сүт безі обырына шалдыққандарға жүргізілген ем: доксорубицин 60 мг/м², циклофосфан 600 мг/м² цитостатиктерге сезімталдығы 52 науқаста анықталған, анықталмағандар саны- 52.

199 науқасқа имунногистохимиялық талдау жүргізілген, оның ішінде 50 науқаста PTEN, ERCC1, TC, Tau, TopIIa- анықталған.

Метастатикалық сүт безі обырына шалдыққандар арасында ем шара қолдану нәтижесінде 2 салыстырмалы топтарындағы нәтиже: паклитаксел+ доксорубицин және паклитаксел+кселода қабылдаған науқастарда бірдей дәрежеде өмір сүру сапасы артқан, терапевтік әсер 37(75,5±6,1)% және 39(73,6±6,0)% байқалған.

Неоадьюванттық химиотерапия қабылдаған 2 топтағы (цитостатиктерге сезімталдығы анықталған/ анықталмаған) ем нәтижелері: 2 топтағы жалпы объективті әсер шамамен мөлшерлес 70,0±7,0 % и 75,0±5,8% болып табылған, алайда ісіктің толық регрессиясы негізгі топта бақылау тобына қарағанда 3 есе көп болған.

Түінді сөздер: сүт безі обыры, химиотерапия, имунногистохимиялық талдау, патоморфоз.

Summary

K.Sh.Nurgaziev, Sh.Zh.Talaeva, N.A.Chichua, N.A.Omarbaeva

Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology

Individualized approaches to the treatment of breast cancer patients based on the study of the molecular features of the tumor

The study included 204 patients with breast cancer who were treated: with disseminated breast cancer processes: - paclitaxel 175mg/m² day 1, doxorubicin 50 mg/m² 4 courses - 49 patients, paclitaxel 175 mg/m² day 1 + Xeloda 1250mg/m² x 2 times a day 1 to day 14 - 53 patients. Patients with locally advanced breast cancer treatment was conducted: doxorubicin 60 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m² in view of the sensitivity of tumors to cytostatic drugs 52 patients without tumor sensitivity to cytostatic- 50 patients.

IHC studies were conducted in 199 patients, 50 of them identified RTEN, ERCC1, TC, Tau, TopIIa.

As a result, the treatment of patients with disseminated forms of breast cancer and testing regimes HT 2 as 1 and 2 lines, including paclitaxel, doxorubicin and paclitaxel + Xeloda found that both modes contribute to improving the quality of life of patients and achieve a therapeutic effect in 37 (75,5 ± 6 1)% and 39 (73,6 ± 6,0)% of patients, respectively, without increasing the frequency and severity of hematological and hematological toxicity.

Assessment of the effectiveness of treatment of patients in both groups that received Neoadjuvant scheme according AC sensitivity neglecting it showed that the overall objective effect was roughly equivalent: 70,0 ± 7,0% and 75,0 ± 5,8% respectively, but for achieve complete regression, values in group was 3 times higher than in controls.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, immunohistochemically research pathomorphosis.

УДК:616.51/53-006.6-08

Г.Б. Адильбаев, Г.Ж. Кыдырбаева, В.В.Шутилова, Ж.Т.Садык
Казахский НИИ онкологии и радиологии

Результаты функционально-щадящего противоопухолевого лечения больных с опухолями ГОЛОВЫ И ШЕИ

Аннотация. Цель - повышение эффективности комплексного лечения и улучшение качества жизни больных с местнораспространенным раком головы и шеи. В результате исследований разработан и апробирован комплексный метод лечения местнораспространенного рака опухолей головы и шеи включающий конкурентные курсы химиолучевой терапии с применением препарата группы таксанов и проведением параллельной лучевой терапии методом мультифракционирования доз. Разработанная методика позволила повысить общий положительный клинический эффект до 94,7% у больных раком гортани, до 94% - у пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта и до 78,5% - у больных с раком верхней челюсти, без увеличения токсических проявлений противоопухолевой терапии. В результате чего были выполнены органосохраняющие операции, значительно улучшившие качество жизни данных пациентов.

Ключевые слова: Опухоли головы и шеи, химиолучевая терапия, органосохраняющие операции, таксаны.

Проблема лечения местнораспространенных злокачественных опухолей головы и шеи является одной из сложнейших в современной онкологии. В связи с этим ведутся поиски в направлении разработки и совершенствования органосохраняющего лечения[1]. Использование химиотерапии и лучевой терапии, применяемых одновременно или последовательно, может быть одним из перспективных направлений в улучшении эффективности лечения больных злокачественными опухолями головы и шеи[2,3,4].

Материалы и методы

В исследование вошли 50 пациентов с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком. Из них 19 больных местно-распространенным раком гортани, 17 пациентов - раком органов полости рта и 14 больных - раком верхней челюсти получивших комплексное лечение в «отделении опухолей головы и шеи» в 2014г.

Все больные получили конкурентные курсы химиолучевой терапии в два этапа с 2х недельным интервалом. Заключающиеся в проведении МХТ препаратом паклитаксел, и параллельным курсом ДГТ методом мультифракционирования доз до СОД 40 Гр.

Третий этап проводился после оценки эффективности: при частичной регрессии опухоли больным проводилось радикальное функционально-щадящее оперативное вмешательство. При полной регрессии опухоли –

поддерживающие курсы полихимиотерапии.

Результаты и обсуждения. После первого этапа лечения у всех пациентов отмечена частичная регрессия опухолевого процесса (более 50%), лечение без эффекта и прогрессирование опухоли в процессе лечения не отмечено ни у одного больного.

Таблица 1- Непосредственные результаты лечения больных после второго этапа химиолучевой терапии

Группы	Кол-во больных	Показатели степени регрессии			
		100 %	≥ 50%	< 50%	Прогрессирование
гортань	19	10 (52,6%)	8 (42,1%)	1 (5,3%)	0 (0%)
Полость рта	17	7 (41,1%)	9 (52,9%)	1 (5,9%)	0 (0%)
Верхняя челюсть	4	0	11 (78,5%)	2 (14,2%)	1 (7,1%)

Как видно из таблицы, полная регрессия опухоли после двух этапов химиолучевой терапии достигнута у 52,6% больных раком гортани, 41,1% - раком полости рта. При этом частичная регрессия опухоли достигнута у 42,1%, 52,9% и 78,5% больных, соответственно.

Прогрессирование опухоли зарегистрировано у одного (7,1%) больного раком верхней челюсти. Стабилизация процесса выявлена в 5,3%, 52,9% и 78,5%, соответственно.

Таким образом, положительный клинический эффект отмечен у 94,7% больных раком гортани, 94% больных раком полости рта и 78,5% пациентов раком верхней челюсти.

Гематологических и нейротоксических осложнений, а также явлений интоксикации в ходе химиолучевого лечения не зарегистрировано.

При проведении ДГТ наблюдались явления катарального радиоэпитепита у 89,4% больных раком гортани, 64,7 % раком полости рта, 64,2% раком верхней челюсти. Явления очагового пленчатого радиоэпитепита отмечены у 10,5%, 29,4% и 35,7% больных, соответственно. У 5,9% пациентов раком полости рта отмечены явления разлитого пленчатого радиоэпитепита.

Всем пациентам с диагнозом рак полости рта закончившим химиолучевое лечение с частичной регрессией основного очага произведены органосохраняющие операции в показанном. Двум больным с полной регрессией основного очага, но с частичной регрессией метастазов на шее произведена шейная лимфодиссекция. У одного пациента с полной регрессией опухоли получившего 3 курса противорецидивной ПХТ, через 3 месяца отмечено

метастазирование в регионарные лимфоузлы. Данный пациент скончался от быстрого прогрессирования опухоли.

Всем больным раком верхней челюсти при частичной регрессии опухоли произведены органосохраняющие операции.

Таким образом, разработанная нами методика органосохраняющей противоопухолевой терапии больным раком головы и шеи, позволяет повысить непосредственную эффективность лечения, не повышая при этом частоту и характер осложнений, тем самым улучшая качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Аладин А.С., Петрова Л.И., Важенин А.И. и др. Эндопротезирование у больных со злокачественными новообразованиями головы и шеи // Онкол. Ж. им. П.А. Герцена. -2012.- №1.- С.59-61.
2. Tibirad Andrei. Carcerul gnganeiorcfvitatiibugale // Bul. Acad. Sti. Moldova. Sti. Med. -2012.- №2.- С.185-190.
3. Матякин Е.Г., Яковлева Л.П., Романов И.С. и др. Современные подходы к выбору тактики комбинированного и комплексного лечения при раке полости рта // Стоматология. -2012.- Т.91, №5.- С.28-30.
4. Иванов В.М., Иванова О.В., Шейкин М.В. Современные тенденции в лечении рака слизистой полости рта // Астраханский мед.ж. -2013.- Т.8, №1.- С.98-104.

Тұжырым

Г.Б. Адильбаев, Г.Ж. Қыдырбаева, В.В. Шипилова, Ж.Т. Садық

Қазақтың онкология және радиология ФЗИ

Бас және мойынның қатерлі ісігі бар науқастардың функционалды-беткей ісікке қарсы емнің нәтижелері

Мақсаты-бас және мойынның аймақтық қатерлі ісігі бар науқастардың өмір сапасын жақсарту және кешенді емнің тиімділігін жоғарлату. Зерттеу барысында мультифракцион(нирленген)ды доза әдісімен сәулелі ем жүргізумен қатар таксандар тобының

препараттарын қолдана отырып, бәсекелес химиясәулелі ем курсы қосылған бас және мойынның аймақтақ қатерлі ісігінің кешенді ем тәсілдері құрастырылып және бекітілген. Құрастырылған әдіс қатерлі ісікке қарсы емнің токсикалық әсерінің жоғарлауынсыз 94% көмейдің қатерлі ісігі бар науқастарда, 94,7% ауыз қуысының қатерлі ісігі бар науқастарда, және 78,5% жоғарғы жақтың қатерлі ісігі бар науқастарда жалпы клиникалық әсерін оңтайлы жоғарлатқан. Нәтижесінде науқастардың өмір тиімділігін едәуір жақсартатын аззаны

Түйінді сөздер: бас және мойын ісіктері, химиосәулелік терапия, мүше сақтаушы операциялар, таксандар.

Summary

G. Adilbaev, G. Kydyrbaeva, V. Shipilova, Zh. Sadyk
Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and Radiology

Results of organ sparing treatment of head and neck cancer patients

Aim - improving the efficiency of treatment and quality of life in patients with locally advanced head and neck cancer. New method of chemoradiation was developed and tested for treatment of locally advanced head and neck cancer. Concurrent chemoradiotherapy using taxanes and hyperfractionated radiotherapy. The developed method has improved the overall response rates till 94.7% in patients with laryngeal cancer; till 94% - in patients with oral cavity cancer and till 78.5% in patients with maxillary sinus cancer; without increasing the toxic effects of anticancer therapy. As a results it was possible to perform organ sparing surgery for selected patients from this groups.

Keywords: head and neck cancer; chemoradiotherapy, ablative surgery, taxanes.

УДК:616.71/72-006.6-08

Г.А.Серикбаев, Ж.О.Мауленов, Д.А.Тулеуова, А.К.Курманалиев, Г.С.Ахметова, Е.Г.Соколенко,
Е.А.Уколова, К.М.Орманов
Казахский НИИ онкологии и радиологии

Современное состояние оказания специализированной помощи больным со злокачественными и доброкачественными опухолями костей скелета

Аннотация. Цель исследования – проанализировать результаты лечения больных с опухолями костей. Проведен анализ за 10 лет (2005 по 2014 гг.) За данный период в Центре опухолей костей и мягких тканей пролечено 772 пациента (с первыми выявленным диагнозом) с первичными опухолями костей, мягких тканей, при которых имелось поражение кости и вторичными (метастатическими) опухолями.

Первичные опухоли костей встречаются относительно редко и составляют 0,2-1 % от всех онкологических заболеваний (1,2-1,9 случаев на 100 тыс. население). Основная часть злокачественных опухолей костей наблюдается у лиц в возрасте от 10 до 40 лет, в этот период чаще развиваются остеосаркомы и саркома Юинга. Второй пик развития сарком костей - после 60 лет.

Ключевые слова: опухоли костей, статистика, хирургическое лечение, эндопротезирование.

Злокачественные опухоли костей – группа злокачественных новообразований, которые развиваются из тканей скелета. Данные опухоли могут развиваться самостоятельно или вследствие перерождения доброкачественных опухолей в злокачественные. Отметим, что опухоли костей – это довольно редкое заболевание, доля которого среди прочих злокачественных новообразований занимает всего 1%. В то же время следует учитывать тот факт, что кости являются местом, где могут образовываться метастазы при опухолях, например, молочной железы, легкого и других органов. Соответственно, различают первичные опухоли костей и вторичные.

Мужчины болеют в 1,5 раза чаще. Доброкачественные опухоли костей встречаются в 2-3 раза реже, чем злокачественные. Обычно опухоли локализируются в длинных трубчатых костях конечностей (от 40 до 70%). Нижние конечности поражаются у 2-2,5 раза чаще, чем верхние. Проксимально расположенные опухоли длинных трубчатых костей чаще характеризуются злокачественным течением. Очень редко опухоли локализируются в костях стопы и кисти. Основная часть злокачествен-

ных опухолей костей встречается у лиц в возрасте от 10 до 40 лет, в этот период чаще развиваются остеосаркомы и саркома Юинга. Второй пик развития сарком костей - после 60 лет. В этот период чаще развиваются хондросаркомы, ретикулосаркомы, фибросаркомы. Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО), или остеобластокластома, встречается в 15–20% всех случаев доброкачественных опухолей костей.

Проблема лечения первичных злокачественных и доброкачественных опухолей костей представляется чрезвычайно актуальной. Так в Казахстане в 2014 году средний стандартизованный показатель частоты заболеваемости злокачественными опухолями костей и суставного хряща был равен 1,3 на 100 тыс. населения [1]. В настоящее время для лечения этой патологии применяются хирургический, лучевой и лекарственный методы, а также их комбинации. Хирургическое лечение перешло сегодня в качественно новое состояние – от калечащих операций органосохраняющим.

В равной мере общий результат лечения больного с патологией скелета определяют адекватная хирургическая тактика и адекватное замещение дефекта. На сегодняшний день для этого применяются аллотрансплантация костей, аутотрансплантация костей, в том числе с использованием васкуляризированных трансплантатов, и эндопротезирование[2,3].

Динамика заболеваемости злокачественными опухолями костей скелета за 10 лет отражена в таблице 1.

В динамике за 10 лет по статистическим данным РК отмечается стабильная картина заболеваемости. Снижение смертности, запущенности. А также необходимо отметить повышена 10% показателей 5-летней выживаемости.

Центр опухолей костей, мягких тканей и меланом

Таблица 1 - Динамика заболеваемости злокачественными опухолями костей скелета за 2005-2014 гг.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Заболеваемость	1,6	1,5	1,5	1,4	1,4	1,5	1,3	1,2	1,2	1,3
Смертность	2,2	0,9	1	0,9	0,9	0,9	0,9	1,4	0,7	0,7
1-годичная летальность	27,7		38	30	25	25,8	34,9	27,3	33,9	33,9
I-II степень	39,2	38,4	41,5	41,7	50,4	47,9	46,7	48,3	51,9	46,6
IV степень	19,6	21,4	23,6	17,5	13,8	14,2	15,6	12,7	16,2	11,6
5 летняя выживаемость	54,5	60,7	63,6	65,2	65,2	65,4	65,4	66,1	64,3	64,3
Всего	241	226	226	233	226	227	244	216	208	238

проводит лечение больных со злокачественными новообразованиями костей, мягких тканей и кожи. Проводится разработка новых и усовершенствование существующих методик хирургического, комбинированного и комплексного лечения опухолей данной локализации. Высокодозная полихимиотерапия и конформная лучевая терапия.

Данный анализ затрагивает период: с 2005 по 2014 гг. За этот период в Центре опухолей костей и мягких тканей пролечено 772 пациента (с первыми выявленным диагнозом) с первичными опухолями костей, мягких тканей при которых имелось поражение кости и вторичными (метастатическими) опухолями (таблица 2).

Таблица 2 - Нозологические формы первичных больных

№	Нозологические формы	Количество (%)
1	Саркомы костей	359 (46,5)
2	Гигантоклеточная опухоль	207 (26,8)
3	Метастазы в кости	82 (10,6)
4	Саркомы мягких тканей (ампутации, экзартикуляции, МПБА, МГА)	124 (16,0)
5	Всего	772

Основной процент первичных больных приходилось на злокачественные опухоли костей – 47%. На гигантоклеточную опухоль пришлось 27,0% случаев.

При злокачественных опухолях пациентам проводились от 2х до 4х курсов высокодозной неоадьювантной полихимиотерапии различными схемами[4].

Объем хирургического вмешательства 772 больным был различен, от различных видов калечащих операций, до органосохранных операций. Объем хирургической помощи отражен в таблице 3.

Таблица 3 - Виды хирургических операций

№	Объем хирургического вмешательства	Количество (%)
1	Резекция кости	198 (24,9)
2	Экскохлеации опухоли	184 (23,2)
3	Резекции костей таза, крестца	21 (2,6)
4	Резекции ребер	37 (4,6)
5	Ампутации, экзартикуляции, МПБА, МЛГА	178 (22,4)
6	Резекция кости с эндопротезированием сустава	131 (16,5)
7	Резекции позвонка с транспедикулярной фиксацией	16 (2,0)
8	Резекция кости с установкой цементногоспейсера	7 (0,9)
9	Удаление протеза с установкой спейсера	7 (0,9)
	Всего	794

Как видно из таблицы на органосохранные операции пришлось 79,6% всех операций. Последние годы резко увеличилось количество пациентов перенесших эндопротезирование с 1 случая в 2006 году до 48 в 2014.

В хирургическую практику нашего центра внедрены операции по замене всех суставов, кроме голеностопной (редкость поражения дистального отдела большеберцовой

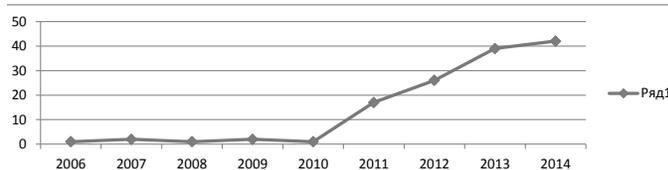


Рисунок 1 – Показатели эндопротезирования

кости, отсутствие протезов у данной фирмы).

Наибольшее количество приходится на эндопротезы коленного сустава при поражении дистальных отделов бедренной кости - 38,9%, что соответствует мировой статистике опухолевого поражения трубчатых костей.

Резэндопротезирование из-за нестабильности ножки протеза было у 1,5% пациентов, и связано с недостатками конструкции ножки протеза БМСИ. По причине перипротезной инфекции в 0,9% случаев произведено удаление протеза с установкой спейсера.

С конца 2014 года в нашем центре используют модульные эндопротезы турецкого производства TIPSAN (PENTAMERS).

Внедрены органосохранные операции при опухолевом поражении костей таза. Несмотря на успехи современной онкологии, лечение злокачественных опухолей таза до сих пор остается сложной проблемой клинической онкологии. Операции при опухолях костей таза являются менее разработанными и недостаточно освещенными в литературе по сравнению с заболеваниями других отделов опорно-двигательного аппарата. По данным Н.Н. Трапезникова с соавт.[5] удельный вес первичных злокачественных опухолей костей таза составляет 15,7% от всех злокачественных опухолей костей. Костные саркомы таза имеют худший прогноз, чем при локализации в длинных трубчатых костях. Этот факт связан с несколькими причинами. Во-первых, большинство пациентов обращаются в специализированные учреждения при наличии опухоли уже достаточно больших размеров, особенно при росте ее в полость таза. Во-вторых, кости таза являются сложной зоной для рентгенологического обнаружения опухоли. В-третьих, сложное пространственное строение таза, близость жизненно важных структур (магистральных сосудов, нервов, органов малого таза) часто делают невозможным выполнение радикального оперативного вмешательства. Кроме того, пациентам этого профиля нередко в ортопедических клиниках выполняют неадекватные операции, что также ухудшает прогноз.

К сожалению, большинство пациентов в нашей стране не получают квалифицированной диагностики и лечения на местах и прибывают с запущенными формами опухолей. Позднее обращение больных в специализированные учреждения значительно усложняет лечение, а зачастую служит отказом от лечения. По данным М.Д. Алиева с соавт.[6], около 80% пациентов до установления правильного диагноза проходили лечение по поводу других неонкологических заболеваний.

Хирургическое лечение опухолей костей таза отличается высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений, наиболее грозными из которых являются кровотечение и инфицирование раны с последующим развитием сепсиса. Резекции костей таза требуют знания онкологической ортопедии, сосудистой, абдоминальной, пластической хирургии, нейрохирургии. Тем не менее, с развитием анестезиологии, реанимации и трансфузиологии увеличивается количество и объем оперативных вмешательств.

Объем резекции при опухолях костей таза представлен на рисунке 5.

По литературным данным резекции костей таза относятся к высокотравматичным оперативным вмешательствам и, несмотря на высокий современный уровень вспомогательных служб, по-прежнему отличаются высокой частотой осложнений, в том числе и фатальных. Наиболее частые причины смерти — тромбоэмболия легочной артерии, кровотечение,



Рисунок 2 - Виды и количество операций с эндопротезированием



Рисунок 3 - Резекция дистального метадиафиза бедренной кости при остеогенной саркоме (после 3 курсов НАПХТ)

Рисунок 4 - Резекция проксимального метадиафиза бедренной оксти при остеогенной саркоме (после 3 курсов НАПХТ)

сепсис.

В нашей практике из всех случаев операций на костях таза был лишь 1(1,6%) случай смерти пациента в послеоперационном периоде из-за почечной недостаточности, и 1 (1,6%) нагноения ложа протеза, после внутренней резекции таза.

Заключение

Динамика заболеваемости и смертности остается стабильной. Необходимы мероприятия, направленные на повышение безрецидивной и общей выживаемости.

При выборе тактики лечения при опухолях опорно-двигательного аппарата необходим мультидисциплинарный подход с участием хирурга, химиотерапевта, радиолога, врача патоморфолога и врача лучевой диагностики.

Строгое следование основному принципу онкологии — принципу абластичности — наряду с усовершенствованием хирургической техники, дизайна эндопротезов и принципам лечения инфекции ложа эндопротеза при возникновении данных осложнений позволит в дальнейшем расширить показания к эндопротезированию и получить хорошие результаты.

- Внедрение в клиническую практику новых эффективных методов борьбы с инфекционными осложнениями сделало актуальным вопрос качества их жизни.

- Результаты лечения больных опухолями костей таза зависят не только от хирургической техники, но и от оснащения клиники современной диагностической службой, уровня анестезиологического, трансфузионного и реанимационного оснащения, опыта работы врачей соответствующего профиля, возможности быстрого включения в операцию нейрохирурга, абдоминального и

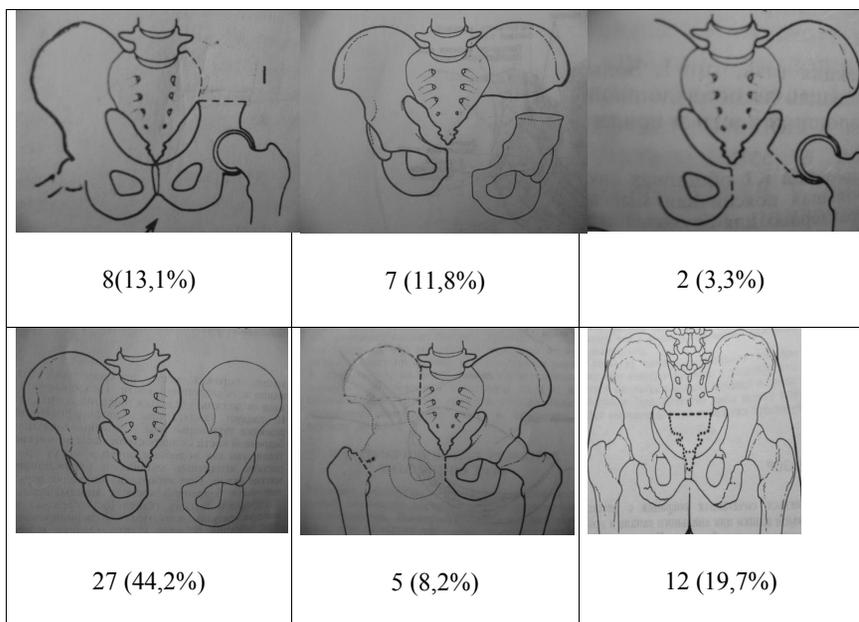


Рисунок 5 - Объем резекции костей таза

пластического хирургов, а также доступности долгосрочной ортопедической и социальной реабилитации.

Список литературы

1. Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Д. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2005-2010 годы. (статистические материалы).-Алматы, 2006-2011г
2. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпеусов Д.М. и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 – 2013 годы (статистические материалы).-Алматы, 2012-2014 гг.
3. Алиев М.Д. Эндопротезирование как основа онкоортопедии //Поволжский онкологический вестник. - 2012.-№2.-С.-14.
4. Алиев М.Д. Инфекционные осложнения эндопротезирования суставов у онкологических больных //Саркомы костей и мягких

тканей. Научно-практический журнал Восточно-Европейской группы по изучению сарком.- 2011.-№1.-С.3.

4. Алиев М.Д., Мусаев Э.Р. Хирургическое лечение первичных опухолей таза //Саркомы костей и мягких тканей. Научно-практический журнал Восточно-Европейской группы по изучению сарком.-2014.- №3.-С.4.

Тұжырым

Ғ.А.Серікбаев, Ж.О.Мәуленов, Д.А.Төлеуова, А.Қ.Құрманалиев, Г.С.Ахметова, Е.Г.Соколенко, Е.А.Уколова., Қ.М.Орманов

Қазақтың онкология және радиология ФЗИ

Сүйектің қатерлі және қатерсіз ісіктері бар науқастарға мамандандырылған көмек көрсетудің қазіргі таңдағы жағдайы

Сүйектің біріншілік ісіктері салыстырмалы сирек кездеседі және онкологиялық науқастардың 0,2-1% (100 000 тұрғынға 1,2-1,9 жағдай) құрайды. Сүйектің қатерлі ісіктерінің негізгі бөлігін 10 жаспен 40 жас аралығы құрайды, осы кезеңде остеосаркома және Юинг саркомасы жиі дамиды. Сүйек саркомаларының екінші шыңы – 60 жастан кейін бақыланады.

2005-2014 жылдар аралығында онкология және радиология ҚазФЗИ-н сүйек және жұмсақ тіндер ісіктері бөлімінен (орталығынан) сүйектің зақымдануы бар сүйек және жұмсақ тіндердің біріншілік ісіктері және екіншілік (метастатикалық) ісіктермен 772 науқас (алғаш анықталған диагнозбен) өтті. Қатерлі ісіктер кезінде науқастарға 2-ден 4 курсқа дейін әртүрлі схемада жоғары мөлшерлі адьюанты емес полихимиотерапия жүргізілді.

772 науқасқа көрсетілген хирургиялық оталардың көлемі әртүрлі болды, мүгедек ететін оталардан азға-

үнемдеуші оталарға дейін.

Түйінді сөздер: Сүйектің қатерлі ісіктер, статистика, хирургиялық оталар.

Summary

G.A.Serikbaev, Zh.O.Maulenov, D.A.Tuleuova, A.K.Kurmanaliev, G.S.Akhmetova, K.G.Sokolenko, H.A.Ukolova, K.M.Ormanov

Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and Radiology

The modern state of the provision of specialized care to patients with malignant and benign tumors of bones.

Primary bone tumors are relatively rare and are 0.2 - 1% of all cancers (1.2-1.9 cases per 100,000 population). The main part of malignant bone tumors found in people aged 10 to 40 years, in this period, more often develop osteosarcoma and Ewing's sarcoma. The second peak of bones sarcoma occurs after 60 years.

In the period from 2005 to 2014 through the center of bone and soft tissue tumors of Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and Radiology were treated 772 patients (with newly diagnosed diagnosis) with primary tumors of bone and soft tissue in which also there was affected bone and metastatic tumors. In cases with malignant tumors there were carried out from 2 to 4 cycles of high different schemes of neoadjuvant chemotherapy.

Volume of surgical intervention of 772 patients was different from the various types of disabling operations to conserving surgery.

Keywords: bone tumors, sarcomas, tumors of the pelvic bone, conserving surgery.

УДК: 616.74-006.6-08

G.A.Serikbaev, Zh.O.Maulenov, D.A.Tuleuova, A.K.Kurmanaliev
Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology

The modern tactics treatment of soft tissue sarcomas

Abstract. The purpose of the research is to analyze the results of surgical treatment of soft tissue sarcomas. Material and methods. In the center of tumors of bones and soft tissues of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology were operated on during the period 2001-2013 250 patients with soft tissue sarcomas.

Results. Among 250 cases of operated patients with soft tissue sarcomas in 6 cases there were local recurrences, as some intraoperative surgical margins were less than 2 cm, because of the prevalence of cancer. In the other cases, during chemotherapy, postoperative zone is without signs of recurrence.

Thus, patients with soft tissue sarcoma require surgical treatment in its various embodiments.

In cases of widespread processes with skin lesions, radical operation with different plastic surgery of defect by removed flaps of skin is recommended.

Keywords: soft tissue sarcoma, types of surgery, variants of plastic surgery defects.

Relevance

Soft tissue sarcomas do not have the pathognomonic symptoms. Their clinical manifestations may occur in benign tumors, and non-neoplastic processes. This is a fairly frequent cause of mistakes in the diagnosis and respectively, in treatment of tumors of soft tissues. This strategy leads except loss of time, similarly to the progression of the disease, due to inadequate treatment and stimulation of cell growth. Often these patients, especially in the early stages of the disease, get mistakenly various thermal and physical therapy that contributes the spread of the tumor. According to the information of statistical data on malignancies in Kazakhstan [2], from 2005 to 2013, soft tissue sarcomas were found in 3449 cases and amounts 1.3% of all malignant tumors (Table 1).

Table 1 - Quantity of soft tissue sarcomas cases among of the population of RK by years

Years	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Quantity of patients	298	345	345	304	321	347	347	401	410

In the United States about 5,700 cases of CMT are diagnosed each year, of which 4200 end with death of patients.

All soft tissue sarcomas have common characteristics [1]:

They do not have a true capsule, but due to the long pressure of tumor on the surrounding structures form pseudocapsule.

The tumor cells are able to spread far beyond the visible and palpable tumors (in the direction of the muscle fibers, fascial plates, vessels, nervesshell and perineural slits), which

Table 2 Morbidity mortality and survival of patients with soft tissue sarcomas by years

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Morbidity	2	2,6	2,2	2,1	2	2,4	2,4	2,6
Mortality	1,1	1	1,3	1,2	1	1,1	1,2	1,1
1 year mortality	27,3	27,4	27,4	29,2	30,3	28	28,1	
5 year survival	49,9	51,7	52,2	53,3	54,4	52,5	53,5	

leads to relapses and 'secondary' metastasis after the so-called "economical removal of the tumor."

Soft tissue sarcomas may have multiple sources, which is the reason of underestimation of the prevalence of the process and inadequate volume of surgical intervention.

Soft tissue sarcomas are characterized by the predominant tendency of hematogenous metastasis (80% - in the lungs), and less often by lymphogenous (3-20%). Leading clinical symptom is the presence of tumor, and it may be the first and the only symptom among 2/3 of the patients. The tumor may be invisible for a long time, especially when the localization is deep in muscle mass (thigh, glutes areas). In such cases, the first symptoms may be varying degrees intensity of pain and swelling of limbs, which depends on the relationship of tumor with the surrounding vessels and nerves.

There are many types of soft tissue sarcomas, each of which develops differently. The most common types are: Fibrosarcoma, miksofibrosarkoma, desmoid tumor, liposarcoma, synovial sarcoma, rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, a malignant tumor of the peripheral nervous system tissue, angiosarcoma.

The growth rate of the tumor may be different. In some cases it may be a long period of growth of tumors without significant troubles for the patient. In other there is rapid tumor growth, accompanied by pain, impaired function of the limb, symptoms of intoxication. Sometimes growth rate changes mostly in the direction of its increasing. The consistency of the tumor can be of solid or soft structure, moderately painful. Area and texture of tumor may be different. The consistency of soft tissue sarcomas varies from stony-cartilaginous until soft and supple, sometimes uneven. Such changes of the skin over the tumor, as purple-cyanotic coloration, infiltration, increasing of local temperature, the expansion of of saphenous veins, ulceration of the skin, bleeding of tumor surface are relatively late symptoms which are features of rapidly progressing tumors. Germination of skin tumor occurs more frequently when the surface of its location is close to the skin when there are relapses.

With increasing of tumor size its spread in its vessels, nerve trunks, joint capsules, bones, which in general is central to the cause of the certain clinical picture? Is observed. Germination of neural structures leads to the development of the sustainable intense pain, the treatment of which requires the appointment of strong analgesics, and sometimes drugs. Pain disturbs mostly at night, and is amplified by physical effort.

Tumors that spread on blood vessels manifest thrombophlebitis, lymphostasis and increased limb. In the case of the arteries compression weakening of pulsation on peripheral vessels, but a gradual compression mechanism on the blood vessels appears causes the development of collateral vessels, which eliminates acute impairment of blood supply to the tissues. Upon germination of the upper layer of the periosteum and bone pains appear. When involving the joint function is disturbed and arthralgia develops.



Figure 1- soft tissue tumors on the right upper thigh
a - visual appearance, b-CT picture

However, you should alert the painless tumor, its soft consistency, clarity minor contours, mobility, "lack of interest" of the skin. Even very soft subcutaneous tumor, which is regarded as a lipoma, can be a sarcoma. Therefore, any soft-tissue tumor should be regarded as a potential sarcoma.

Most of soft tissue sarcomas has a tendency to local recurrence of the process, patients mainly die from distant metastases occurring from a period of several weeks to several years from the occurrence of the primary tumor. Most soft tissue sarcomas has the ability of frequent recurrence after radical surgery. This provision indicates multicentric tumor growth and its recurrence. Metastasis occurs mostly by hematogenous route. Lymphatic metastasis to regional and distant lymph nodes is much less common (5% to 12-15%). In this case, a biopsy is required before the scheduled treatment [8,9]. Through the seeming simplicity of the tumor, serious diagnostic errors are often made. Quite often such erroneous diagnoses as cyst, sebaceous cyst, lipoma, hygroma, "cold abscess", hematoma, arthritis, bursitis, etc. are established while in reality there soft tissue sarcomas.



Figure 2 a- Intraoperative tumor bed; b- slides

The purpose of research - to analyze the results of surgical treatment of soft tissue sarcomas. Materials and methods. In the center of the tumor of bones, soft tissues and melanomas of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology 250 patients with soft tissue sarcomas were operated on during 2011-2013. Pre-held computer-tomographic study of the zone of interest with the definition of the location and the depth of the tumor, the selection of the optimal access for biopsy were done. Then under strict aseptic technique one was anesthetized, with the following biopsy. For bone biopsy different: needs were used short ruffled needles (8-11G), length of the system with a trocar needle Bonopti.

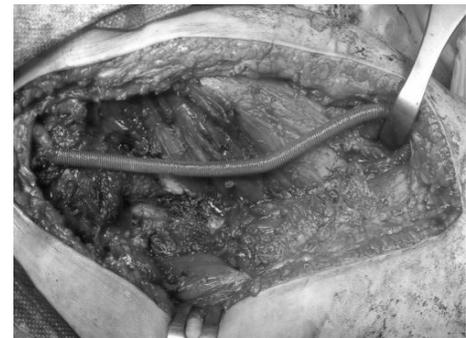


Figure 3 - vascular prostheses

After histological verification of patients surgical treatment was planned.

At a meeting of MDG tactics of surgical treatment by local clinical examination as well as x-ray study was carefully worked.

During the operations patients with soft tissue sarcomas had tumors removed within healthy tissues. If the tumor is located on the extremities or a trunk, it is removed with a 2-3 cm of healthy tissue.

When there is tumor invasion of great vessels, to perform N-bloc resection, we needed additional prosthesis for resected portion of the vessel.



Figure 4 a - exophytic tumor; b - defect after tumor removal; -view after plastics

When there was exophytic tumor growth with the collapse, besides the complete resection of the tumor additional plastic of defects by displaced flaps of skin was performed.

Previously, 50% of patient with soft tissue sarcoma of the upper and lower limbs had amputation performed (removal of a part or all of a limb).

At the moment the amputation of limbs was performed only in 12 (5%) patients.

In the other 238 (95%) cases surgery with preservation of limbs in combination with chemotherapy was performed.

Results. Thus, the conditions for the radical removal of soft tissue tumors depend on the size of the tumor and surrounding tissue intact.

In 6 cases among the 250 ones operated patients with soft tissue sarcomas had local recurrence as some intraoperative surgical margins were smaller than 2 cm.

In the other cases with chemotherapy treatment, postoperative area is with no signs of recurrence.

Conclusions:

Patients with soft tissue sarcoma need surgical treatment in its various embodiments.

When the rears widespread processes with invasion of the skin, a radical operation with various plastics of defect with removed flaps of skin is needed.

When there is tumor invasion of great vessels, together with a radical removal of the tumor prosthesis of the main artery of the affected area is needed additionally.

Conservative therapy has narrow indications and may be useful in the treatment of patients with widespread processes, as well as with distant metastases.

References

1. Gilyazutdinov I.A. Sarcoma of soft soft tissue.-M., 2008.
2. Nurgaziyev K.S., Seytkazina G.D., Baypeisov D.M. et al. Indicators of oncology morbidity. Republic of Kazakhstan (statistical material) .- Almaty, 2012, 2013.
3. Shugabeyker P.H., M.M. Malauer Surgery and soft tissue sarcomas and bones.-M., 2001.
4. Aglullin I.R., I.G.GATAULLIN, Safin I.R. et al. Optimization of method of surgical treatment of malignant tumors involving major vessels // ESG.-2013.- № 1-С. 42-47.
5. Tepjakov V.V., Karpenko V.Y., Frank G.A. et al. Influence of the with of the resection margin on the frequency of local recurrence in the combined and complex treatment of soft tissue sarcoma patients // ESG.-2009.- №1.- С. 22-26.
6. Manikhas G.M., Khanovich M.D., S.M. Vashkurov et al. surgical treatment of giant soft tissue sarcomas // ESG.-2009.- №1.- С. 62-67.
7. Fedenko A.A., Konev A.A., Gorbunov V.A. Treatment LMSs FGBU.- Russian Cancer Research Center. NN Blokhin RAMN // ESG.- 2013.-№ 4-С. 41-43.
8. Sobolewski V.A., Egorov S.C., Nikitina E.M., Laytsan K.A. Reconstructive surgery in the treatment of soft tissue sarcomas limbs // ESG.- 2009.- № 1.-С. 53-61.
9. Burov D.A., Bohyan B.YU., Huseynov Z.H. et al. Errors and complications in the treatment of soft tissue sarcomas // ESG.-2011.- № 3.-С. 62-67.

Тұжырым

Ғ.А.Серікбаев, Ж.О.Мауленов, Д.А.Төлеуова, А.К.Құрманалиев

Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу

институты

Жұмсақ тіндер саркомасының қазіргі таңдағы емдеу әдістері

Жұмсақ тіндік саркомалардың патогномикалық симптомдары жоқ. Оның клиникалық көрністері қатерсіз ісіктер кезінде, сондай-ақ ісіктік емес үрдістер кезінде де байқалуы мүмкін. Осы себеп жұмсақ тіндердің қатерлі ісіктерінің диагностикасында жиі қателіктердің туындауына алып келеді, осыған сәйкес емінде де. Сәйкес емес ем жүргізу уақытты жоғалтумен бірге, үрдістің асқынуына алып келеді және жасушалардың өсуін ынталандырады.

Қазақстандағы қатерлі ісіктердің статистикалық мәліметтеріне сәйкес, 2014ж. жұмсақ тіндердің саркомасы 410 жағдайда кездескен, ол барлық қатерлі ісіктердің 1,3% құрайды. АҚШ жыл сайын 5700 жұмсақ тіндер саркомасы анықталады, оның 4200 өліммен аяқталады.

Онкология және радиология ҚазҒЗИ сүйек және жұмсақ тіндер ісіктері орталығында 2011-2013 жылдар аралығында 250 ота жұмсақ тіндер саркомаларына жасалынды.

Жұмсақ тіндер саркомасы бар науқастарға әртүрлі нұсқадағы оталар көрсетілген.

Түйінді сөздер: жұмсақ тіндер саркомалар, статистика, түбегейлі оталар, ақаудың пластикасы.

Резюме

Ғ.А.Серікбаев, Ж.О.Мауленов, Д.А.Төлеуова, А.К.Құрманалиев

Казахский НИИ онкологии и радиологии
Современная тактика лечения сарком мягких ткани
Цель исследования – проанализировать результаты хирургического лечения сарком мягких ткани.

Материал и методы. В Центре опухолей костей и мягких тканей Казахского НИИ онкологии и радиологии 2011-2013 гг было прооперировано 250 больных саркомами мягких тканей.

Результаты. Из 250 случаев прооперированных больных с саркомами мягких тканей в 6 случаев имелся местный рецидив, так как интраоперационно некоторых края резекции были менее 2 см. из-за распространённости опухолевого процесса. В остальных случаях на фоне химиотерапии послеоперационная зона без признаков рецидива.

Таким образом, пациентам с саркомой мягких тканей показано хирургическое лечение в различных его вариантах.

При распространённых процессах с прорастанием кожи, показана радикальная операция с различными пластиками дефекта перемещенными лоскутами кожи.

Ключевые слова: саркома мягких ткани, виды хирургических вмешательств, варианты пластики дефектов.

УДК: 616.61-006.6-089

О.У. Вахабов, М.Р. Тангрибергенов, Д.Ф. Хасанова, М.Х. Умаров
РОНЦ МЗ, Республика Узбекистан, Ташкент

К вопросу выполнения органосохранной операции при локализованном раке почки

Аннотация. Долгие годы «золотым стандартом» лечения рака почки являлась радикальная нефрэктомия. Резекция почки представляла собой метод выбора в случае двустороннего опухолевого поражения, при единственной или одной функционирующей почке. Совершенствование современных методов диагностики привело к резкому повышению частоты выявления низких стадий заболевания. Результаты исследований, сравнивающих нефрэктомию и резекцию при здоровой контралатеральной почке, говорят о правомочности органосохраняющего подхода при небольших размерах опухоли и удобной для резекции локализации. В связи с этим в последнее время отмечается тенденция к более широкому использованию резекции почки при почечно-клеточном раке. Расширение возможностей диагностики и совершенствование техники и оснащённости оперативного пособия и хорошие результаты органосохранных операций (ОСО) позволяют чаще и более уверенно отказываться от выполнения нефрэктомии в случаях локализованного рака почки. Несмотря на всеобщий интерес к проблеме органосохранной хирургии опухолей почек, вопрос целесообразности выполнения резекции при наличии здоровой контралатеральной почки до сих пор остается предметом обсуждения. Элективные показания к ОСО некоторыми исследователями подвергаются сомнению или вовсе исключаются.

В настоящее время органосохраняющие операции при раке почки стадии T₁ выполняются не только по абсолютным или относительным, но и элективным показаниям (при здоровой противоположной почке). По современным литературным данным, этот вид операций при раке почки в стадии T₁ сегодня вполне сопоставим по эффективности и радикальности с классического хирургического лечения рака почки – нефрэктомией.

Ключевые слова. Почечно-клеточный рак, резекция рака почки, локализованный рак почки.

Введение

Долгие годы «золотым стандартом» лечения рака почки являлась радикальная нефрэктомия. Резекция почки представляла собой метод выбора в случае двустороннего опухолевого поражения, при единственной или одной функционирующей почке. Совершенствование современных методов диагностики привело к резкому повышению частоты выявления низких стадий заболевания [1,2,3,4]. Результаты исследований, сравнивающих нефрэктомию и резекцию при здоровой

контралатеральной почке, говорят о правомочности органосохраняющего подхода при небольших размерах опухоли и удобной для резекции локализации. В связи с этим в последнее время отмечается тенденция к более широкому использованию резекции почки при почечно-клеточном раке. Повышение интереса к вопросам качества жизни онкологических больных привело к активному изучению возможностей использования современных технологий в хирургии рака почки [5,6].

Расширение возможностей диагностики и совершенствование техники и оснащённости оперативного пособия и хорошие результаты органосохранных операций (ОСО) позволяют чаще и более уверенно отказываться от выполнения нефрэктомии в случаях локализованного рака почки. Несмотря на всеобщий интерес к проблеме органосохранной хирургии опухолей почек, вопрос целесообразности выполнения резекции при наличии здоровой контралатеральной почки до сих пор остается предметом обсуждения. Элективные показания к ОСО некоторыми исследователями подвергаются сомнению или вовсе исключаются [7,8].

В настоящее время органосохраняющие операции при раке почки стадии T₁ выполняются не только по абсолютным или относительным, но и элективным показаниям (при здоровой противоположной почке) [9,10,11]. По современным литературным данным, этот вид операций при раке почки в стадии T₁ сегодня вполне сопоставим по эффективности и радикальности с классического хирургического лечения рака почки – нефрэктомией.

Европейской ассоциацией урологов (EAU Guidelines 2006) рекомендовано выполнение ОСО по элективным показаниям при раке почки исключительно у выборочного контингента больных с периферически-расположенной опухолью, меньше 4 см в диаметре – pT_{1a}. Вопрос возможности и целесообразности выполнения резекции при наличии опухоли более 4 см в диаметре или локализации новообразования в среднемидиальных отделах почки или при интрапаренхиматозном его расположении остается дискуссионным.

Структурные и функциональные изменения резецированной почки в отдаленные сроки после операций, выполненных при ПКР по элективным показаниям, остаются недостаточно изученными. Не исследованы также зависимость этих изменений от вида и метода оперативного пособия.

Цель исследования

- изучение возможности выполнения ОСО при раке почки в стадии T₁₋₂, а также уровня возможных осложнений в зависимости от размера и локализации опухоли, определение факторов характеризующих возникновение

осложнений и прогноз лечения.

Материалы и методы исследования

Изучены непосредственные результаты ОСО при локализованном раке почки у 87 больных (65 мужчин (74,7%), и 22 женщин (25,2%). Средний возраст больных составлял 55,6±5,4 лет. Согласно цели работы исследование проведено в двух группах наблюдений. Первую группу составили 48 (55,1%) пациентов с опухолью размером 3–4 см в наибольшем измерении, вторую – 39 (44,9%), с опухолями размером 6–8 см. Изучение особенностей типа опухолевого роста показало наличие в первой группе больных экстраренального варианта у 34 (70,1%) и интратренального у 14 (29,9%) пациентов. Во второй группе наблюдений экстраренальный опухолевый рост отмечен у 27 (69,2%) и интратренальный у 12 (30,8%) больных. В первой группе наблюдений опухоль локализовалась в нижнем сегменте у 27 (47,9%), в верхнем сегменте у 14 (29,1%) и в верхне-переднем у 11 (27,9%). Во второй группе соответственно в нижнем сегменте у 19 (49,3%), в верхнем – 11 (28,2%) и верхне-переднем – у 9 (23,1%) больных соответственно. Гистологическое исследование опухолевого материала показало, что светлоклеточный рак обнаружен у 74 (85,1%), зернисто-клеточный – 7 (8,1%) смешанно-клеточный – 6 (6,8%) больных.

При выполнении резекции после регионарной (по показаниям – расширенной) лимфодиссекции почка выделялась из паранефральной клетчатки. Опухоль резецировалась с помощью скальпеля, отступая не менее 1 см от края новообразования. Следующим этапом выполнялась биопсия из зоны резекции для подтверждения проведения операции в пределах здоровых тканей. Затем ушивалась чашечно-лоханочная система (если она была вскрыта при резекции) и наиболее крупных кровоточащих сосудов в зоне резекции. Для восстановления целостности оперируемого органа зона резекции почки ушивалась узловыми швами с подкладыванием под петли и узлы фрагментов гемостатической губки с целью профилактики прорезывания нитей. Поверхности зоны резекции обрабатывались с помощью коагуляции.

Всем больным проведены общепринятые по стандартам клинико-лабораторные обследования с использованием УЗИ и компьютерной томографии.

Изучение состояния иммунной реактивности с количественной оценкой содержания CD3 клеток (Т-лимфоцитов), CD4 (Т-хелперов), CD8 (Т-супрессоров) цитологических лимфоцитов, CD4/CD8 – иммунорегуляторный индекс (ИРИ), а также количество циркулирующих иммунных комплексов и уровень ЛДГ-лактатдегидрогеназы проводились до начала и через 10 дней после окончания лечения. Иммунологические и лабораторные исследования производились согласно общепринятым методам и рекомендациям Института иммунологии АН РУз.

Результаты и их обсуждение

Длительность периода наблюдений составила 12 месяцев. Среди ранних осложнений послеоперационного периода резекции почки отмечались гнойно-воспалительные процессы в зоне послеоперационной раны (нагноение и заживление вторичным натяжением) у 2 (2,3%) больных. Клиническая диагностика местных осложнений раневого процесса после операции на почке не представляла трудностей. Мы полагаем, что данная группа осложнений не связана с техническими особенностями или ошибками

выполнения операции, а является отражением проблемы госпитальной инфекции в хирургии. Консервативное лечение местных раневых осложнений имело успех во всех наблюдениях. Формирование мочевых наружных свищей имело место у 1 (1,2%) больного, что связано с неадекватно выполненной герметизацией чашечно-лоханочной системы после резекции. Экстравазация мочи в рану, подтвержденная пробами с красителями и данными УЗИ с экскреторной урографией, потребовала внутреннего ретроградного дренирования ЧЛС почки (самоудерживающийся стент), на фоне антибактериальной терапии и вынужденного временного ограничения питьевого режима привело к консервативному закрытию свищей без ревизии почки в течение 1–1,5 месяцев.

У 1 (1,2%) пациента вследствие неадекватного окончательного гемостаза в зоне резекции сформировалась послеоперационная гематома (по клиническим данным и данным УЗИ), которая благополучно разрешилась на фоне консервативного лечения в течение 14 дней. Несмотря на это, в раннем послеоперационном периоде кровотечений, которые бы потребовали выполнения релапаротомии и ревизии почки, не наблюдалось ни в одном случае.

Иммунологическое обследование больных выявило определенные различия в изменении естественной защиты пациентов в зависимости от типа и размеров опухоли. В частности, было установлено, что уже в предоперационном периоде у преимущественного числа больных в 1 группенаблюдений в 89,6% случаев обнаруживалось нарушение параметров иммунологической реактивности. При этом выраженное нарушение наблюдалось у 33,3±5,9%, а умеренное у 27,1±6,2% больных. Во 2 группе выраженное нарушение в виде снижения общего числа лимфоцитов (CD3), понижение количества - хелперов и (ИРИ) CD4/CD8 отмечено у 51,2±4,1% больных, что достоверно больше, чем у больных 1 группы ($P < 0,05$). Нами также установлено, что как в 1 группе наблюдений, так и во 2 группе количество и выраженность нарушений имело место среди больных, у которых размеры опухоли были в пределах 6–8 см ($P < 0,05$). Проведение органосохранной операции сопровождается также отчетливым различием в изменении иммунологической реактивности и зависит не только от размера, но и от типа опухолевого роста.

В первой группе больных с небольшими опухолями и экстраренальным типом роста выраженных изменений не обнаруживалось, а у 85,3±5,4% отмечена нормализация иммунитета. При интратренальном раке у этой группы больных нормализация иммунитета отмечалась только в 1 случае (7,1±3,6%).

У пациентов 2 группы с опухолью почки размерами 6–8 см, после выполнения органосохранной операции нормализации показателей иммунитета не наблюдалось. Выраженные нарушения определялись в 79,5±2,6% случаев и умеренные в 20,5±2,6%, что значительно выше уровня нарушений у больных 1 группы с небольшими опухолями ($P < 0,05$).

Количественное соотношение нарушений иммунитета в зависимости от типа опухолевого роста достоверного различия не обнаружило ($P > 0,05$). Однако сопоставление показателей иммунитета показало, что более выраженные нарушения достоверно обнаруживаются при интратренальном и смешанном типах роста опухоли.

Более раннюю информацию о состоянии гомеостаза получили при изучении количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и уровня ферментов лактодегидрогеназы (ЛДГ), которые изучались непосредственно перед операцией и через 10 дней после ее проведения (таблица 1).

Таблица 1 - Изменение количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и ЛДГ при органосохранной операции при локализованном раке почки (M± m)

Размеры и тип опухолевого роста	Кол-во больных	ЦИК (в ед оптич плотности) и частота повышения ЛДГ (>1,2 N)			
		До лечения		После лечения	
		ЦИК, ед	ЛДГ, %	ЦИК, ед	ЛДГ, %
1 группа (3-4 см)	48	154±14	18,7±3,9	122±9	12,5±6,8
Экстраренальный	34	106±13	12,1±3,9	118±9	-
Инtrarенальный и смешанный	14	183±19	4,9±2,9	140±15	3,2±2,9
2 группа (6-8 см)	39	216±19*	79,5±2,4	236±24**	91,6±2,4
Экстраренальный	27	183±19*	21,4±2,4	218±21**	24,7±2,4
Инtrarенальный и смешанный	12	239±21*	9,5±4,1	287±28**	11,1±4,1

Примечание: * - достоверность при P<0,05. и ** - при P< 0,01 в сравнении уровня ЦИК во 2 группе с 1 группой

Полученные данные показали, что в 1 группе больных исходные ЦИК были повышены в среднем до 154±14 преимущественно за счет увеличения этого показателя среди больных с инtrarенальным и смешанным типом опухолевого роста (при норме 40 ед). После проведения ОСО наблюдается тенденция к снижению уровня ЦИК в данной группе больных до 122±9 (при P>0,05), особенно у больших с экстраренальным расположением опухоли (до 118±19).

Во 2 группе больных с опухолями размером 6-8 см среднее количество ЦИК достигало 236±24, также за счет увеличения его у больных с инtrarенальным и смешанным типом роста, где содержание ЦИК превышало норму в 7 раз (до 287±28). Резекция почки у этих больных показала возрастание уровня ЦИК к 10 дню после операции, достигая у пациентов с инtrarенальным и смешанным типом опухоли до 287±28, что свидетельствует о возможных осложнениях. При этом исследования показали достоверное (при P< 0,05) увеличение содержания ЦИК у больных 2 группы по сравнению с 1 как до, так и после лечения, что, по-видимому, связано с типом роста опухоли и, возможно, требует более длительных сроков наблюдения и консервативного лечения после операции.

Образование иммунных комплексов (ИК) — один из компонентов нормального иммунного ответа. Это физиологический процесс, перманентно протекающий в организме человека и направленный на поддержание гомеостаза (Дранник Г.Н. и с, 1999). Известна способность ИК влиять на функцию лимфоцитов, макрофагов и, таким образом, участвовать в регуляции иммунного ответа (Плейер Дж. и др, 1998). В норме ИК подвергаются фагоцитозу, который усиливается в присутствии системы комплемента. Концентрация ИК зависит от степени антигенной нагрузки, способности антител взаимодействовать с антигеном, состояния системы комплемента и фагоцитирующих клеток, а также других причин. При этом существует зависимость между концентрацией ИК и тяжестью патологического процесса. Анализируя результаты полученных в ходе определения ЦИК, необходимо учитывать лишь кратное — в 2-3 и более раза возрастание их содержания, по сравнению с нормой (40 ед оптической плотности). Повышенные концентрации ЦИК являются индикаторами антителозависимой цитотоксичности и повреждения тканей. Уровень ЦИК дает определенное представление об активности иммунного воспаления и эффективности проводимой терапии, контролируется системой полиморфноядерных нейтрофилов и мононуклеарных фагоцитов. Наличие дефицита иммунокомпетентных клеток, обуславливает

риск накопления аномально высоких концентраций ЦИК. Существует зависимость между концентрацией ЦИК и тяжестью патологического процесса.

Аналогичные данные были получены и при определении ЛДГ, так в 1 группе наблюдений с небольшими опухолями уровень этого фермента у 35,5+3,9% больных превышал норму в 1,2 раза. В группе больных с большими опухолями повышение ЛДГ до этого уровня (в 1,2 раза) отмечалось в 79,5+2,4% случаев.

Проведения операции в первой группе способствовало снижению до нормы уровня ЛДГ у всех больных с экстраренальным и в 66,5% случаях у больных с инtrarенальным и смешанным типом роста опухоли.

У больных 2 группы с большими новообразованиями уровень ЛДГ после ОСО оставался высоким в 91,6+4,1% случаях у больных с инtrarенальным и смешанным типом роста опухоли.

Фермент лактодегидрогеназа обнаруживается во всех клетках и жидкостях организма, в норме от 40 до 160 Е/л. Повышение показателя наблюдается при некрозе тканей, остром повреждении сердца, эритроцитов, скелетных мышц, легких и почек. В связи с этим становится очевидным повышение ЛДГ у больных онкологических больных и изменения его уровня после операции.

Результаты, проведенного исследования, свидетельствуют, о том, что проведение органосохранной операции при локализованном раке почки сопровождается изменениями иммунологической реактивности и нарушениями некоторых звеньев гомеостаза, уровень и количество которых зависит от размеров, локализации и типа опухолевого роста. При этом были показаны информативность и доступность определения уровня как ЦИК, так ЛДГ у больных с локализованным раком почки в динамике наблюдения.

Выводы

Выполнение органосохранной операции при локализованном раке почки хорошо переносится больными и не сопровождается увеличением числа общих ранних осложнений в послеоперационном периоде.

Методика ОСО определяется локализацией опухоли, а сопутствующие ей нарушения находятся в прямой зависимости от вида резекции.

Плоскостная резекция опухоли во всех наблюдениях с экстраренальным типом роста сопровождается меньшими нарушениями иммунологической реактивности, чем при клиновидной резекции, которая выполнялась при инtrarенальном и смешанном росте опухоли.

Исследование уровня ЦИК и ЛДГ у больных раком почки до и после операции (10 дней) отражают изменение гомеостаза и связаны как с размерами опухолей, так и их локализацией (инtrarенальной или экстраренальной). Тенденция к нормализации их может отражать клиническое улучшение состояния пациентов.

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Крапивин А.А., Султанова Е.А. Опухоль почки. -М.: Гозтар-Медца, 2002. — 320 с.
2. Атдуев В.А., Овчинников В.А. Хирургия опухолей паренхимы почки. — М.: Медицинская книга, 2004. — 221 с.
3. Каприн А.Д., Ананьев А.П., Исайчев А.К. Органосохраняющие операции в комплексном лечении рака почки //

- Онкологическая урология: Мат.конференции. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2004. – С. 115.
4. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Органосохраняющее лечение при раке почки //Тезисы 1 конгресса Росс. Общ-ва онкоурологов. – М., 2006. – С.148-149.
 5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность). – М.: Антиф, 2005. – 45 с.
 6. Delakas D. et al. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience // Urology. – 2002.- Vol. 60. – P.998-1002.
 7. Pasticier G. et al. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: detailed analysis of complications over a 15-year period // European Urology. – 2006.-Vol. 49, N3. – P. 485-90.
 8. Jemal A., Bray F., Center M. et al. Global cancer statistics // Cancer J. Clin.-2011.-Vol. 61.-P. 221-235.
 9. Jocham D., Richter A., Hoffmann L. et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial //Lancet.-2004.-Vol. 363.-P. 594-599.
 10. Jonasch E., Wood C., Tamboli P. et al. (2008) Vaccination of renal cell carcinoma patients with autologous tumor-derived vitespen vaccine: clinical findings // Brit. J. Cancer.-2008.- Vol. 98, N8. - P.1336-1341.
 11. Van Poppel H., Rigatti P. et al. Results of randomized trial comparing radical and partial nephrectomy for small kidney neoplasms EORTC protocol 30904 // EAU, Vienna.-2004.- CD 1.-Abstr. 280.

Тұжырым

О.У.Вахабов, М.Р. Тангриберганов, Д.Ф. Хасанова, М.Х. Умаров

РОФО ДСМ, Өзбекстан Республикасы, Ташкент

Жергілікті бүйректің қатерлі ісігі кезіндегі мүше сақтаушы операциялардың орындалуының маңызы

Соңғы кезге дейін бүйректің қатерлі ісігінің негізгі емі – радикалды нефрэктомия болып саналған. Бүйректің резекциясы – бүйректің екі жақты зақымдалуында, немесе жалғыз бүйректе не жалғыз қызмет етіп жатқан бүйректе қолданылатын таңдау әдістерінің бірі болып саналады. Қазіргі заманға сай диагностикалық әдістердің жетілдірілуі – аурудың ерте сатысында жоғары жиілікте анықталуына әкелді. Сау контралатеральді бүйрек кезіндегі нефрэктомиямен резекция операцияларының салыстырмалы зерттеу нәтижелеріне сүйене отырып, ісіктің кішігірім көлемі және резекцияға қолайлы орналасуы – мүше сақтаушы операцияларының маңызы зор екенін көрсетті. Осыған орай қазіргі таңда бүйректік-жасушалық қатерлі ісік кезіндегі – бүйрек резекциясы операциясының кең қолданылуы байқалады. Диагностиканың кең мүмкіндіктерінің және техниканың жетілдірілуі, сондай-ақ операциялық блоктардың жабдықталуы және мүше сақтаушы операциялардың (МСО) жақсы нәтижелері, бүйректің жергілікті қатерлі ісігі кезіндегі – нефрэктомия операциясынан бас тартуға мүмкіндік береді. Бүйректің қатерлі ісігі кезіндегі мүше сақтаушы хирургиясына көп көңіл бөлінгеніне қарамастан, сау

контралатеральді бүйрек кезінде бүйректің резекциясы операциясын орындалуына көп сұрақтар мен сараптар туындайды. Мүше сақтаушы операциялардың элективті көрсеткіштері кейбір зерттеушілермен құманға және бас тартуына соқтыруда.

Қазіргі таңда бүйректің қатерлі ісігі кезіндегі T₁ сатысында мүше сақтаушы операциялардың орындалуына тек абсолютті немесе біркелкі көрсеткіштері ғана емес, сондай-ақ элективті көрсеткіштерге де сүйене отырып орындалады (сау контралатеральді бүйректің болуында). Қазіргі заманғы әдебиеттерінің мәліметтеріне сай, бүйректің қатерлі ісігі кезіндегі T₁ сатысында – бұл операцияның түрі классикалық хирургиялық еммен (нефрэктомия), тиімділігімен және радикалдылығымен салыстырымды.

Түйінді сөздер: бүйректік-жасушалық қатерлі ісік, бүйректің қатерлі ісігінің резекциясы, жергілікті бүйректің қатерлі ісігі.

Summary

O.U. Vahabov, M.R.Tangriberganov, D.F. Hasanova, M.H. Umarov

On the question of performing organ-save surgery on localized kidney cancer

For many years, the “gold standard” of treatment for kidney cancer was radical nephrectomy. Renal resection is the method of choice in the case of a bilateral tumor lesions, or single kidney or single functioning kidney. Development of advanced methods of diagnosis led to abrupt to abrupt the detection rate of the low-stage disease. Results of research, comparing nephrectomy and resection with a healthy contralateral kidney, talk about the legitimacy of organ save approach on small size tumors opportune localization for resection. As a result, recent trend towards greater use of kidney resection for renal cell carcinoma. Increased interest in for question quality of life cancer patients has led to the study of the possibilities of using modern technologies in surgery for kidney cancer. Empowerment and improved diagnostic techniques and equipment operational benefits and good results organ-save operations allow more and more confident abandon nephrectomy in cases of localized renal cell carcinoma. Elective indications for organ-save operations some researchers questioned or even eliminated. Currently, organ-save operation on kidney cancer stage T₁, performed not only in absolute or relative, and elective indications (with the opposite healthy kidney). According to current data in the literature, this type of operations for kidney cancer in stage T₁ today is comparable in efficiency and radical with the classical surgical treatment of kidney cancer - nephrectomy.

Keywords. Renal cell carcinoma, renal resection, localized kidney cancer

УДК 616.351-006.6:615.277.3

А.Н. Баймахашева, С.Е.Есентаева, К.К. Смагулова, Г.Е. Сарсенбаева
Казахский НИИ онкологии и радиологии

Иммунологическая эффективность химиотаргетной терапии больных метастатическим колоректальным раком

Аннотация. В статье представлены данные о иммунологической эффективности химиотаргетной терапии у больных колоректальным раком.

Цель: Повышение эффективности химиотаргетной терапии больных метастатическим колоректальным раком.

Материалы и методы: Материал - сыворотка крови больных метастатическим колоректальным раком.

Методы исследования – иммуноферментный анализ, клинические методы.

Результаты: Установлен прогноз клинического течения в группах больных метастатическим колоректальным раком с учетом показателей опухольассоциированных антигенов РЭА и СА 19-9. Показано, что мониторинг опухолевых маркеров при химиотаргетной терапии способствует выявлению рецидива на различных этапах терапии и повышению эффективности противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: антигены РЭА и СА 19-9, химиотаргетная терапия, метастатический колоректальный рак.

Заболеваемость колоректальным раком на протяжении последних десятилетий в странах СНГ и мире продолжает расти и является одной из актуальных проблем онкологии [1]. В Казахстане заболеваемость в 2011 году раком ободочной и прямой кишок занимает восьмое и девятое (4,4% и 4,1%, соответственно), смертность шестое (4,9%) и восьмое (4,6%) ранговые места соответственно [2].

Консервативное лечение больных метастатическим колоректальным раком (МКРР) является одной из наиболее трудных и актуальных проблем клинической онкологии. Современная химиотерапия, не излечивая больных метастатическим КРР, позволяет получить клинический эффект более чем у 60% больных, продлевая безрецидивный период. Основной метод терапии МКРР лекарственное лечение [3-10].

В онкологии в качестве маркера колоректального рака (КРР) используется раковоэмбриональный антиген (РЭА), который относится к группе онкофетальных антигенов. Уровень РЭА при метастазировании опухолей колоректального рака повышается и достаточно точно отражает состояние злокачественного процесса в организме больного. Особенно высокий уровень отмечается у пациентов с метастатическими поражениями. Между распространением стадии опухолевого процесса и увеличением уровня РЭА установлена положительная корреляция. С 1994 года дооперационный уровень РЭА доказанным независимым прогностическим фактором,

который включен в 1 группу и до сих пор считается одним из важнейших опухоль-ассоциированных факторов прогноза. Повышение уровня РЭА вне зависимости от стадии коррелирует со снижением общей и безрецидивной выживаемости и значимо ухудшает прогноз заболевания [11-14]. Учитывая, что одновременное использование тестов с двумя иммунологическими опухоль-ассоциированными антигенами РЭА и СА-19-9 при колоректальном раке повышает достоверность полученных результатов, нами проводилось их изучение в динамике химиотаргетной терапии. Иммунологический мониторинг проводился 76 больным МКРР в динамике химиотаргетной терапии больным КРР и у практически здоровых.

Определение опухолевых маркеров проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа на ИФА 2010 (Австрия) в сыворотке крови больных МКРР в динамике химиотаргетной терапии с идентификацией опухоль-ассоциированных антигенов: раково-эмбрионального антигена (РЭА) и антигена СА 19-9. Идентификацию опухолевых маркеров проводили с использованием наборов ИФА-БЕСТ реагентов во всех исследуемых группах согласно плана НИР до и после завершения лечения.

В таблице 1 представлено содержание опухоль-ассоциированных антигенов РЭА и СА 19-9 в динамике 6 курсов химиотаргетной терапии у больных МКРР.

Таблица 1 – Уровень опухольассоциированных антигенов РЭА и СА 19-9 в сыворотке крови больных МКРР в динамике химиотаргетной терапии.

Группы	РЭА (нг/мл)	СА19-9 (ед/мл)
	До лечения После лечения	До лечения После лечения
I FOLFIRI+ бевацизумаб/ цетуксимаб (n=34)	62,8±4,3 13,7±1,8*	47,2±3,9 25,4±2,7*
II FOLFLOX+ бевацизумаб/ цетуксимаб (n=25)	62,8±4,3 18,5 ±1,9*	47,2±3,9 27,3±2,5*
III IROX+ бевацизумаб (n=17)	62,8±4,3 21,3±2,6*	47,2±3,9 35,2±2,8*
IV XELERI+ бевацизумаб контрольная (n=33)	62,8±4,3 25,6±2,4*	47,2±3,9 38,5±3,4
Норма	0 - 5	0 - 30

Исходный уровень РЭА у больных МКРР во всех группах был достоверно повышенным по сравнению со значениями у здоровых лиц. После 6 курсов химиотаргетной терапии схемами: FOLFIRI+ бевацизумаб/цетуксимаб,

FOLFOX+бевацизумаб/цетуксимаб, IROX+бевацизумаб/цетуксимаб, XELERI+ бевацизумаб у больных мКРР наблюдалось снижение уровня РЭА во всех группах пациентов ($p \leq 0,05$). Однако, необходимо отметить, что средние значения показателей после химиотаргетной терапии были выше нормальных величин во всех группах пациентов мКРР и составили 13,7, 18,5, 21,3, 25,6 нг/мл, соответственно.

Изучение антигена СА 19-9 до химиотаргетной терапии во всех исследуемых группах больных мКРР показало повышенное значение исследуемого показателя и составило в среднем $47,2 \pm 3,9$ ед/мл. После химиотаргетной терапии наблюдалось снижение средних значений антигена Са 19-9 в сыворотке крови в группах больных мКРР, получавших схемы FOLFIRI+бевацизумаб/цетуксимаб, FOLFOX+бевацизумаб/цетуксимаб, IROX+ бевацизумаб/цетуксимаб и составило в среднем $25,4 \pm 2,7$, $27,3 \pm 2,5$, $35,2 \pm 2,8$ ед/мл, соответственно ($p \leq 0,05$). В контрольной группе больных мКРР, получавших лечение XELERI+ бевацизумаб содержание антигена СА 19-9 имело лишь тенденцию к снижению ($p \geq 0,05$).

Таким образом, определение уровня РЭА и СА 19-9 в сыворотке крови больных мКРР во всех исследуемых группах больных свидетельствует о положительном эффекте применяемых вариантов противоопухолевой химиотаргетной терапии.

Таблица 2 – Показатели опухоль-ассоциированных антигенов РЭА и СА 19-9 больных КРР после завершения химиотаргетной терапии

Группы больных	К-во б-х
Содержание показателей опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9 снижено FOLFIRI+бевац/цет.	33(97%)
Содержание показателей опухолевых маркеров повышено FOLFIRI+бевац/цет	1(3%) случаи прогрессирования
Содержание показателей опухолевых маркеров понижено FOLFOX+бев/цет.	23(92%)
Содержание показателей опухолевых маркеров повышено FOLFOX+бев/цет.	2(8%) случаи прогрессирования
Содержание показателей опухолевых маркеров понижено IROX+бев/цет.	15(88,2%)
Содержание показателей опухолевых маркеров повышено IROX+бев/цет.	2(11,7%) случаи прогрессирования
Содержание показателей опухолевых маркеров снижено XELERI+бев/цет.	32(97%)
Содержание показателей опухолевых маркеров достоверно повышено XELERI+бев/цет.	1(3%) случаи прогрессирования
ХТТ прервана до восстановления гематологических показателей	0

Из данных таблицы 2 видно, что у 33(97%) больных мКРР после ХТТ FOLFIRI+бевац/цет. отмечено снижение опухольассоциированных антигенов РЭА и СА 19-9. Прогноз клинического течения у этих больных относительно хороший и длительность до прогрессирования процесса в среднем составила 10 месяцев. У 1 больного мКРР показатели антигенов РЭА и СА 19-9 были повышены, наблюдалось прогрессирование процесса.

У 23 (92%) больных мКРР после ХТТ FOLFOX+бев/цет. отмечено снижение содержания опухольассоциированных

антигенов РЭА и СА 19-9. Прогноз клинического течения у этих больных относительно хороший и длительность до прогрессирования составила 8 месяцев. В 2(8%) случаях наблюдалось повышение исследуемых маркеров и прогрессирование процесса.

У 15(88,2%) больных мКРР после ХТТ IROX+бев/цет. отмечено снижение содержания опухольассоциированных антигенов РЭА и СА 19-9. Прогноз клинического течения у этих больных относительно неплохой и длительность до прогрессирования составила 6 месяцев. В 2(11,7%) случае наблюдалось повышение исследуемых маркеров, прогрессирование процесса.

У 32(97%) больных мКРР после ХТТ XELERI+бев/цет. отмечена тенденция к снижению содержания опухольассоциированных антигенов РЭА и СА 19-9. Прогноз клинического течения у этих больных относительно неплохой и длительность периода до прогрессирования процесса составила 5 месяцев. В 1 (3%) случае наблюдалось повышение исследуемых маркеров, прогрессирование процесса.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности исследованных вариантов химиотаргетной терапии больных мКРР. Изучение содержания опухольассоциированных антигенов РЭА и СА 19-9 является вспомогательным методом в дифференциальной диагностике и лечении больных мКРР.

Список литературы

- 1 Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ.- М., 2001. - 72 с.
- 2 Нургазиев К.Ш., Байпеисов Д.М., Сейтказина Г.Д. и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2012 год. (Статистические материалы).- Алматы, 2013 - 100с.
- 3 Трякин А.А. Лекарственное лечение метастатического колоректального рака //Практ. Онкол.-2005.-Т.6.-С.112-118.
- 4 Abdel-Misih R.Z., Schmidt C.R., Bloomston P.M. Update and review of the multidisciplinary management of stage IY colorectal cancer with liver metastases //World J. Surg.oncol.-2009.-Vol.7.-P.69-72.
- 5 Chau I., Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what, when and how? //Brit. J. Cancer.- 2009.-Vol.100.- P.1704-19.
- 6 Kopetz A., Abbruzzese J.L., Eng P. et al. Preliminary results from a phase II study of infusional 5-FU, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) //J.Clin.Oncol. (Proc.Am.Soc.Clin/Oncol. Part 1).- 2006.- Vol. 24, N 18S- Abstr.3579.
- 7 Hochster H., Welles L. Safety and efficacy of bevacizumab when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: TREE 1&2 Studies //J. Clin. Oncol.- 2005.-Vol.23 (165), Part I: abstr. 3515.
- 8 Yu N., Fernando D. A phase II study of oxaliplatin, capecitabine and bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer //J. Clin. Oncol.- 2005.-Vol. 23(165), Part I: abstr. 3556.
- 9 Cascinu S., Georgoulas V., Kerr D. et al. Colorectal cancer in the adjuvant setting: perspectives on treatment and the role of prognostic factors //Ann. Oncol.- 2003.-Vol.14.-P. 25-9.
- 10 Adlard J.W., Richman S.D., Seymour M.T., Quirke P. Prediction of the response of colorectal cancer to systemic therapy // Lancet Oncol. - 2002. - Vol.
- 11 Беляева А.В., Моисеенко А.Б., Гуляев А.В. Современные представления о прогностических факторах колоректального рака /Вопросы онкологии.- 2011.-Т.57, №3.-С.279-285.
- 12 Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований.- М.: Медицина, 2006. - 544с.
- 13 Таранов А.Г. Диагностические тест-системы. Радиоиммунный и иммуноферментный методы диагностики.-М., 2003.- 288с.
- 14 Ishida H., Miwa H., Tatsuta M. et al. Ki-67 and CEA expression as prognostic markers in Dukes' C colorectal cancer //Cancer Lett.- 2004.- Vol.207, №1.-С. 109-115.

Тұжырым

А.Н.Баймақашева, С.Е.Есентаева, К.К.Смагулова,
Г.Е.Сарсенбаева

Қазақтың онкология және радиология ҒЗИ

Метастатикалық колоректальды обырмен
ауратын науқастарға жүргізілетін химиотаргеттік
терапиясынан иммунологиялық тиімділігі

Мақалада колоректальды обырмен ауыратын
науқастарға қолданылатын химиятаргеттік терапияның
иммунологиялық тиімділігі келтірілген.

Мақсаты: Тоқ және тік ішектік метастатикалық
қатерлі ісігіне шалдыққан науқастарға жүргізілетін
химиотаргеттік терапияның тиімділігін арттыру.

Материалдары мен әдістері: Тоқ және тік
ішектік метастатикалық қатерлі ісігіне шалдыққан
науқастардың қан құрамындағы сарысу.

Зерттеу әдістері: Клиникалық әдістер мен
иммуноферменттік сараптама.

Нәтижелері: Тоқ және тік ішектік метастатикалық
қатерлі ісігіне шалдыққан науқастар тобында
химиотаргеттік терапия барысында ісікке бейімделген
РЭА И СА 19-9 антигендер көрсеткіштерін есепке ала
отырып клиникалық ағыстың болжамы анықталды.
Химиятаргеттік емдеу кезінде ісіктік маркерлерді
мониторингтеу, ісіктің әр кезеңдегі қайталануын
анықтауға септігін тигізетінін және ісікке қарсы емнің
әсерін күшейтінің көрсетеді.

Түінді сөздер: РЭА және СА 19-9, химиотаргеттік
терапия, тоқ және тік ішектік метастатикалық
қатерлі ісік.

Summary

A. N. Baimakhasheva, S. E. Yessentaeva.,
K. K. Smagulova, G. E. Sarsenbaeva

Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and
Radiology

Immunological effectivity of the chemotarget therapy of
the metastatic colorectal cancer patients

In the article the contemporary facts about using im-
munological effectivity of the chemotarget therapy of the
metastatic colorectal cancer patients are shown.

Aim: Increasing of the effectivity the chemotarget therapy
of metastatic colorectal cancer patients.

Material and methods: Material - blood of the patients
metastatic colorectal cancer .

Methods – immunofermentic analyses, clinical methods.

Results: It was shown the prognosis of the clinical course
of the patients metastatic colorectal cancer with registration
tumorassociation antigens CEA and CA 19-9. It was shown
high clinical effective using the oncological markers from
different variants of chemotarget therapy of the metastatic
colorectal cancer patients.

Key words: antigenes CEAuCA 19-9, chemotarget
therapy, metastatic colorectal cancer.

УДК: 616-006.6:615.849

¹С.С.Садыков,¹Г.Замков,²М.С.Садыков,²В.Б.Ким, ²С.Е.Есентаева,¹С.Д.Тажимаева, ²Р.К.Каракулов, ²Г.Е.Сарсенбаева¹Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова²Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Применение фотодинамической терапии в ОНКОЛОГИИ

Аннотация. Цель работы - повышение эффективности лечения больных раком различных локализаций, путем внедрения и применения фотодинамической терапии/

На основании литературных данных изучены эффективность методов лечения фотодинамической терапии в онкологии различных локализаций. Указаны методика проведения фотодинамической терапии, доза световой энергии и расчет времени облучения, а также механизм повреждающего действия, требования к фотосенсибилизации и классификации. Изучены преимущества и недостатки методов фотодинамической терапии, а показания, противопоказания и осложнения.

Ключевые слова: Фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы, светового потока.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — метод лечения онкологических заболеваний и некоторых других заболеваний, основанный на применении светочувствительных веществ — ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ (ФС), и, как правило, видимого света определенной длины волны [1,2,3].

ФС вводится в организм чаще всего внутривенно, но может применяться аппликационно или перорально. Вещества для ФДТ обладают свойством избирательного накопления в опухоли или иных целевых тканях. Затем поражённые патологическим процессом ткани облучают светом с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения красителя. В качестве источника света в настоящее время используются лазерные установки, позволяющие излучать свет определённой длины волны и высокой интенсивности.

Поглощение молекулами фотосенсибилизатора квантов света в присутствии кислорода приводит к фотохимической реакции, в результате которой молекулярный триплетный кислород превращается в синглетный, а также образуется большое количество высокоактивных радикалов. Синглетный кислород и радикалы вызывают в клетках опухоли некроз и апоптоз [4,5].

Клеточные аспекты ФДТ рака

Мишени фотохимических воздействий: - Клеточные мембраны; - Митохондрии; - ДНК; - Микротрубочки.

Повреждающие агенты: свободные радикалы, в клетках повышается уровень кальция, происходят электролитные нарушения, вовлечение внутриклеточных сигнальных систем

Механизмы реакций

Модуляция эффектов: изменение дозы, скорости

введения, конъюгация ФС с липопротеинами или липосомами и добавление химиопрепаратов [6,7].

Тип 1:

Прямая реакция с субстратом (клеточной мембраной или молекулой);

Перенос атома Н с формированием радикалов ;

Радикалы взаимодействуют с O₂ с формированием окисленных продуктов.

Тип 2 -Получение из O₂ активной формы ¹O₂

Механизм повреждающего действия 1

Прямое повреждение клеток опухоли

Проблемы:

Неравномерное распределение фотосенсибилизатора в опухоли

Содержание O₂ в опухолевых клетках

Содержание O₂ сокращается в процессе ФДТ

Преодоление истощения O₂:

Меньшая плотность потока света

Облучение пульсирующим светом – позволяет клеткам возобновить запас O₂

Механизм повреждающего действия 2

Повреждение сосудов

Сосуды поставляют питательные вещества опухоли

Эффекты:

Коллапс микроциркуляторного русла

Гипоксия и аноксия тканей

Формирование тромбов

Ассоциируется с остановкой роста опухоли

Механизм повреждающего действия 3

Иммунный ответ

Миграция лимфоцитов, макрофагов в ткань

Различные реакции в нормальных и опухолевых тканях

Активация интерлейкинов

Нейтрофилы замедляют рост опухоли

Необходим для уничтожения клеток, оставшихся после ФДТ

Цитотоксический эффект зависит от:

концентрации фотосенсибилизатора;

глубины проникновения света в ткани опухоли.

Требования к ФС

Селективность по отношению к опухолям

Фотостабильность

Биологическая стабильность

Фотохимическая эффективность

Отсутствие фототоксичности в темноте

Сильное поглощение волн диапазона 600-800 нм

Для наибольшего проникновения в ткани

Длительное время нахождения триплета в возбужденном состоянии

Классификация фотосенсибилизаторов по химическому строению

- Производные δ -аминолевулиновой кислоты (прекурсора эндогенного фотосенсибилизатора протопорфирина IX).

Аласенс

- Производные бензопорфина - Визудин

- Производные гематопорфирина - Фотофрин, Фотогем

- Производные хлорина е6 - Фотолон, Фотодитазин,

Радахлорин

- Производные бактериохлорофиллов - Тукад (TOOKAD, WST11)

- Производные фталоцианинов - Фотосенс, Тиосенс, Октасенс.

Классификация ФС по поколениям

Первое поколение — различные производные гематопорфирина (Фотофрин, Фотогем).

Второе поколение — фталоцианины, бензопорфирины, хлорины и др., обладающие в большинстве случаев длинноволновым поглощением (Радахлорин, Фотосенс).

Третье поколение — это фотосенсибилизаторы второго поколения, связанные с носителем, обеспечивающим селективную доставку фотосенсибилизатора к пораженной раковой опухолью клетке [8,9,10].

Фотосенсибилизаторы первого поколения являются олигомерами (HrD) Гематопорфирина (Hr)

Поглощают 405, 505, 525, 565 и 630 нм

Эмиссия 635 и 700 нм

Накапливаются в опухолях

Недостатки HrD

. HrD представляет собой очень сложную смесь, состав которой трудно воспроизвести, а при исследованиях дозовых зависимостей эффекта почти невозможно сопоставить результаты с молекулярной структурой вещества;

. Фотодинамическая активность HrD весьма умеренна;

. Препарат недостаточно селективен, а фотосенсибилизация нормальной кожи продолжается в течение нескольких недель;

. HrD хуже, чем в других областях спектра, поглощает в красном диапазоне (примерно при 630 нм). Вместе с тем, известно, что именно в этой части спектра излучение глубже проникает в ткани. Относительно невысокую генерацию синглетного кислорода при облучении лазером с длиной волны излучения 630 нм приходится компенсировать высокими дозами препарата и мощностью источника света.

Фотосенсибилизаторы 2 поколения

- большой коэффициент поглощения в длинноволновом спектре - селективное накопление в опухолях

Сенсибилизаторы 3 поколения (выборочная аккумуляция)

Моноклональные антитела выборочно связываются с поверхностными антигенами раковых клеток

Связующим компонентом является циклодекстрин или комплекс авидин-биотин

Показания для ФДТ рака кожи

Рецидивные и «остаточные» опухоли, устойчивые к традиционным методам лечения;

Множественные опухоли;

Местно-распространенные опухоли; размер опухолевого узла может составлять 10 и более см в диаметре при

глубине опухолевой инфильтрации до 1 см;

«Неудобное» расположение опухолей (угол глаза, ушная раковина, крыло носа, носогубная складка и т. п.);

Отказ больных от хирургического и лучевого лечения.

Гистологические формы: базальноклеточный, плоскоклеточный, метатипический рак.

Показания для ФДТ рака орофарингеальной области

1. Плоскоклеточный рак $T_{1-2}N_0M_0$. Размеры опухолевого узла могут составлять до 3 см в диаметре при толщине (глубине инфильтрации) не более 1.0 см;

2. Высокий риск осложнений после лучевого, хирургического методов лечения у пожилых и соматически ослабленных больных;

3. Опухоли, резистентные к стандартным методам лечения;

4. Отказ больных от традиционных методов лечения.

Показания для ФДТ рака легкого

1. Центральный рак $T_{1-2}N_0M_0$ с локализацией в трахее, главных, промежуточных и долевых бронхах (экзофитная и эндофитная форма вплоть до циркулярного поражения, наличие ателектаза не является противопоказанием);

2. Высокий риск осложнений после лучевого, хирургического методов лечения у пожилых и соматически ослабленных больных центральным раком легкого;

3. Отказ больных центральным раком легкого от традиционных методов лечения.

Показания для ФДТ рака пищевода

1. Первичный рак $T1N0M0$ при наличии противопоказаний к проведению хирургического и/или комбинированного лечения;

2. Ранние рецидивы рака после лучевой терапии;

3. Отказ больных от традиционных методов лечения;

4. Паллиативная ФДТ с целью реканализации при обтурирующих опухолях.

Показания для ФДТ рака желудка

1. Первичный рак $T1N0M0$ любой гистологической структуры, слизисто-подслизистый рост;

2. Ранние рецидивы в анастомозе;

3. Паллиативная ФДТ при стенозирующих раках кардиального отдела желудка (допустимо с переходом на пищевод) с целью реканализации;

4. Отказ больных от традиционных методов лечения

Показания для ФДТ рака мочевого пузыря

1. Поверхностно-стелющийся переходо-клеточный рак мочевого пузыря (первичный, рецидивный);

2. Экзофитный рак мочевого пузыря $T,N0M0$ с локализацией в области дна, боковых стенок, допустимо множественное поражение независимо от предшествующего лечения;

3. Рецидивирующий характер процесса, неэффективность традиционных методов лечения, показания для цистэктомии.

Показания для ФДТ рака молочной железы

1. Рак Педжета $T_{1-2}N_0M_0$;

2. Рецидив рака молочной железы на грудной стенке после хирургического лечения;

3. Внутрикжные метастазы после хирургического, комбинированного и комплексного лечения (одновременное проведение лучевой и химиотерапии не является противопоказанием к проведению ФДТ);

4. Первичный рак молочной железы $T_{1-2}N_0M_0$ (узловая форма) при категорическом отказе больных от

хирургического лечения и/или при тяжелых сопутствующих заболеваниях.

Длительность резорбции опухоли

- Зависит от ряда факторов: размера, глубины инфильтрации и локализации опухоли, а также от плотности световой энергии.

- Колеблется от 2 дней до 2-3 недель.

- При изъязвленных опухолях с инфильтрацией и при резко выраженном фотодинамическом повреждении (обширный и глубокий геморрагический некроз) отторжение некротизированных тканей и эпителизация дефекта происходит в сроки от 2-3 до 9-10 недель в зависимости от размеров опухоли, глубины некроза, параметров ФДТ [11,12].

Оценка результатов ФДТ

1. Заключение о полной регрессии делается при отсутствии видимого и пальпируемого очага (с подтверждением отрицательными результатами цитологического или гистологического исследования).

2. Частичная регрессия констатируется при уменьшении максимального размера опухолевого узла не менее чем на 50% и при видимом отсутствии опухоли, но при обнаружении опухолевых клеток в цитологическом или биопсийном материале (аналогично расценивается возникновение рецидива после ФДТ).

3. Уменьшение размера опухоли менее чем на половину и состояние без изменений трактуется как отсутствие эффекта.

Таблица 1-Эффективность фотодинамической терапии солидных опухолей [1]

Нозологич. форма	Число больных	Полный регресс	Частичный регресс	Прогрессирование
Базально-клеточный рак кожи	316	310	6	
Рак бронха	43	25	9	9
Рак пищевода	12	2	4	6
Рак мочевого пузыря	6	3	3	
Рецидив рака желудка	3	1	2	
Рецидив рака молочной железы	5	5		
Рецидив рака шейки матки	2	1	1	
Всего	387 (100%)	347 (90%)	25(6%)	15(4%)

Методика проведения фотодинамической терапии

Фотогем разводится непосредственно перед внутривенным введением. Для получения рабочего раствора во флакон с препаратом, завернутый в светонепроницаемую бумагу, не нарушая стерильности, вводится 40 мл физиологического раствора. Флакон встряхивается и выдерживается 3-5 минут для осаждения

пены. Доза Фотогема рассчитывается исходя из 0.5% концентрации действующего вещества (то есть 5 мг препарата в 1 мл полученного раствора) и веса тела пациента.

Раствор Фотогема из расчета 1-2 мг/кг веса тела вводится внутривенно струйно (медленно). Допустимо местное применение раствора Фотогема: внутритканевое и аппликационное. При внутритканевом способе введения используется 0.5% раствор Фотогема в количестве, зависящем от размеров опухоли (0.2-1.0 мл). При аппликационном способе для усиления проникновения вглубь пораженных тканей следует применять смесь раствора фотогема с диметилсульфоксидом в соотношении 10:1 [13].

Доза сетевой энергии и расчет времени облучения

Длительность светового воздействия при ФДТ рассчитывается исходя из заданной, эмпирически подобранной эффективной дозы световой энергии (E) в Дж/см². В зависимости от клинической формы, гистологической структуры и локализации опухоли эта доза составляет от 50 до 600 Дж/см². При поверхностных опухолях кожи и слизистых оболочек без инфильтрации подлежащих слоев доза световой энергии равна 50-150 Дж/см² [14].

При солидных базалиомах, экзофитном плоскоклеточном раке кожи, плоскоклеточном раке и аденокарциноме внутренних органов с инфильтрацией - 200-300 Дж/см².

Решающим параметром фотодинамического повреждения опухоли является плотность мощности излучения (Ps), измеряемая в Вт/см². Плотность мощности рассчитывается путем деления величины мощности на выходе световода, определяемой дозиметром, на площадь поля облучения, то есть светового пятна:

$$P_s = P_v / S,$$

где Ps - плотность мощности излучения (Вт/см²),

Pv - мощность лазерного излучения на выходе световода (Вт),

S - площадь светового пятна (см²).

Длительность облучения T (в секундах) определяется путем деления заданной величины плотности энергии (E), которую необходимо подвести к опухоли на рассчитанную плотность мощности (Ps)

Пример: расчет времени облучения плоскоклеточного рака кожи с размером светового поля D = 2 см. Заданная плотность энергии E = 300 Дж/см². Мощность на выходе световода (показатель дозиметра) 0.5 Вт.

$$\text{Площадь светового пятна: } S = 3.14 \cdot (D/2)^2 = 3.14 \cdot (2/2)^2 = 3.14 \text{ см}^2$$

$$\text{По формуле: } P_s = P_v / S = 0.5 / 3.14 = 0.16 \text{ Вт/см}^2$$

$$\text{Рассчитываем время облучения: } t = E / P_s = 300 / 0.16 = 1875 \text{ с} = 31,2 \text{ мин}$$

Преимущества ФДТ

- Оказывает щадящее воздействие на повреждённые органы и ткани.
- Метод воздействует только на патологические клетки, уничтожая их.
- Фотодинамическая терапия легко переносится больными в любом возрасте.
- При раке кожи, является 100% эффективным методом лечения с отличным косметическим эффектом, не оставляет рубцов. Особенно ФДТ показана при раке кожи

неудобных локализаций (ушная раковина, угол и периорбитальная область глаза и др.)

• При предраковых состояниях и онкологических заболеваниях шейки матки и вульвы, является самым высокоэффективным методом лечения, способным сохранить орган и репродуктивную функцию женщин.

• Терапию, можно проводить в амбулаторных условиях.
• Возможно, при необходимости, повторное применение метода.

• Не дает тяжелых системных и местных осложнений.
• Позволяет удалять опухоли в труднодоступных местах.

• Процедуры ФДТ безболезненны, неинвазивны.
• Пациенты находятся в сознании.
• Терапия имеет возможность быть как самостоятельным видом лечения злокачественных новообразований, так и может применяться в сочетании с другими методами лечения [12, 16].

Противопоказания

• патологии функций почек и печени;
• заболевания сердечно-сосудистой системы (стадия декомпенсации);

• повышенная чувствительность организма человека к фотосенсибилизатору;

• наследственная порфирия;
• беременность и в период кормления грудью.

Осложнения

1. Появление у больных выраженной симптоматики аутоинтоксикации в связи с выраженной резорбцией опухоли и попадание продуктов распада в кровяное и лимфатическое русла организма.

С целью снижения концентрации уровня продуктов распада в организме больного после сеанса ФДТ рекомендован прием обильного питья, желателен прием щелочного «Боржоми», а также прием антигистаминных препаратов, адсорбентов. При выраженных явлениях аутоинтоксикации, не купируемых амбулаторно, возможна госпитализация больных в терапевтическое отделение стационара на 3-5 дней для проведения дезинтоксикационной, инфузионной терапии.

2. При локализации опухоли в задней трети и корне языка, а также в задних отделах ротоглотки возможен отек слизистой задней стенки глотки и задних отделов ротоглотки с развитием функциональной асфиксии. Если амбулаторное медикаментозное лечение не дает положительного эффекта, необходима госпитализация в стационар для проведения противовоспалительной, дегидратационной, антигистаминной и оксигенотерапии.

3. При обширном внутритканевом лазерном воздействии возможно появление некроза опухолевой ткани, который может потребовать некрэктомии.

4. Образование грубых соединительно-тканых спаек и рубцов в месте лазерного воздействия, а также рядом расположенных здоровых тканей. Если консервативные мероприятия (массаж, ЛФК, обкалывание лидазой) не приводят к терапевтическому эффекту, то производят иссечение их.

5. Большинство осложнений ФДТ связано с ожогами кожи и дерматитами, возникающими при применении ФДТ, и было результатом повышенной кожной фототоксичности препарата или нарушения светового режима больными. Необходим подробный инструктаж пациентов перед сеансами ФДТ о строгой необходимости выполнения светового режима с обязательной фиксацией этого в амбулаторной карте больного.

При ФДТ рака пищевода возможно развитие эзофагита, а при передозировке облучения - формирование

циркулярной рубцовой стриктуры в отдаленном периоде.

При ФДТ бронхогенного рака легкого может развиваться гнойный эндобронхит, требующий противовоспалительной терапии. При ФДТ экзофитного обтурирующего центрального рака бронха через 2-3 суток после ФДТ выполняется санационная бронхоскопия для удаления детрита.

При ФДТ поверхностно-стелющегося рака мочевого пузыря с облучением всей внутренней поверхности его возможно развитие фиброза стенки мочевого пузыря с ограничением его объема.

В отдаленном периоде у некоторых больных развивается индукция подкожной клетчатки в зоне облучения и отмечаются парестезии.

В целом частота осложнений не превышает 5% [17, 18].

Аппаратура

В настоящее время в России для проведения ФДТ применяется следующая аппаратура:

лазер на красителе с накачкой аргоновым лазером «Иннова-200» («Когерент», США);

«Спектрмед-1» (Новосибирск) с выходной мощностью до 4 Вт и длиной волны 630 нм;

лазеры на парах золота (НПО «Исток», Фрязино и МП «Лазеры», Томск) с мощностью до 5 и 1,5 Вт соответственно и длиной волны 627,8 нм;

газоразрядная установка на базе ксеноновой лампы «Ксенон-2» со специальными светофильтрами (ГНП Лазерной медицины МЗ РФ, Москва) с выходной мощностью до 4 Вт и длиной волны 630 нм.

Физико-технические характеристики лазера на красителе с аргоновой накачкой «Innova-200»:

- Режим генерации - непрерывный
- Выходная мощность - до 5 Вт
- Длина волны излучения (X) - 630 нм
- Время выхода на рабочий режим - 5 минут
- Дозиметр мощности излучения - есть
- Таймер автоматического отсчета времени облучения - 1-9999 секунд
- Гарантированное число часов работы - 1000 часов (замена красителя через каждые 1000 часов работы)
- Потребляемая мощность трехфазного тока - 30 кВт

- Охлаждение - водяное
- Расход воды для охлаждения - 9.5 л/мин
- Вес - 250 кг

Физико-технические характеристики перестраиваемого лазера на красителях с накачкой лазером на парах меди «Яхрома-2» (выпускается с 1994 г):

- Режим генерации - ИМПУЛЬСНЫЙ (частота 10 000 имп./с)
- Выходная мощность - до 3 Вт
- Длина волны излучения (X) - 600-660 нм (в зависимости от красителя)
- Время выхода на рабочий режим - не менее 60 минут
- Дозиметр мощности излучения - есть
- Таймер автоматического отсчета времени облучения - 50-750 секунд
- Потребляемая мощность трехфазного тока - 5 кВт
- Охлаждение - водяное
- Расход воды для охлаждения - 2-4 л/мин
- Вес - 400 кг

- Большим неудобством является необходимость замены красителей (по мере выгорания красителя мощность излучения на выходе световода падает) или баллона с газом.

- В этом отношении преимуществами обладают диодные лазеры. Они портативны, экономичны, не требуют водяного охлаждения, питаются от обычной электрической сети с напряжением 220 вольт (В), имеют гарантированный длительный период работы без всяких замен.

- Однако пока не созданы диодные лазеры необходимой мощности для света длиной волны 630 нм [19,20].

Аппараты для ФДТ при раке внутренних органов

Для проведения ФДТ при раке внутренних органов используются серийные эндоскопы, которыми оснащены эндоскопические кабинеты:

- при раке гортани - ларингоскоп, бронхоскоп;

- при раке трахеи и бронхов - бронхоскоп (ригидный Фридаля и гибкий фирмы «Шторц»);

- при раке пищевода и желудка - фиброгастроскопы;

- при раке прямой кишки - ректоскопы;

- при раке ободочной кишки - фиброколоноскопы;

- при раке мочевого пузыря - цистоскопы.

ФДТ при раке внутренних органов

Для подведения света от лазерной установки к опухоли используются кварцевые моноволоконные световоды длиной 1.5-3 метра, диаметром 400-600 мкм :

- с микролинзой КМ-3;

- с цилиндрическим диффузором КЦ-3;

- со сферическим диффузором КС-3;

- с различными вариантами бокового отражения света КЦБ-3

- со сферическим диффузором, модель 4402;

- с цилиндрическим диффузором, модели 4405 (длиной 0.5 см), 4410 (1.0 см), 4420 (2.0 см), 4430 (3.0 см) и другие [21,22].

Будущие применения

- ФДТ в терапии злокачественных новообразований с вовлечением брюшины

Карциноматоз брюшины обычно резистентен к большинству методик лечения.

Точнег и соавторы (1986) сообщили о результатах лечения асцитного варианта опухоли путем внутрибрюшинного введения НрD за 2 часа до облучения лазером (10 мВт, 514нм), продолжавшегося 16 минут. Было обнаружено, что через 2 часа после введения в опухолевой ткани накапливалось в 5-12 раз больше НрD, чем в нормальной. В общей сложности было проведено 4 сеанса ФДТ с интервалом в 2 дня. Все опухолевые узлы оказались чувствительны, а 85% из них были излечены.

- Будущие применения - адьювантная ФДТ

- Может использоваться при локализациях, чреватых высоким риском местных рецидивов и тяжелыми осложнениями лучевой терапии.

- Вероятные области применения: брюшная полость после удаления злокачественных новообразований ЖКТ; саркомы, расположенные забрюшинно или поражающие кишечник и имеющие небольшие размеры; злокачественные глиомы; состояния после радикальной простатэктомии.

- Теоретически идеально применять ФДТ в ходе хирургического вмешательства, поскольку максимальная открытость позволит эффективно доставить свет к тканям с высоким риском рецидива, а также адекватно оценить дозу светового облучения.

Выводы

ФДТрака зависит от:

Типа фотосенсилизатора

Способа введения

Дозы сенсibilизатора

Плотности светового потока

Достаточного количества O₂

Времени между введением фотосенсилизатора и началом облучения

Клетки опухолей селективно накапливают фотосенсибилизирующие агенты

Минимальное поражение окружающих тканей

Менее инвазивная процедура

Амбулаторная процедура

Широкий спектр применения

Хорошие косметические результаты

Список литературы

1. Гельфонд М.Л. Применение традиционной и интраоперационной ФДТ // Практическая онкология. - 2007. - Т.8, №4. - С. 45.
2. Миронов А. Ф. Фотодинамическая терапия рака - новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Медицинская радиология. - 2013. - №3. - С. 28.
3. <http://laservita.Ru/>
4. <http://en.wikipedia.org>
5. <http://ru.wikipedia.org>
6. Химическая энциклопедия. Порфирины. - М., 1995. - Т. 4. - С. 144 - 149.
7. Химическая энциклопедия. Хлорофиллы. - М., 1995. - Т. 5 - С. 127-129.
8. Илларионов В.Е. Основы лазерной терапии. — М.: Респект, 1992. — 123с.
9. Лазеры в медицине // Под.ред. Н.Н. Петрищева. — СПб, 1999. — 108 с.
10. Bellnier D.A., Henderson B.W., Pandey R.K. et al. Murine pharmacokinetics and antitumor efficacy of the photodynamic sensitizer 2-[1-hexyloxyethyl]-2-devinil pyropheophorbide-a // J. Photochem. Photobiol. - 1993. - Vol.20 - P.55-61.
11. Bonett R. Photosensitizers of the porphyrins and phthalocyanine series for photodynamic therapy // Chem. Soc. Rev. - 1995. - Vol.24. - P.19-33.
12. Cortese D.A., Edell E.S., Silverstein M.D. et al. An evaluation of the effectiveness of Photodynamic Therapy (PDT) compared to surgical resection in early stage roentgenographically occult lung cancer. In «Photodynamic Therapy and Biochemical Lasers.» International Congress Series 1011 // Excerpta Medica. - 1992. — P.15-22.
13. Henderson B.W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work? // Photochem Photobiol. - 1992. - Vol.55. - P.145-157.
14. Jori G., Reddi E. The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photo-sensitizers // Int. J. Biochem, 1993. - Vol.25. - P.1369-1375.
15. Dougherty T.J. Photodynamic Therapy, Basic Principles and Clinical Applications. - New York: Dekker, 1992. - P.173- 186.
16. Kato H. et al. Experiences with Photodynamic Therapy in early gastric Cancer // Oncologie. - 1992. - Vol.15. - P.232- 237.
17. Marcus S. Photodynamic Therapy of Human Cancer // Proc. SPIE. - 1992. - Vol.80. - P.869-889.
18. Moghissi K., Dixon K., Stringer M. et al. The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience of 100 cases // Europ. J. Cardiothorac. Surg. 1999. - Vol.15, №1. - P.1-6.
19. Sokolov V.V. et al. Endoscopic fluorescent diagnostic and PDT of early malignancies of lung and esophagus // SPIE. - 1996. - Vol.2728. - P.39-47.
20. Van Geel I.P., Oppelaar H. et al. Changes in perfusion of mouse tumours after photodynamic therapy // Int. J. Cancer, 1994. - Vol.56. - P.224-228.
21. Yarmush M.L., Thorpe W.P., Strong L. et al. Antibody-targeted photolysis // Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Systems. - 1993. - Vol.10. - P.197-252
22. Порфирины: структура, свойства, синтез/ Под ред. Н.С. Ениколюяна. - М., 1985. - 33с.

Тұжырым

¹Садықов С. С., ¹Замков Г., ²Садықов М. С., ²Ким В. Б., ²Есентаева С. Е., ¹Тажибаяева С.Д., ²Каракулов Р.К., ²Сарсенбаева Г.Е.

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақтың Ұлттық медицина университеті

Қазақтың онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты

Онкологияда фотодинамикалық емді қолдану

Жұмыстың мақсаты - әр түрлі қатерлі ісіктерді емдеудің фотодинамикалық әдістерінің тиімділігін жоғарлату және осы тәсілді дамыту. Ғылыми әдебиеттерде берілген мәліметтер бойынша онкологиядағы әртүрлі қатерлі ісіктерді емдеудің фотодинамикалық әдістерінің тиімділігі зерттелді. Бұл мақалада фотодинамикалық емнің тәсілі, жарықтық энергияның тәсілі және сәулелендіру уақытының есебі, сонымен қатар зақымдаушы әсерінің механизмі, фотосенсибилизацияға қойылатын талаптармен оның жіктелуі қарастырылған. Фотодинамикалық емдеу әдістерінің артықшылықтарымен кемшіліктері, сонымен қатар емдеудегі көрсеткіштермен қарсы көрсеткіштері және асқынулары зерттелінген.

Түйінді сөздер: Фотодинамикалық терапия, фотосенсибилизаторлар: Фотогем, Фотофрин, Визудин,

Аласенс, Октосенс, Тукад, аппараттар.

Summary

¹Sadykov S.S., ¹Zamkov M., ²Sadykov M.S., ²Kim V.B., ²Esentayeva S.E., ¹Tazhibayeva S.D., ²Karakulov R.K., ²Sarsenbaeva G.E.

Kazakh National Medical University im.S.D.Asfendiyarova
Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and Radiology

Application of photodynamic therapy in oncology

Work purpose- increase of efficiency of treatment of suffering from cancer various localizations, by introduction and application of photodynamic therapy.

On the basis of literary data are studied efficiency of methods of treatment of photodynamic therapy in oncology of various localizations. The technique of carrying out photodynamic therapy, a dose of light energy and calculation of time of radiation, and also the mechanism of the damaging action, requirements to a photosensitization and classification are specified. Advantages and shortcomings of methods of photodynamic therapy, and also the indication, contraindication and complication are studied.

Keywords: Photodynamic therapy, photosensitizers: Fotogem, Fotofrin, Vizudin, Alasens, Oktosens, Tukad, devices.

УДК: 616-006.6:615.949

С.С.Садыков¹, С.Е.Есентаева², С.Д.Тажимаева¹, В.Б.Ким², М.С.Садыков², Г.А.Тлеугабылова¹,
А.Сураншиева².

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

HIFU терапия в онкологии

Аннотация. Цель работы: - повышение эффективности лечения больных различных локализаций, путем внедрения и применения HIFU терапии в онкологии.

На основании литературных данных изучены эффективность методов применения HIFU (ультразвуковая абляция) терапии в онкологии различных локализаций. Указаны методика проведения HIFU терапии в онкологии, а также механизм повреждающего действия. Изучены преимущества и недостатки методов HIFU терапии в онкологии, а также показания, противопоказания и осложнения.

Ключевые слова: ультразвуковая абляция, абластичность, аппараты ультразвуковой абляции.

Современный уровень развития медицины диктует новые требования: все устремления специалистов направлены на разработку радикальных методов лечения опухолей с наименьшей травматичностью и хорошей переносимостью больными. Наилучшим образом, данным требованиям удовлетворяет технология HIFU (лечение высоко-энергетическим фокусированным ультразвуком или ультразвуковая абляция) [1,2,3].

На сегодняшний день — это единственный неинвазивный метод разрушения опухолевого очага, лечение проводится без нарушения целостности кожных покровов.

Физические основы и биологический эффект воздействия высокоэнергетическим фокусированным ультразвуком

Описаны три основных механизма повреждающего действия HIFU .

Первый и основной — это механизм термической абляции. Ультразвук высокой энергии обладает уникальным

свойством проникать через здоровые ткани, не повреждая их, однако при фокусировке за счет линзы излучателя в небольшой зоне вызывает моментальное, в течение одной секунды, повышение температуры до 90°C, достаточное для развития коагуляционного некроза. Так возникает очаг повреждения и некроза. Поверхностные и окружающие очаг ткани, при этом, остаются интактными (рисунок 1).

Физические основы ультразвуковой абляции: ультразвук высокой интенсивности проходит через здоровые ткани, не вызывая их повреждения, но в точке фокуса излучающей линзы концентрация энергии настолько высока, что в течение 1 сек формируется зона коагуляционного некроза (схема напечатана с письменного разрешения проф. ter Haar (Oxford, UK).

Вторым механизмом, к сожалению, менее предсказуемым и управляемым, является механизм акустической кавитации, приводящим к тканевому некрозу в результате действия механического и термического стресса. Ультразвук вызывает вибрацию в тканях, при этом молекулярные структуры подвергаются поочередному сжатию и разрежению. Во время отрицательной фазы ультразвуковой волны, в фазу разрежения, газ в растворе переходит в газообразное состояние и превращается в микропузырьки, которые осциллируют в такт ультразвуковой волны.

При достижении размеров волны резонансной частоты, пузырьки лопаются за счет механических ударов. В процессе коллапса пузырьков, акустическое давление составляет несколько тысяч Па, температура же достигает 2000-5000 К, что вызывает гибель ткани . Наличие кавитации зависит от длины импульса, частоты его и интенсивности. Вероятность подобного явления не существует при воздействии диагностического ультразвука, но при воздействии фокусированным ультразвуком высокой интенсивности этот фактор должен учитываться [4].

Повреждение сосудов опухоли, имеющее место в процессе ультразвуковой абляции является третьим

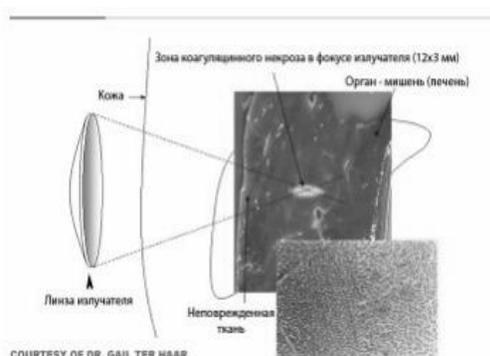
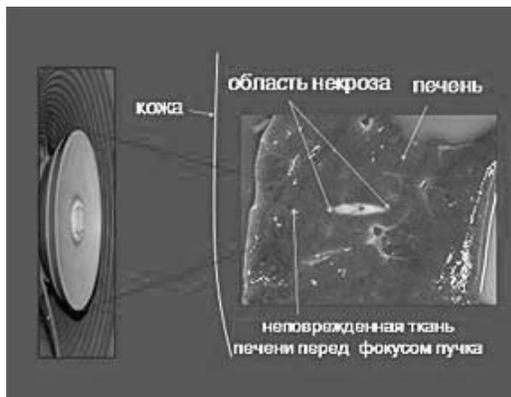


Рисунок 1 —Физические основы ультразвуковой абляции

механизмом повреждения ткани. HIFU – воздействие вызывает прямое повреждение сосудов, питающих опухоль, тем самым, прекращается подача кислорода, нарушается трофика ткани опухоли.

Наблюдаемые изменения тканей после воздействия фокусированного ультразвука высокой интенсивности обусловлены появлением зоны гомогенного некроза. Граница между зоной некроза и здоровой тканью органа достаточно четкая, зона перехода составляет всего несколько клеток. Объем некротизированных тканей после лечения совпадают с объемом первичной опухоли. Однако по канонам онкологии для того, чтобы операция была как можно более абластичной, необходимо «перекрыть» зону опухоли, по крайней мере, на 1 см.

Поэтому зона абляции включает саму опухоль и зону по периферии опухоли из нормальной, неопухоловой ткани. В последствие, в течение 7 дней после процедуры, развивается воспалительный ответ, включающий миграцию полиморфноядерных лейкоцитов глубоко в зону очага поражения, образование грануляций, содержащих незрелые фибробласты и формирующиеся новые капилляры по периферии зоны некроза. В течение двух недель после ультразвуковой абляции периферическая часть пролеченной зоны замещается пролиферирующей фиброзной тканью. Процесс репарации пока еще не изучен в деталях, однако морфологические исследования показывают постепенное сморщивание ткани в пролеченном объеме и замещение некротических тканей фиброзной тканью.

Технология ультразвуковой абляции

Аппараты ультразвуковой абляции

В медицинской практике пока существует всего несколько промышленных моделей ультразвуковой абляции. Все устройства делятся на два типа: экстракорпорального лечения, используемые для лечения опухолей многих органов и аппараты, использующие трансректальный доступ для лечения предстательной железы. Машины для экстракорпорального лечения оборудованы датчиками большего диаметра, которые работают на низких частотах с более высокой интенсивностью излучения, чем трансректальные датчики.

Наибольшее распространение получила полифункциональная модель для экстракорпорального лечения, разработанная в Китае [5] (Модель JC Focused Ultrasound Therapeutic System, Chongqing HAIFU Technology Company, China) (рисунок 2).



Рисунок 2 -Общий вид аппарата для ультразвуковой абляции (Модель JC Focused Ultrasound Therapeutic System, Chongqing HAIFU Technology Company, China).

На снимке виден рабочий стол с излучающей линзой и управляющая консоль. В качестве наведения в данном аппарате используется ультразвук. Лечебный датчик представлен пьезоэлектрической линзой диаметром 12 см с фокусным расстоянием 10-16 см. Частота излучения изменяется от 0,8 до 1,6 МГц. Излучение достигает очень большей интенсивности (до 20 000 Втсм⁻²). В центре линзы излучателя находится встроенный ультразвуковой



Рисунок 3 -Лечебный и диагностический модули

диагностический датчик (рисунок 3).

Лечебный модуль представлен пьезоэлектрической излучающей ультразвук высокой интенсивности линзой, в центре находится встроенный диагностический датчик

Второе устройство экстракорпорального применения HIFU использует МРТ в качестве метода наведения и имеет датчик 10 см диаметром, 8-ми см радиус кривизны, частоту 1,5 МГц (GE Medical Systems), Milwaukee, WI) для лечения рака молочных желез. Другая модель с МРТ наведением, имеющая коммерческое название ExAblate 2000 (InSightec-TxSonic, Ltd., Haifa, Israel) используется только для лечения пациенток с миомой матки и раком молочных желез. Одно из трансректальных устройств (Sonoblate, Focal Surgery, Milpitas, CA) имеет пьезоэлектрический датчик 4 МГц как для лечения, так и для получения изображения. Фокусное расстояние может меняться и иметь значения: 3,0, 3,5 или 4 см. Интенсивность излучения составляет 1680-2000 Вт см⁻². Другое устройство (Ablatherm, Technomed International, Lyon, France) имеет прямоугольной формы датчик с фокусным расстоянием 4 см, частотой излучения 2,25-3,0 МГц и интенсивностью 1000 Вт см⁻². Этот датчик совмещен с диагностическим, убираемым во время облучения, датчиком на 7,5 МГц [6].

Методика лечения

В процессе HIFU лечения могут использоваться несколько режимов «обстрела». Например, единичный выстрел с фокусом эллипсоидной формы или множественные точечные выстрелы в виде линии. В процессе неинвазивной ультразвуковой абляции энергия фокусированного ультразвука доставляется непосредственно в намеченный объем. Так как единичный очаг поражения фокусированным ультразвуком ограничивается несколькими миллиметрами (в поперечнике) необходимо смещать зону фокуса, располагая участки абляции один за другим до тех пор, пока не будет покрыт весь срез. Затем оператор приступает к следующему срезу, до тех пор, пока весь объем опухоли не будет пролечен (рисунок 4).

Постепенно весь объем опухоли «заполняется» очагами абляции, при этом энергия распределяется в опухоли равномерно.

Система наведения и контроля эффективности лечения

Важным фактором является возможность точного контроля процедуры. В настоящее время это осуществляется двумя путями: ультразвуковым мониторингом в реальном времени (рисунок 5) или с помощью ультразвукового мониторинга с периодическим МРТ-контролем абляции.

При использовании для контроля МРТ зона поражения сначала обозначается ультразвуковыми выстрелами меньшей интенсивности, чем требуется для формирования зоны некроза, локальное повышение температуры в ткани позволяет точно позиционировать ультразвуковой фокус и лишь затем, проводится лечение высокоинтенсивными фокусированными выстрелами. При

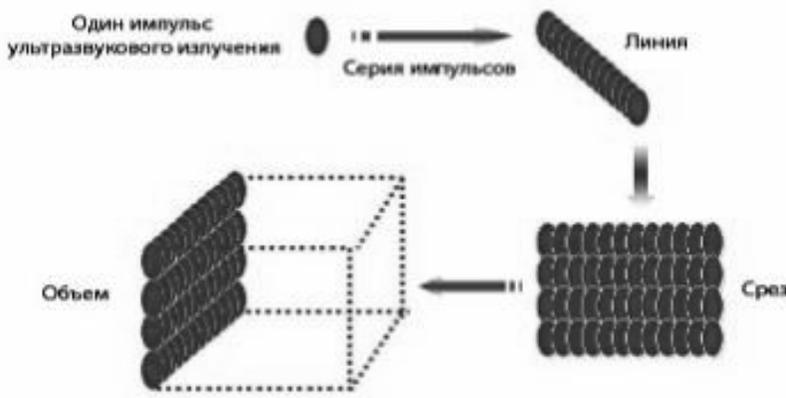
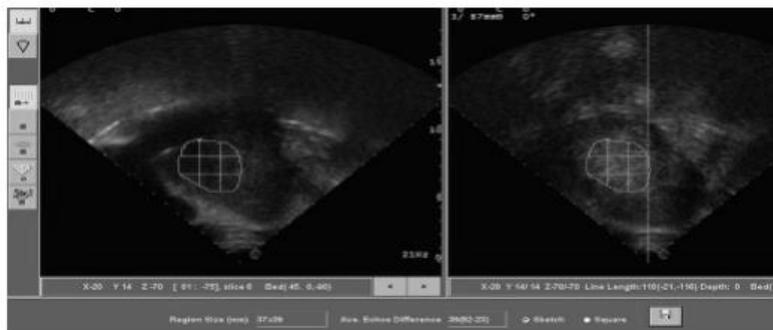


Рисунок 4- Схема послойной посрезовой ультразвуковой абляции.



А. Опухоль до абляции

Б. В процессе абляции
(897 секунда инсонации опухоли)

Рисунок 5 - Ультразвуковой мониторинг процесса абляции

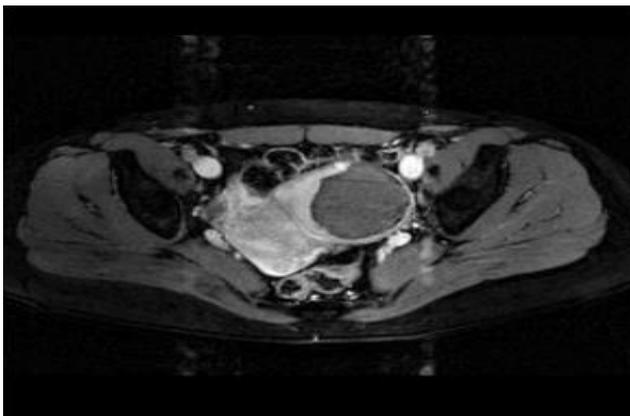


Рисунок 6 - МРТ после абляции узла миомы матки (Т1ВИ с контрастным усилением)



А. До абляции



Б. После ультразвуковой абляции

Рисунок 7 - Эхограмма миоматозного узла

ультразвуковом контроле, диагностический датчик располагается внутри или рядом с терапевтическим излучателем для четкой визуализации зоны абляции].

Взаиморасположение диагностического и терапевтического модуля фиксируется и запоминается. Положение терапевтического фокуса отмечается на визуальной картинке. Лечебный эффект HIFU может быть отслежен по изменениям в серой шкале в процессе лечения. Для получения максимально полной абляции опухолевой ткани необходимо, чтобы зона абляции перекрывала опухолевый очаг, по крайней мере, на 1 см. 8МРТ дает лучшую визуальную картину, возможность температурного контроля, однако значительно дороже и обладает меньшим пространственным разрешением (рисунок 6). Зона абляции занимает практически весь узел и характеризуется полным отсутствием накопления контраста. Обратите внимание на четкость демаркационной линии некроза (Собственные наблюдения).

Ультразвук безусловно имеет преимущества по стоимости и доступности, меньшим временным затратам, возможности регистрации изменений в очаге в режиме реального времени (рисунок 7). Зона некроза отмечена стрелками.

В целях динамического наблюдения используются методы анатомической визуализации (КТ, МРТ, эхография, дигитальная субтракционная ангиография), а также методы физиологической визуализации: ПЭТ, ПЭТ – КТ. Эти методы дают точную информацию о состоянии перфузии опухолевой ткани и клеточной функции, а также изменении размеров опухоли в процессе динамического наблюдения [8].

Для подтверждения полной абляции опухоли, а также при подозрении на рецидивный рост опухоли проводится столбиковая биопсия и серийное исследование 10онко-маркеров. Динамическое измерение объема пролеченной опухоли используется наиболее часто, однако может быть менее информативно, так некротизированная ткань часто замещается фиброзной тканью, процесс рассасывания фиброзной ткани может затягиваться на длительное время (так происходит, например, при ультразвуковой абляции опухолей молочных желез). Поэтому при использовании методов визуализации прежде всего оценивается уровень перфузии опухолевой ткани, ее структурная перестройка; в меньшей степени врач ориентируется на изменение объема опухоли.

HIFU абляция

Объем HIFU - абляции после единичного выстрела (очаг поражения) весьма мал, его форма и размеры варьируют в зависимости от формы излучателя. Обычно очаг вытянутой сигарообразной формы и имеет размеры 1-3 мм (в поперечнике) x 8-15 мм (по длинной оси) (см рисунок). Для

абляции клинически значимых опухолей необходимо сделать множество выстрелов, расположив очаги поражения рядом, систематически «зарисовывая» срезы опухоли перекрыть очагами поражения всю опухоль [9,10].

Преимущество HIFU терапии

Преимуществами HIFU являются:

- органосохраняющее вмешательство;
- короткие сроки реабилитации (нет необходимости в проведении активной инфузионной терапии,
- лечение происходит дистанционно,
- отсутствует необходимость в длительном пребывании в стационаре).

В сравнении с имеющимися в настоящее время инвазивными методами абляции, данный способ не требует подведения специальных проводников (электродов при радиочастотной абляции, светопроводящих волокон при лазерной абляции, специальной полый иглы при криоабляции жидким аргонем) к ткани опухоли.

Уникальность технологии HIFU состоит в том, что в ней, как нельзя лучше проявляется философия поступательного развития медицинской помощи: от традиционных вмешательств к минимальноинвазивным и, теперь, к неинвазивным.

Полученные результаты клинического применения ультразвуковой абляции весьма обнадеживают онкологов, хирургов, гинекологов и, по всей видимости, метод в скором времени займет достойное место в лечении онкологических заболеваний [11,12].

Показания и применение

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук может применяться только в случае обособленных опухолей, для распространенных новообразований его применение не допустимо. Также особенность излучения заключается в невозможности его прохождения через кость или полости, заполненные воздухом [13, 14].

- Рак молочной железы;
- Злокачественная опухоль костной ткани;
- Рак печени;
- Саркома мягких тканей;
- Рак почки;
- Рак мочевого пузыря;
- Опухоли малого таза;
- Забрюшинные опухоли;
- Рак поджелудочной железы;
- Метастазы опухоли;
- Паллиативное лечение распространенных опухолевых процессов;

Рецидив солидной опухоли после традиционного хирургического вмешательства;

Остаточная опухоль после неудачного хирургического вмешательства, в тех случаях, когда повторная операция не показана;

- Опухоли поверхностных тканей;
- Фиброма матки;
- Доброкачественные опухоли молочных желез;
- Доброкачественные опухоли мягких тканей
- Противопоказания к проведению HIFU терапии

Противопоказания к проведению HIFU терапии зависят от особенностей организма больного, течения определенного вида онкологии и степени поражений органов. Нарушения свертываемости крови, прием антикоагулянтов, геморрагический диатез – это основные противопоказания, которые устраняют перед процедурой.

Опухоли полых органов и газосодержащих органов, например: легких, желудка, кишки;

- Опухоли средостения;
- Спинальные опухоли
- Подготовка к HIFU терапии

Подготовка к HIFU терапии начинается с госпитализации больного в стационар. За день до терапии необходимо подготовить кишечник, поэтому пациенту запрещают принимать пищу, а за два часа до лечения необходимо прекратить пить.

Перед HIFU терапией пациенту проводят несколько обследований (рентген, анализ крови и другие). Лечение осуществляется под общей анестезией или эпидуральной. Весь процесс излучения занимает несколько часов.

Безопасность

Многочисленные исследования в эксперименте на животных и клинические исследования больных подтвердили, что в процессе использования HIFU не происходит диссеминация опухолевого процесса и не увеличивается частота метастазирования по сравнению со стандартными методами лечения.

Другим важным вопросом является вопрос безопасности и побочных эффектов. Среди побочных эффектов, которые описаны различными авторами, наиболее частым является умеренная боль в зоне абляции. В некоторых случаях описывают ожоги, транзиторную лихорадку, описана также возможность повреждения стенки прямой кишки при трансректальном использовании HIFU в лечении рака предстательной железы. В среднем частота осложнений не превышает 1-2%. Другим важным вопросом является вопрос безопасности и побочных эффектов. Среди побочных эффектов, которые описаны различными авторами, наиболее частым является умеренная боль в зоне абляции. В некоторых случаях описывают ожоги, транзиторную лихорадку, описана также возможность повреждения стенки прямой кишки при трансректальном использовании HIFU в лечении рака предстательной железы. В среднем частота осложнений не превышает 1-2%.

Список литературы

- 1 <http://abromed.ru/methods/xirurgiya-v-onkologii/hifu/>
- 2 http://ilive.com.ua/health/hifu-terapiya_88865i15957.html
- 3 <http://www.status-club.net/med/events/478/>
- 4 <http://hifu.su/technology/hifu/>
- 5 <http://www.femina.ru/gynecology/hysteromyoma/fus.htm>
- 6 <http://ecuro.ru/article/krioablyatsiya-raka-predstatelnoi-zhelezy>
- 7 <http://03uro.ru/uropedia/prostate-cancer-cryotherapy>
- 8 <http://www.ravnoopravo.ru/pacientam/vse-o-rake/originalnye-ehk-skjuzivnye-9-vysokotekhnologichnye-metody-lechenija-opukholei/>
- 10 Pennes H.H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm // J. Appl. Physiol. - 1948. - №1. - P.93-122.
- 11 Vogl T.J., Helmberger T.K., Mack M.G., Reiser M.F. (eds) Percutaneous Tumor 12Ablation in Medical Radiology, 2008, Springer - Verlag, Berlin, Heidelberg, New York pp 258.
- 13 Kennedy J.E., ter Haar G.R., Cranston D. High Intensity Focused Ultrasound: surgery of the future? // Brit. J. Radiol. - 2003. Vol.76. - P.590-599.
- 14 Lynn J.G., Zwemer R.L., Chick A.J. et al. A new method for the generation and use of focused ultrasound in .experimental biology // J. Gen. Physiol. - 1942. - Vol.26. - P.179-193.
- 15 Fry F.J., Mosberg W.H., Barnard J.W. et al. Production of focal destructive lesions in central nervous system with ultrasound // J. Neurosurg. - 1954. - Vol. 11. - P. 471-478.
- 16 Ballantine H.T., Bell E., Manlapaz J. Progress and problems in the neurological application of focused ultrasound // J. Neurosurg. - 1960. - Vol.17. - P.858-76.
- 17 Warwick R., Pond J.B. Trackless lesions in nervous tissues

produced by HIFU (high-intensity mechanical waves) // *J. Anat.*- 1968.-Vol.102.-P.387- 405.

18 Lele P.P. Concurrent detection of the production of ultrasonic lesions // *Med. Biol. Eng.*- 1966.-N 4.-P.451-6.

19 Lele P.P. Production of deep focal lesions by focused ultrasound—current status // *Ultrasonics.*- 1967.-N5.-P.105-12.

20 Burov A.K. High-intensity ultrasonic vibrations for action on animal and human malignant tumours // *Dokl. Akad. Nauk. SSSR.*- 1956.-;Vol. 106.-P.239-41.

Тұжырым

С.С.Садыков, С.Е.Есентаева, С.Д.Тажибаяева, В.Б.Ким, М.С.Садыков, Г.А.Тлеугабылова, А.Сураншиева
Kazakh National Medical University im.S.D.Asfendiyarova
Қазақтың онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты

Қатерлі ісіктерді HIFU тәсілімен емдеу

Қатерлі ісіктерді HIFU тәсілімен емдеудің мақсаты: әр түрлі қатерлі ісіктерді емдеу әдістерінің тиімділігін жоғарлату және осы тәсілді дамыту.

Ғылыми әдебиеттерде берілген мәліметтер бойынша онкологиядағы әртүрлі қатерлі ісіктерді емдеудің HIFU тәсілі зерттелді. Бұл мақалада қатерлі ісіктерді HIFU тәсілімен емдеуі, зақымдаушы әсерінің механизмі, қатерлі ісіктерді емдеудің HIFU қарастырылған.

Қатерлі ісіктерді HIFU тәсілімен емдеу әдістерінің артықшылықтарымен кемшіліктері, сонымен қатар емдеудегі көрсеткіштермен қарсы көрсеткіштері және асқынулары зерттелінген.

Түйінді сөздер: ультразвукті абляция, абластика, ультразвукті абляция аппараты

Summary

S.S.Sadykov, S.E.Yessentayeva, S.D.Tazhibayeva, V.B. Kim, M.S.Sadykov, G.A.Tleugabylova, A. Suranshieva
Kazakh National Medical University im.S.D.Asfendiyarova
Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and Radiology

HIFU therapy in oncology

Objective: - Increase the efficiency of treatment of various locations through the introduction and application of HIFU therapy in oncology.

On the basis of literature data to study the effectiveness of photodynamic therapy treatments in oncology different locations. These techniques of HIFU therapy in oncology, as well as the mechanism of the damaging effect. Explore the advantages and disadvantages of HIFU therapy in oncology, as well as the indications, contraindications and complications.

Keywords: ultrasound ablation, ablastics, Ultrasound ablation model.

УДК: 918-006.6-08

Р.З. Абдрахманов

Казахский НИИ онкологии и радиологии

Индивидуализация лечения в онкологии

Аннотация. Стандарты лечения злокачественных опухолей меняются. Возникает более индивидуальный подход, лежащий в основе нового направления в выборе лечения - персонифицированная терапия. Теперь, чтобы назначить лечение онкологическому пациенту, мы учитываем не только стадию заболевания, возраст и состояние пациента, но и генную характеристику опухоли на основе молекулярного профилирования. Новое противораковое оружие – таргетная или «прицельная» терапия.

Ключевые слова: химиотерапия, персонифицированная терапия, таргетная терапия.

Химиотерапия перестала быть шоковой

Первые аналоги противоопухолевых препаратов разрабатывались в 40-х годах прошлого столетия и были основаны на повреждающем химическом действии. Это были препараты, аналоги ядовитого иприта и других отравляющих боевых веществ. Они уничтожали клетки опухоли, мешая их делению, но вместе с ними уничтожались и здоровые клетки организма. Новые онкологические препараты используют другой принцип.

Еще 30-40 лет назад каждый новый препарат для лечения злокачественной опухоли казался чудом. С того времени перечень препаратов для химиотерапии значительно расширился, выросла их эффективность. Они стали важными, а при болезнях крови и лимфоидной системы – единственными средствами лечения распространенных форм злокачественных опухолей.

Химиотерапия за последние годы изменилась кардинально, перестала быть «шоковой». Если раньше мы имели в арсенале всего несколько препаратов для лечения онкологических больных, то сегодня их число достигает более 200 наименований. В последнее время разработан целый каскад новейших противоопухолевых лекарственных средств, и их количество будет расти и дальше. Многие препараты еще находятся на клиническом испытании.

Раньше онкологи считали, что главная цель успешного лечения злокачественных опухолей – уничтожить все раковые клетки. Для этого использовалась сильнейшая химиотерапия, блокирующая фазу деления раковой клетки. Но из-за серьезных побочных эффектов лечение зачастую оказывалось страшнее самой болезни. Современная стратегия иная. Важнее не замедлять размножение клеток опухоли, а заблокировать вещества «мишени», способствующие ее росту, и тем самым перевести ее в хроническое состояние. Как только ученые получают новые характеристики опухолей, создание лекарств, точно бьющих по ним, как по мишеням, - становится вопросом ближайшего времени.

Генетический профиль

Новым шагом в медицине в целом, и в лечении онкологических заболеваний в частности, является так называемый «индивидуальный подбор лечения».

В клинике для лечения конкретного больного химиотерапию выбирают эмпирически на основании результатов предыдущих клинических исследований и выводов о суммарной реакции опухоли на тот или иной препарат. Сейчас индивидуальную чувствительность опухоли к химиотерапии удается прогнозировать на основе лабораторных тестов.

Одной из новых областей исследования, возникшей в связи с расшифровкой генетического кода человека, стала фармакогенетика. Данный термин можно объяснить как подбор лекарственных препаратов с учетом индивидуальных генетических особенностей пациента или опухоли.

Одним из наглядных примеров применения фармакогенетики связан с проведением химиотерапии при раке молочной железы.

Известно, что важное место в схеме лечения пациенток, прошедших хирургическое удаление опухоли молочной железы, занимает химиотерапия. Согласно традиционному подходу к этому вопросу, практиковавшемуся до недавнего времени, пациентки со схожими на первый взгляд типами опухолей проходили химиотерапию по одной и той же схеме.

Работа над расшифровкой человеческого генома повлекла за собой появление новых методов и диагностических возможностей в области генетики, при помощи которых было установлено, что рак молочной железы не является однородным заболеванием, и каждая опухоль обладает собственными, присущими только ей характеристиками.

Таким образом, опухоль молочной железы у одной пациентки отличается от опухоли другой пациентки. Даже при схожих клинических данных разные опухоли могут проявлять себя различным образом, в том числе и по-разному реагировать на проводимую терапию.

На сегодняшний день, при помощи различных современных технологий, существует возможность с большей точностью определить шансы каждой отдельно взятой пациентки на излечение. Это осуществляется путем определения генетического профиля опухоли, заключающегося в определении степени экспрессии определенных генов в опухолевых клетках. Также на основании полученной информации можно определить целесообразность проведения химиотерапии в каждом конкретном случае.

Для проведения подобных исследований используется образец ткани опухоли, забранный при биопсии или удаленный во время операции. По результатам данного исследования, основанных на степени выраженности различных генов в клетках опухоли, возможно с большей долей

вероятности определить, у каких пациенток существует низкий риск развития рецидива или метастазирования, и таким образом избавить их от прохождения излишнего курса химиотерапии.

Целью данного направления научных исследований является то, чтобы в будущем понятие «генетический профиль» вошло в нашу повседневную жизнь, чтобы помочь лечащему врачу в подборе наиболее подходящего вида лечения для каждого конкретного пациента.

Рак: прицельное попадание

В ходе развития раковой опухоли на клеточном уровне происходят различные молекулярные и генетические процессы.

Многолетнее изучение этих изменений позволяет на сегодняшний день определить характеристики, присущие исключительно опухолевым клеткам и отличающие их от клеток здоровых тканей. На основании этих отличий стала возможной разработка лекарственных препаратов, губительных для клеток опухоли в то же время причиняющих минимальный ущерб здоровым тканям.

Применение таких препаратов носит название «таргетная терапия» (target – от англ. «мишень»), или «биологическая терапия». Ее отличие от рутинной химиотерапии заключается в том, что каждый конкретный препарат эффективен лишь в отношении того типа опухолей, под которые данный препарат был разработан.

На сегодняшний день таргетная терапия является новым, развивающимся направлением в лечении злокачественных опухолей. Современные подходы в диагностике и лечении онкологических больных остаются актуальными, так как смертность от злокачественных опухолей в Казахстане занимает второе место после сердечнососудистых заболеваний, когда ежегодный прирост пациентов со злокачественными новообразованиями не уступает мировым показателям и составляет 5%.

В Казахстане, как и во многих странах мира, успешно стали внедряться инновационные методы диагностики злокачественных опухолей, в частности, во многих областях оборудованы иммуногистохимические лаборатории, позволяющие на молекулярном уровне определить не только вид опухоли, но и детально разъясняющие генез выявленного рака, предопределяющий индивидуальный подбор дальнейшей лекарственной терапии. На протяжении последних лет в практической онкологии создаются лекарственные препараты, которые обладали бы эффективностью с минимальными побочными проявлениями. Таким требованиям отвечает новое направление в лечении опухолей – использование таргетной (молекулярно направленной) терапии.

До настоящего времени на основании этого принципа были разработаны несколько препаратов, например, такие препараты появились для лечения одной из самых распространенных форм рака – рака молочной железы. Примерно у трети женщин, страдающих раком молочной железы, рост опухоли происходит из-за избытка особых белков на поверхности раковых клеток – рецепторов факторов роста. Такие опухоли раньше были практически не уязвимы. И только таргетный препарат блокирует эти рецепторы, опухоль перестает расти и поддается обычному лечению. Подобное прицельное лекарство разработано и для лечения одной из форм рака легкого, оно блокирует передачу сигнала рецепторам, определяющим неблагоприятное течение болезни.

Понятно, что описанные препараты действуют только на тех больных, у которых в тканях опухоли обнаружены именно эти вредоносные рецепторы – «мишени». Еще одна победа – появление эффективного препарата против одного из самых агрессивных видов рака – саркомы желудка и кишечника. Новое лекарство точно действует на ген, ответственный за злокачественное развитие этой опухоли, в результате чего она перестает расти и отмирает.

Можно пойти другим путем: взять опухоль измором. Чтобы расти, опухоль строит все новые и новые сосуды, которые ее питают. На сегодняшний день разработаны лекарства, подавляющие рост кровеносных сосудов. В результате опухоль начинает «задыхаться» без кислорода и питательных веществ и гибнет. В комбинации с другими противоопухолевыми препаратами можно добиться, чтобы опухоли не только прекращали расти, но и исчезали вовсе.

Таргетные препараты являются представителями группы биологических препаратов, избирательно действующих на злокачественные клетки и в то же время нейтральных для здоровых систем организма, и обладают разными механизмами действия. Некоторые из них являются моноклональными антителами – молекулами, подобными тем, которые возникают в организме как иммунный ответ на инфекционное поражение. Другие подавляют функцию ферментов, которые участвуют в передаче сигнала, необходимого для запуска деления клетки. Третьи – блокируют образование новых сосудов в опухоли, необходимых для ее питания и роста. Таким образом, каждый препарат направленно воздействует на какую-то одну мишень, играющую ключевую роль в развитии опухолевой клетки. Умелое, обоснованное сочетание противоопухолевых веществ различного механизма действия значительно улучшает результаты современной лекарственной терапии злокачественных опухолей. Применение инновационных таргетных препаратов настолько эффективно воздействует на злокачественное образование, что пациент может долгие годы жить с онкологическим заболеванием, имея при этом хорошее качество жизни. Подавляющее большинство препаратов для таргетной терапии выпускается в виде таблеток. При правильном применении таргетных препаратов и соблюдении строгих рекомендаций врачей-химиотерапевтов позволяет больным не находиться в стационаре и зачастую чувствовать себя на столько хорошо, чтобы продолжать работать.

У таргетных препаратов есть еще одно преимущество – это отсутствие таких побочных эффектов традиционной химиотерапии как тошнота, рвота, выпадение волос и т.д.

Заметен прогресс в лечении и тех форм опухолей, для которых до последнего времени лекарственная терапия считалась малоэффективной. Это опухоли почек, печени, легких, рака органов головы и шеи.

Сегодня, ученые пошли еще дальше – они научились соединять несколько «поражающих агентов» в одном препарате. Мультитаргетные препараты действуют сразу на несколько мишеней. Благодаря им появились уникальные возможности лечения рака почки, многих злокачественных поражений крови и лимфоидной систем, перед которыми совсем недавно медицина была бессильна.

Задачей персонифицированной терапии является достижение максимального лечебного эффекта при минимальном воздействии на организм. Значение генетических особенностей каждого отдельного человека делает возможным подбор наиболее оптимальной схемы лечения для каждого пациента.

Тұжырым

Р.З.Абдрахманов

Қазақтың онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты

Онкологиядағы емдеуді жекешeндiру

Қатерлi iсiктердiң стандартты емi ауысуда. Осыған байланысты жаңа бағыт негiзiнде жеке көзқарас туындайды – персонифицирленген терапия. Сондықтан онкологиялық науқасқа ем тағайындау үшiн бiз науқастың жасын, жалпы жағдайын, аурудың тек сатысын ғана емес, сондай-ақ молекулалық профилирация негiзiндегi iсiктiң гендiк мiнездeмесiн ескеремiз. Жаңа қатерлi iсiкке қарсы қару – таргеттi немесе «нысаналы» терапия.

Түйiндi сөздер: химиотерапия, персонифицирленген терапия, таргеттi терапия.

Summary

R.Z.Abdrakhmanov

Personale medicine in oncology

Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and Radiology

Standards for the treatment of malignant tumors vary.

There is a more personal approach underlying the new direction in the selection of treatment - personalized therapy.

Now, to assign the treatment of cancer patients, we take into account not only the stage of the disease, the age and condition of the patient, but the genetic characteristics of the tumor based on molecular profiling. A new anti-cancer weapon - Targeted or "sighting" therapy.

Keywords: chemotherapy, personalized therapy, targeted therapy.

УДК: 618.19-006.6-08

Талаева Ш.Ж.

Казахский НИИ онкологии и радиологии

Лечение рака молочной железы с учетом ИГХ

Аннотация. Цель – осветить вопросы заболеваемости, смертности, методы диагностики и лечения РМЖ.

Диагностика основывается на данных трех основных методах – клинического, радиологического и патоморфологического.

Предоперационное стадирование производится по классификации TNM и предполагает патоморфологическое изучение образцов опухолевой ткани, полученной при core-биопсии.

Лечение РМЖ с учетом ИГХ включает: хирургическое; лучевую терапию, первичную (неoadъювантная или адъювантная) системную терапию, гормонотерапию

Ключевые слова: рак молочной железы, диагностика, лечение, иммуногистохимические исследования.

В 2013 году в Республики Казахстан из 27355 женщин (контингент) заболело 3863 (22,7) женщин, а умерло - 1375 (8,1) [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Республики Казахстан рак молочной железы второй год занимает 2 место.

Раку подвержены все возрастные категории людей. Исключительно редко болезнь возникает у молодых женщин до 20–30 лет, но затем показатели заболеваемости в зависимости от возраста резко увеличиваются и снижаются только после 70 лет [2]. Пик заболеваемости приходится на возраст 50-59 лет и составляет 1052 женщины – активный трудовой возраст [3].

Диагностика

основывается на данных трех основных методах – клинического, радиологического и патоморфологического [4,5,6].

Клиническое обследование включает бимануальную пальпацию молочных желез и регионарных лимфатических

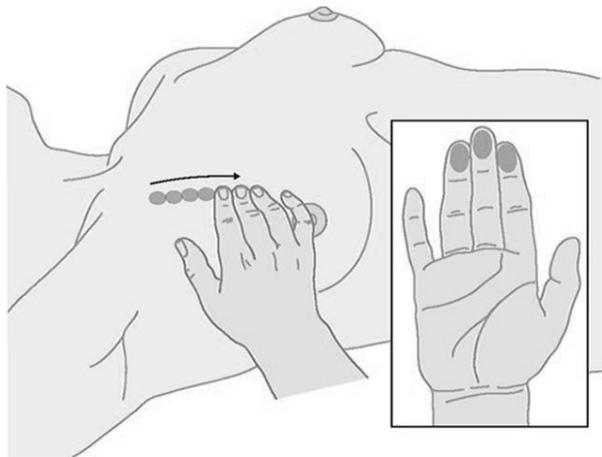


Рисунок 1 - бимануальная пальпация молочных желез и регионарных лимфатических узлов

узлов.

Радиологическое обследование включает билатеральную маммографию и ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных зон. МРТ молочных желез не является рутинной процедурой, но может выполняться в сложных диагностических ситуациях, связанных, например, с плотностью ткани молочной железы или при поражении подмышечных лимфоузлов и отсутствии патологии в молочной железе.

Патоморфологический диагноз устанавливается с помощью core-биопсии, выполняемой под мануальным или, что предпочтительно, ультразвуковым или стереоаксическим контролем [7]. Core-биопсия, а при невозможности ее выполнения – аспирация (пункция) молочной железы, подтверждающая диагноз аденокарциномы, должны быть выполнены до проведения любых хирургических вмешательств. Заключительный патоморфологический диагноз устанавливается в соответствии с классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удаленных тканей.

Стадирование и факторы риска

- Анамнез (наследственность)
- Менструальная функция
- Предоперационное стадирование по TNM
- Послеоперационное заключение:

а) Мах диаметр узла (Т), гистологический вариант, степень дифференцировки, края резекции, общее количество удаленных и количество пораженных лимфоузлов (N);

б) Определение с помощью ИГХ: ER, PaR, Her-2/нео, при сомнительном (FISH или CISH).

При первичном установлении диагноза должны быть собраны данные анамнеза с указанием факторов наследственности, в частности наличие у родственников рака молочной железы /яичников или других раков, проведено физикальное обследование с оценкой общего состояния, выполнены общий и биохимический анализы с оценкой функции печени и почек. Должна быть оценена также менструальная функция с определением, при необходимости, уровня гормонов.

Предоперационное стадирование производится по классификации TNM и предполагает патоморфологическое изучение образцов опухолевой ткани, полученной при core-биопсии, с описанием гистологического варианта и степени дифференцировки и, определением уровня рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PgR), а также HER-2/нео с помощью иммуногистохимического (ИГХ) метода или CISH/FISH теста [8,9,10].

Послеоперационное заключение патоморфолога должно отражать количество опухолевых узлов в удаленном материале., максимальный диаметр наибольшего узла (Т), гистологический вариант и степень дифференцировки, состояние краев резекции, включая минимальный отступ в миллиметрах и его анатомическое расположение,

Таблица 1 - Определения риска рецидива

Низкий риск	Отсутствие метастазов в лимфоузлах в сочетании со всеми перечисленными признаками:	Расчетный риск рецидива в течение 10 лет (%)
	pT ≤ 2 см степень дифференцировки 1 нет перитуморальной инвазии сосудов есть экспрессия PЭ и/или РП нет гиперэкспрессии/ амплификации гена HER-2/neu возраст ≥35 лет	10%
Промежуточный риск	Отсутствие метастазов в лимфоузлах или хотя бы один из перечисленных ниже признаков: pT >2 см степень дифференцировки 2-3 нет перитуморальной инвазии сосудов есть экспрессия PЭ и/или РП нет гиперэкспрессии/ амплификации гена HER-2/neu/возраст 35 лет Или метастазы в 1 – 3 лимфоузлах и нет гиперэкспрессии/ амплификации гена HER-2/neu есть экспрессия PЭ и/или РП	10-50 %
Высокий риск	Метастазы в 1 – 3 лимфоузлах и гиперэкспрессии/ амплификации гена HER-2/neu метастазы в 4 и более лимфоузлах	>50%

общее количество удаленных лимфоузлов, пораженных метастазами, желательнее указать распространенность метастазов внутри лимфоузла (изолированные опухолевые клетки, микрометастазы, метастазы), т.е. категорию N. Обязательными является определение с помощью ИГХ метода экспрессии ER и PgR [11]. Одновременно ИГХ методом должен быть определен уровень экспрессии HER2/neu. При спорном (2+) результате ИГХ анализа следует определить амплификацию гена HER-2/neu с помощью FISH или CISH. Должны быть оценены также васкуляризация и лимфоваскуляризация инвазия [12,13].

При определении категории риска учитываются возраст, размер опухолевого узла, степень дифференцировки, сосудистая инвазия, состояние подмышечных лимфоузлов, уровень ER/PgR и HER-2/neu (таблица 1).

Хирургическое лечение

является обязательным компонентом лечебной программы РМЖ. Это основной вариант терапии больных Tis-2,N-0-1,M0 стадий [14].

К хирургическому лечению относятся: органосохранная операция, радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц, - кожноберегающая мастэктомия, (подкожная мастэктомия, мастэктомия с сохранением САК.

Радикальная мастэктомия (РМЭ) является функционально щадящей операцией и позволяет выполнить одномоментную или отсроченную маммопластику по любой из общепринятых методик [15].

Органосохранная операция является альтернативой РМЭ, при латеральном расположении опухоли выполняется с 1 разреза, при медиальном - с двух.

Необходимым компонентом является контроль краев резекции, единого определения безопасных краев нет, однако считается, что отступ от границы опухоли более 1 см является адекватным.

В настоящее время в нашей практике выполняются такие варианты хирургических вмешательств как кожноберегающая мастэктомия, подкожная мастэктомия, мастэктомия с сохранением САК [16]. Основным показанием к проведению этих операций является ранний РМЖ (Tis,T). Данные операции привлекательны прежде всего с косметической позиций, так как позволяют одномоментно выполнить реконструкцию молочной железы

(имплантат или экспандер+протез), однако они не являются стандартом и относятся к ВСМП.

Противопоказаниями для проведения органосохраняющих операций являются мультицентрический рост, большие (>3-4 см) размеры опухолевого узла при небольших размерах молочной железы т.к. Это приводит к заведомо неудовлетворительным косметическим результатам, положительные края резекции, воспалительный (инфильтративно-отечный) рак молочной железы и только лишь желание пациентки.

Лучевая терапия

рекомендуется всем больным после органосохраняющих операции. ЛТ снижает риск местных рецидивов на 2/3 и положительно влияет на выживаемость. У пациенток >70 лет с гормонозависимыми опухолями, максимальной стадией pT1N0 и отрицательными послеоперационными краями можно отказаться от лучевой терапии и ограничиться назначением тамоксифена. При выполнении мастэктомии лучевая терапия рекомендуется для больных с >4 пораженными лимфоузлами, а также при T3-4 независимо от состояния подмышечных лимфоузлов. Лучевая терапия после мастэктомии может также рассматриваться в случаях T1 в сочетании с 1 – 3 положительными подмышечными лимфоузлами, особенно у молодых пациенток, а также при T2 и выше при медиальной локализации опухоли.

Первичная (неoadъювантная) системная терапия. Основная задача НАПХТ – увеличение частоты выполнения ОСО и воздействие на микрометастазы и оценка чувствительности опухоли к проводимому лечению [17]. Первичная системная терапия показана при местнораспространенной болезни (стадии IIIA-B), включая воспалительную форму, а также при больших операбельных опухолях для уменьшения размеров опухоли с целью выполнения органосохраняющего хирургического лечения. Перед началом первичной системной терапии должна быть выполнена биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением предсказывающих факторов [18]. Кроме того, у больных с высоким риском прогрессирования необходимо выполнить полное клиническое обследование для уточнения степени распространения болезни. Выбор между химиотерапией и гормонотерапией должен базироваться, как и в случае адъювантного

лечения, на информации о предсказывающих факторов. При Her-2/неu положительных опухолях должен быть рассмотрен вопрос о назначении трастузумаба [19].

Адьювантная системная терапия проводится при опухолях с высокой или неполной гормоночувствительностью, когда эффективность одной ГТ сомнительна (метастатическое поражение л/узлов, высокая степень злокачественности, высокий уровень маркеров пролиферации, большой размер опухоли или обширная сосудистая инвазия, а также при нечувствительности к ГТ. Или Her-2(+) в опухолях промежуточного и высокого риска развития рецидива [20,21]

Гормонотерапия

проводится при высокой и неполной гормоночувствительности опухоли и зависит от менструального статуса, начинается после завершения АПХТ [22]. При менопаузальным больным показан тамоксифен (20 мг в сутки в течение 5 лет) в самостоятельном варианте или в комбинации с выключением функции яичников. 2 – сторонняяовариэктомия или облучение вызывает необратимое подавление функции яичников. Аналоги гонадотропинрелизинг гормона (GmRNA) (т.е. гозерелин 3,6 мг п/к ежемесячно) вызывает в большинстве случаев обратимое выключение функции яичников и должны назначаться на срок, по крайней мере, 2 года [22,23],

Монотерапиятамоксифеном в течение 5 лет по-прежнему остается адекватной ГТ для определенной категорией постменопаузальных больных. Переход на ингибиторы ароматазы после 2 – 3 приемов тамоксифена или первоначальное назначение ингибиторов ароматазы на срок 5 лет является одним из возможных вариантов адьювантной гормонотерапии. Цитотоксическую и гормональную терапию следует использовать последовательно, а не одновременно.

Целью наблюдения является максимально раннее выявление местного рецидива или контралатерального рака и оценка возможных побочных явлений химиотерапии (менопаузальные симптомы, остеопороз). С целью их своевременного адекватного лечения, а так же оказания психологической и информационной поддержки с целью адаптации женщины, перенесших лечение по поводу рака.

Не существует данных рандомизированных исследований, которые бы регламентировали план наблюдения после первичного лечения. При любом регламенте наблюдения каждый визит к врачу должен включать выяснения анамнеза (жалоб, оценку симптомов и физикальное обследование). Ипсилатеральную (после органосохраняющего лечения) и контралатеральную маммографию рекомендуется выполнять пременопаузальным женщинам, ежегодно, а женщинам, находящиеся в менопаузе – 1 раз 1 – 2 года.

Женщинам, достигшим ранней (в возрасте < 45 лет) менопаузы, а так же женщинам, получающие ингибиторы ароматазы и имеющим исходное снижение минеральной плотности костной ткани (< - 1 SD по Т – шкале), каждые 2 года должно выполняться сканирование DEXA

Сцинтиграфия костей скелета выполняется сразу после операции или до операции (при неадьювантной химиотерапии). При отсутствии патологии повторяется по показаниям (подозрение на костные метастазы на КТ, гиперкальциемия, резкое увеличение онкомаркеров при неясной КТ-картине и т.д.)

Не существует данных рандомизированных исследований, которые бы регламентировали план наблюдения после первичного лечения. При любом

регламенте наблюдения каждый визит к врачу должен включать выяснения анамнеза (жалоб, оценку симптомов и физикальное обследование). Ипсилатеральную (после органосохраняющего лечения) и контралатеральную маммографию рекомендуется выполнять пременопаузальным женщинам, ежегодно, а женщинам, находящиеся в менопаузе – 1 раз 1 – 2 года [24].

Женщинам, достигшим ранней (в возрасте < 45 лет) менопаузы, а так же женщинам, получающие ингибиторы ароматазы и имеющим исходное снижение минеральной плотности костной ткани (< - 1 SD по Т – шкале), каждые 2 года должно выполняться сканирование DEXA. Сцинтиграфия костей скелета выполняется сразу после операции или до операции (при неадьювантной химиотерапии). При отсутствии патологии повторяется по показаниям (подозрение на костные метастазы на КТ, гиперкальциемия, резкое увеличение онкомаркеров при неясной КТ-картине и т.д.)

Подтипы рака молочной железы, определяемые при патоморфологическом исследовании:

- Люминальный А
- Люминальный В
- Her 2 экспрессирующий (амплифицирующий)
- Базально-подобный в пределах (внутри) трижды «негативного РМЖ».

Анализ генной экспрессии позволил идентифицировать несколько фундаментально отличающихся подтипов рака молочной железы [25]. Поскольку технологически не всегда осуществимо получение информации о генной экспрессии, CheangM.C.U(2009) предложил упрощенную гистохимическую классификацию, адаптированную как «полезная альтернатива» генной классификации [26]. Подтипы РМЖ, определяемые по клинико-патоморфологическим критериям похожи, но не тождественны молекулярно-генетическим подтипам, и скорее представляют «подходящее приближение» к биологическому оригиналу.

Системное лечение, рекомендованное для различных подтипов РМЖ

Панель в большинстве своем согласна что «Люминальный А» подтип является наименее чувствительным к химиотерапии и нет предпочтительной схемы или режимов химиотерапии, которые бы подходили для лечения «Люминального А» РМЖ.

Не наблюдался полный консенсус о пороге показаний для включения химиотерапии у больных «Люминальный А» или «Люминальных В» (HER2-негативных заболеваний). В отношении распространенности заболевания панель не считает, что наличие позитивных N+ лимфоузлов является само по себе показанием для химиотерапии, хотя заметное большинство использует это, если вовлечено более 3-х лимфоузлов.

Для «Люминального В» РМЖ панель считает, что как антрациклины, так и таксаны должны включаться в химиотерапевтические режимы. В то же время Панель не смогла определить какой-то предпочтительный режим химиотерапии для «HER2 позитивного» заболевания, хотя все же большинство Панели снова одобрили включение как антрациклинов, так и таксанов.

Панель единогласно поддерживает использование однолетнего трастузумаба как стандартного адьювантного лечения больных с «HER2 – позитивным» заболеванием и большинство готово расширить это лечение для больных с pT1b (но не pT1a pN0) заболеваниями. Трастузумаб назначаемый на более короткий срок (менее одного года), рассматривается как субоптимальное лечение, но и такое назначение терапии лучше, чем вообще лечение без трастузумаба, когда экономические ресурсы

ограничены до полного одногодичного его использования [27]. В тоже время пока ожидаются результаты проводимого испытания HERA, Панель не поддерживает продолжение адьювантной терапии свыше одного года. Хотя предпочтительнее одновременное начало и проведение терапии трастузумабом и химиотерапии, Панель также считает приемлемым последовательное его применение (после завершения химиотерапии). Панель не поддерживает использование Трастузумаба без химиотерапии, если химиотерапии могла бы проводиться, но допускает возможность такого лечения в обстоятельствах, когда химиотерапия не может быть назначена и проведена.

Адьювантное лечение трастузумабом в исследовании TCGG № 9831 предполагало рандомизацию между трастузумабом, назначенном или одновременно или вслед за химиотерапией. Анализ, представленный на SABCs-2009 свидетельствует о превосходстве безрецидивной выживаемости (DFS) при одновременном назначении [28].

Для «Трижды негативного» заболевания (обычно дуктального типа) Панель снова поддержала включение антрациклинов и таксанов и алкилирующих агентов (обычно циклофосфамида), но не поддерживает рутинное использование цисплатины или карбоплатины. Чуть более половины Панели согласны, что режимы химиотерапии «большой плотности» (dose – dense) [29] целесообразны у таких больных, но Панель строго возражает против включения антиангиогенной терапии в настоящее время до проведения клинических испытаний.

Изучение особых гистологических типов в больших сериях исследований свидетельствует о том, что больные с эндокрино-чувствительными гистологическими типами опухоли, такими как тубулярная или крибриформная карцинома, после выполнения хирургического вмешательства нуждаются только в одной эндокринотерапии. Редкие варианты дольковой карциномы (например, плеоформная карцинома и апокринная карцинома) нуждаются в адьювантном лечении в соответствии с их биологическими особенностями, т.е. таком же по характеру, какой используется при протоковой карциноме. Гетерогенный «трижды-негативный» подтип, включает железисто-кистозную и ювенильную секреторную карциному (хороший прогноз), медулярную карциному (промежуточный прогноз) и метапластическую карциному (или низкой степени злокачественности с хорошим прогнозом или высокой степени злокачественности с плохим прогнозом). Но для всех этих опухолей не предлагается дополнительное системное лечение [30].

Заключение

Биологический подход к планированию терапии, направленной на уже известные мишени, определяющие патогенетическое разнообразие РМЖ, согласовывается экспертами St.Gallen с обязательным учетом «классических» клинических и патоморфологических признаков, включая возраст, менструальную функцию, размер опухоли, статус регионарных лимфоузлов, что позволяет индивидуализировать выбор наиболее адекватного лечения этих опухолей.

Список литературы

- 1 Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д.М. и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2012 год (Статистические материалы). - Алматы, 2013 - 108с.
2. М.И.Давыдов, Е.М.Аксель. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ.-М.,2010.
3. Онкология: национальное руководство /под ред. В.И. Чиссова,

- М.И. Давыдова.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- С. 697-718.
- 4 Онкология /Под ред. Д. Касчиато. Перевод с английского.- М.: Практика, 2008.-С.290-291; 304-305.
- 5 Шапиро Н.А. Принципы цитологической диагностики злокачественных опухолей //Руководство.- М.:Репроцентр, 2008.- 333с.
6. KimJongYull, Назарова И.В. Сильные стороны и преимущества жидкостной цитологии в диагностике рака //Новости клинической цитологии России.-2011.-Т.15, № 3-4.
7. В.Ф.Семиглазов, В.В.Семиглазов. Скрининг рака молочной железы // Практическая онкология.-2010.- Т. 11, №2. - С. 60-65
8. Франк Г.А., Поддубная И.В., Ягудина Р.И., Борисов Д.А. Результаты «Эпидемиологической программы скрининга HER-2 статуса у больных раком молочной железы //Соврем. онкология.-2013.-Т.15, №3.-С.41-48.
- 9.Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. Факторы прогноза при раке молочной железы //Современная онкология.- 2005.- № 1.- С.4-9.
10. DeisslerH., KafkaA., SchusterE. et al. Spectrum of p53 mutations in biopsies from breast cancer patients selected for preoperative chemotherapy analysed by the functional yeast assay to predict therapeutic response // Oncol. Rep.- 2004.- N 4.- P.281-286.
11. НургазиевК.Ш., ТалаеваШ.Ж. и др. Периодический протокол диагностики и лечения злокачественных заболеваний. Злокачественные новообразования молочной железы. - Алматы, 2012.-С. 258-274.
12. Kikuyama et al.P-53, bcl-2 and thymidine phosphorylase as predictive markers of chemotherapy in patients with advanced and recurrent gastric cancer //Anticancer Research – 2001.-Vol. 21, №3.-С.2149-53.
- 13.Ганьшина И.П.. ГиперэкспрессияHER-2/neu – новые возможности в лечении рака молочной железы //Рус.мед. ж. Онкология. – 2005. –Т. 13, №13. – С.869-874.
- 14 Семиглазов В.Ф. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы. //Вопросы онкологии.- 2012.- Т. 58, №2.- С.148-152.
15. Остапенко В., Остапенко А. Значение и особенности оперативного лечения местнораспространенного рака молочной железы //Вопросы онкологии.-2011.-Т. 57, №5.- С.578-583.
16. Волченко А.А., Пак Д.Д. Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы //Рос.онкол.Ж.-2012.- №2.-С.46-49.
- 17.Руководство по химиотерапии /под редакцией ПереводчиковойН.И.-М, 2010
- 18 - Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неоадьювантная химиотерапия рака молочной железы // Материалы IIмеждународной ежегодной конференции: Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы.- СПб, 2005.- С.78-84. 171
- 19 Partridge A.H., Ruddy K.J. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer// Breast.-2007.- Vol.16(Suppl 2).- P.175–181.
- 20GluckS. Схемы, включающие более высокие дозы эпурибуцина, увеличивают безрецидивную и общую выживаемость по сравнению со стандартными режимами терапии. Возрастающая роль эпурибуцина в лечении рака молочной железы //Совр.онкология.- 2004.- № 4.- С.140-148.
- 21 T.Leong, M. Michael,K.Foo et al. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer using epirubicin / cisplatin / 5-fluorouracil (ECF) and alternative regimens before and after chemoradiation // Br .J. Cancer.- 2003.- Vol.89, N 8.-P. 1433-1438.
22. Estrogenic side effects of androgen deprivation therapy // Rev. Urol.- 2007.- Vol.9.-P.163–180.
23. Brufsky A.M., Harker W.G., Beck J.T. et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole // Cancer.- 2012.- Vol. 118.-P.1192–1201
24. Gnant M., Mlineritsch.B, Luschin-Ebengreuth G. et al. Long-term follow-up in ABCSG-12: significantly improved overall survival with adjuvant zoledronic acid in premenopausal patients with endocrine-receptor-positive early breast cancer [abstract] // Cancer Res.- 2011.- Vol.71(24 Suppl):Abstract S1–2.
25. Perou CM, Sorlie T., Eisen MB. Molecular portraits of human breast-tumors. Nature 2000; 406: 747-752.

26. Parker IS, Mullins M., Cheang MC. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:1160-1167.
27. Joensuu H, Isola J, Lundin M, et al: Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: A nationwide population-based study. *Clin Cancer Res* 9:923–930, 2003.
28. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al: Interim cardiac safety analysis of NCCTG N9831 Intergroup adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol* 23:17s; 2005 abstr 556.
30. Citron ML¹, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2226.
31. Colleoni M¹, Russo L, Dellapasqua S. *Breast*. 2011 Oct;20 Suppl 3:S153-7. doi: 10.1016/S0960-9776(11)70315-0.
32. St. Gallen 2009 recommendations on the treatment of early breast cancer: consensus and controversy M. Jörger, H.-J. Senn, Beat Thürlimann MD

Тұжырым

Ш.Ж.Талаева

Қазақтың онкология және радиология ФЗИ

ИГХ ескеріле отырып сүт безі қатерлі ісігінің емі

Мақсат – аурудың негізгі сұрақтарын, өлімін, сүт безі қатерлі ісігінің диагностикалық әдістерін және емін талқылау.

Диагностика – үш негізгі әдістерге: клиникалық, радиологиялық және патоморфологиялық негізделген.

Операция алды сатынын қойылуы TNM жіктеуі бой-

ыныша жүргізіледі, және core-биопсиямен алынған ісікті тіндердің патоморфологиялық зерттеуіне негізделінген.

ИГХ-ны ескере отырып сүт безі қатерлі ісігінің еміне: хирургиялық, сәулелік терапия, біріншілік (неoadъювантты немесе адъювантты) жүйелі терапия, гормонотерапия кіреді.

Түйінді сөздер: сүт безі қатерлі ісігінің, диагностика, ем, иммуногистохимиялық зерттеу.

Summary

Sh.Zh.Talaeva

Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and Radiology

Treatment of breast cancer based on IHC

The aim - to highlight issues of morbidity, mortality, methods of diagnosis and treatment of breast cancer.

Diagnosis is based on these three basic methods - clinical, radiological and pathological.

Preoperative staging by TNM classification is made and assumes pathomorphological study of tumor tissue samples obtained by core-biopsy.

Treatment of breast cancer based on IHC includes: surgical; radiation therapy, primary (neoadjuvant or adjuvant) systemic therapy, hormone therapy.

Keywords: breast cancer, diagnosis, treatment, immunohistochemically study.

Г.У.Тилеген¹, Ю.В.Войновский², М.Б.Муканова¹
РГКП на ПХВ КазНИИ онкологии и радиологии¹
ГКП на ПХВ Алматинский региональный онкологический диспансер²

Центральный венозный и внутрикостный доступ

9-10 февраля 2015 года в РГКП на ПХВ Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии прошел мастер-класс по продукции компании «TELEFLEXMedical» (США). Мастер-класс проводился представителем фирмы в Республике Казахстан «MEDICALMARCETINGGROUPL.L.C.».

Тематика мастер-класса:

1.Центральные венозные катетеры периферического введения (PICC-Peripherally Inserted Central Venous Catheter).

2.Устройство для внутрикостного доступа EZ-IO.

3.Устройство для трепанбиопсии OnControl.

На мастер-классе присутствовали врачи анестезиологи-реаниматологи и онкологи медицинских учреждений города Алматы и Алматинской области, а так же сотрудники кафедры анестезиологии и реаниматологии Казахского медицинского университета непрерывного образования, всего 36 человек.

Презентации по тематике мастер-класса проводил генеральный директор «TELEFLEXMedical» по маркетингу Димитрис Карампинис (DimitrisF.Karampinis). По окончании каждой темы лектору пришлось отвечать на многочисленные вопросы аудитории, т.к. данная тематика вызвала неподдельный интерес. Наибольшее количество вопросов было задано по PICC катетерам. Это связано с тем, что присутствовали на мероприятии в основном сотрудники учреждений онкологического профиля, а PICC катетеры преимущественно применяются в онкологии.

Краткое содержание презентаций

1.Центральные венозные катетеры периферического введения.

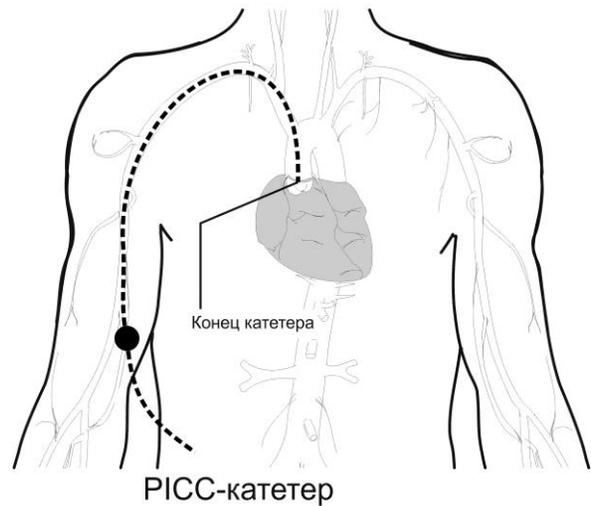
PICC-катетеры были впервые предложены в 1975 году, как альтернатива центральным венозным катетерам, вводимым непосредственно в подключичную, яремную или бедренную вену. Данный вид катетеров даёт меньше инфекционных осложнений, чем обычные центральные венозные катетеры, не встречаются случаи пневмо- и гидроторакса, повреждения артерий и гематомы. Срок службы катетера от 1 месяца до 1 года.

Для установки данных катетеров используются вены плеча (v.cerhalica или v.basilica). Вена визуализируется под УЗИ- контролем. Дистальный конец катетера находится в верхней полой вене у входа в правое предсердие.

Показания: необходимость длительного внутривенного введения инфузионных растворов с осмолярностью более 600 мосм\л и с рН < 5 и > 9, то есть длительные курсы химиотерапии, антибиотикотерапии и парентеральное питание.

2. Устройство для внутрикостного доступа EZ-IO.

Протоколы экстренной медицинской помощи в США и Европе предусматривают установку внутрикостного доступа, как способа выбора, если не удаётся установить внутривенный доступ с 3 или 4 попытки или за более, чем 90 секунд (The new 2005 resuscitationguidelinesoftheEuropeanResuscitationCouncil: commentsandsupplements // Anaesthesist. — 2006 Sep. — 55(9). — 95866, 96872, 9749. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16915404>, 2005



American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. — Part 7.2. Management of Cardiac Arrest).

Система внутрикостного доступа применяется у взрослых и детей при оказании экстренной помощи в случаях, когда обычный сосудистый доступ затруднён или необходимо немедленно начать введение инфузионных сред.

EZ-IO является единственным в мире устройством внутрикостного доступа с электрическим батарейным приводом, используется в настоящее время в 50 странах (более 2 миллионов применений). FDA в 2004 году одобрило использование EZ-IO на проксимальном эпифизе большеберцовой кости и на головке плечевой кости. Система состоит из дрели на литиевых батареях, игл-наконечников разных размеров и переходников EZ-коннект, обеспечивающих соединение с инфузионной системой.

При использовании мешка под давлением или инфузионного насоса скорость инфузии посредством EZ-IO такая же, как и при внутривенном введении (большеберцовый доступ- до 64 мл\мин, плечевой- до 208 мл\мин).

3. Устройство для трепанбиопсии OnControl.

Инновационное устройство трепанбиопсии OnControl предназначено для установления гематологического диагноза, диагностики метастазов в костную ткань, а так же диагностики прочей патологии костной ткани методом аспирации как у взрослых, так и детей. Состоит из электрического приспособления (типа дрели), обеспечивающего внутрикостный доступ, системы доставки и собственно биопсийных игл. Зоны применения:

ребер подвздошной кости, тело позвонков, длинные трубчатые кости. Преимущества устройства: скорость и простота применения, получение более качественных биоптатов.

Устройство для внутрикостного доступа EZ-IO и устройство для трепанбиопсии OnControl в настоящее время находятся на регистрации в Республике Казахстан.

После окончания презентаций и ответов лектора на вопросы присутствующий на мероприятии директор

«MEDICALMARCETINGGROUPL.L.C.». Майкл Дорфман (M.O.Dorfman) сказал: « В зале не так много людей. Некоторые мастер - классы и тренинги собирают полные залы. Эффект от этого чаще всего бывает небольшой. Намного лучше обучить всего несколько человек, зато они наверняка будут делать то, о чём здесь говорилось ».

На второй день мастер-класса проведено практическое занятие по установке PICC катетеров и был установлен первый катетер данного типа в Республике Казахстан.

*Е.И.Ишкинин, Т.Ю.Антропова
Казахский НИИ онкологии и радиологии*

Перспективы применения нового линейного ускорителя «TrueBeam»

Мы хотим поделиться с Вами нашими последними новостями в области лучевой терапии – презентации нового линейного ускорителя «TrueBeam», который пока является первым в Казахстане, практически готовым к клиническому запуску. Всего же ожидается запуск еще 3 аналогичных аппаратов в городах Астана, Актобе и Семей. В других странах Средней Азии подобного аппарата нет. В настоящее время лучевая терапия является одним из основных компонентов специализированного лечения онкологических больных. Согласно международным рекомендациям в различных вариантах ее применения нуждаются около 70% первично выявленных больных со злокачественными новообразованиями практически

спецификации, настройка оборудования, дозиметрия и калибровка, это очень сложные процессы, многие специалисты день и ночь старались как можно быстрее и качественнее подготовить аппарат к клиническому применению.

На новом ускорителе «TrueBeam» возможно проведение передовых, современных и перспективных методик высокотехнологичного облучения наших пациентов. Самым простым методом из них является трехмерная конформная лучевая терапия, при которой тонкими лепестками, вмонтированными в головку лучевого аппарата, задаются фигурные поля облучения, характерные для объема опухоли. Следующей ступенью

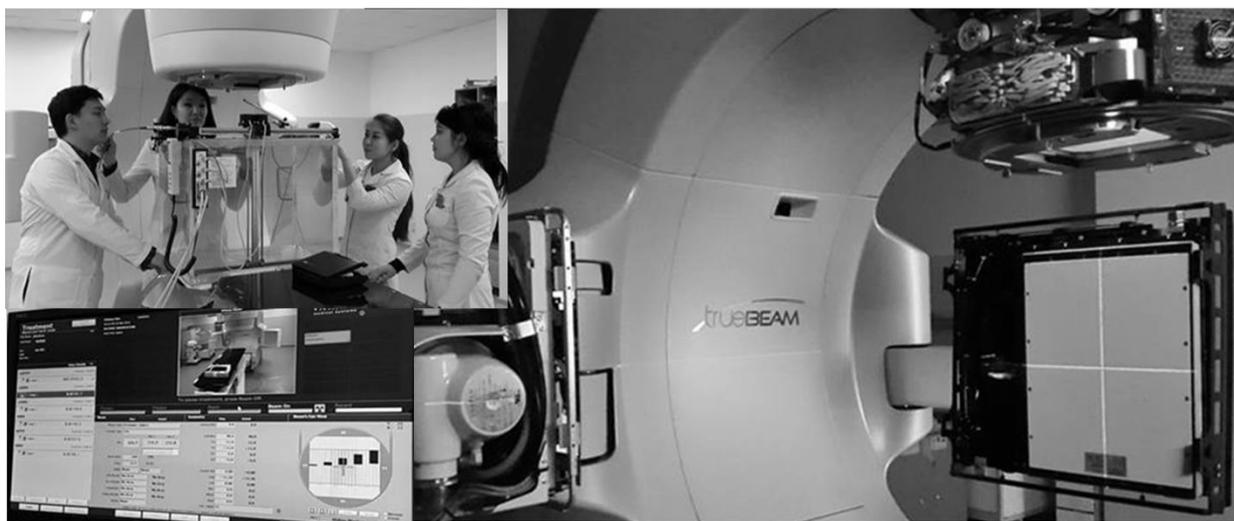


всех локализаций среди взрослых и детей. При этом роль лучевой терапии в обозримой перспективе будет расти, так как с применением современных линейных ускорителей это высокоэффективный и не агрессивный для пациента метод лечения. Ускоритель «TrueBeam» - это аппарат нового поколения, его возможности значительно превосходят предыдущие модели. Для установки ускорителя «TrueBeam» в КазНИИОиР была проведена большая подготовительная работа. Завершено строительство нового радиологического корпуса с 3 каньонами для современных линейных ускорителей. В рамках подготовки к работе на данном аппарате специалисты (Н.М.Төлбаева, А.А.Султанбаева, Б.Г.Латыпова, Ш.А.Хармысов, О.К.Сейтов, М.С.Омірзак, К.Д.Датбаев, Ж.Т.Кудайбергенов) и из региональных высокотехнологичных центров радиационной онкологии прошли обучение в ведущих центрах радиационной онкологии в Латвии, Германии, Швейцарии, Белоруссии, России. Количество обученных специалистов только из КазНИИОиР составляет 19 человек (лучевых терапевтов – 10, медицинских физиков – 4, лаборантов - 5). Ежедневно на данном линейном ускорителе смогут получать лечение около 40- 60 пациентов.

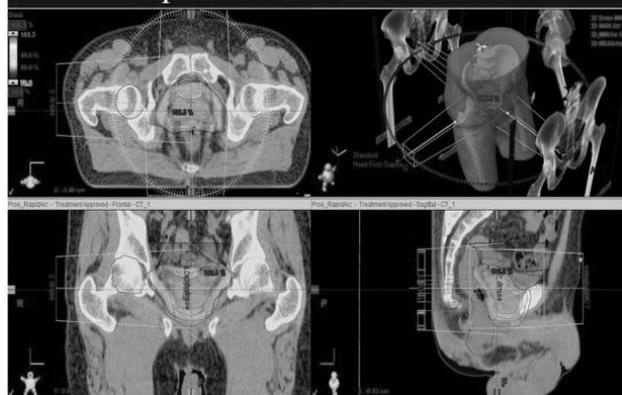
Была проведена проверка соответствия данной системы лучевой терапии заявленной технической

является лучевая терапия с модуляцией интенсивности. Данная методика позволяет более бережно облучить только пораженный опухолевый участок с максимальной интенсивностью лучевой дозы при снижении лучевой реакции со стороны окружающих органов и тканей, что позволяет пациенту получить значительную дозу облучения при сохранении высокого качества жизни. При планировании этой методики создаются 5-12 полей, равномерно распределенных по окружности. Во время облучения изменяются форма пучка излучения и его интенсивность.

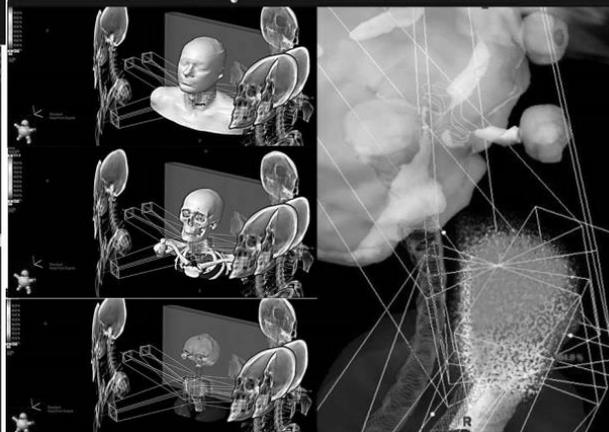
И ее усовершенствованная методика - ротационная интенсивно-модулированная лучевая терапия, когда происходит одновременное запрограммированное движение лепестков, вращение радиационной головки аппарата вокруг пациента и модуляция интенсивности пучка излучения. Это задает максимальную дозу непосредственно в опухолевом очаге при еще более бережной защите окружающих здоровых клеток. При этом уменьшается время сеанса облучения. Также на ускорителе «TrueBeam» возможно проведение стереотаксической радиохирургии, когда за несколько сеансов к опухоли подводятся значительные дозы облучения. Это позволяет быстро и эффективно уничтожить опухоль, а также уменьшить число сеансов и общее



RapidArc (ротационная IMRT) рака предстательной железы



IMRT опухоли головы и шеи



время облучения пациента. Важным аспектом является контроль подведения этих высоких доз с ежедневным выполнением визуализации области облучения (луче-

вая терапия под контролем изображений). Используя установленную на ускорителе систему получения рентгеновских снимков и компьютерной томографии,



перед сеансом облучения по полученным снимкам определяют позицию пациента. Роботизированное управление лечебным столом позволяет за несколько секунд выполнить коррекцию положения пациента по 6 направлениям. Это обеспечивает точное попадание пучка излучения по мишени. Однако некоторые локализации опухолей нуждаются в более детальной верификации, так как положение опухоли зависит от степени наполнения и взаимоположения окружающих органов. Для этого применяется вмонтированный в этот лучевой аппарат компьютерный томограф. После укладки пациента на лечение на аппарате, производится компьютерная томография с трехмерной реконструкцией и сравнением области облучения с запланированной. Также при дыхательных движениях изменяется расположение

опухоли, поэтому возможно слежение за опухолью при дыхании или лучевая терапия, синхронизированная с дыханием пациента.

Это более персонализированные, адаптивные и точные методики доставки высокой дозы и контроля облучения пациента. Благодаря аппарату «TrueBeam» онкология Казахстана выходит на новый уровень. Увеличится доступ к высокотехнологичным методам лечения для граждан Казахстана, они могут получить полный объем качественного радиологического лечения без выезда за рубеж. Улучшение результатов лечения обеспечивает более продолжительную и качественную жизнь онкологических пациентов, что является важной социальной задачей.

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.

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

Статья должна быть отпечатана на 1 стороне листа через 1,5 интервала. В редакцию представляется 2 экземпляра рукописи (формат бумаги А4), а также аннотация работы на русском, казахском и английском языках (не более страницы). Обязательно предоставление материала дополнительно на диске 1,4 Мб - 3,5» (текстовый редактор MSWord7,0 в формате *.doc. шрифт TimesNewRomanСуг, шрифт 14).

На 1 странице указываются инициалы и фамилия автора(ов), полное название отдела, кафедры учреждения, из которого исходит статья, название статьи

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

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.

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 - крас-

ным, 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.

Статьи не должны быть перегружены иллюстративным материалом. Фотографии, рисунки, графики и чертежи могут быть представлены в виде контрастных фотографий (или в редакторах word7,0 excel7,0). В месте расположения иллюстрации по тексту, на левом поле статьи помещают указание о наличии иллюстрации и ее название. Рисунки все в Wordc 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.

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 к левому 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.

Статья должна иметь реферат на русском, казахском и английском языках с указанием инициалов и фамилий авторов, учреждения, на базе которого проведено исследование и названия статьи, а в конце - ключевые слова. Реферат должен иметь следующие разделы: цель исследования, организация исследования (проспективное, ретроспективное, рандомизированное и т.д.), 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).

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, в обзорах - 30.

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

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»;

не цитировать диссертации и вторефераты.

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.

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.

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

Рукописи и информационные дискеты не рецензируются и авторам не возвращаются.

За достоверность рекламных материалов редакция ответственности не несет.

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

Для заметок