Онкология и радиология Казахстана

Т 12 № 3 (37) 2015

Қазақстан онкология және радиология журналы

Главный редактор
К.Ш.Нургазиев, д.м.н.
Заместители главного редактора
Ж.Ж.Жолдыбай (д.м.н., проф.), Р.Б.Исаева(д.м.н.),
М.Р.Кайрбаев (д.м.н.), Н.А.Чичуа (д.м.н., проф.)

Редакционный совет
Е.Н.Имянитов (д.м.н., проф., Россия), А.М.Карачун (д.м.н., проф.,Россия),
Г.У.Кулкаева(Казахстан), В.М.Моисеенко (д.м.н., проф., Россия),
Р.В.Орлова (д.м.н., проф,Россия), В.Ф.Семиглазов (д.м.н., проф.,Россия)

Редакционная коллегия
Р.З.Абдрахманов (к.м.н.,Алматы), Д.Г.Адильбаев (к.м.н.,Алматы),
Т.А.Адылханов (д.м.н., проф.,Семей),Д.М.Байпеисов(Алматы),
Н.Т.Балтабеков (д.м.н.,Алматы),С.Т.Габбасова(Алматы),
Т.Г.Гончарова(д.б.н.,Алматы), А.Ж.Жилкайдарова (к.м.н.,Алматы),
М.И.Карасаев (к.м.н.,Алматы), Р.К.Каракулов (д.м.н., проф.,Алматы),
В.Б.Ким (д.м.н.,Алматы), М.А.Кузикеев (д.м.н.,Алматы),
Н.С.Нургалиев (к.м.н.,Алматы), И.М.Омарова (д.м.н., проф.,Караганда),
Г.А.Серикбаев (к.м.н.,Алматы), Ш.Ж.Талаева (д.м.н.,Алматы),
Ж.А.Тельгузиева (д.м.н.,Алматы), С.Шерстов (Караганда),
Ж.К.Чингисова (д.м.н.,Алматы)
Ответственный секретарь
Н.Т.Имангалиева, к.б.н.

Адрес редакции
г. Алматы, 050022, пр. Абая, 91
Казахский НИИ онкологии и радиологии МЗСР РК
Тел. (327) 292 10 63
«Онкология и радиология Казахстана», ISSN -1684-93X
Собственник - РГКП на ПХВ
«Казахский НИИ онкологии и радиологии» МЗСР РК
Свидетельство о регистрации - №10248-ж от 14.07.2009 г.
Подписной индекс 74684
Тип. «AxelaPrint», ул. Ауэзова 50 офис 5,
Тираж 300 экз.
Журнал выпускается 1 раз в 3 мес.

Содержание

Организация здравоохранения

К.Ш.Нургазиев, Д.М.Байпеисов, Э.Т.Ауезова, Д.Г.Адилбай

Результаты внедрения системы мониторинга и оценки онкологической службы в Республике Казахстан 4с.

Г.Кулкаева
Внедрение программы управления хроническими заболеваниями в Республике Казахстане 8с.

Эпидемиология

2 Д.А. Тулеуова, Г.А. Серикбаев, А.К. Курманалиев, Ж.О. Мауленов, Д.Х. Савхатов, Д.Б. Калдыбеков
Эпидемиология меланомы кожи 10с.

3 М.А.Кузикеев, С.В.Лашкул, Т.С.Насрытдинов, А.И.Джуманов
Эпидемиология рака поджелудочной железы 17с.

4 К.Ш. Нургазиев, Ш.Ж. Талаева, Г.А. Хамидуллина, Е.Н. Середа, Н.А.Чичуа, А.С. Манашева,Ш.С. Султансеитов, А.Я. Тогузбаева, А.Б. Байжигитов, Н.А.Омарбаева, Н.Ж.Шалкарбаева
Проспективное эпидемио-логическое исследование. Иммуногистохимическое изучение роли PTEN и MUC4 в разных молекулярно-генетических подгруппах рака молочной железы у больных в Казахстане 21с.

Н.АЧичуа, Ш.Ж. Талаева, Н.А. Омарбаева, Г.К. Смагулова
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии
Особенности течения тройного негативного рака молочной железы 26 с.

[1]С.С.Садыков, [1]А.К. Джакипбаева, [2]Т.Н.Ансатбаева , [2]М.С.Садыков, [3]Г.Е. Сарсенбаева., [3]А.Ж.Абдрахманова, [3]С.Е.Есентаева
Конформная 3D лучевая терапия 32 с.

Обзор литературы

С.Т.Габбасова
Критерии констатации рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы, основные принципы лечения 38с.

[1]С.С.Садыков, [3]С.Е.Есентаева,[1]А.К. Джакипбаева, [2]М.С.Садыков, [1]С.Д. Тажибаева, [3]А.Ж .Абдрахманова, [3]А.Н.Баймахашева
Новые подходы к интероперационной лучевой терапии (ИОЛТ) с помощью гамма-нож, кибер-нож, МРТ HIFU 43 с.

Диагностика

[1,2]Ж.Ж. Жолдыбай, [2]Ж.К. Жакенова, [1]О.В. Коростылева, [2]Г.Д. Касымбекова, [2]К.М. Нурумбетов,[2]Г.А. Далиева, [2]Н.Г. Мусаев.
Лучевая диагностика круглых теней в легких 48 с.

Е.О. Остапчук[1], Ю.В. Перфильева[1], Ш.Ж. Талаева[2], Н.А. Омарбаева[2], Н.Н. Беляев[1]
Анализ натуральных киллерных клеток экспрессирующих HLA-G при раке молочной железы 51 с.

Лечение

Г.Б.Адильбаев, Д.Н.Ахметов М.Е.Кайбаров, Г.Г.Ким, Д.Г.Адилбай
Реконструктивно-пластические операции дефектов глотки и шейного отдела пищевода 55 с.

Е.Ш. Абзалбек
Отдаленные результаты трехмодальной терапии рака пищевода 59 с.

В.Б.Ким, М.А.Ибраимова, А.Т.Алмабек, Р.Б.Раимбеков, Р.Г.Панов, Р.Т.Отыншиев, Ж.Сариева
Высокотехнологичная лучевая терапия злокачественных глиом головного мозга высокой степен злокачественности 62 с.

Новое в онкологии

[1]Lily Lewis, [1]Matthew Taylor, [2]Nurgaziev K.Sh., [2]Abdrakhmanov R.Z.
Budget impact analysis of everolimus for the treatment of hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative (HER2-) advanced breast cancer in Kazakhstan 66 с.

Конференция

Н.С. Нургалиев
Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении рака предстательной железы» 68 с.

Юбиляр - АГЗАТ АКИМКУЛОВИЧ БЕЙСЕБАЕВ
(к 80-летию со дня рождения) 71 с.

Уважаемый читатель!

Мы рады приветствовать Вас на страницах нашего журнала. Журнал «Онкология и радиология Казахстана» является единственным журналом, посвященным проблемам медицинской и радиационной онкологии в нашей стране.
Развитию онкологической службы уделяется огромное внимание Главой государства и Правительством. Мы становимся свидетелями значительных позитивных изменений: улучшается материально-техническая база онкологических учреждений, лекарственное обеспечение и доступность специализированной и высокоспециализированной медицинской помощи. Запущены и работают Электронный регистр онкологических больных, программы по ранней диагностике рака шейки матки, молочной и предстательной железы, колоректального рака, рака печени, пищевода и желудка, вакцинация против вируса папилломы человека.
Наш журнал издается с 2001 года, мы прошли оценку на соответствие критериям для включения в перечень изданий, рекомендованных ВАК Республики Казахстан. Полностью обновлен состав редакторов журнала и дизайн обложки, так же стала доступна и электронная версия журнала по адресу: http://www.oncojournal.kz/
Приглашаем Вас принять активное участие в работе нашего журнала.

Главный редактор,
Доктор медицинских наук К.Ш.Нургазиев

УДК:614.2

К.Ш.Нургазиев, Д.М.Байпеисов, Э.Т.Ауезова, Д.Г.Адилбай
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Результаты внедрения системы мониторинга и оценки онкологической службы в Республике Казахстан

Аннотация. В статье освещены вопросы внедрения системы мониторинга и оценки онкологической службы в РК. Поэтапно описаны основы мониторинга и оценки (МиО) в здравоохранении, процесс создания положений и индикаторов МиО онкослужбы, обучение координаторов групп мониторинга и результаты первых выездов в регионы.

Ключевые слова: Мониторинг и оценка, онкослужба, КазНИИОиР.

Снижение смертности от онкологических заболеваний – одна из приоритетных задач системы здравоохранения РК, и, в частности, Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (КазНИИОиР) и всей службы онкологии [1]. Институтом осуществляется регулярный сбор информации, измеряются полученные показатели, оцениваются результаты, составляются отчеты на уровне района, города, области, республики [2].

Мониторинг и оценка являются важным компонентом в противораковой борьбе, в реализации Программы развития онкологической помощи населению РК на 2012 – 2016 годы, Стандарта организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан и других нормативно-правовых актов. Аналитическая информация, формируемая при проведении мониторинга, дает возможность принимать объективные управленческие и стратегические решения.

Система мониторинга и оценки позволяет выявить положительные стороны и недостатки онкослужбы, разработать методические рекомендации, оценить уровень коммуникаций с другими секторами здравоохранения [3,4]. Выделяют основные методы проведения мониторинга:

- изучение документации,
- изучение отчетных материалов,
- непосредственное наблюдение и интервью.

Изучение документации предусматривает просмотр медицинской документации, просмотр ежемесячных и ежеквартальных форм отчетности.

Путем мониторингового визита можно провести непосредственное наблюдение за действиями персонала во время работы.

Интервью - это спланированная беседа с целью выявления существующих проблем и изучения знаний медицинского работника об определенном аспекте работы. Непосредственное интервью выявляет знания медицинского персонала, узнать мнение пациента об уровне оказания медицинской помощи и медицинской практики, и, тем самым, определить причины существующих проблем. Использование этих методов в совокупности приводит к выявлению тех или иных несоответствий установленным стандартам, наметить пути решения к устранению причины.

На основании поручения Министра здравоохранения и социального развития от 14.11.2014 года, с целью повышение эффективности деятельности онкологической службы РК, улучшения взаимодействия и преемственности в деятельности Управлений здравоохранения, республиканских и региональных онкологических организаций, были разработаны положение о группах мониторинга, функциональные обязанности, определена частота выездов и уровни мониторинга.

В онкологической службе РК определены следующие аспекты мониторинга:

- персонал и инфраструктура службы,
- система регистрации пациентов,
- достоверность статистических данных и уровень информатизации, их когортный анализ;
- доступность химиотерапевтических и таргетных препаратов для лечебных учреждений,
- правильность прогнозирования расходов химиопрепаратов на будущий год,
- взаимодействие онкологической службы с другими ведомствами и службами здравоохранения (ПМСП),
- качество и эффективность лечения онкологических пациентов,
- эффективность скринингов (РМЖ, РШМ, РПиЖ, КРР, РП и РПЖ) в раннем выявлении онкологических заболеваний [5].

В ноябре 2014 года была сформирована рабочая группа для разработки индикаторов оценки онкологической службы на всех уровнях. Были разработаны более 40 контрольных листов, включающих все этапы оказания онкологической помощи, начиная от регистратуры АПО до работы онкологических диспансеров.

Разработка индикаторов осуществлялась в соответствии с критериями, представленными в таблице №1.

Таблица 1 - Критерии отбора индикаторов

Характеристика	**Описание**
Действительность	Показатели должны измерять условия или события, для измерения которых эти показатели предназначены
Надежность	Показатели должны быть объективными, давать одинаковые результаты, когда проводится более одного измерения одинаковых условий или событий. Все должно быть эквивалентным (н-р должны использоваться одинаковые методы / приборы/ инструменты)
Специфичность	Показатели должны измерять одни и те же условия или события
Чувствительность	Показатели должны отражать изменения условий или событий в процессе наблюдения
Оперативность	Показатели должны быть соизмеримы с определениями, которые разработаны и тестированы на уровне программы
Допустимость	Стоимость измерения показателей должна быть разумной
Выполнимость	Должна иметься возможность осуществлять сбор предложенных данных при нормальных условиях работы
Измеримость	Показатель должен быть измерен объективно
Сравнимость	Показатели должны быть сопоставимы по времени и по различным географическим зонам

Индикаторы сгруппированы в контрольные листы, которые в свою очередь разделены по объекту проведения мониторинга. Так, в сборнике контрольных листов имеются такие листы как, администрация АПО, маммологический кабинет, центр паллиативной помощи и другие. Индикаторы в контрольных листах поделены на три основных типа [6]:

- Индикаторы структуры – осуществляют мониторинг наличия или отсутствия материально-технической базы, нормативно-правовой информации и другие;
- Индикаторы процесса – предназначены для мониторинга деятельности, и проводятся в виде непосредственного интервью или наблюдения;
- Индикаторы результата – это числовые индикаторы, которые необходимо высчитывать, используя цифры, полученные в ходе мониторинга и формулы, представленные в описательной части.

Национальные и региональные группы мониторинга и оценки онкологической службы были созданы на основании 14) пп.1 п.1 протокольного поручения Вице – министра здравоохранения и социального развития от 16 февраля 2015 года. Так, на основании поручения в феврале 2015 года в КазНИИОиР были созданы 5 национальных подгрупп МиО онкологической службы (рисунок 1).

Рисунок 1 - Уровни мониторинга и оценки

Следующим этапом, в связи с внедрением системы мониторинга и оценки, 13-14 апреля 2015 года на базе КазНИИОиР проведен обучающий семинар по вопросам мониторинга и оценки онкологической службы РК, куда были приглашены все члены национальной группы МиО, а также руководители и заместители всех региональных групп МиО.

В течение двух дней сотрудниками КазНИИОиР, проведено более 20 лекций, затрагивающих все аспекты мониторинга и оценки службы в разрезе подготовленных индикаторов и нормативно-правовых актов РК. Были проведены лекции по основам МиО онкослужбы, по особенностям нормативно правовых актов, по работе с контрольными листами и индикаторами и проведен детальный обзор всех разработанных индикаторов структуры, процесса и результата.

После проведенного инструктажа и интенсивного обучения в мае 2015 года осуществлены первые выезды 5 национальных подгрупп МиО в регионы согласно таблицы 2.

Таблица 2 – Расписание выездов национальных подгрупп МиО

Наименование подгруппы	**Регионы**	**Даты выездов**
Восточная	Карагандинская область	20-24 апреля 2015г.
Южная 1	Алматинская область	20-24 апреля 2015г.
Западная	Актюбинская область	04 – 08 мая 2015г.
Южная 2	Кызылординская область	04 – 08 мая 2015г.
Северная	г. Астана.	04 – 08 мая 2015г.

В каждый регион согласно положениям по МиО, командированы по 5-6 членов национальных групп мониторинга. Был составлен примерный график мониторинга длительностью 5 дней. Первые 2 дня посвящены работе онкологического диспансера области, остальные три дня учреждениям ПМСП. Основной упор сделан на соблюдении маршрута движения пациента, соблюдения сроков обследования, госпитализации в специализированное учреждение и качество проведения скрининга [7].

Результаты работы национальной группы МиО были предоставлены в МЗ СР РК, УЗ соответствующих областей и руководителям онкологических диспансеров.

На основании мониторинга и оценки выявлены несоответствия в работе, как самих диспансеров, так и первичного звена. Многие замечания были универсальны для всех регионов, такие как не соблюдение маршрута пациента в АПО, отсутствие мужских смотровых кабинетов, низкий процент охвата первичных больных смотровым кабинетом, проблемы с организацией скрининга, несоблюдение приказа №885 по диспансеризации предраковых заболеваний и доброкачественных опухолей, проблемы с организацией проф. осмотра лиц 65 лет и старше, отклонение лечения или диагностики от ППДиЛ и другие. По всем выявленным недостаткам членами групп МиО был проведен инструктаж по устранению замечаний и улучшению качества работы как в АПО, так и в ОД.

Эффективная реализация вышеуказанных мероприятий позволит улучшить качество оказания медицинской помощи онкологическим больным, приблизить онкологическую службу Республики к международному уровню и в конечном итоге снизить смертность от злокачественных новообразований.

Рисунок 2 - Итоговый отчет МиО

Список литературы

1.Программа развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012–2016 годы.

2.Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 августа 2011 года № 540 «Об утверждении Положения о деятельности организаций здравоохранения, оказывающих онкологическую помощь населению РеспубликиКазахстан».

3.Campbell S.M., Braspenning J., Hutchinson A., Marshall M. Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care //Qual Saf. Health Care.- 2002.-Vol. 11.-P.358-64.

4.Исмаилов Ш.Ш., Назирова Н.И., Токтабаянова А. Методические рекомендации по мониторингу и оценке противотуберкулезных мероприятий в Республике Казахстан.- Астана, 2008.

5.Ashbury F.D. and Cameron C. National performance indicators for cervical cancer screening: interim report.- Ottawa, HealthCanada,2000.

6.Smith P.C., Mossialos E., Papanicolas I. Performance measurement for health system improvement: experiences, challenges and prospects. Background Document for WHO European Ministerial Conference on Health Systems: "Health Systems, Health and Wealth".- Copenhagen, World Health Organization, Europe, 2008.

7.Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 декабря 2012 года № 885 «Об утверждении протоколов (стандартов) диспансеризации больных с хроническими формами заболеваний»

Тұжырым

К.Ш.Нургазиев, Д.М.Байпеисов, Э.Т.Ауезова, Д.Т.Адилбай

Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты

Қазақстан Республикасынның онкология қызметін мониторинг және бағалау жүйесін енгізу нәтижелері

Мақалада, онкология қызметінің мониторинг және бағалау жүйесін енгізуінің барысы байандалған. Мониторинг және бағалау жүйесінің негізінен, мониторинг және бағалау көрсеткіштерін құру процесінен бастап,

мониторинг және бағалау қызметкерлерін оқыту мен облыстарға бірінші сапарды нәтижелері ашылған.

Түйінді сөздер: Мониторинг және бағалау, онкология қызметі, ОжРҚазҒЗИ

Summary

Nurgaziyev K.Sh., Baipeisov D.M., Auyezova E.T., Adilbay D.G.

Kazakh Institute of oncology and radiology

Monitoring and evaluation of cancer service in Kazakhstan

Implementing challenges of monitoring and evaluation in Kazakhstan cancer service outlined in this paper. Step by step, principles of monitoring in health care, process of indicator selection in cancer service, education of coordinators and results of first visits to regions described.

Keywords: Monitoring and evaluation, cancer service, Kaz.Inst. of oncology and radiology

УДК: 614.2

Г.Кулкаева
Министерство здравоохранения и социального развития РК

Внедрение программы управления хроническими заболеваниями в Республике Казахстане

Внедрение в Казахстане Программы управления хроническими заболеваниями (далее – ПУЗ) продиктовано необходимостью серьезных преобразований в вопросах профилактики и борьбы с хроническими неинфекционными заболеваниями в повышении солидарной ответственности пациентов за свое здоровье, улучшения взаимодействия медицинского персонала и использования всех имеющихся ресурсов, направленных на предотвращение возможных осложнений или утяжеления состояний.

Актуальность проблем, вызванных хроническими неинфекционными заболеваниями (далее - ХНЗ) несомненна. Хронические заболевания представляют серьезную угрозу здоровью населения Европы и всего мира. Они являются важной причиной преждевременной смертности и, поскольку приводят также к инвалидности, существенно влияют на продолжительность полноценной жизни.

Борьба с ХНЗ – одна из наиболее сложных задач, стоящих перед системами здравоохранения. Многие пациенты с хроническими заболеваниями могут жить долго, но при этом нуждаются в постоянной помощи и уходе. Заболевания сердца, инсульты, диабет и рак сегодня являются ведущими причинами смертности и инвалидизации во всем мире.Причины этих заболеваний включают изменчивые факторы риска, связанные с образом жизни, которые возможно изменить. К ним относятся курение, алкоголь, несбалансированное питание, отсутствие или недостаточность физической активности, поэтому без существенных и постоянных вмешательств на уровне политики показатели заболеваемости и смертности в результате хронических заболеваний будут продолжать расти. Хронические болезни поражают все слои населения – от богатых до бедных, от молодых до старческого возраста. В глобальном масштабе от хронических болезней сегодня страдает больше людей, чем от инфекционных, и они ответственны за большую часть бремени болезней в Европе.

Программы по управлению заболеваниями направлены на улучшение здоровья людей с хроническими состояниями и снижение затрат на предотвратимые осложнения путем выявления и лечения хронических состояний быстрее и эффективнее, тем самым замедляя прогрессирование данных заболеваний. В данной программе предполагается скоординировать и интегрировать медицинские вмешательства и коммуникации для определенных групп пациентов с хроническими заболеваниями, где важным компонентом является улучшение самоменеджмента/самопомощи.

Программа управления заболеваниями (ПУЗ) в Казахстане предполагает изменение дизайна медицинского обслуживания в поликлинике с системой «быстрого реагирования» только в момент обращения на проактивную (заблаговременную, предупредительную) систему ухода за населением, основанную на доказательной медицине. Это включает в себя не что иное, как трансформацию в оказании медицинской помощи. Компоненты ПУЗ, которые должны быть внедрены, сходятся вместе в рамках циклического и непрерывного процесса осуществления ухода в целях оказания медицинской помощи высокого качества, ориентированной на пациентов. В настоящем документе кратко описывается взаимосвязь между компонентами ПУЗ в рамках данного циклического процесса:

- Карты наблюдения за пациентом
- Регистры заболеваний
- Сегментация населения
- Обзвон пациентов
- Запланированные приемы, которые включают поддержку самоменеджмента.

Карты наблюдения за пациентом являются основным практическим инструментом для оказания поддержки в принятии клинических решений в ходе запланированного приема. Карты наблюдения за пациентом отслеживают оказание ухода в соответствии с описанием в клинических руководствах и являются информацией для различных специалистов, вовлеченных в процесс оказания медицинской помощи. Данные, собранные в карте наблюдения за пациентом во время запланированного приема, вводятся в регистр заболеваний. Карты наблюдения за пациентами являются основным источником сбора данных для формирования регистра пациентов по хроническим заболеваниям.

Данные, собранные в регистрах заболеваний выполняют три функции:

1) Отслеживание исходов здоровья населения (отчетность по данным/реестры)

2) Сегментирование населения на клинически соответствующие подгруппы для оказания целевого клинического ухода

3) Формирование списков пациентов для обзвона в целях проведения регулярных запланированных приемов.

Сегментация населения представляет собой процесс и инструмент для выявления клинически соответствующих подгрупп пациентов, основанных на уровне клинического контроля. В зависимости от уровня контроля пациентов, производится обзвон пациентов в подгруппах для проведения запланированных приемов с различными временными интервалами и оказания ухода в зависимости от уровня контроля пациентов.

Отчетность по данным и реестры представляют собой инструменты исходов здоровья населения с целью мониторинга производительности по внедрению ПУЗ. Индикаторы производительности, заимствованные из клинических руководств, рассчитывается автоматически на основе данных из регистра, и изображаются графически в реестрах с целью предоставить командам возмож-

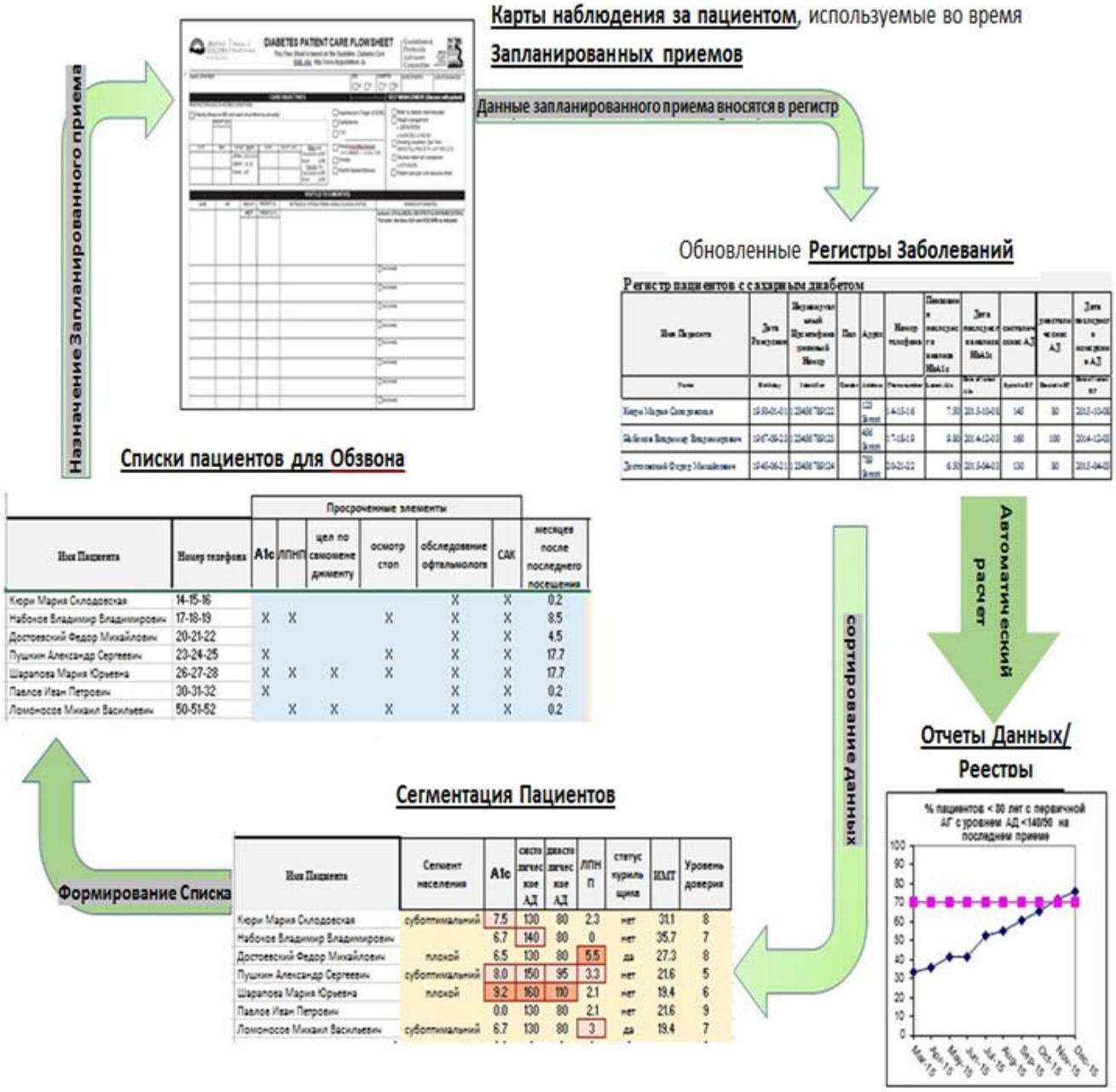


Рисунок1 - Циклический процесс, необходимый для внедрения ПУЗ

ность просматривать прогресс внедрения.

Обзвон пациентов - это процесс установления контакта и назначения запланированных приемов для подгрупп населения с различными заболеваниями. Подгруппы населения создаются на основе данных из регистров. Системы обзвона пациентов обеспечивают проактивное (заблаговременное) назначение приемов для пациентов в заранее определенные промежутки времени между приемами на основе клинического состояния пациентов. Системы обзвона пациентов могут быть реализованы в колл-центрах, посредством процессов регистрации или при помощи членов мультидисциплинарных команд.

Запланированный прием является механизмом для обеспечения оказания пациентам ПУЗ ухода на основе доказательной медицины. Мультидисциплинарные команды готовятся к приему путем проведения обзора карт наблюдения за пациентом с целью обзора ухода, оказанного во время предыдущего приема. Команды проверяют, чтобы нужная информация, лабораторное оборудование, и результаты процедур были готовы до приема. В ходе приема пробелы в уходе за пациентом устраняются, а также составляется совместный план ухода, согласованный между пациентом и командой. После приема пациенту назначается следующий запланированный прием. На основе карты наблюдения за пациентом обновляется регистр. Возможные изменения в сегментации подгруппы пациента в связи с изменениями клинического состояния автоматически обновляются в регистре. Затем процесс в рамках ПУЗ начинается снова.

Таким образом, все элементы, реализуемые в рамках Программы управления заболеваниями, циклически взаимосвязаны и взаимозависимы между собой и являются необходимыми для изменения формата оказания медицинской помощи и мониторинга качества предоставления медицинских услуг.

УДК: 616-006.81

Д.А. Тулеуова, Г.А. Серикбаев, А.К. Курманалиев, Ж.О. Мауленов, Д.Х. Савхатов, Д.Б. Калдыбеков
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Заболеваемость меланомой кожи

Аннотация. Представлен анализ заболеваемости меланомой кожи мужского и женского населения Республики Казахстан за период 2007-2013гг. Проведена оценка динамики стандартизованных показателей, а также уровня заболеваемости в зависимости от пола. Меланома кожи составляет около 10% от всех злокачественных опухолей кожи. В целом, ежегодная заболеваемость меланомой увеличивается в разных странах на 2,6-11,7%. Средний показатель варьирует от 5-7 случаев на 100 тыс. населения в странах Средиземноморья, до 15 случаев на 100 тыс. населения в Северной Европе и продолжает возрастать.

Ключевые слова: меланома, заболеваемость.

Меланома – опухоль, происходящая из меланоцитов с первичным поражением кожи. Одна из наиболее агрессивных и непредсказуемых, которая метастазирует как лимфогенно, так и гематогенно и устойчива к лекарственной терапии. Общепризнанным этиологическим фактором меланомы является избыточное ультрафиолетовое излучение, повреждающее меланоциты кожи[1]. К факторам риска МК относятся фототип кожи населения и уровень солнечной экспозиции в регионе, где они проживают или регулярно бывают. Около 5-10% меланом имеют наследственную природу. Возраст является основным фактором в возникновении и развитие меланомы в возрасте 50 лет, что объясняется старением населения. Кроме того, существование на поверхности кожи более 40 родинок, наличие семейной меланомы, наличие в анамнезе солнечных ожогов, снижение иммунитета и наличие редких генетических заболеваний также являются факторами риска[2].

Цель — изучение заболеваемости меланомой кожи на территории РК и выявление факторов риска развития данного заболевания.

Материалы и методы. Клинико-эпидемиологическое исследование предусматривало изучение распространенности меланомы кожи среди населения РК за 2007—2013 гг. По данным ВОЗ заболеваемость меланомой быстро растёт в течение последних нескольких десятилетий и составляет 2,5-10% от всех вновь выявляемых опухолей кожи[3].

Меланома кожи поражает почти исключительно белое население, в то время как заболеваемость остается очень низкой в популяции африканского или азиатского происхождения с более темной пигментацией.

В частности, меланомы, часто развивающиеся на анатомических местах обычно от воздействия ультрафиолетового (УФ) излучения, например, голова, шея и глаза, более распространены среди европейцев.

В противоположность этому, меланомы, которые возникают на анатомических местах нечасто под воздействием УФ-излучения, например, ладони, подошвы и слизистые оболочки, в равной степени распределены по расам.Глобально, меланома немного чаще встречается среди мужчин.В странах с высокой заболеваемостью меланомой, таких как Австралия, наблюдается преобладание мужчин. В странах с низкой заболеваемостью, таких как Великобритания, частота выше среди женщин.

В 2012году зарегистрировано более 230,000 новых случаев меланомы в мире. Частота меланомы по регионам различна наибольшая заболеваемость в Австралии, Новой Зеландии – 38/100 у мужчин, 30/100 у женщин. В Европе самый высокий уровень заболеваемости отмечается в странах Скандинавии (Норвегии, Швеции, Дании, а также в Швейцарии) – 15 случаев на 100 тысяч населения, а самый низкий – в Средиземноморских странах, страны южной и восточной Европы, Португалии, Греции, Кипра, Болгарии и Румынии -5-7 случаев на 100 тысяч

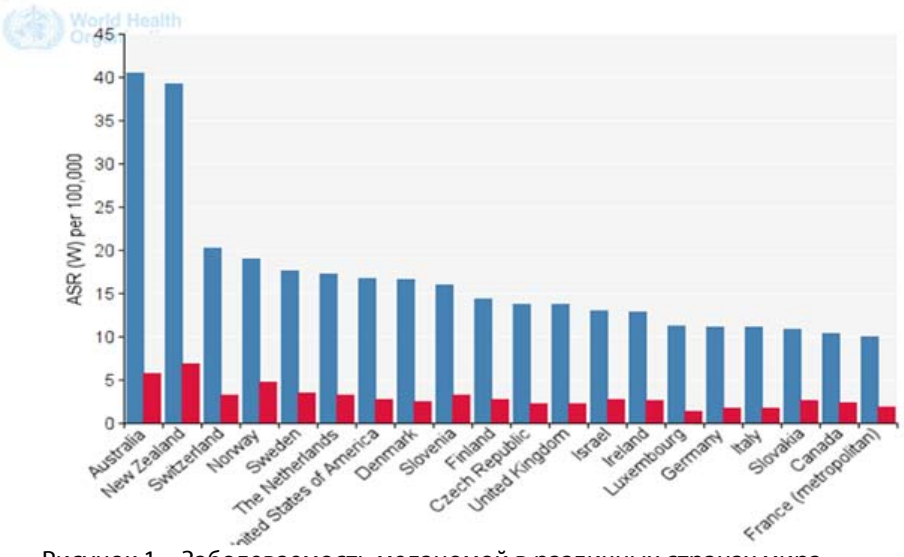


Рисунок 1 – Заболеваемость меланомой в различных странах мира

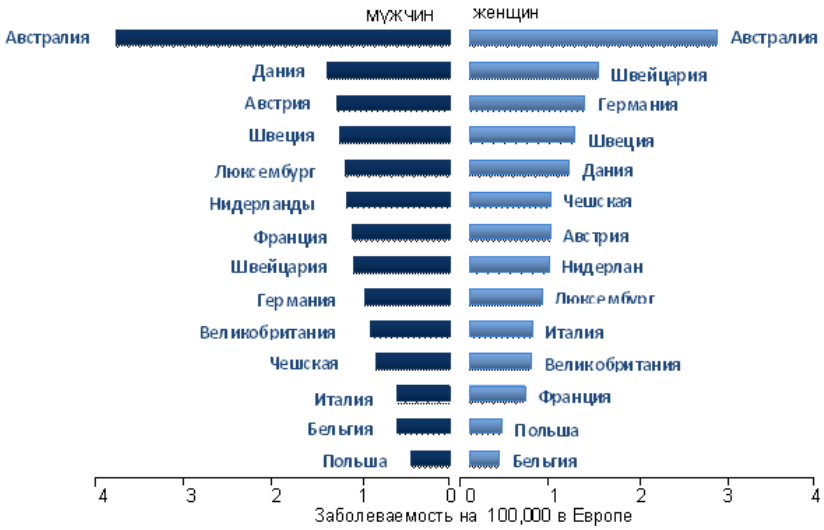


Рисунок 2 – Заболеваемость меланомой в странах Европы

населения[4]. Причиной часто служит неприспособленность кожи северян к длительному воздействию солнечных лучей, несоблюдение простых правил защиты кожи. Причем людям белой расы активное солнце наиболее вредно в любом полушарии.

По данным национального Института рака в 2012году, несмотря на профилактические мероприятия, меланома занимала 9-е место среди онкологических заболеваний, 6-е место среди всех злокачественных опухолей у женщин (3,2%) и 8-е место – у мужчин (2,3%)[5].

Меланома около ¾ всех случаев диагностируется после 49 лет,30% в период 15-49 лет. Средний возраст составляет 60 лет для обоих полов [6].

Из всех причин, меланома – одна из 40 ведущих причин смерти, в Европе занимает 38 место, в Австралии – 23[7]. В мире смертность от злокачественных новообразований снижается, а показатель смертности от меланомы возросло на 45% у мужчин и 22% у женщин[8]. Такой высокий уровень смертности от меланомы обусловлен высоким метастатическим потенциалом опухоли и низкой эффективностью системной терапии диссеминированных форм заболевания. И если при ранней стадии заболевания 5-летняя выживаемость превышает 90%, то при II стадии составляет около 65%, при локально-регионарной стадии (III) снижается до 45%, а при метастатической (IV стадия) не превышает 10%.

Среди Азиатских регионов по заболеваемости и смертности от меланомы в 2012 году Казахстан занимает 1 место, у мужчин – 340 случаев, у женщин – 270.

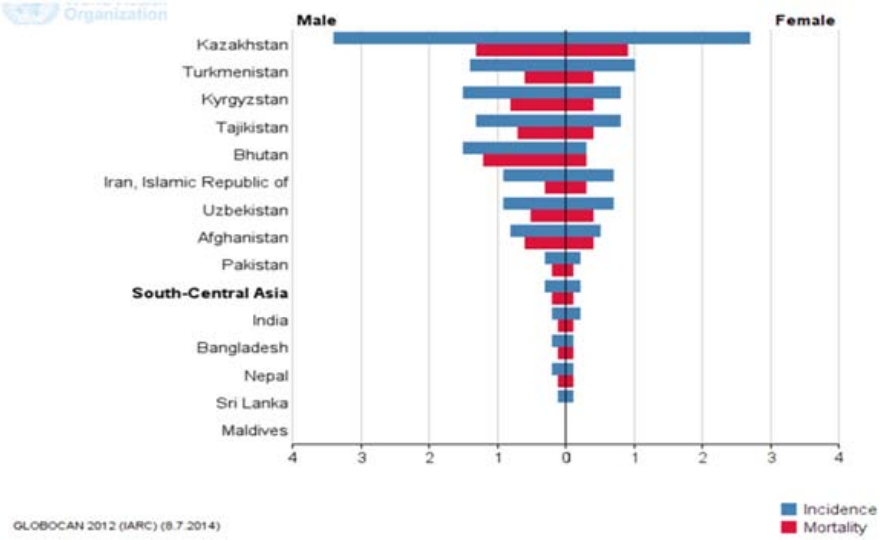


Рисунок 3 - Заболеваемость меланомой в странах Азии

В структуре злокачественных новообразований в РК (впервые в жизни установленным диагнозом) рак кожи (+ меланома) в 2012г занимает 3 место 3331 (10,7%), после рака молочной железы – 11,6% и рака легких – 11,4%; среди мужчин – 3 место (9,6%) после рака легких – 20,4%, рака желудка – 12,0%; среди женщин – 2 место (11,6%) после рака молочной железы -21,4%.

В динамике за 6 лет (2007-2012гг) самая высокая заболеваемость меланомой кожи установлена в КЗО – 100,0%, на 2 место – ЗКО – (77,8-100,0%), на 3 позиции - Алматинская обл (72,7, 63,6, 64,3, 82,6, 92,3, 80,0%), на 4 – ВКО – (76,3, 77,3, 78,4, 70,0, 85,7, 79,1%).

Таблица 1 - Удельный вес I-II стадий меланомы кожи в областях РК за 6 лет

область	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
РК	66,3	71,0	78,6	78,8	75,9	80,2	81,1
Акмолинская	45,5	71,4	72,7	64,3	50,0	57,1	78,6
Актюбинская	20,0	75,0	75,0	70,0	60,0	66,7	50,0
Алматинская	72,7	63,6	64,3	82,6	92,3	80,0	72,7
Атырауская	100,0	50,0	83,3	66,7	75,0	50,0	85,7
ВКО	76,3	7,3	78,4	70,0	85,7	79,1	88,9
Жамбылская	28,6	56,3	77,8	60,0	85,7	66,7	88,9
ЗКО	77,8	100,0	85,7	100,0	100,0	100,0	100,0
Карагандинская	53,8	69,4	75,0	73,1	50,0	85,7	78,0
КЗО	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	71,4	100,0
Костанайская	60,6	86,7	73,1	79,2	62,5	75,8	69,2
Мангыстауская	50,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	50,0
Павлодарская	82,8	73,3	76,9	80,0	75,0	90,9	100,0
СКО	85,0	87,5	87,0	88,9	68,8	57,1	64,7
ЮКО	75,0	50,0	78,6	66,7	78,6	71,4	84,2
г. Алматы	52,9	61,8	85,2	89,8	85,7	96,2	84,5
г. Астана	85,7	87,5	92,9	100,0	33,3	85,7	66,7

Удельный вес 1У стадии меланомы кожи в 2013г по РК составляет 4,0%; высокие показатели запущенности установлены в Актюбинской области – 25,0%, Костанайской области – 123,1%, Карагандинской - 14,6%, Атырауской – 14,3%, г.Астана -11,1%.

Таблица 2 -Удельный вес 1У стадии меланомы кожи в областях РК за 6 лет

область	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
РК	9,4	8,3	7,1	10,0	8,9	4,0	7,8
Акмолинская	0,0	7,1	0,0	28,6	33,3	7,1	0,0
Актюбинская	20,0	0,0	0,0	20,0	20,0	0,0	25,0
Алматинская	9,1	9,1	14,3	4,3	3,8	10,0	4,5
Атырауская	0,0	0,0	0,0	16,7	25,0	0,0	14,3
ВКО	5,3	13,6	11,8	20,0	5,7	9,3	6,7
Жамбылская	28,6	25,0	11,1	20,0	0,0	11,1	5,6
ЗКО	16,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Карагандинская	23,1	11,1	10,7	15,4	20,8	0,0	14,6
КЗО	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Костанайская	12,1	0,0	15,4	0,0	16,7	0,0	23,1
Мангыстауская	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Павлодарская	3,4	6,7	0,0	6,7	0,0	9,1	0,0
СКО	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,9
ЮКО	12,5	18,2	0,0	8,3	21,4	7,1	10,5
г. Алматы	2,9	0,0	3,7	6,1	2,0	0,0	3,4
г. Астана	0,0	0,0	7,1	0,0	0,0	0,0	11,1

Число умерших, не состоявших на учете онкологических организаций меланомами кожи составило – 0 (0,0%) и занимает 23 ранговое место.

Таблица 3 - Число, умершихс меланомами кожи, не состоявших на учете онкологических организаций

	2007	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**
Число больных с меланомой кожи, уста-новленным посмертно	0(0,0%)	1(0,4%)	1(0,3%)	0(0,0%)	1(0,4%)	0 (0,0%)	0(0,0%)
ранги	21	16	19	21	18	23	23

Показатели годичной летальности от меланомы кожи за последние 7 лет стабильны: 2011г –16,0%, 2012г – 18,1%, 2013г – 11,9%.

Таблица 4 -Годичная летальность от меланомы кожи

годы	**Одногодичная летальность (%)**	**Соотношение м/у одногодичной летальностью и запущенностью (1У ст) в %**
2007	17,5	2,9
2008	15,2	1,6
2009	16,7	2,0
2010	13,9	2,0
2011	16,0	1,6
2012	18,1	2,0
2013	11,9	3,0

Таблица 5 -Болезненность и пятилетняя выживаемость больных меланомой кожи в РК

годы	**Находились под наблюдением на конец соответствующего года**		**Летальность наблюдаемых контингентов (%)**	Из них живут 5 лет и более (%)
	абсолютное	На 100 тыс. насел		
2007	2027	13,0	6,1	56,9
2008	2058	13,1	6,0	58,3
2009	2169	13,6	5,6	59,3
2010	2206	13,4	6,1	60,7
2011	2152	12,9	7,0	61,8
2012	2152	12,7	5,4	59,1
2013	2124	12,5	4,4	61,8

В 2013г 237 (90,6%) первичных больных закончили специализированое противоопухолевое лечение, из них хирургическое лечение получило – 53,2%, ЛТ – 3,4%, ХТ – 3,0%, комбинированное лечение – 14,8%, комплексное лечение – 24,5%, ХЛТ - 1,3% больных.

Сведения о лечении больных меланомой кожи

Таблица 6 - Число больных, взятых на учет и закончивших специальное лечение

Года	**Абсолют-ное число**	**На 100 вновь выявлен-ных**	**С использованием методов(%)**					
			Хирур-гическое	**ЛТ**	**ХТ**	**Комбини-рованное**	**комплексное**	**ХЛТ**
2007	225	81,5	50,2	5,3	4,9	16,0	23,1	0,4
2008	205	81,3	52,7	4,4	3,4	15,6	22,9	1,0

Продолжение таблица 6

2009	226	76,9	47,8	4,9	2,2	16,8	27,4	0,9
2010	207	7,0	53,6	4,8	5,8	13,0	21,7	1,0
2011	177	87,2	50,8	5,6	6,8	15,3	19,8	1,7
2012	194	84,4	56,7	5,2	5,2	9,8	20,6	2,6
2013	237	90,6	53,2	3,4	3,0	14,8	24,5	1,3

Число больных меланомой кожи, состоящих на учете в 2012г составило 2152(12,7%), из них умерших от заболевания – 5,4%, находятся под наблюдением онкоорганизаций РК более 5 лет, на конец 2012г составило 59,1% больных.

В 2013г впервые в жизни меланома кожи установлена 286 больным (1,7%), высокая заболеваемость отмечается в Павлодарской области – 4,1%, на 2 месте г. Алматы – 4,0%, на 3 позиции ВКО – 3,2%, на 4 месте Карагандинская - 3,0% и Костанайская области – 3,0%.

Таблица 7 – Темп прироста заболеваемости меланомой кожи

годы	**Число больных с первые в жизни установленным диагнозом**		**Темп прироста (%)**
	абсолютн	**На 100 тыс. насел**	
2007	227	1,8	7,4
2008	257	1,6	-8,4
2009	296	1,9	
2010	271	1,7	-10,7
2011	243	1,5	-11,6
2012	286	1,7	16,1
2013	286	1,7	-1,4

Таблица 8 - Заболеваемость населения РК меланомой кожи по областям (на 100 тыс. населения)

область	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**
РК	1,8	1,6	1,9	1,7	1,5	1,7	1,9
Акмолинская	1,5	1,9	1,5	1,9	0,8	1,9	0,5
Актюбинская	0,7	0,6	0,6	1,3	0,6	0,8	0,5
Алматинская	1,3	0,7	1,7	1,2	1,4	1,6	1,1
Атырауская	0,4	1,2	1,2	1,1	1,5	0,4	1,2
ВКО	2,7	3,2	3,7	2,9	2,5	3,1	3,2
Жамбылская	0,7	1,7	0,9	0,5	0,7	0,8	1,7
ЗКО	2,9	0,8	1,1	0,2	1,0	0,7	0,3
Карагандинская	**2,9**	**2,7**	**2,1**	**1,9**	**1,8**	**2,1**	**3,0**
КЗО	0,2	0,6	0,6	0,4	0,1	1,0	0,3
Костанайская	**3,7**	**1,7**	**2,9**	**2,8**	**3,0**	**4,3**	**3,0**
Мангыстауская	0,5	0,7	0,5	0,2	0,2	0,7	1,4
Павлодарская	**3,9**	**2,0**	**1,7**	**4,0**	**1,7**	**1,5**	**4,1**
СКО	3,0	2,5	3,6	3,0	2,7	2,4	2,9
ЮКО	**0,4**	**0,9**	**0,6**	**0,5**	**0,6**	**0,5**	**0,7**
г. Алматы	**2,6**	**2,7**	**4,0**	**3,6**	**3,5**	**3,6**	**4,0**
г. Астана	**1,2**	**1,3**	**2,1**	**1,0**	**0,6**	**1,1**	**1,3**

Число умерших от меланомы кожи в 2013году составило 94 больных (0,7%). Высокие показатели смертности установлены в Костанайской областии СКО – по 1,2%, Павлодарской области - 1,1%, г. Алматы и Карагандинской области – по 0,7%.

Таблица 9 - Структура смертности от меланомы кожи населения РК (обычные показатели)

годы	**Число больных от злокачественных новообразований**		**Ранги**
	абсолютн	%	
2007	123	0,7	21
2008	124	0,8	21
2009	121	0,7	21
2010	135	0,8	21
2011	150	0,9	22
2012	117	0,7	22
2013	94	0,6	22

Таблица 10 - Смертность от меланомы кожи населения по областям РК (обычные показатели на 100 тыс. населения)

область	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**
РК	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	0,6
Акмолинская	**0,7**	**0,7**	**0,1**	**1,0**	**0,4**	**0,8**	**1,0**
Актюбинская	0,3	0,6	1,1	0,1	0,4	0,4	0,1
Алматинская	0,4	0,5	1,0	0,5	0,9	1,1	0,5
Атырауская	0,0	0,8	0,4	0,6	0,6	0,2	0,5
ВКО	**1,5**	**1,3**	**1,3**	**1,6**	**1,3**	**1,0**	**1,0**
Жамбылская	0,8	1,1	0,6	0,5	0,7	1,3	0,6
ЗКО	0,7	0,8	0,6	0,8	0,5	1,0	0,0
Карагандинская	1,5	0,9	1,1	1,2	1,1	0,7	0,7
КЗО	0,0	0,2	0,1	0,1	0,1	0,8	0,0
Костанайская	**1,2**	**1,3**	**1,2**	**1,7**	**1,1**	**1,1**	**1,2**
Мангыстауская	0,3	0,0	0,2	0,2	0,0	1,1	0,0
Павлодарская	**0,9**	**0,8**	**0,9**	**2,0**	**1,7**	**0,5**	**1,1**
СКО	**0,8**	**1,7**	**1,1**	**0,8**	**1,2**	**1,4**	**1,2**
ЮКО	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,6	0,1
г. Алматы	1,7	1,2	0,8	1,3	2,0	1,4	0,7
г. Астана	0,3	0,3	0,3	0,3	1,1	0,7	0,5

Заключение. В Казахстане за период 2007—2013 гг. отмечается тенденция к увеличению заболеваемости меланомой кожи, а также регистрируется постепенное увеличение уровня смертности от данного злокачественного новообразования кожи.

Особую настороженность вызывают более высокие темпы прироста заболеваемости в Жамбылской, Карагандинской, Павлодарской областях, ЮКО, г.Алматы и г.Астана. Более высокие показатели смертности отмечаются в Костанайской области, СКО, Павлодарской, Акмолинской областях и ВКО.

В Казахстане заболеваемость меланомой выше у мужчин, чем у женщин. 5-летняя выживаемость больных с меланомой в РК увеличилась на 5%.

Более 50% больных меланомой кожи составляет работоспособная часть населения, что позволяет расценивать данное заболевание как серьезную социальную проблему.

Выявленные клинические и гистопатологические особенности течения заболевания могут быть использованы для усовершенствования качества первичной, вторичной и третичной профилактики меланомы, направленной на выявление лиц с высоким риском развития опухоли, а также для оптимизации ранней диагностики заболевания и определения риска метастазирования.

Следует отметить, что смертность от меланомы является предотвратимой смертностью в части за счет уменьшения воздействия факторов риска. 5 летняя выживаемость после постановки диагноза, общей выживаемости на всех стадиях порядка 83-90% зависит от источника[9].

Список литературы

1. Attributable Causes of Cancer in France in the Year 2000 //WHO-IARC Working Group Reports.- 2007.-Vol. 3.-P.-C.85-86.

2. Viguier J., Porte A. Fiche repère Détection précoce des cancers de la peau, INCa, 2011.

3. Markovic S. N., Erickson L.A., Rao R.D. et al. Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis. //Mayo Clin. Proc. 2007.Vol. 82, № 3.P. 364—380.3. Cummins D. L., Cummins J. M., Pantle H. et al. Cutaneuos Malignant Melanoma. //Mayo Clin. Proc. 2006.Vol. 81, № 4.P. 500—507.

4. Source : GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide : IARC, Cancer Base No. 10, Traitement : INCa 2011.

5. Horner M.J. et al., SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute, Bethesda, MD.

6. INCa, La Situation du cancer en France en 2012, p. 85-91.

7. Lozano R. et al. Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010 : a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet.- 2012.-Vol. 380.-P. 2095-128.

8. Belot A., Estimation nationale d'incidence et de mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005 //Tous cancers, InVS.-2006.-P. 32.

9. Mazeau V., Cerf N. et al. Survie attendue des patients atteints de cancers en France //Tous cancers, InVS.-2006.-P.45.

Тұжырым
Д.А.Тулеуова, Г.А.Серикбаев, А.К.Курманалиев,
Ж.О.Мауленов, Д.Х.Сахатов, Д.Б.Калдыбеков
Қазақтың онкология және радиология
ғылыми-зерттеу институты

Аурушаңдық тері меланомасы

2007-2013 жж. аралығындағыҚазақстанРеспубликасытұрғындарыныңеразаматтарыменәйелдердіңмеланомаменаурушаңдығыныңсараптамасыұсынылды. Тұрғындардыңжынысынабайланыстыстандарттандырылғанкөрсеткіштеріменаурушаңдықдеңгейініңдинамикадағыбағалануыжүргізілді. Терінің қатерлі ісіктері қатарында меланоманың жалпы көрсеткіші 10% құрайды. Шет елдерде жыл сайынғы меланомамен аурушаңдықтың көлемі 2,6-2,7%-ға артып келеді. Жерорта теңізі жағалауы елдерінің 100 мың тұрғынға шаққандағы ісікті ауру көрсеткіші жыл сайын 5-7 жағдайдың тіркелуіне, ал Солтүстік Еуропа елдерінің 100 мың тұрғынға шаққандағы аурушаңдық көрсеткішінің жыл сайынғы сараптамасында аталған ісікті аурудың 15 жағдайы тіркеліп, жиілеп бара жатқанын орташа шамамен көрсетуде.

Түйінді сөздер: меланома, аурушаңдық.

Summary
D.A.Tuleuova, G.A.Serikbayev, A.K.Kurmanaliyev,
Zh.O.Maulenov, D.H.Savkhatov, D.B.Kaldybekov
Kazakh Scientific-Research Institute of Oncology and
Radiology

Morbidity skin melanoma

The analysis on the sickness rate of skin melanoma of male and female population of the Republic of Kazakhstan for the period of 2007-2013 is presented. The estimation of the dynamics of standardized indexes as well as level of morbidity depending on sex have been carried out. Skin melanoma is about 10% of all malignant skin tumors. Overall, the annual incidence of melanoma is increasing in different countries on 2,6-11,7%. Average index varies from 5-7 cases per 100 thousand of population in the Mediterranean countries, to cases per 100 thousand population in Northern Europe and continues to increase.

Key words: melanoma, morbidity.

УДК: 616-006.351

М.А.Кузикеев, С.В.Лашкул, Т.С.Насрытдинов, А.И.Джуманов
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Эпидемиология рака поджелудочной железы

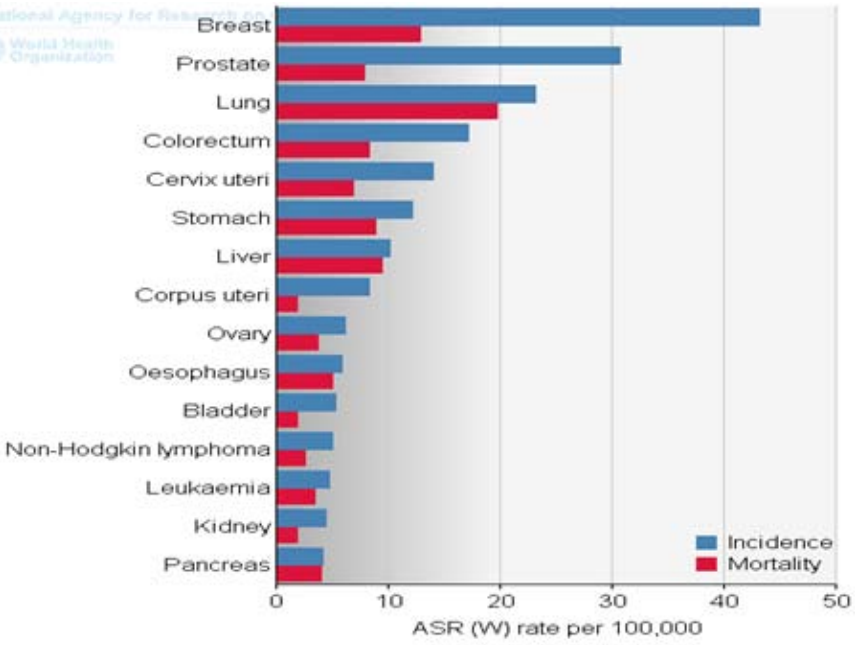
Аннотация. Проведен обзор литературы по проблеме заболеваемости, смертности и результатов лечения рака поджелудочной железы. Рассмотрены также вопросы этиологии и прогноза этой болезни.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, заболеваемость, смертность, факторы риска.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) остается самой болезненной проблемой для современной онкологии, поскольку, несмотря на постоянное совершенствование специальных методов его лечения, 5-летняя выживаемость по данным различных авторов остается на уровне 1–10%. Заболеваемость РПЖ постепенно увеличивалась в XX веке, данная тенденция сохранилась и в начале XXI века. РПЖ является причиной 22% смертей от злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [1].

Среди всех опухолей пищеварительной системы РПЖ характеризуется наиболее неудовлетворительной выживаемостью и малоутешительным прогнозом. Это, с одной стороны, объясняется трудностями диагностики, а с другой — скрытым, но при этом агрессивным течением и высокой резистентностью к современным специальным методам лечения. Согласно предварительной оценке Американского Онкологического Общества, в 2015 году в США эта опухоль будет выявлена у 48 960 человек, и 40 560 пациентов погибнут [2]. РПЖ возникает гораздо реже, других видов рака, но является одной из самых распространенных причин смерти от рака[3].

Мировая онкологическая статистика свидетельствует о том, что РПЖ по заболеваемости занимает 13 место для обоих полов, в абсолютных цифрах в 2012 году диагностировано 337872 вновь заболевших [GLOBOCAN 2012]. Мировой показатель заболеваемости - 4,2 на 100 тыс. смертности 4,1 на 100 тыс. 5-ти летняя выживаемость больных раком ПЖ составляет в среднем 2,5—15% [4], при этом неоперабельные больные составляют более 85% [5].



В XX веке в мире заболеваемость РПЖ постепенно увеличивалась. Так, в США за 50 лет (1920–1970 гг.) заболеваемость и смертность выросли более чем в 3 раза и достигли уровня 9,0 на 100 тысяч населения. В 1980-х годах в отдельных районах Европы частота РПЖ также была высокой: на севере континента, в Швейцарии и Франции, составляя среди мужчин 9,0 на 100 тыс., среди женщин – 4,2 на 100 тыс. (мировой стандарт). РПЖ отмечался относительно часто в экономически развитых странах, занимая в структуре заболеваемости ЗН 3% среди мужчин и 2% среди женщин [6]. В СССР в официальных отчетных статистических документах РПЖ не регистрировали как отдельную нозологическую форму. Разрозненные эпидемиологические данные являлись результатами работ некоторых авторов. По отдельным республикам удельный вес РПЖ в структуре заболеваемости различался: в БССР – 2,7% у мужчин и 2,3% у женщин, в ЛитССР – 3,9 и 2,8 соответственно. Самая низкая заболеваемость РПЖ в странах СЭВ отмечали в Монгольской Народной Республике: 0,28 на 100 тыс. среди мужчин и 0,14 на 100 тыс. среди женщин [6]. В различных этнических группах наиболее высокую заболеваемость РПЖ фиксировали у коренных жителей Гавайских островов, среди афроамериканцев в Сан-Франциско (США), у маори в Новой Зеландии и африканцев в Булавайо. В США у американцев афроамериканского происхождения заболеваемость РПЖ выше, чем в других этнических группах. РПЖ чаще болеют люди пожилого и старческого возраста: показатели заболеваемости РПЖ резко растут после 55 лет, достигая наивысших показателей в 70–74 года. Возраст заболев-

ших моложе 40 лет считается редким, моложе 30 – казуистическим. Около 10% заболевших РПЖ имеют возраст менее 50 лет. Частота РПЖ у городского населения выше по сравнению с сельскими жителями [3].

В XXI веке РПЖ является одной из основных причин смертности от злокачественных опухолей в США и европейских странах, включая Казахстан. Заболеваемость РПЖ во многих странах остается высокой и имеет тенденцию к повышению.

В развитых странах РПЖ занимает 6-е место в структуре заболеваемости и 4-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований (40 тыс. умерших в год в Европе и 30 тыс. в США). В США в 2007 году РПЖ занял 4-е место в структуре смертности мужчин и женщин от ЗН, составляя 6% и уступая только раку легких, предстательной и молочной желез, колоректальному раку [7,8,9,10].

Заболеваемость РПЖ в мире неравномерна: 2,2 случаев на 100 тыс. населения в Индии, Кувейте, Сингапуре; 4 заболевших на 100 тыс. населения в странах южной Европы, в Японии; 11 вновь выявленных случаев РПЖ на 100 тыс. населения в США; 12,5 заболевших на 100 тыс. населения в Швеции. В Украине этот показатель равен 5,9 на 100 тыс. населения (мировой стандарт) [11,12,13].

В настоящее время большинство случаев РПЖ и смертей от него (61%) происходят в развитых странах, где заболеваемость и смертность находятся между 7 и 9 случаев на 100 тыс. у мужчин и 4,5 и 6 на 100 тыс. женщин, с более низкими показателями в развивающихся странах. Вероятно, это отражает диагностические возможности, а не влияние этиологических факторов. Среди развивающихся стран самые высокие показатели отмечают в странах Центральной и Южной Америки [14].

В России в 2005 г. число заболевших раком поджелудочной железы составило 13,3 тысяч. Средний возраст заболевших раком поджелудочной железы мужчин в России (63,7 года) моложе, чем в США (69 лет), это же относится и к женщинам (69,7 года против 73 лет). В большинстве стран мира у мужчин эта локализация встречается чаще в 1,5 - 2 раза. Соотношение заболевших мужчин к женщинам в России чуть ниже - 1,3. Удельный вес рака поджелудочной железы у мужчин колебался от 2% в Узбекистане до 4% в Казахстане и Армении. Минимальная его доля среди злокачественных новообразований у женщин в Азербайджане (1,9%), максимальная – в Армении (2,8%). Так, в 2013 году в Казахстане РПЖ заболели 997 человек, 826 умерли. В структуре смертности населения Казахстана от ЗН РПЖ у обоих полов составляет 4,9% (6-е место), одногодичная летальность составила 71,8% [15].

До настоящего времени причины возникновения РПЖ неизвестны. Остается недоказанным прямое влияние потребления алкоголя на риск заболеть РПЖ. Наиболеедоказательны материалы по значению курения. Английские ученые, проводя исследования на протяжении 40 лет, установили, что у некурящих, бывших курильщиков и курильщиков заболеваемость РПЖ составляет 16, 23, 35 заболевших на 100 тыс. соответственно. По данным японских авторов, относительный риск смертности от рака поджелудочной железы среди мужчин, выкуривающих 40 и более сигарет в день, составляет 3,3 (95% CI: 1,38–8,1), [16,17,18].

В мире проводились многочисленные исследования взаимосвязи диеты и риска развития РПЖ. Предположительно, чем больше общая калорийность пищи, тем выше риск развития РПЖ. Так, анализ более 10 тыс. случаев рака ПЖ показал, что при ожирении с индексом массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м2 относительный риск развития РПЖ увеличивался в 1,2–3,0 раза по сравнению с лицами с ИМТ≤25 кг/м2. Установлено, что страдающие ожирением молодые люди в возрасте от 14 до 19 лет на 60% чаще болеют раком ПЖ, чем их более худые сверстники. Тучные люди в возрасте от 20 до 40 лет болеют в 2–3 разачаще худых, но у людей, которые стали толстеть на пятом десятке жизни, риск приобрести рак ПЖ резко снижается. У тех, кто располнел после пятидесяти, риск РПЖ практически не отличается от показателя людей того же возраста с нормальным весом [19,20].

Учитывая приведенные данные, недавно было высказано предположение, что существует неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, которая может приводить к неалкогольному стеатозу, прогрессирующему в хронический панкреатит и, в конечном счете, в панкреатический рак [21,22]. Сенсационными и пугающими были материалы эпидемиологического исследования, осуществленного в Бостоне, и последующего за этим международного исследования в 22 странах, показывающие связь между ежедневным потреблением кофе и повышенным риском возникновения РПЖ. Однако последующие исследования не подтвердили эту точку зрения [23].

Замечено, что проявление сахарного диабета может быть как ранним симптомом развития РПЖ, так и предрасполагающим фактором. Исследователи признают, что концепция «причина – следствие» может трактоваться двояко и что развитие сахарного диабета может быть причиной опухолевого роста в поджелудочной железе. В мета-анализе, опубликованном в 1995 году, указывается, что РПЖ чаще встречается при долго существующем сахарном диабете. Отсутствие единого мнения, повидимому, может означать, что роль сахарного диабета не является основной в развитии РПЖ и может рассматриваться как ассоциативный фактор у небольшой части заболевших [243,25,26]. Доля наследственных факторов в развитии РПЖ составляет около 5–10% всех случаев. Обнаружено, что ген BRCA2, ответственный за наследственный рака молочной железы, ассоциирован с развитием и РПЖ. Ген BRCA2 считается опухолевым супрессором, ответственным за репарацию ДНК. Мутация этого гена обнаружена как при спорадическом, так и при наследственном РПЖ [27]. Считается, что риск профессиональных факторов на развитие РПЖ не превышает 5% (то есть менее, чем риск, связанный с курением). Среди факторов, негативно влияющих на развитие заболевания, выделяют пестициды, формальдегиды, хлорированные углеводороды, бензидин, продукты бензина. В исследовании, изучавшем смертность среди 5000 рабочих, связанных с производством ДДТ и производных, длительный контакт с указанными веществами считался причиной развития РПЖ. Рабочие, связанные с текстильной промышленностью, цементом, а также садоводы и шахтеры имели повышенный риск РПЖ, однако точный механизм канцерогенеза в этих случаях не совсем ясен [28,29].

Выводы:

Рак поджелудочной железы на сегодня – заболевание с крайне низкой выживаемостью и неблагоприятным прогнозом. Опыт последних лет показал, что компьютерная томография органов брюшной полости и сывороточный маркер СА 19-9 в настоящее время являются надежными методами скрининга для определения РПЖ. В дальнейшем наши основные задачи заключаются в поиске новых маркеров скрининга (или, по крайней мере, в широком применении уже существующих), путей удешевления и увеличении доступности имеющихся методов обследования, поиске новых таргетных препаратов, и, главное, в пропаганде здорового образа жизни (отказ от курения, изменение образа питания).

Список литературы

1. Hannesson PH, Lundstedt C, Dawiskiba S, Stridbeck H, Ihse I. Transhepatic intravascular ultrasound for evaluation of portal venous involvement in patients with cancer of the pancreatic head region. Eur Radiol.2002;12:1150–1154.

2. Siegel R.L, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015// CA Cancer J. Clin.-2015.-Vol. 65.-P. 5-29.

3. Dhiraj Yadav, Albert B. Lowenfels.The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer // Gastroenterology.-2013.-Vol.144, N6.-P. 1252–1261.

4. Brennan M.F., Moccia R.D., Kiimstra D. Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas //Ann. Surg.- 1996.-Vol. 223,N5.-P. 506—11, discussionP.511—12.

5.Шалимов А.А. Хирургическое лечение больных раком поджелудочной железы и панкреатодуоденальной зоны//Анналы хирургической гепатологии.- 1996.-Т.I.С. 62—66.

6.Смулевич В.Б., Смулевич В.Б., Соленова Л.Г., Белякова С.ВЗаболеваемость и смертность от злокачественных заболеваний.– М.: ВИНИТИ, 1985. –168 с.

7.Щепотин И.Б., Щепотин И.Б., Лукашенко А.В. и др. Рак поджелудочной железы: критерии резектабельности / Клиническая онкология. – 2011. – №4. – С.18–25.

8.Black R.J.Cancer incidence andmortality inthe European Union: Cancer registry dataand estimates of national incidence for 1990 // Eur. J .Cancer. – 1997. – Vol. 33. –P.1075–1077.

9.Jemai A., Siegel R, Ward E.et all.Global Cancer Facts and Figures / CA Cancer // J. Clin. – 2008. – Vol. 58. – P. 76.

10.Landis S.H.? Murray T., Bolden S., Wingo P.A.Cancer statistics //Cancer J. Clin. – 1999. – Vol. 49. – P. 8–31.

11.Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. Бюл. національного канцер-реєстру України // Рак в Україні. –2011. – №13. – С.34–35.

12.Veseridis V.P.,Wanebo H.J., Veseridis V.P. Pancreatic cancer // R.I. Med.J. – 1994. – Vol. 77. – P. 115–118.

13.Warshaw A.L., Fernandez-Dell, Castillo C.Pancreatic carcinoma // N. Engl. J. Med. – 1992. – P. 326–327.

14.D. Max Parkin., Freddie Bray J., Ferlay and Paola Pisani. Global Cancer Statistics, 2002 // CA Cancer J. Clin. – 2005. – Vol.55. – P. 74–108.

15. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Ажмагамбетова А.Е., Сейсенбаева Г.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2013 год (статистические материалы). – Алматы, 2014.

16.Jemai A., Siegel R., Ward E.et al.Global Cancer Facts and Figures 2008 // CA Cancer J. Clin. – 2008. – Vol. 58. – P. 76.

17.ARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans [Tobacco Smoke and Involuntary Smoking]: monograph.– Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.- 2004. – Vol. 83.

18.Lin Y., Tamakoshi A., Kawamura T. et al. A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan // Cancer Causes Control. – 2002. – Vol. 13. – P. 249–254.

19. Gumbs A.A., Bessler M., Milone L. et al. Contribution of obesity to pancreatic carcinogenesis // Surg. Obes. Relat. Dis. – 2008. – Vol. 4. –P.186–193.

20.Lowenfels A.B., Maisonneuve P.J. Risk factors for pancreatic cancer //Cell. Biochem. – 2005. – Vol. 95.– P. 649–656.

21.Mathur A., Marine M., Lu D. et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease // HPB (Oxford). – 2007. – Vol.9. – P. 312–318.

22.Pitt H.A.Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly //HPB (Oxford). – 2007. – Vol. 9. – P. 92–97.

23.Friedman G.D., van den Eeden S.K . Risk factors for pancreatic cancer: an exploratory study // Int .J. Epidemiol. – 1993.–Vol. 22,N1.– P. 30–37.

24.Chow W-H., Gredley G., Nyren O. et al. Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden // J. Natl. Cancer Inst. – 1995. – Vol. 87. – P. 930.

25. Juhl H., Stritzel M., Wroblewski A. et al. Immunocytologlcal detection of micrometastatic cells: comparative evaluation of findings in the peritoneal cavity and the bone marrov of gastric, colorectal and pancreatic cancer patients // Int. J. Cancer. – 1994. – Vol. 57. – P. 330–335.

26. Gullo L., Pezzlini R., Morselli-Labate A.M.Diabetes and risk of pancreatic cancer // N. Eng. Med. – 1994. – Vol. 68.–P. 331–338.

27. Hahn S.A., Greenhalf B., Ellis I. et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma // J. Natl. Cancer Inst.– 2003.– Vol. 95(3). – P. 214–221.

28.Garabrandt D.H, Held J., Langhols B. et al. DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer // J.Nat. Cancer Inst. – 1992.– Vol. 84, N10). – P. 764–771.

29.Ojajarvi I.A., Partanen T.J., Ahlbom A. et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: A meta-analysis // Occup. Environ Med. –2000. – Vol. 57, N5. – P. 316–324.

Тұжырым

М.А. Кузикеев, Т.С. Насрытдинов, С.В. Лашкул, А.И. Джуманов

Қазақтың онкология және радиология ғылыми- зерртеу институты

Ұйқы безі рағының эпидемиологиясы

Ұйқы без қатерлі ісігінің аурушендігінің, өлім көрсеткіштерінің және ем нәтижелерінің мәселелеріне байланысты арнайы әдебиеттердің мәліметтеріне шолу жасалынды. Сондай-ақ осы аурудың этиологиялық және болжам сұрақтары қарастырылды.

Түйінді сөздер: Ұйқы безінің қатерлі ісігі, аурушендігі, өлім көрсеткіштері, тәуекелдер факторлары.

Summary

M.A. Kuzikeev, T.S. Nasrytdinov, S.V. Lashkul, A.I. Jumanov

Kazakh Research Institute of Oncologyand Radiology

Epidemiology of pancreatic cancer

A review of specialized literature on the problem of morbidity, mortality and treatment results of pancreatic cancer. As well considered the etiology and prognosis of the disease.

Key words: pancreatic cancer, morbidity, mortality, risk factors.

УДК: 618-006.19

К.Ш. Нургазиев, Ш.Ж. Талаева, Г.А. Хамидуллина, Е.Н. Середа, Н.А.Чичуа, А.С. Манашева,Ш.С. Султансеитов, А.Я. Тогузбаева, А.Б. Байжигитов, Н.А. Омарбаева, Н.Ж.Шалкарбаева

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Проспективное эпидемиологическое исследование. Иммуногистохимическое изучение роли PTEN и MUC4 в разных молекулярно-генетических подгруппах рака молочной железы у больных в Казахстане

Аннотация. Работа посвящена совместному клиническому исследованию Маммологического Центра Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии и фармакологической компании «GlaxoSmithKline», где проводился сбор биологического материала в течение года для проведения «Проспективного эпидемиологического исследования. Иммуногистохимическое изучение роли PTEN и MUC4 в разных молекулярно-генетических подгруппах рака молочной железы у больных в Казахстане»EGF117045.

Статья затрагивает вопросы дизайна, методологии и результатах исследовании путем обработки полученных статистических данных у 330 пациентов с установленным диагнозом рака молочной железы в Казахстане и их резистентностью к препарату трастузумаб.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммуногистохимические исследования, транстузумаб, резистентность.

Актуальность. Гиперэкспрессия и/или амплификация рецептора эпидермального фактора ростаHER2 клетками РМЖ относятся к наиболее неблагоприятным прогностическим факторам, посколькуассоциируются с агрессивными гистопатологическими параметрами опухоли и сопровождаются значительным ухудшением безрецидивной и общей выживаемости больных. По данным разных авторов, 15-25% вновь выявленных инвазивных РМЖ являются рецептор эпидермального фактора роста(HER 2) позитивными. На протяжении последних двух десятилетий попытки воздействия на рецепторы семейства EGF являются основанием для синтеза новых, т.н. «таргетных» препаратов, включающих моноклональные антитела, направленные против внеклеточных доменов, и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ, которые блокируют сигнальную трансдукцию. Говоря о таргетной терапии, имеющей целью рецепторы семейства EGF, следует помнить о необходимости тщательного отбора больных РМЖ, являющихся кандидатами для столь высокоселективного лечения.

Первичная и/или вторичная резистентность является основным препятствием для успешного клинического применения большинства противоопухолевых препаратов.

SarkF.C. с соавт. (2010) предполагают наличие нескольких потенциальных механизмов резистентности опухолевых клеток к воздействию трастузумаба [1]. Гиперэкспрессия инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF1R) связана с резистентностью к трастузумабу, так как данные рецепторы физически взаимодействуют и участвуют в фосфорилировании HER2 (рецептор эпидермального фактора роста.

Другие авторы утверждают, что клетки рака молочной железы (РМЖ) с экспрессией HER2 и IGF1R резистентны к трастузумабу [1,2]. SpectorN.L и соавт. показали, что коэкспрессия IGF1R и HER2 являлась прогностически благоприятным фактором для лечения лапатинибом [4]. В настоящее время исследуется ряд таргетных агентов, обладающих способностью блокировать IGF1R и, таким образом, преодолевать резистентность опухолевых клеток к трастузумабу.

2. Активация сигнального каскада фосфоинозитол-3-киназы (PI3K) как следствие частичной или полной утраты функции гомолога фосфатазы и тензина (PTEN). В ряде предклинических и клинических исследований было показано, что снижение функции PTEN и активация сигнального пути PI3K, встречающиеся примерно в 30% случаев HER2-позитивного РМЖ, могут приводить к формированию резистентности опухолевых клеток к трастузумабу [WangSE, 2008].

3. Подавление связывания трастузумаба с экстрацеллюлярным доменом HER2 в присутствии мембраноассоциированного гликопротеина муцин 4 (MUC4). MUC4 может скрывать HER2, защищая его от эффективного связывания с трастузумабом. Как было показано, MUC4 прямо взаимодействует с HER2 [6]. В данном исследовании был определен уровень экспрессии PTEN и MUC4 у пациентов cHER-2-позитивным РМЖ.

Цель исследования - определение частоты снижения экспрессии PTEN на госпитальной популяции у больных с инвазивным раком молочной железы.

Материал и методы исследования. Исследование представляло собой проспективное эпидемиологическое исследование иммуногистохимического изучения роли PTEN (гомолог фосфатазы и тензина) и MUC4 (муцин 4) в разных молекулярно-генетических подгруппах рака молочной железы у больных в Казахстане.

Сбор образцов производился в течение всего срока набора пациентов (с мая 2014 г. по апрель 2015г.), а анализ полученных образцов - периодически по мере их поступления в Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии.

В исследование включались пациенты с инвазивным раком молочной железы согласно критериям включения и исключения (всего – 330 пациентов).Всем пациентам проводилась трепан-биопсия, материалы направлялись на гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, которое проводилось в два этапа:

• На первом этапе определялись экспрессия рецепторов эстрогенов, прогестеронов, рецептор эпидермального фактора роста, ядерный антиген Ki-67 (оценка пролиферативной активности) у всех 330 пациентов.

• Тем пациентам, у которых был выявлен положительный c-erbB-2/HER2 статус, проводился второй этап ИГХ исследования: определение белков PTEN (гомолог фосфатазы и тензина) и MUC4 .

Критерии включения являлись больные с патоморфологически установленным диагнозом инвазивного рака молочной железы более 18 лет с подписанной формой информированного согласия (ИС) до начала выполнения любых действий, связанных с исследованием.

Результаты исследования. Демографические и исходные характеристики. Средний возраст пациентов на момент установления диагноза составил 54,4±11,7 лет (медиана – 54,0 года, минимальный возраст – 20,0 лет, максимальный возраст 87,0 лет).

234 пациента (70,9%) принадлежали к азиатской расе, а 96 пациентов (29,1%) к европеоидной расе. У 245 (74,2%) пациентов был определен статус менопаузы, из них 230 (93,9%) находились в постменопаузе, в пременопаузе – 14 (5,7%), у 1 (0,4%) пациента статус менопаузы не определен.

Клиническая стадия I РМЖ встречалась у 36 (10,9%) пациентов, клиническая стадия II РМЖ - у 220 (66,7%) пациентов, клиническая стадия III РМЖ – у 70 (21,2%) пациентов, клиническая стадия IV РМЖ – у 4 (1,2%) пациентов.

Гистологическое исследование. Наиболее часто встречающимся видом инвазивного РМЖ среди пациентов исследования была инвазивная протоковая карцинома (268 пациентов - 81,2%). Инвазивная лобулярная карцинома выявлена у 26 (7,9%) пациентов. Гистологический тип опухоли остался неизвестен у 2 (0,6%) пациентов. Другие типы инвазивного РМЖ обнаружены у 34 (10,3%) пациентов. Среди пациентов с другими типами инвазивного РМЖ преобладала метапластическая карцинома, которая встречалась у 8 из 34 (23,5%) пациентов.

Высокодифференцированная степень РМЖ (G1) была обнаружена у 14 (4,2%) пациентов. Умеренно дифференцированная (G2) степень встречалась у 166 (50,3%) пациентов. Низкодифференцированная (G3) – была определена у 115 (34,8%) пациентов. Степень не могла быть определена (GX) у 29 (8,8%) пациентов.

Определение степени злокачественности проводилось у 329 пациентов методом Scarff-Bloom-Richardson в модификации Elston&Ellis. Степень I была выявлена у 43 (13,1%; 95% ДИ 7,6% - 19,1%) пациентов. Степень II была обнаружена у 149 (45,3%; 95% ДИ 39,8% - 51,3%) пациентов. Степень III встречалась у 137 (41,6%; 95% ДИ 36,2% - 47,6%) пациентов.

Было обнаружено, что II и III степени встречаются практически у одинакового количества пациентов: 45,3% и 41,6% пациентов соответственно.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование

Статус HER2. Статус HER2 0 (отрицательная экспрессия) был выявлен у 25 (7,6%; 95%ДИ 2,1% - 13,3%) пациентов. Статус HER2 1+ (отрицательная экспрессия) был определен у 168 (50,9%; 95%ДИ 45,5% - 56,6%) пациентов. Статус HER2 2+ (сомнительная экспрессия) был выявлен у 48 (14,5%; 95%ДИ 9,1% - 20,2%) пациентов. Статус HER2 3+ (положительная экспрессия) был определен у 89 (27,0; 95%ДИ 21,5% - 32,7%) пациентов.

Таблица 1 - Статус HER2

		Популяция FAS		95% ДИ	
		Количество	%	Нижняя граница	Верхняя граница
HER 2статус	0	25	7,6%	2,1	13,3
	1+	168	50,9%	45,5	56,6
	2+	48	14,5%	9,1	20,2
	3+	89	27,0%	21,5	32,7
	Общее	330	100%	-	-

Рецепторы стероидных гормонов. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона) проводилась на 329 пациентах исследования.

Рецепторы эстрогенов.Отрицательная экспрессия рецепторов эстрогенов наблюдалась у 83 (25,2%; 95%ДИ 20,7% - 30,0%)пациентов. Положительная экспрессия была выявлена у 246 (74,8%; 95% ДИ 70,2% - 79,6%) пациентов. Рецепторы прогестерона. Отрицательная экспрессия рецепторов прогестерона наблюдалась у 143 (43,5%; 95% ДИ 38,0%-49,0%) пациентов. Положительная экспрессия рецепторов прогестерона была определена у 186 пациентов (56,5%; 95% ДИ 51,1% - 62,1%) пациентов.

Индекс Ki67. Слабая экспрессия Ki67 наблюдалась у 71 (21,6%; 95% ДИ 15,8% - 27,4%) пациента. Умеренная экспрессия была выявлена у 104 (31,6%; 95% ДИ 25,8% - 37,4%) пациентов. Интенсивная экспрессия была определена 154 (46,8%; 95% ДИ 41,0% - 52,6%) пациентов.

PTEN. Экспрессия PTEN была определена у всех пациентов, имеющих положительную экспрессию HER2 – 89 пациентов. Среди них было показано отсутствие экспрессии PTEN у 5 пациентов (5,6%; 95% ДИ 0,0% - 14,3%) пациентов. Слабая экспрессия (снижение интенсивности по сравнению с нормальными эпителиальными клетками) наблюдалась у 13 (14,6%; 95% ДИ 7,9% - 23,3%) пациентов. Положительная экспрессия была выявлена у 71 (79,8%; 95% ДИ 73,0% - 88,5%) пациентов.

Таблица 2 - Экспрессия белка PTEN

		Популяция FAS		95% ДИ	
		Количество	**%**	**Нижняя граница**	**Верхняя граница**
PTEN	0 [нет иммунореакции]		5,6	0,0	14,3
	1 [слабая]		14,6	7,9	23,3
	2 [положи-тельная]		79,8	73,0	88,5
	Общее		100,0	-	-

MUC4. Экспрессия MUC4 была определена у всех пациентов, имеющих положительную экспрессию HER2 – 89 пациентов.

Отсутствие окрашивания или слабое окрашивание (≤30%) было выявлено у 64 пациентов [71,9% (95% ДИ 64,0% - 81,7%)]. Слабое или умеренное окрашивание (31 – 50%) было обнаружено у 15 пациентов [16,9% (95% ДИ 9,0% - 26,6%)]. Умеренное окрашивание (> 50%) встречалось у 8 пациентов [9,0% (95% ДИ 1,1% - 18,7)]. Интенсивное окрашивание большинства клеток было выявлено у 2 пациентов [2,2% (95% ДИ 0,0% - 12,0%)].

На основании этих данных негативный результат экспрессии MUC4 был обнаружен у 79 пациентов (88,8% (95% ДИ 80,3% - 94,5%)) HER2-позитивных пациентов. Позитивный результат был обнаружен у 10 пациентов (11,2% (95% ДИ 5,5% - 19,7%)).

Таблица 3 - Экспрессия белка MUC4

		Популяция FAS		95% ДИ	
		Количест-во	**%**	**Нижняя граница**	**Верхняя граница**
MUC4 белок	0 [нет иммунореакции]		5,6	0,0	14,3
	1<=30%[без окрашивания или слабое окрашивание]- 0 баллов	64	71,9%	64,0	81,7
	2 > 50% [умеренное окрашивание] – 2 балла	8	9,0%	1,1	18,7
	3 31 – 50% [слабое или умеренное окрашивание] – 1 балл	15	16,9%	9,0	26,6
	4 интенсивное окрашивание большинства клеток – 3 балла	2	2,2%	0,0	12,0
	Общее	89	100,0%	-	-
MUC4 белок	Негативный результат	79	88,8%	80,3	94,5
	Позитивный результат	10	1.1.1.1.1 11,2%	5,5	19,7
	Общее	89	100,0%	-	-

Обсуждение и выводы. Проспективное эпидемиологическое исследование проведено в одном исследовательском центре на территории Казахстана. В исследовании приняло участие 330 пациентов – женщин.

Целью исследования было изучение частоты снижения экспрессии PTEN на госпитальной популяции у больных с инвазивным РМЖ.

Средний возраст установления диагноза инвазивного РМЖ и средний возраст пациентов на момент участия в исследовании практически не отличались и составили 54,4±11,7 лет в обоих случаях. Большинство пациентов было азиатской расы - 70,9%.У 74,2% был определен статус менопаузы, практически все из них (93,9%) находились в постменопаузе. Более чем у половины пациентов – 66,7% была выявлена II клиническая стадия РМЖ.

При гистологическом исследовании были определены характеристики РМЖ у пациентов исследования. У большинства пациентов выявлена инвазивная протоковая карцинома – 81,2%. У половины пациентов исследования - 50,3% выявлена умеренно дифференцированная

степень злокачественности по классификации по G. II и III степени злокачественности встречались приблизительно с одинаковой частотой и составили 45,3% и 41,6% пациентов, соответственно.

При ИГХ исследовании были определена экспрессия рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона), а также экспрессия Ki67, белков PTEN и MUC4. Показано, что экспрессия рецепторов эстрогенов встречалась у 74,8% пациентов, экспрессия рецепторов прогестерона была выявлена у 56,5% пациентов. У 46,8% пациентов выявлена интенсивная экспрессия Ki67.

Сниженная экспрессия PTEN была выявлена у 14,6% HER2-позитивных пациентов, а ее отсутствие – у 5,6% HER2-позитивных пациентов (в общей сложности, 20,2% пациентов). Негативный результат экспрессии MUC4 был обнаружен у 88,8% HER2-позитивных пациентов.

Полученные данные (снижение или полная потеря экспрессии PTEN обнаружена, в общей сложности, у 20,2% пациентов) соответствуют литературным данным. По данным литературных источников снижение или полная потеря экспрессии PTEN была обнаружена с частотой от 22% до 64% у HER2-позитивных пациентов с диагнозом РМЖ [6,7]. Частота данного параметра значительно варьирует в опубликованных исследованиях (по некоторым данным, от 15% до 48% [8).

Так, по данным итальянских исследователей было показано, что отсутствие экспрессии PTEN отмечается у 52% пациентов с РМЖ, получающих трастузумаб [9].

Японские исследователи обнаружили снижение PTEN более, чем у 40% пациентов, страдающих от HER2-позитивного РМЖ и получающих трастузумаб [11].

В другом исследовании, которое также было проведено в Японии, выявлено снижение экспрессии PTEN в 40,0-49,1% случаев в различных популяциях пациентов с HER2-позитивным РМЖ [12].

Таким образом, путем статистического анализа было доказано что снижение или полная потеря экспрессии PTEN обнаружилась у 20,2% пациентов, что соответствуют мировым литературным данным и требует соответственного лечения с учетом резистентности к трастузумабу.

Список литературы

1.Sakr F. et al. Appl Immunohistochem Mol Morphol.-2010.-Vol. 18, N4.- 371–374.

2. Casa A.J., Dearth R.K., Litzenburger B.C. et al. The type I insulin-like growth factor receptor pathway: a key player in cancer therapeutic resistance //Front. Biosci. -2008.-N13.-P. 3273–87.

3. Nahta R., Esteva F.J. Herceptin: mechanisms of action and resistance //Cancer Lett.- 2006.-Vol. 232, N5.-P. 123–38.

4. Nagata Y., Lan K.H., Zhou X. et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients // Cancer Cell. -2004.-N6.-P.117–127.

5. Nahta R., Yuan L.X., Zhang B. et al. Insulin-like growth factor-I receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells // Cancer Res.- 2005.-Vol.65 (23).-P. 118–28.

6 Price-Schiavi S.A., Jepson S., Li P. Rat Muc4 (sialomucin complex) reduces binding of anti- ErbB antibodies to tumor cell surfaces, a potential mechanism for Herceptin resistance //Int. J .Cancer.- 2002.-Vol. 99, N6.-P.783–91.

7.Berns K., Horlings H.M., Hennessy B.T. et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer // Cancer Cell.-2007.-Vol.395, N12.P.-402.

8. Gori S., Sidoni A., Colozza M. et al. EGFR, pMAPK, pAkt and PTEN status by immunohistochemistry: Correlation with clinical outcome in HER2-positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab //Ann. Oncol.-20009.-Vol.20.-P.648-654.

9.Dave B., Migliaccio I., Gutierrez M.C. et al. Loss of phosphatase and tensin homolog or phosphoinositol-3 kinase activation and response to trastuzumab or lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancers // J. Clin. Oncol.- 2011.-Vol.29.-P.166-173.

10. Nagata Y., Lan K.H., Zhou X. et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients // Cancer Cell. -2004.-N6.-P.117–127.

11. Elston C.W., Ellis I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up //Histopathology.- 1991.-Vol.-19, N5.-P.403-10.

12. Fujita T., Doihara H., Kawasaki K. et al. PTEN activity could be a predictive marker of trastuzumab efficacy in the treatment of ErbB2-overexpressing breast cancer // Br. J. Cancer.- 2006.-Vol.94.-P.247-252.

Тұжырым

К.Ш Нургазиев, Ш.Ж. Талаева, Г.А. Хамидуллина, Е.Н. Середа, Н.А. Чичуа, А.С. Манашева, Ш.С. Султансеитов, А.Я. Тогузбаева, А.Б. Байжигитов, Н.А. Омарбаева, Н.Ж. Шалкарбаева

Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты

Проспективті эпидемиологиялық зерттеу. Қазақстандағы сүт безі қатерлі ісігі әр түрлі молекулярлы-генетикалық топтамадағы науқастарда PTEN және VUC4-дің иммунгистохимиялық зерттеуінің маңызы

Бұл жұмыс Казақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институтының Маммалогия орталығы және фармацевтикалық «GlaxoSmithKline» компаниясымен бірлескен клиникалық зерттеу жұмысы бойынша жыл бойы жиналған биологиялық материалы «Перспективті эпидемиологиялық зерттеу. Қазақстандағы сүт безінің қатерлі ісігімен ауыратын науқастарға PTEN және MUC4 түрлі молекулярлық-генетикалық топқа анықтайтын иммуногистохимиялық зерттеу» EGF117045.

Түйінді сөздер: сүт безінің қатерлі ісігі, иммунгистохимиялық зерттеу, транстузумаб, төзімділік.

Summary

K.S. Nurgaziev, S.Z. Talayeva, G.A. Khamidullina, E.N. Sereda, N.A. Chichua, A.S. Manasheva, S.S. Sultanseitov, A.Y.Toguzbayeva, A.B. Bayzhigitov, N.A. Omarbaeva, N.Z. Shalkarbayeva

Kazakh Scientific-Research Institute of Oncology and Radiology

Prospective epidemiological study: Immunohistochemical study of the role of PTEN and MUC4 in different molecular -genetic subgroups of breast cancer in patients in Kazakhstan

The work is dedicated about clinical research between Breast Cancer Center of Kazakh Science Research Institute of oncology and radiology and pharmaceutical company «GlaxoSmithKline», where the biological material has been collected during the year.

The article addresses design issues, methodology and results of the study, obtained by processing statistical data from 330 patients with a breast cancer in Kazakhstan and their resistance to the trastuzumab.

Key words: breast cancer, immunohystochemic research, trastuzumab, resistence.

УДК: 618-006.18

Н.А. Чичуа, Ш.Ж. Талаева, Н.А. Омарбаева, Г.К. Смагулова
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Особенности течения тройного негативного рака молочной железы

Аннотация. Тройной негативный рак молочной железы– это опухоль, не обладающая признаками экспрессии РЭ и РП и HER 2. В связи с особенностями клинического течения (преимущественно молодой возраст больных, быстрый рост опухоли, нечувствительность к гормональной терапии при чувствительности к цитостатическим препаратам, склонность к метастазированию и прогрессии) больные с этим вариантом опухоли имеют наиболее неблагоприятный прогноз и составляют большинство среди погибших РМЖ в течение первых 5 лет пациентов

Возможным объяснением этого является агрессивный характер опухоли, обусловливающий раннее гематогенное метастазирование

Из всех фенотипов РМЖ тройной негативный фенотип заслуживает особого внимания, так как этот фенотип опухоли встречается у женщин преимущественно молодого, работоспособного возраста (в Казахстане составляет около 800 случаев в год), имеет агрессивное течение с самыми короткими ремиссиями, безрецидивной и общей выживаемостью.

Следует подчеркнуть, что в настоящее время набор исследуемых молекулярно- генетических маркеров для диагностики РМЖ находится в стадии интенсивного изучения, и пока нет устоявшегося информативного теста в прогнозировании заболевания. Именно поэтому обозначение этих пациентов в отдельную группу может служить достоверным ориентиром для определения контингента больных с наихудшим прогнозом.

Ключевые слова: рак молочной железы, тройной негативный рак, базалоидный рак, химиотерапия, эпителиально-мезенхимальная трансформация опухоли.

У женщин во многих страна мира, в том числе и Казахстане, рак молочной железы (РМЖ) занимает 1 место среди других видов злокачественных новообразований. В среднем в Республике Казахстан ежегодно выявляется около 4000 больных РМЖ, из которых умирают более 1380 женщин. В частности в 2014 г зарегистрировано 4142 новых случаев РМЖ, что составило 22,4 на 100000 населения. Летальность на 1 году жизни составляет 8,2%, а 5-летняя выживаемость -55,8%[1]. Несмотря на развитые программы скрининга и высокую информированность о раке молочной железы до сих пор основная масса пациенток поступают с III и IV стадиями заболевания, у которых показатели выживаемости остаются крайне низкой. Поэтому сохраняется актуальность проблемы ранней диагностики первичного рака и его рецидивов, а также подбора эффективной терапии.

Удельный вес I-II стадий РМЖ в 2013году составил 77,1%, а IV стадии- 4,9%. Основным методом лечения является хирургический, тогда как лекарственная терапия является важным компонентом комплексного лечения больных РМЖ как на ранних, так и на поздних, диссеминированных стадиях заболевания. В настоящее время выбор терапевтической тактики для конкретной больной РМЖ определяется биологическими особенностями[2,3].

К началу XXI века стало очевидным, что РМЖ – гетерогенная опухоль. С развитием молекулярной биологии и созданием высокотехнологичных методик молекулярно-генетический появилась реальная возможность одномоментной оценки экспрессии тысяч генов участвующих в контроле роста, дифференцировки и апоптоза (гибели) клеток, т.е. возможность создания молекулярного портрета опухоли. Работа нидерландских ученых, использовавших технику микрочипирования, показала прогностическое значение молекулярной характеристики опухоли РМЖ [4,5].

Известно, что в основе развития РМЖ лежит прогрессивное накопление генетических и эпигенетических изменений, включая точечные мутации, амплификации, рекомбинации участков хромосом и изменения их метилирования.

Молекулярно-генетические исследования достаточно большого количества опухолей, клиническое течение которых было тщательно прослежено, позволило группе американских и норвежских специалистов создать молекулярную классификацию РМЖ, впервые опубликованную в 2000 г[6,7]. Молекулярные подтипы воспроизводимы и входят в биологически различные группы: Люминальныые А типы (гормонположительные), которые наблюдаются примерно в 40% случаев, Люминальный В тип, характеризующийся менее выраженной экспрессией генов РЭ, может экспрессировать HER 2 и имеет большую по сравнению с люминальным А-типом пролиферацию клеток, встречающийся в 20% случаев. HER 2-обогащенный подтип составляет 15-20% всех случаев РМЖ и имеет высокую экспрессию генов HER 2 и генов пролиферации. Опухоли тройного негативного подтипа составляют 15-20% всех случаев РМЖ.

Тройной негативный рак молочной железы (ТН РМЖ) – это опухоль, не обладающая признаками экспрессии РЭ и РП и HER 2. В связи с особенностями клинического течения (преимущественно молодой возраст больных, быстрый рост опухоли, нечувствительность к гормональной терапии при чувствительности к цитостатическим препаратам, склонность к метастазированию и прогрессии) больные с этим вариантом опухоли имеют наиболее неблагоприятный прогноз и составляют большинство среди погибших РМЖ в течение первых 5 лет пациентов[8]. Для ТН РМЖ характерно активное висцеральное метастазирование, что в 4 раза выше, чем при других вариантах опухоли, грозящее быстрым ухудшением и смертью пациентки за короткий срок, в то время как характерные для других подтипов метастазы (например, люминального РМЖ) даже без лечения могут долго не приводить к смерти больной. Наиболее частой локализацией метастазирования при ТН РМЖ яв-

ляются легкие (у 40% больных, по сравнению с 20% для других подтипов РМЖ) и головной мозг (30% при ТН по сравнению с 10% для других подтипов). Частота метастазирования в печень сопоставима для ТН РМЖ и других подтипов РМЖ, и составляет 20% и 30%, соответственно. Еще одной характерной клинической особенностью метастазирования ТН РМЖ является более редкое метастазирование в кости (20% по сравнению с 40% при других подтипах), кроме того при ТН РМЖ метастазы в кости чаще сочетаются с поражением костного мозга.

В своей диссертационной работе Л.Г. Жукова отмечает, что кроме «естественной» гетерогенности ТН РМЖ, обусловленной наличием различных молекулярно -генетических подтипов в пределах этой подгруппы, существует еще и «искусственно» созданная гетерогенность, обусловленная различиями в критериях определения РЭ-и Her-2-опухоли[9]. Так, несмотря на то, что опухоли с минимальной экспрессией РЭ 1-10% имеют прогноз сопоставимый с ТН РМЖ, было показано обратное. Больные с минимальной экспрессией РП являющейся показателем активности РЭ-зависимых сигнальных путей имели статистически значимо лучшие показатели БРВ. Кроме того, пациентки с экспрессией HER-2, оцениваемой как «2+» имели статистически значимо худшую выживаемость, чем больные с меньшим уровнем экспрессии. Возможно, именно этим обусловлено то, что в ряд современных исследований [10,11,12]по ТН РМЖ включаются лишь 155 больные с отсутствующей экспрессией РЭ, РП и Her-2. В любом случае, полученные нами данные свидетельствуют о необходимости четкого определения критериев ТН РМЖ по ИГХ классификации, а также о необходимости проведения эндокринотерапии всем больным с минимальной экспрессией рецепторов стероидных гормонов на опухолевых клетках, т.к. даже в отсутствие таковой подобные опухоли имеют отличный от неэкспрессирующих РЭ и РП опухолей прогноз.Следуя рекомендациям Сан- Галлена 2011года, при использовании ИГХ классификации к ТН РМЖ относятся только больные с полностью отсутствующей экспрессией РЭ и РП.

Наиболее часто встречаемым вариантом морфологического строения опухоли при ТН РМЖ является инфильтративный протоковый рак высокой степени злокачественности, который и до появления молекулярной и ИГХ классификации расценивался как морфологический вариант опухоли с неблагоприятным прогнозом. Однако, даже на морфологическом уровне ТН РМЖ крайне разнороден – согласно ИГХ критериям к категории ТН РМЖ относятся такие редкие подвиды РМЖ как апокринный, аденокистозный и медуллярный, имеющие весьма благоприятный прогноз. В целом, при первичном осмотре пациентов с ТН РМЖ чаще встречаются большие по сравнению с другими подтипами РМЖ размеры первичной опухоли, однако, с другой стороны, при ТН РМЖ реже встречается метастатическое поражение лимфоузлов. Кроме того, по данным ряда исследований, по сравнению с другими подтипами при ТН РМЖ корреляция между размерами первичной опухоли и выживаемостью выражена наиболее слабо [13]. Возможным объяснением этого является агрессивный характер опухоли, обусловливающий раннее гематогенное метастазирование [14]. В то же время, согласно данным других исследований, действительно ранние стадии ТН РМЖ (T1a, T1b без поражения лимфатических узлов) могут иметь хороший прогноз –5-летняя общая выживаемость в отдельных случаях превышает 95% [15].

В недавно опубликованных исследованиях отмечено, что прогностическим фактором может быть наличие инфильтрации опухоли лимфоцитами («иммунный» фенотип опухоли). По данным ретроспективного анализа исследования FinHER, наличие высокого содержания инфильтрирующих опухоль лимфоцитов приводило к снижению относительного риска прогрессирования на 21%(HR0,79 (95%ДИ 0,64–0,98), p=0,032), риска смерти –на 20% (HR0,80 (95%ДИ 0,62 1, 03), p=0,08). Наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов оказалось независимым прогностическим фактором при проведении многофакторного анализа [16]. Более того, наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов может оказаться предсказательным фактором в отношении эффективности отдельных видов терапии – например, платиносодержащей [17]. Однако данные этих исследований являются предварительными, отсутствует единая система оценки и градации степени инфильтрации опухоли и стромы лимфоцитами, и требуется проведение дальнейших подтверждающих исследований в этой области.

Наихудший, по сравнению с другими подтипами заболевания, прогноз ТН РМЖ подтверждается многочисленными исследованиями, как в отношении ранних стадий, так и диссеминированного заболевания. В популяционном анализе американских авторов, включившем данные более 120.000 больных I-III стадиями РМЖ, получавших лечение в 2000 –2010 годах, пациентки с ТН РМЖ имели статистически значимо худший прогноз вне зависимости от стадии заболевания [18].По результатам одного из самых больших анализов в отношении влияния ИГХ подтипа опухоли на отдаленные результаты лечения больных диссеминированным РМЖ [19], включившего 579 пациенток, медиана выживаемости больных ТН РМЖ составила 1,71 года по сравнению с 3,19 годами для остальных подгрупп (p<0,001).Скорее всего, наихудшие (в настоящее время) результаты лечения ТН РМЖ связаны с двумя основными причинами – биологическими особенностями этого подтипа опухолей и отсутствием дополнительных (кроме химиотерапии) методов ее лечения.

В отличие от других подтипов, ТН РМЖ на ранних стадиях может оказаться истинно излечимым заболеванием, при котором адъювантная терапия не просто отдаляет рецидив, а действительно полностью уничтожает микрометастазы. Так, при люминальных подтипах, хотя и характеризующихся более благоприятным течением даже на этапе распространенной болезни, после проведения радикального лечения и адъювантной терапии рецидивы случаются и спустя 5-10 (иногда, спустя 20 и более) лет. После завершения лечения ранним ТН РМЖ ситуация значимо отличается: в первые 3-5 лет после завершения лечения риск прогрессирования достоверно выше, чем в других подгруппах. Однако в последующем (спустя 5-7 лет после завершения терапии) риск возврата болезни при ТН РМЖ резко снижается, а после 7-8 лет кривая выживаемости выходит на плато – рецидивы болезни наблюдаются в редких случаях[20,21]

Работами Prabhu J. S. и соавт. установлено, что с позицией традиционных нозологических представлений THP на 60- 80% представлена базалоидным раком с определенными геномными нарушениями и иммунофенотипом [22]. При планировании лечения этих больных приходится применять нестандартные для РМЖ схемы и режимы химиотерапии. Для рационализации терапии THP безусловно необходимо провести тщательный анализ всех клинико-морфологических параметров, особенно характера метастазирования.

Данные о целевой терапии THP в литературе единичны, хотя ряд авторов видят выход из создавшейся ситуации именно в развитии методов лечения на молекулярной основе[23]. В мире проведены ряд исследований. Уже с самого раннего периода выделения THP как своеобразной самостоятельной нозологии начался детальный анализ THP с точки зрения особенностей лечения, в первую очередь с применением химиотерапии. У всех исследователей общее впечатление было однозначным - результаты лечения THP оказались весьма неудовлетворительными [24]. Установлено, что как фенотип на уровне традиционных микроскопических особенностей структуры опухоли, так и иммунофенотип и молекулярный портрет THP дают основание для более дифференциального подхода к планированию лечения. Ряд ученых, проанализировав результаты лечения, отметили, что больные с THP оказались чувствительными к химиотерапии больше, чем пациенты с люминальным типом РМЖ. Однако общая выживаемость больных с THP оказалось ниже, чем в других подгруппах[25]. Этот феномен авторы назвали парадоксом THP и объяснили тем, что неблагоприятное течение предопределено неполным патоморфозом опухоли в процессе химиотерапии. Точно также трактует результаты химиотерапии THP и другая группа исследователей из Южной Кореи, пользуясь тем же самым определением парадоксальности: исследование, проведенные у больных с РМЖ с THP, получивших неоадъювантную химиотерапию отмечен лучший непосредственный эффект (рентгенологический и патоморфологический), однако в целом период продолжительности жизни у наблюдаемых больных оказался гораздо более коротким, чем при других фенотипах опухоли [26].

Пока данные о целевой терапии THP в литературе единичны, хотя ряд авторов выход из создавшей ситуации именно в развитии методов лечения на молекулярной основе.

В литературе имеются данные о попытках найти патогномоничнсые признаки THP при использовании инструментальных способов диагностики РМЖ W.Yang с соавт. проанализировали маммограммы 198 больных РМЖ в пременопаузе за 1999-2005гг[27-25]. Маммографическая плотность опухолей была одинаковая при всех вариантах опухолей, но у 38 больных THP опухоли реже содержали кальцификаты, признаки ассоцированного неинвазивного внутрипротокового рака insitu, гораздо реже выявлялись вокруг THP. Последний факт авторы расценивают как доказательство быстрых темпов канцерогенеза при THP с минимальным развитием предраковых структур. J.H.Chen и соавт. использовали использовали магнитно-резонансную томографию(МРТ),для мониторирования эффекта неоадъювантной химиотерапии РМЖ[28,29,27). Изучив одновременно с изобрежением МРТ степень лекарственного патоморфоза в послеоперационных препаратах опухолей, полученных у 29 больных, авторы пришли к выводу, что при динамических МРТ можно с большой достоверностью определить характер ответа опухоли на лечение.

Для THP характерна высокая чувствительность к стандартным цитостатическим препаратам, включая антрациклин- и таксансодержащие схемы [30,31,32]. Однако некоторые пациентки не отвечают на стандартную терапию. К сожалению применение таргетной терапии антиангиогенным препаратом бевацизумаб по данным исследования BEATRICE не показал достоверных результатов по улучшению выживаемости.

Знание определенных молекулярных характеристик "трижды негативного" РМЖ помогает нам лучше понять патофизиологию болезни и разработать более эффективные методы лечения. Установлено, что большинство BRCA1-ассоциированных РМЖ относятся к "трижды негативному" типу. Дисфункции BRCA1 делают раковые клетки несовершенными с точки зрения репарации разрыва двуспиральной ДНК, а также повышают чувствительность ДНК к таким агентам, как препараты платины и ингибиторы топоизомеразы I [33,34].

Другие многообещающие таргетные стратегии предполагают включение EGFR-таргетных агентов, антиангиогенезных препаратов, ингибиторов поли-ADP-рибозополимераз (PARP) и ингибиторов метаболического путиPI3K. Несмотря на обнадеживающие результаты исследований, данные походы пока не входят в стандарты лечения больных и не могут назначаться вне клинических испытаний. Продолжающиеся интенсивные исследования позволят нам глубже понять суть рассматриваемой агрессивной формы РМЖ, что, как мы надеемся, позволит усовершенствовать методы воздействия на него.

Так, снижение экспрессии белков Е-кадгерина, обеспечивающее межклеточные связи в опухоли при химиотерапии может способствовать быстрой фрагментации неизмененных клеток опухоли, увеличению циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в крови и ухудшению прогноза заболевания. Определение клеток с признаками стволовых и эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) у больных с тройным негативным раком дает возможность прогнозировать процесс метастазирования и течения заболевания THP, а также выявить пути более целенаправленного проведения лечебных и профилактических курсов химиотерапии для увеличения показателей безрецидивной и общей выживаемости.В настоящее время принято считать, что ЦОК являющиеся гетерогенной популяцией клеток опухоли, которые попали в кровеносное русло. Поэтому в зависимости от применяемых для их поиска и анализа маркеров могут наблюдаться значительные колебания в их количестве при определении на одних и тех же стадиях развития опухоли.

Особый интерес среди ЦОК вызывают стволовые опухолевые клетки и клетки, прошедшие, эпителиальную – мезенхимальную трансформацию (ЭМТ). Предполагают, что именно эти клетки являются основой для

развития метастазов при переносе ЦОК с током крови в отдаленные органы и обнаружение ЦОК напрямую связано с прогнозированием заболевания[35,36,37]. Не исключено, что для развития метастазов важно сочетание маркеров стволовых опухолевых клеток и ЭМТ в одних и тех же клетках.

Таким образом, ТН РМЖ является проблемой, заслуживающей особого внимания онкологов - клиницистов. С позицией традиционных нозологических представлений ТНР – это гетерогенная опухоль, большая часть которой представлена базалоидным раком с определенными геномными нарушениями, агрессивным течением и короткими сроками безрецидивной и общей выживаемости.

Заключение. Тройной негативный рак молочной железы– это опухоль, не обладающая признаками экспрессии РЭ и РП и HER 2. В связи с особенностями клинического течения (преимущественно молодой возраст больных, быстрый рост опухоли, нечувствительность к гормональной терапии при чувствительности к цитостатическим препаратам, склонность к метастазированию и прогрессии) больные с этим вариантом опухоли имеют наиболее неблагоприятный прогноз и составляют большинство среди погибших РМЖ в течение первых 5 лет пациентов

Возможным объяснением этого является агрессивный характер опухоли, обусловливающий раннее гематогенное метастазирование

Из всех фенотипов РМЖ тройной негативный фенотип заслуживает особого внимания, так как этот фенотип опухоли встречается у женщин преимущественно молодого, работоспособного возраста (в Казахстане составляет около 800 случаев в год), имеет агрессивное течение с самыми короткими ремиссиями, безрецидивной и общей выживаемостью.

Следует подчеркнуть, что в настоящее время набор исследуемых молекулярно- генетических маркеров для диагностики РМЖ находится в стадии интенсивного изучения, и пока нет устоявшегося информативного теста в прогнозировании заболевания. Именно поэтому обозначение этих пациентов в отдельную группу может служить достоверным ориентиром для определения контингента больных с наихудшим прогнозом.

Список литературы

1. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д.М. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2012 г. (статистические материалы).- Алматы, 2011. – 91с.

2. Prat F., Parker J.S., Karginova O. Phenotypic and molecular characterization of the claudin- low intrinsic subtype of breast cancer // Breast Cancer Researches.- 2010.-№ 12.- R68.

3. Harris L., Fritsche H., Mennel R. et al. American Society of Clinical Oncology // American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer.

4. Van de Vijver M.J., He Y.D., van' Veer L.J. A gene-expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer// Nature.- 2002.-Vol. 415.-P. 530-536..

5. Van de Vijver M.J., He Y.D., van'Veer L.J . A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer// The New England Journal of Medicine.- 2002.- Vol. 347.-P. 1999-2009.

6.Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. Molecular portraits of human breast tumors // Nature.- 2000.- Vol. 406.-P. 747-752.

7. Sorlie T., Perou CM., 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.

8. Лекарственная терапия рака молочной железы / Под редакцией Н.И. Переводчиковой и М.Б. Стениной.- М.,2014.- С.45.

9. Диссертационная работа на соискание ученой степени на доктора медицинских наук Жуковой Л.Г., РОНЦ им Н.Н, Блохина.- М., 2015.

10. Berruti A. et al. Pathologic complete response as a potential surrogatefor the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies //J. of Clinical Oncology. –2014. –T. 32,No.34. –C. 3883-3891.

11.Shinde A. M. et al. Pathologic complete response rates in triple-negative, HER-2-positive, and hormone receptor-positive breast cancers after anthracycline-free neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and paclitaxel with or without trastuzumab //The Breast. –2015.–T. 24,No. 1. –C. 18-23.

12. Von Minckwitz G., Martin M. Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer (TNBC) //Annals of oncology. –2012. –T. 23, sup l6. –C.35-39.

13. Foulkes W.D., Grainge M.J., Rakha E.A. et al. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status // Breast Cancer Res. Treat.- 2009.- Vol.117.- C.199-204.

14. Foulkes W.D. Size surprise?Tumour size, nodal status, and outcome after breast cancer //Current Oncology. –2012. –T.19,No. 5. –C. 241.

15. Ho A. Y. et al. Favorable prognosis in patients with T1a/T1bN0 triple□negative breast cancers treated with multimodality therapy //Cancer. –2012. –T. 118,No. 20. –C. 4944-4952.

16. Loi S. et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial //Annals of Oncology. –2014. –T. 25,No. 8. –C.1544-1550.

17. Tung N. M., Winer E.P. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Platinum in Triple-Negative Breast Cancer //Journal of Clinical Oncology. –2015. –C. JCO. 2014.- Vol.59.-C. 6031.

18. Parise C.A., Caggiano V. Breast cancer survival defined by the ER/PR/HER-2 subtypes and a surrogate classification according to tumor grade and 177 immunohistochemical biomarkers //Journal of cancer epidemiology. –2014. –T. 2014.

19. Baser O., Wei W., Xie L. et al. Retrospective study of patients with metastatic triple-negative breast cancer:

survival, health care utilization, and cost Commun //Oncol.-2012.-N9.-C.8-14.

20. Dent R., Hanna W.M., Trudeau M. et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer // Breast Cancer Res Treat.- 2009.- Vol.115, N2.-C.423–428.

21. Dent R., Trudeau M., Pritchard K. et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence //Clinical Cancer Research.- 2007.- Vol.13,N. 15.-C. 4429–4434.

22. Prabhu J. S. et al. A majority of low (1-10%) ER positive breast cancers behave like hormone receptor negative tumors //Journal of Cancer. –2014. – Vol. 5,No. 2. –C. 156

23. Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma //Clin. Cancer Res.- 2004.- Vol.10.-C.5367–5374.

24. Bertucci F., Finetti P., Cervera N. et al. How basal are triple-negative breast cancers?// Int. J. Cancer.- 2008.- Vol. 123.-C. 236–240.

25. Atchley D.P., Albarracin C.T., Lopez A. et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer //J. Clin. Oncol.-2008.- Vol.26.-C. 4282–4288.

26. Gonzalez-Angulo A.M., Timms K.M., Liu S. et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer // Clin. Cancer Res.-2011.-Vol.17.-C.1082–1089.

27. Yang W.T., Druden M., Broglio K. et al. Mammographic features of triple receptor- negative primary breast cancers in young premenopausal women //Breast Cancer Res.-2007.-Vol.3, N 3.-P.405-410.

28.Chen G.H.,Agrawal G., Feag B.et al Triple negative breast cancer: MRI features in 29 patients // Annals of oncology-2007.- Vol.18,№ 12.-P.2042-2043.

29. Chen G.H., Mheta R.S., Carpenter P.M. et al. Magnetic resonance imaging in predicting pathological response of triple negative breast cancer following neoadjuvant chemotherapy // J.Clin. Oncol.-2007.-Vol.25,N.35.-P.5667-5669.

30. Wolff A.C., Hammond M.E., Schwartz J.N. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for 171 human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer // Arch. Pathol. Lab. Med.-2000.-Vol.131.-C.18-43.

31. Carey L., Dees E., SawyerO. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes //Clinical Cancer Res.- 2007.- Vol.13,N.8.-C. 2329–2334.

32. Maggie C.U., Cheang, David Voduc, Chris Bajdik et al. Basal-Like Breast Cancer Defined by Five Biomarkers Has Superior Prognostic Value than Triple-Negative Phenotype // Clin. Cancer Res.- 2008.- Vol.14.-C.1368-1376.

33. Lund M.J., Butler E.N., Hair B.Y. et al. Age/race differences in HER-2 testing and in incidence rates for breast cancer triple subtypes: a population-based study and first report //Cancer.-2010.- Vol.116, N11.-C.2549-59.

34. Yang X.R., Chang-Claude J., Goode E.L. et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies //J. Natl. Cancer. Inst.-2011.-Vol.103, N3.-C.250-63.

35. Ignatiadis M., Kallergi G., Ntoulia Met al.Prognostic value of the molecular detection of circulating tumor cells using a multimarker reverse transcription-PCR assay for cytokeratin 19, mammaglobin A, and HER2 in early breast cancer //Clinical Cancer Res.-2008.- Vol.14, N 9.- P. 2593-2600.

36.Tveito S., Andersen N., Karesen R., Fodstad O.Analysis of EpCAM positive cells isolated from sentinel lymph nodes of breast cancer patients identifies subpopulations of cells with distinct transcription profiles // Breast cancer research. - 2008.- Vol. 13, N 4.-P. 75.

37. Ferro P., Franceschini M.,Bacigalupo B. et al. Detection of circulating tumor cells in breast cancer patients using human mammaglobin RT- PCR: association with clinical prognostic factors // Anticancer Res.- 2010. - Vol. 30, N 6. - P. 2377-2382.

Тұжырым
Н.А Чичуа, Ш.Ж. Талаева, Н.А. Омарбаева,
Г.К. Смагулова
Қазақтың онкология және радиология ғылыми- зерттеу институты

Үш негативті сүт безі қатерлі ісігі ағымының ерекшелігі

Үш негативті сүт безі қатерлі ісігі – бұл РЭ және РП және HER 2-ге экспрессияланбайтын ісік болып табылады. Клиникалық ағымының ерекшелігіне байланысты (көбіне жас науқастар, ісіктің жедел өсуі, цитостатикалық препараттарға сезімтал болуындағы гормональды терапияға сезімталсыз болуы, метастаздар беруі және аурудың үдеуі) бұл топ ісігі бар науқастардың ауру ағымы қолайсыз болып келеді және де сүт безі қатерлі ісігі бар науқастардың ішінде 5 жыл ішіндегі өлім көрсеткіштерінің басым бөлігін құрады.

Бұл фенотип аурудың ағымын ісіктің агрессивті өсуімен, сондай-ақ оның ерте тұрғыда гематогенді метастазданумен түсіндіруге болады.

Сүт безі қатерлі ісігінің барлық фенотиптердің ішінен үш негативті фенотипке аса назар бөлу қажет, өйткені ісіктің бұл фенотипі көбіне жас, еңбекке қабілетті әйелдерде кездеседі (Қазақстанда жылына 800 науқастарда кездеседі), сондай-ақ агрессивті ағымды, ең қысқа мерзімді ремиссиямен, безрецидивті және қысқа жалпы өмір сүру ұзақтығымен өтеді.

Қазіргі кезде сүт безі қатерлі ісігі диагностикасында молекулярлы-генетикалық маркерлердің іздеуінде белсенді түрде зерттелу жүріп жатыр, бұл фенотиптегі аурудың болжауында нақты ақпараттық тест жоқ екенін айта кету жөн. Сондықтан бұл фенотипі бар науқастарды бөлек топқа бөлу қолайсыз болжамды анықтауда нақты үлгі ретінде бола алады.

Түйінді сөздер: сүт безі қатерлі ісігі, үш негативті қатерлі ісік, базалоидты қатерлі ісік, химиотерапия, ісіктің эпителиальды-мезенхимальды трансформациясы.

Summary
N.A. Chichua, Sh.Zh. Talayeva, N.A. Omarbayeva,
G.K. Smagulova
Kazakh Research Institute of Oncologyand Radiology

Triple negative breast cancer: challenges and new approaches

Triple-negative breast cancer - a tumor that does not have the expression of ER and PR and HER 2. Due to the nature of the clinical course (mainly the young age of patients, rapid tumor growth, resistance to hormone therapy with a sensitivity to cytostatic drugs a propensity to metastasize and progression) of patients with this variant tumors have the pure prognosis and constitute the majority of the mortality from breast cancer during the first 5 years. A possible explanation for this is the aggressive nature of the tumor, blood stream metastasis of early conditioning. Among all phenotypes of breast cancer triple negative BC deserves special attention, because it occurs in women mostly young, working-age population (in Kazakhstan is about 800 cases per year), has for the most aggressive short remission, disease-free and overall survival.

It should be emphasized that the current set of the studied molecular genetic markers for the diagnosis of breast cancer is under intensive study, and there is no settled informative test in predicting disease. That is why the designation of these patients in a separate group can serve as a reliable benchmark for determining the group of patients with the pure prognosis.

Keywords: breast cancer, triple negative breast canc er,basaloidcancer,chemotherapy,epithelial-mesenchymal transformation oftumor.

УДК:616.075-073

[1]С.С.Садыков, [1]А.К. Джакипбаева, [2]Т.Н.Ансатбаева , [2]М.С.Садыков, [3]Г.Е. Сарсенбаева.,
[3]АбдрахмановаА.Ж., [3]С.Е.Есентаева
[1]Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
[2]Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии
[3]Казахстанско-Российский Медицинский Университет

Конформная 3D лучевая терапия

Аннотация. Цель работы – повышение эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями различных локализаций путем изучения и внедрения инновационной 3D конформной лучевой терапии. На основании проведенного литературного обзора показана методика проведения 3D конформного облучения на современных высокоэнергетических ускорителях с многолепестковым коллиматором. Указаны требования, показания и противопоказания к проведению конформного 3D облучения, преимущества и недостатки. Особенность данной работы в том, что даны методики облучения не только тормозным излучением высоких энергий, а также протонным пучком. Четко показаны преимущества укрупненных фракций, дневного дробления дозы, позволяющих подвести к опухоли эквивалентно более высокие дозы за меньший период времени без увеличения частоты и степени лучевых реакций. Указана также роль и место применения противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: конформное облучение, 3D планирование, многолепестковый коллиматор, гистограммы, доза-объем (DVH), протоннаялучевая терапия, линейный ускоритель.

Под конформным облучением (3D-конформное облучение) понимают такое облучения, когда форма облучаемого объема максимально приближена к форме опухоли. То есть с одной стороны в облучаемый объем попадают все части опухоли, которая может иметь неправильную форму, а с другой - минимизировано облучение окружающих опухоль тканей (“селективность”).

3D - конформная лучевая терапия: процедура, которая использует компьютер, чтобы создать 3-мерное изображение опухоли, чтобы как можно точнее направить максимальную дозу радиации, как можно больше щадя здоровые ткани. Она также известна как 3-D или конформационная лучевая терапия [1,2,3].

Обычная лучевая терапия направляет рентгеновские лучи не только на опухоль, но и неизбежно на близлежащие здоровые ткани. Конформное облучение предназначено для доставки более высокой дозы радиации, к опухоли, не нанося столько вреда окружающим тканям. Конформная лучевая терапия используется для лечения рака простаты и изучается в использовании при других видах рака, включая рак легких, опухолях мозга и раке головы и шеи.

Трехмерное изображение опухоли может быть получено на: КТ (компьютерная томография), МРТ (магнитно-резонансная томография), ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография).

Современные системы для проведения лучевой терапии

- 3D конформная лучевая терапия – основана на принципе избирательного облучения опухоли за счет использования трехмерной системы координат и компьютерного планирования облучения. Смысл заключается в том, что опухолевая ткань получает губительную для нее дозу радиации, при этом окружающие здоровые ткани страдают существенно меньше.
- IMRT - Intensity Modulated Radiation Therapy (лучевая терапия с модулируемой интенсивностью, т.е. с изменяемой дозой подводимого облучения). IMRT - это современная система прецизионной лучевой терапии, для проведения которой используется контролируемый компьютером линейный ускоритель, вырабатывающий фотонное излучение. Перед проведением облучения проводится 3D планирование с помощью КТ или МРТ, контур опухоли встраивается в систему трехмерных координат. В дальнейшем компьютерная программа рассчитывает оптимальный вариант подведения облучения к опухоли. Лепестковый коллиматор (диафрагма с двигающимися узкими стальными пластинами) в рабочей части аппарата позволяет точно смоделировать поле облучения, независимо от сложности контура опухоли.

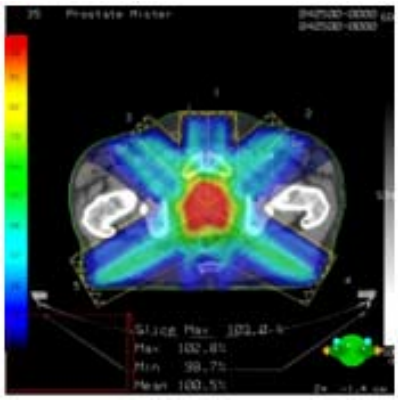


Рисунок 1- Планирование лучевой терапии

Рисунок 2 - Лепестковый коллиматор

Точность прицеливания составляет несколько миллиметров.

Лучевое воздействие на опухоль несколькими разнонаправленным, изменяющимися по интенсивности полями позволяет достигнуть максимальной дозы облучения именно в опухоли, без существенного влияния на окружающие структуры, тем самым снижая возможные лучевые реакции [6,7,8,9].

Неподвижность облучаемой зоны во время сеанса облучения обеспечивается индивидуально изготовленными фиксаторами.

• IGRT – Image Guided Radiation Therapy (дословно: ведомая снимками лучевая терапия). Методика основана на многократном сканировании облучаемой области с помощью КТ или МРТ дляполучении данных об изменении размера и расположения опухоли в течение всего курса лучевой терапии или даже в процессе сеанса облучения. На основании полученных данных производится коррекция положения пациента или полей облучения, что повышает конформность методики. IGRT используется для лечения опухолей подвижных органов, например, рака легких, печени, а также при облучении опухолей, прилегающих к критическим органам и тканям (зрительный нерв, сердце, мочевой пузырь , и др.). В качестве источника облучения используется линейный ускоритель с фотонным излучением или циклотрон, формирующий поток протонов. IGRT часто используется в комбинации с IMRT или стереотаксической лучевой терапией (радиохирургией).

Рисунок 3 - Фиксирующая маска

• IMAT – Intensity Modulated Ark Therapy. Методика ротационной лучевой терапии, также сопровождаемая 3D планированием. Движение штатива линейного ускорителя сопровождается перемещением лепестков коллиматора, формируя требуемое поле облучения в данной конкретной точке, что дополнительно повышает конформность облучения.

• Томотерапия – проводится с помощью аппарата, который представляет собой гибрид между компьютерным томографом и установкой для внешней лучевой терапии [4,5]. Представляет собой вариант «ведомой снимками» IMRT.

• SRS - Стереотаксическая радиохирургия –методика сверхточной лучевой терапии. Изначально была предложена для лечения опухолей головного мозга. Зона облучения формируется с точностью 1- 2 мм. С течением времени принципы радиохирургии были применены для лечения опухолей других локализаций, а метод стал называться стереотаксической лучевой терапией (SBRT).

Основные методические и технологические этапы предлучевой подготовки и проведения облучения сводятся к следующему перечню:

• Иммобилизация области, подлежащей облучению;

• Проведение рентгеновского и магнитнорезонансного томографических исследований и введение срезов в программу планирования;

• Трехмерное компьютерное планирование облучения;

• Изготовление индивидуальных устройств формирования пучка – фигурных коллиматоров и компенсирующих болюсов;

• Ежедневное измерение параметров протонного пучка;

Реализация и верификация плана облучения.

Иммобилизация и томографические исследования.

Протоны благодаря наличию четко локализованного пробега и малому боковому рассеянию позволяют формировать дозные поля с малыми боковыми градиентами, что дает возможность облучать новообразования, непосредственно прилегающие к критическим радиочувствительным структурам и органам тела пациента. Однако чтобы в полной мере использовать эти преимущества необходимо предварительно провести тщательное планирование облучения. Для этого, прежде всего, нужно получить информацию о трехмерном распределении плотности тканей пациента в облости расположения мишени. Это возможно сделать с помощью рентгеновского компьютерного томографа (КТ).

Основным требованием также является полное соответствие положения облучаемой области при диагностике и в каждом из последующих сеансов фракционированного облучения пациента. В случае мишеней, локализованных в области головы или шеи для их надежной фиксации при томографии и в терапевтическом кресле для каждого пациента изготавливается индивидуальная иммобилизирующая маска из перфорированного термопластика.

Томографические исследования проводятся на спиральном рентгеновском томографе в положении пациента лежа с фиксирующей маской. Обычно измеряется до ста срезов с шагом 1-2 мм. Затем информация в цифровом виде водится в трехмерную компьютерную систему планирования облучения [10,11]. Для уточнения границ распространения новообразования дополнительно проводится магниторезонансная томография, ангиография и др.

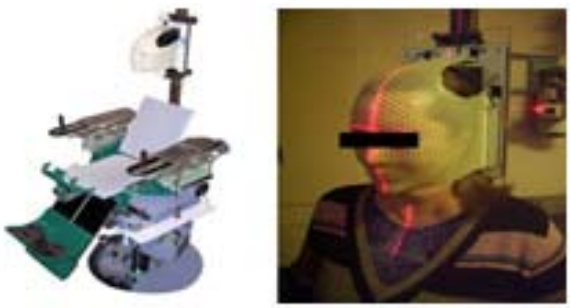


Рисунок 4 -Пациент фиксируется в специальном терапевтическом кресле

При проведении протонной терапии в первой процедурной кабине МТК пациент фиксируется в специальном терапевтическом кресле в положении сидя (рис.4). Кресло имеет очень гибкую систему фиксаторов и регулировок, что позволяет достичь высокой степени воспроизводимости положения пациента от сеанса к сеансу, а также его неподвижности во время облучения не только для области головы и шеи, но и для области грудной клетки.

За короткое время (менее 5-ти минут) кресло может быть переоборудовано в стол с ложементом для облучения пациентов в положении лежа (например, для облучения простаты).

Конструкция кресла также позволяет легко адаптировать его для установки большинства серийных сертифицированных индивидуальных средств иммобилизации пациента.

Трехмерное компьютерное планирование облучения

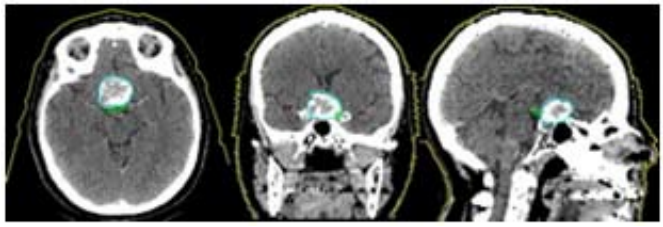


Рисунок 5 - Трехмерная компьютерная система планирования.

Конформная лучевая терапия невозможна без компьютерного моделирования облучения. В результате сотрудничества с первым в мире госпитальным центром протонной терапии в г. Лома-Линда, США, разработанная в этом центре трехмерная компьютерная система планирования (рис.5) протонного облучения «TPN» была адаптирована к оборудованию и протонным пучкам фазотрона ЛЯП ОИЯИ. После серии дозиметрических экспериментов, верифицирующих алгоритм расчета дозы, система используется в клинической практике.

Трехмерный массив топометрической информации, полученный при компьютерной томографии, в цифровом виде вводится в систему планирования облучения. Врач-радиолог оконтуривает (сегментирует) на каждом КТ срезе мишень облучения и критические структуры-органы.

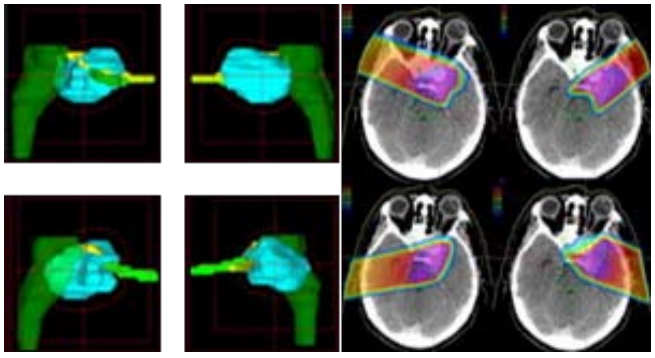


Рисунок 6- Трехмерный массив топометрической информации (голубой цвет – внутричерепная опухоль) (зеленый цвет – зрительные нервы).

По этим данным система планирования генерирует трехмерные модели очерченных структур.

Врач-радиолог выбирает значение и количество направлений облучения (обычно используется от 2 до 7). С помощью имеющейся в программе функции «beam¢s-eye-view» («взгляд на мишень со стороны пучка») и цифровых симулированных рентгенограмм для каждого направления облучения определяется и очерчивается протонный пучок определенной формы в поперечном сечении.

Изготовление фигурных коллиматоров и болюсов

Терапевтический протонный пучок при реальном облучении формируется с помощью индивидуального коллиматора из сплава Вуда, а для придания конформности дозного распределения протонного пучка по глубине форме мишени рассчитываются и затем изготавливаются так называемые болюсы – замедлители сложной формы, учитывающие гетерогенную структуру тканей и органов пациента, расположенных на пути пучка.

1.1.1.1 Ежедневное измерение параметров протонного пучка

Каждый день перед началом сеанса облучения в процедурную выводится терапевтический протонный пучок и проводится тщательная его дозиметрия. Измеряются профиль пучка, его глубинно-дозное распределение, мощность дозы. Затем эти параметры контролируются непосредственно во время облучения пациентов.

Реализация и верификация плана облучения

Протонное облучение проводится, как правило, фракционированно – ежедневно, за исключением выходных дней. Для каждого направления облучения, непосредственно перед облучением, изготавливается рентгеновский снимок пациента с помощью рентгеновской трубки, установленной за пациентом на оси пучка и цифрового рентгеновского экрана. Кроме того, одновременно снимок экспонируется протонным пучком низкой интенсивности. В результате на снимке отчетливо видно положение протонного пучка относительно анатомических структур черепа. Если это положение не совпадает с точностью 1 мм с тем, которое было рассчитано программой планирования, производится коррекция положения кресла относительно пучка. Сразу после этого проводится терапевтическое облучение протонным пучком.

1.2 Основные отличия стандартной лучевой терапии от 3D-конформной лучевой терапии на аппарате Elekta Synergy

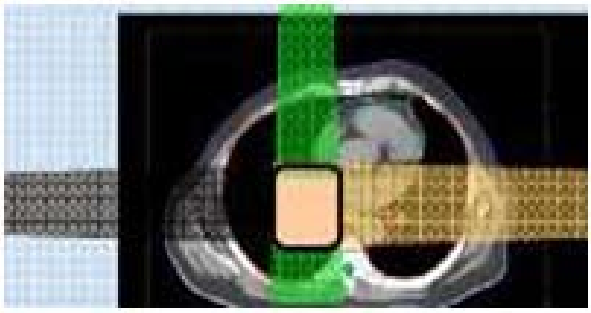


Рисунок 7 - Стандартная ЛТ

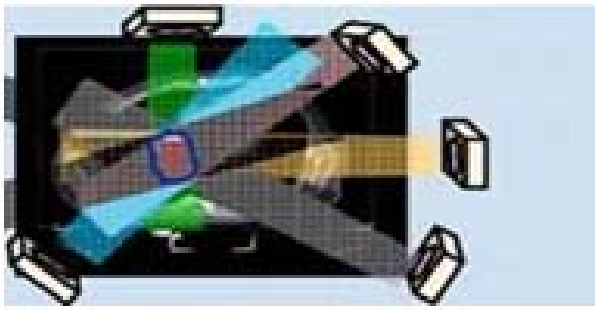


Рисунок 8 - 3D-конформная лучевая терапия

Стандартная ЛТ

Границы опухоли и критических органов оконтурены на ортогональных симуляторных рентгенограммах или лишь на нескольких КТ срезах.

Простые укладки с 3-4 полями.

Изодозные распределения в 1-3 плоскостях Большие допуски.

3D-конформная лучевая терапия

Границы опухоли и критических органов оконтурены на всех КТ или ЯМР срезах.

Сложные укладки с 4-6 полями при тщательной иммобилизации пациента.

3D планирование с 3D визуализацией и многоцелевыми средствами анализа плана.

Уменьшенные допуски.

Рисунок 9 - IMRT - трехмерная конформнаялучевая терапия

IMRT, радиационная терапия модулированной интенсивности или трехмерная конформная лучевая терапия - это новейший и самый точный метод дистанционной (внешней или экстернальной) радиотерапии. Его особенность - использование техники компьютерного формирования изображения с целью выявления четких границ опухоли и расчета наиболее эффективной дозировки излучения, полученного на современных ускорителях. Иными словами, благодаря этому методу удается сформировать более мощный пучок облучения и подстроить под локализацию опухоли.

При IMRT применяется метод визуализации при помощи системы магнитного резонанса (MRI) и графические компьютерные устройства для создания трехмерного (3D) изображения опухоли, что позволяет распознавать ее среди здоровых тканей.

При этом виде терапии компьютер или оператор оптимизирует и устанавливает направления областей применения лечения и определяет их количество, чтобы на опухоль была направлена наибольшая доза излучения. Одновременно с этим минимизируется доза излучения, направленная на здоровые ткани. Во время облучения в излучаемом поле двигаются очень тонкие металлические пластинки, управляемые компьютером, изменяя величину дозы излучения для различных поверхностей.

Таким образом, процесс уничтожения опухоли происходит более эффективно и безопасно.

Схемы лечения этого вида радиотерапии сильно варьируют и зависят от типа опухолевого заболевания и его стадии.

Список литературы

1.Воробьев А.В., Крживицкий П.И. Перспективы профилактики, диагностики и стади-рование рака предстательной железы // Практ. онкол. 2008. - Т. 9, № 2. - С.71-82.

2.Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2009 году // Вестн. РОНЦ.- 2011. - Т.22, № 3, Прил. 1. - С.54-92.

3.Имянитов, Е.Н. Эпидемиология и биология рака простаты //Практ. онкол.- 2008. - Т. 9, № 2. - С.57-64.

4.Ткачев С.И., Назаренко А.В. Лучевая терапия рака предстательной железы / под ред. Б.П. Матвеева.-М: Вердана, 2011. - С. 629-662.

5.Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России в странах СНГ в 2009 году// Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.- 2010.-Т.20, №3 (прил.1).-С.8-138.

6.Ткачев С.И., Матвеев В.Б., Трофимова О.П., Прямикова Ю.И. Консервативное лечение больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы с использованием конформной лучевой терапии //Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал).- 2013.-Т.21, №1.

7.Клименко Г.Я., Разинкин К.А., Пехов С.Ю. Прогнозирование развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы по медико-социальным характеристикам больных // Врач-аспирант.-2011.- Т.44, №1. – С. 481-485.

8.Хасанов Р.Ш., Гилязутдинов И.А., Панченко С.В. и др. Принципы скрининга рака предстательной железы // Врач-аспирант.-2012.-Т.51, №2.– С. 424-430.

9.Мохсен А.А. Послеоперационная дистанционная конформная 3D лучевая терапия в комплексном лечении рака молочной железы I-II стадий //Республ. научно-практ. центр о.нкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.-Минск,2014.

10. Sartor A.O., Oudard S., Ozguroglu M. et al. For the TROPIC Investigators. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TROPIC) // Genitourinary Cancers Symposium.-2010.- abstract №9.

11. Takeda K., Ogawa J., Ariga H. et al. Clinical predictors of late gastrointestinal and genitourinary toxicity after three-dimensional conformal radiotherapy using seven coplanar frelds to localize prostate cancer // Eur. J. Cancer Supplements.- 2009.- Vol.7, N2.-P.421.

12. Abdel-Wahab M., I.M.Reis, K. Hamilton . Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer-a SEER analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. -2008.- Vol.71,N1.- P.58-68.

13. Al-Mamgani, A. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer /A. Al-Mamgani, W.L.J, van Putten, W.D. Heemsbergen et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008. - Vol.72. -P.980-988.

14. Boorjian, S.A., Karnes R.J., Viterbo R. et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer // Cancer.- 2011. - Vol.117, N13. -P.2883-2891.

15. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004 //Ann. Oncol.- 2005. - Vol.16, N3. - P.481-488.

16. Dahmane R., Carrier Y.F., Lacroix F. et al. Exploration of the optimal dosimetric parameters to predict late rectal toxicity in external beam radiotherapy for prostate cancer // Eur. J. Cancer.- 2009. - Vol.7, Suppl. 2. -P. 420.

17. Jemal A., Siegel R., Xu J. et al. Cancer statistics, 2010 // CA Cancer J. Clin.- 2010. - Vol. 60, N 5. - P.277-300.

18. Kagan A.R., Shulz R.J. Intensity-modulated radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: A point of view // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. - Vol. 62, N 2. - P.454-459.

19. Kuban D.A., Tucker S.L., Dong L. et al. Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008. -Vol. 70. - P.67-74.

20. Solo D.E., McLaugblin P.W. Combined permanent implant and external-beam radiation therapy for prostate cancer // Semin. Radiat. Oncol. -2008. - Vol. 18, N1. - P. 23-34.

Тұжырым
[1]С.С.Садыков, [1]А.К. Джакипбаева, [2]Т.Н.Ансатбаева,
[2]М.С.Садыков, [3]Г.Е. Сарсенбаева.,
[3]Абдрахманова А.Ж., [3]С.Е.Есентаева
[1]С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық

Медициналық университеті
[2]Қазақтың онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты
[3]Қазақ-Ресей Медициналық университеті

3 өлшемді конформды сәулелік терапия

Жұмыстың мақсаты – әр түрлі қатерлі ісіктерді емдеудің 3 өлшемді конформды сәулелік терапиялы тәсілді дамыту жіне енгізуді зерттеу. 3 өлшемді заманауи жоғары энергетикалық үдеткіш көп жапырақты коллиматормен берілген ғылыми-әдеби мәліметтер бойынша әр түрлі қатерлі ісіктерді емдеудің конформды сәулелі тәсілдің тиімділігі зерттелді. Емдеу әдістерінің артықшылықтары мен кемшіліктері, көрсеткіштері мен қарсы көрсетілімдері, талаптары көрсетілген. Жоғары энергиялық тежеуіш сәуле тәсілін қолданудан басқа протондық сәулелер шоғыры қолданылды. Жоғары бөлшектенген дозасымен емдеудің артықшылықтары көрсетілді.

Аз уақыт ішінде жоғары эквиваленттік дозасын ісіктерге бергенімен сәулелі реакцияның жиілігі мен дәрежесі өзгермеді.

Түйінді сөздер: конформды сәулелену, 3 өлшемді конформды сәулені жоспарлау, көпжапырақты коллиматор, гистограммалар, доза-көлем (DVH), протонды сәулелі терапия, жедел үдеткіш.

SUMMARY
[1] S.S. Sadykov,[1] A.K. Dzhakipova, [2] T.N. Ansatbaeva,
[2]M.S. Sadykov, [3]G.E. Sarsenbaeva,
[3] A.G. Abdrahmanova, [3] S.E. Esentaeva
[1]Kazahsky National Medical University.
SD Asfendiyarov
[2]Kazahsky Research Institute of Oncology and Radiology

[3]Kazakh-Russian Medical University

3D radiation therapy

Purpose – improving the efficiency of the treatment of patients with malignant tumors of various localizations by exploring and implementing innovative 3D conformal radiotherapy. Based on the literature review, the technique of 3D conformal radiation on modern high-energy accelerators with multileaf collimator.

Shown claims.Indications and contraindications for 3D conformal radiation.The advantages and disadvantages. The peculiarity of this operation is that irradiation techniques are not only high-energy bremsstrahlung. And the proton beam. Cleary shows the advantages of the integrated factions split dose daily, allowing the tumor to the sum equivalent to the higher doses in a shorter period of time without increasing the frequency and degree of radiation reactions. Also indicated is the role and place of use of anticancer drugs.

Keywords: conformal irradiation, 3D planning, multileaf collimator, histograms, dose-volume (DVH), proton radiation therapy, a linear accelerator.

УДК:616-006.446

С.Т.Габбасова
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Критерии констатации рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы, основные принципы лечения

Аннотация. Возможность использовать новые подходы в лечении Множественной миеломы (ММ) существенно улучшило показатели общей выживаемости больных, что способствовало достижению лучшего ответа и более длительной ремиссии по сравнению с пациентами получавшими стандартную химиотерапию. Эти положительные изменения связаны с применением новых препаратов: бортезомиба, талидомида, леналидомида, с выраженной противоопухолевой активностью. Бортезомиб, талидомид, леналидомид используются в комбинации с другими препаратами, так и сдруг другом, что существенно повышает эффективность лечения больных с ММ. В статье представлены современные критерии констатации рецидива и рефрактерности, подходы к ведению пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ММ, основанные на результатах клинических исследований, целью которых было оптимизировать результаты лечения.

Ключевые слова: множественная миелома, рецидив, рефрактерное течение, бортезомиб, талидомид, леналидомид, бендамустин, лечение, полная ремиссия, общая выживаемость.

Множественная миелома (ММ) характеризуется выраженной геномной гетерогенностью, обусловленной комбинацией численных и структурных изменений хромосом, которые играют ключевую роль в онкогенезе. Необходимое условие развития ММ – взаимодействие клональных плазматических клеток с компонентами костномозгового стромального микроокружения. Последние служат источником таких факторов роста, как IL-6, TNF-a, IGF-1, VEGF, обеспечивающих рост опухолевых клеток и способствующих их выживанию, дифференциации и миграции. В миеломных клетках и клетках стромы функционирует множество сигнальных систем, которые запускаются взаимодействием факторов роста и цитокинов со своими рецепторами. Роль дефектов стромального микроокружения в целом и особенно элементов, определяющих состояние ниши стволовых клеток в патогенезе ММ, очень высока. Клетки стромального микроокружения через интегрины и молекулы клеточной адгезии усиливают рост опухолевых клеток и одновременно подавляют их апоптоз [1,2].

Лечение ММ следует начинать в ранней фазе болезни, когда клетки более чувствительны к лекарственным препаратам, длительные ремиссии чаще, а развитие серьезных побочных эффектов наблюдается реже. Индукционная терапия уменьшает опухолевую массу, действуя как классический эволюционный ограничитель роста опухоли. На фоне последующей (постиндукционной) терапии наблюдается экспансия более индолентных клонов, что ведет к увеличению выживаемости больных ММ. В связи с чем необходимость поддерживающей терапии в настоящее время практически не вызывает сомнений[3].

Разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств, широкое использование высокодозной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток значительно улучшили результаты лечения больных ММ. Однако, несмотря на неоспоримые успехи, у преобладающего большинства больных наблюдаются рецидивы опухоли или развивается лекарственная устойчивость [4]. Лекарственная устойчивость (резистентность) представляет собой невосприимчивость популяции опухолевых клеток одновременно к целому ряду препаратов, отличных по химическому строению и обладающих разным механизмом действия. Механизмы развития резистентности, особенно к новым препаратам (бортезомибу, талидомиду, леналидомиду) до конца не изучены [5]. Обсуждаются и изучаются разнообразные факторы (фармококинетические, метаболические, генетические, клеточные и др.), с которыми связывают истинную первичную резистентность, колебания индивидуальной чувствительности опухолей или снижение их чувствительности к лекарственным препаратам в процессе лечения при повторных курсах терапии.

При отсутствии противоопухолевого ответа больные считаются рефрактерными к проводимой терапии. Рефрактерная ММ-заболевание, не отвечающее ни на первичную терапию, ни на терапию «спасения» (salvage therapy) или прогрессирующее в течение 60 дней после завершения противоопухолевого лечения. Заболевание квалифицируется как не отвечающее на лечение только в том случае, если у больного ММ не удалось достичь даже минимального ответа (МО) и в то же время нет прогрессирования опухолевого процесса. Выделяют две категории рефрактерной ММ: рецидив/рефрактерность и первичная рефрактерность. Рецидив/рефрактерность-заболевание, не отвечающее на терапию «спасения» или прогрессирующее в течение 60 дней после завершения лечения у больных, достигших МО или выше. Первичная рефрактерность- больные не достигли МО иди выше на фоне индукционной терапии, а при продолжении противоопухолевого лечения наблюдается прогрессирование. При быстром нарастании опухолевой массы, несмотря на проводимую терапию, течение заболевания расценивается как быстро прогрессирующее. Обычно начинается лечение по программам терапии второй линии. Рецидив ММ определяется у больных, ответивших на лечение, но с последующим прогрессированием, требующим терапии «спасения» и не имеющим критериев рефрактерной миеломы или рецидива/рефрактерности [6].

В связи с внедрением в клиническую практику различных классов новых препаратов предлагается другой термин – «рефрактерность», который более специфичен. Термин «рефрактерность» включает случаи рефрактерные, например, к кортикостероидам, бортезомибу или леналидомиду. В случае рецидива/рефрактерности заболевания следует использовать термин «рецидив/рефрактерность» к иммуномодуляторам или «рецидив/

рефрактерность» к бортезомибу [6,7]. Недавно для пациентов с ММ, которые резистентны и/или не переносят и леналидомид ,и бортезомиб, а также имеют факторы неблагоприятного прогноза, введен еще один термин – «двойная рефрактерность».

Для диагностики симптоматического/клинического рецидива необходимо выявить один или более из следующих признаков:

-признаки, указывающие на прогрессирование болезни (М-протеин 1г/дл и более, если исходно он был 0,5г/дл и более) и /или признаки GRAB-синдрома;

-появление новых очагов деструкции в костях скелета или плазмоцитомы (по результатам рентгенографии, магнитно-резонансной томографии или других методов исследования) или увеличение в размере существующих плазмоцитом либо костных повреждений (необходимо увеличение на 50%, которое определяется путем измерения и сложения поперечных диаметров измеряемого повреждения);

-гиперкальциемия (>11,5мг/дл, или > 2,65 ммоль/л);

-снижение уровня гемоглобина (>20г/л или >2,0 г/дл) или уровень гемоглобина в клиническом анализе крови не менее 100г/л; повышение сывороточного креатинина (>2 мг/дл, или > 177 ммоль/л);

-симптомы гипервязкости.

У больных с полной ремиссией (ПР) рецидив характеризуется появлением моноклонального иммуноглобулина в сыворотке или в моче, не менее 5% клональных плазматических клеток по результатам исследования аспирата костного мозга, других признаков прогрессирования (например, новые очаги деструкции в костях скелета, плазмоцитома или гиперкальциемия) [8,9]. У некоторых пациентов боль в костях может быть первым симптомом рецидива при отсутствии других критериев.

Парапротеинемический или биохимический рецидив устанавливается при:

-удвоении М-компонента в двух последовательных измерениях в течение менее 2 мес;

-увеличении абсолютного уровня сывороточного М-градиента до 1 г/дл и более или мочевого М-протеина 500 мг/сут и более;

-увеличении соотношения свободных легких цепей (FLC>20 мг/дл) в 2 последовательных измерениях в течение менее 2 мес.

В подобных ситуациях лечение не показано, больных, как правило, наблюдают. Однако в любом случае рекомендуется оценить другие факторы прогноза (предшествующие рецидивы, их течение, высокий цитогенетический риск и др.), которые могут повлиять на тактику ведения пациента и послужить основанием для начала противорецидивной терапии [6,7,8,9,10].

При выборе программы лечения больных с рецидивами, во-первых, необходимо быть уверенным, что действительно имеет место рецидив или рецидив/рефрактерность.

Во-вторых, следует учитывать признаки агрессивности рецидива (например, обширные повреждения костной ткани, экстрамедуллярные плазмоцитомы, плазмоклеточный лейкоз, снижение уровня альбумина или цитогенетические аномалии), рефрактерность к предшествующей терапии и ее характер (трансплантация, новые препараты – иммуномодуляторы, ингибиторы протеасомы и др.), длительность полученного ответа, возможную перекрестную резистентность, возраст старше 65 лет, сопутствующие заболевания (почечная недостаточность, сахарный диабет и др.), резервы костного мозга и соматический статус пациента по критериям ECOG.

В-третьих, при сборе анамнеза необходимо акцентировать внимание на переносимости предшествующей терапии, в частности развития периферической нейропатии, риске тромбозов и миелосупрессии.

Если рецидив констатирован более чем через 12 мес, после достижения ремиссии (поздний рецидив), то может быть назначена та же схема терапии, которая была использована на этапе индукции ремиссии. В случае раннего рецидива (ремиссия < 6-12 мес) или прогрессировании на фоне лечения, необходимо выбрать другую программу терапии.

Пациентам, которым ранее не выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), или после первой трансплантации была длительная ремиссия (>2 лет), рассматривается вопрос о ее проведении. Такой подход способствует увеличению пострецидивной выживаемости. Больным с более развернутыми рецидивами или агрессивным течением болезни , высоким цитогенетическим риском, длительностью ответа после ауто ТГСК 12-18 мес, следует назначить альтернативные методы лечения (трех-, четырехкомпонентные схемы, включающие новые препараты в комбинации с цитостатическими средствами, кортикостероидами) и в последующем решать вопрос о ТГСК. Проведение третьей ауто ТГСК у больных с рецидивами не позволяет длительно контролировать течение болезни. Скорее всего, таким пациентам необходима аллогенная трансплантация [12,13].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) при рецидивах имеет ограниченное значение. В большинстве исследований, в которых оценивалась эффективность аллоТГСК, продемонстрировано увеличение выживаемости, свободной от болезни, с 10 до 20%. Однако у преобладающего числа пациентов наблюдалось развитие хронической реакции «трансплантат против хозяина» или рецидива [14].

Для оценки результатов лечения больных с рецидивами/рефрактерностью ММ используют единые критерии. Онипримен яютсядляоценкилечениябольныхсвпервыевыявленнойММиразработаныEuropeanGroupforBloodandBoneMarrowTransplant/InternationalBoneMarrowTransplantRegistry/AmericanBoneMarrowTransplantRegistry (EBMT/IBMTR/ABMTR) [15].Дополнения внесены экспертами Международной рабочей группы (International Myeloma Working Group – IMWG) [8]. Рекомендуется устанавливать частичную ремиссию (ЧР), очень хорошую частичную ремиссию (охЧР), полную ремиссию (ПР) и почти полную ремиссию (ПР/пПР), строгую полную ремиссию (сПР), прогрессию болезни (ПЗ) и стабилизацию заболевания (СЗ). Обязательно использование критерия минимальный ответ (МО) для оценки рецидива/рефрактерности. При вычислении общего ответа (ОО) показатель МО суммируется с ЧР, ПР, охЧР [9]. (Подробно единые критерии, применяемые для оценки лечения больных ММ, представлены в «Клинической онкогематологии» 2013;

6(4)6 379-414).

Длительное время стандартные режимы химиотерапии ММ включали:

-высокие дозы дексаметазона;

-винкристин, доксорубицин и дексаметазон (VAD);

-винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизолон, кармустин, доксорубицин (VMCP/VBAP);

-доксорубицин, винкристин, дексаметазон, этопозид и циклофосфамид (CEVAD);

-дексаметазон, циклофосфамид, этопозид и цисплатин (DCEP).

Появление новых препаратов изменило не только терапевтические подходы при ММ, но и течение рецидивирующих/рефрактерных форм. Способность иммуномодулирующих препаратов (талидомида, леналидомида), а также ингибиторов протеасомы (бортезомиба и карфилзомиба) преодолевать лекарственную устойчивость была продемонстрирована и подтверждена результатами многоцентровых клинических исследований.

Талидомидстал первым новым препаратом, который был успешно применен при рецидивирующих/рефрактерных формах ММ. По результатам пилотных исследований, опубликованных в 1999г., эффективность талидомида при рефрактерных формах ММ или рецидивах заболевания колебалась от 25 до 78%. В целом 2-летние БСВ и ОВ составили 20 и 48%, а у ответивших больных – 34 и 69% соответственно. Наиболее высокая эффективность лечения с лучшей выживаемостью наблюдалась у больных без цитогенетических нарушений и с низким уровнем В2- микроглобулина в сыворотке. Токсичность талидомида выражается в седативном эффекте, запоры, высокий риск тромбозов глубоких вен (ТГВ) и периферической нейропатии (ПН). Применяется, как правило, начиная с дозы 50 мг/сутки, с постепенным увеличением дозы до 200-400 мг, в зависимости от переносимости. Сочетание с дексаметазоном (схема TD)повышает эффективность, но при этом наблюдается увеличение риска ТГВ. Однако проведение профилактики дезагрегантами и антикоагулянтами позволяет существенно снизить частоту этого осложнения. Наиболее перспективными при рецидивах/рефрактерных формах ММ является сочетание с бортезомибом, схема VTD (бортезомиб, талидомид, дексаметазон). Согласно результатам 3 фазы клинического исследования [16], медиана ВБП, в группе больных, получавших эту комбинацию, составила 20 мес, а у пациентов, получавших двухкомпонентную схему терапии TD (12 мес). Переносимость лечения удовлетворительная. Повышение риска ТГВ не отмечено.

Леналидомид – иммономодулятор второго поколения со сходной, но более высокой биологической активностью, чем талидомид. Леналидомид имеет иной профиль безопасности и лучше переносится больными. Оптимальная доза составляет 25 мг/сут, в течение 21 дня, интервал 1 неделя. Применение дексаметазона с леналидомидом повышает эффективность лечения примерно на 40% и может быть использовано у пациентов разных возрастных групп. Применение леналидомида в монорежиме, так и в сочетании с дексаметазоном эффективно у пациентов леченных талидомидом и после ауто ТГСК. Весьма перспективно применение леналидомида в сочетании с антрациклинами и другими цитостатиками. Особый интерес представляет сочетание LVD (леналид омид+бортезомиб+дексаметазон). Этот режим, содержащий 2 новых препарата, обладает не только высокой противоопухолевой активностью, но и сравнительно низкой токсичностью. ВБП в течение 1 года наблюдалась у 61% больных, ОВ-84% [17].

Бортезомиб – первый представитель ингибиторов протеасомы с выраженной противомиеломной активностью. В настоящее время бортезомиб широко используется при лечении ММ, причем в преобладающем большинстве случаев в комбинированной терапии. Его применяют в сочетании с циклофосфамидом, дексаметазоном (VCD) или преднизолоном (VCP), леналидомидом и дексаметазоном (LVD/VRD) [18]. Эффективность этих комбинаций колеблется от 60 до 90% с медианой ОВ 16-37 мес. Особое внимание следует обратить на трехкомпонентную комбинацию LVD или VRD (бортезомиб+лена лидомид+дексаметазон). Обоснованность этой комбинации в клинике была продемонстрирована в исследованиях in vitro . Обнаружено мощное синергичное действие бортезомиба и леналидомида на апоптоз опухолевых клеток [19]. Во 2 фазе клинического исследования больным с рецидивами и рефрактерностью (1-3 линии предшествующей терапии) был назначен бортезомиб 1 мг/м2 в 1,4,8,11 дни, леналидомид 15 мг в 1-14 день и дексаметазон 40 (1-4 цикл) или 20 мг (5-8 цикл) в день введения бортезомиба и на следующий день 21-дневного цикла. Результаты впечатляющие: ОО-86%, ПР/пПР у 24%, ЧР-67%, а медиана длительности ответа составила- 21 нед. При рецидивах бортезомиб может использоваться повторно. Решение о повторном применении бортезомиба принимается в том случае, если интервал, свободный от лечения препаратом, составляет не менее 60 дней.

Бендамустин– противоопухолевый препарат с бифункциональной алкилирующей активностью. Существуют также данные о том, что бендамустин обладает дополнительными антиметаболическими свойствами. Как показали исследования, бендамустин может использоваться в качестве терапии «спасения» у больных с рецидивами/рефрактерностью ММ, в т.ч. с рецидивами после аутоТГСК. Эффективность использования в монорежиме колеблется от 36 до 55%. При применении в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном ОО составил 86% (ПР+ЧР), т.ч.. на лечение ответили больные с рецидивом после ВДХТ и аутоТГСК [20].

Заключение. Таким образом, использование новых препаратов, в частности ингибиторов протеасомы (бортезомиба, корфилзомиба) и иммуномодуляторов (леналидомида, талидомида), при рецидивах/рефрактерных формах ММ позволило значительно повысить эффективность лечения. Выбор программы лечения ММ зависит от эффективности предшествующей терапии, ответа на нее, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии, возможной перекрестной резистентности. Но несмотря на значительные достижения в лечении ММ, у большинства больных, рано или поздно развивается рецидив заболевания или рефрактерность к препаратам. Именно по этому разработка новых препаратов, позволяющих преодолеть рефрактерность является приоритетной задачей онкогематологии. В настоящее время проводятся клинические исследования по

эффективности ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), моноклональных антител при рефрактерных/рецидивирующих формах ММ. Эти препараты пока не могут быть использованы на практике, но в ближайшее время могут пополнить арсенал лекарственных противоопухолевых средств.

Список литературы

1. PodarK., TaiY.T., HideshimaT. etal. Emerging therapies for multiple myeloma //Expert.Opin.Emerg.Drugs.-2009.-Vol. 14.-P.99-127.

2. Ругаль В.И., Бессмельцев С.С., Семенова Н.Ю. и др. Структурные особенности паренхимы и стромы костного мозга больных множественной миеломой // Medline. Ru.- 2012- Vol. 13.-S.515-23.

3. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (лечение рецидивов и рефрактерных форм): обзор литературы и собственные данные. Часть II. //Клиническая онкогематология.- 2014.-Т.7, №2.- С.137-175.

4. HarousseauJ.L., ShaughnessyJ.Jr., RichardsonP. Multiplemyeloma.Hematol // Am.Soc. Hematol.Edic. Program.- 2004.-P. 237-56.

5. Stewart A.K. Novel therapies for relapsed myeloma // Hematol. Am.Soc. Hematol. Edic. Program.- 2009.-P. 555-65.

6. Rajkumar S.V., Harousseau J-L., Durie B. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1// Blood. Prepublished online .-2011.-№ 3; doi; 10, 1182/blood-2010-10-299487.

7. Lonial S. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma //Hematol. Edic. Ann. Congr. Eur. Hematol. Assos.-2013.-N 7.-P. 216-26.

8. Durie B.G.M., Harousseau J-L., Miguel J.S. et al. international uniform response criteria for multiple myeloma // Leikemia.- 2006.-Vol.20, №9.-C.1467-73

9. Anderson K.C., Kyle R.A., Rajkumar S.V. et al. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma // Leikemia.- 2008.- Vol. 22, №2.-C. 231-9.

10. Kumar S.K., Lee J.H., Laguerta J.J. et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsed after therapy with IMids and bortezomib; a multicenter international myeloma working group study // on K.C., Kyle R.A., Rajkumar S.V. et al. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma // Leikemia.-2008.-Vol. 22.-N2.-P.231-9.

11. Niesvizky R., Richardson P.G., Rajkumar S.V. et al. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma // Br.J.Haematol.- 2008.-Vol.143,N1.-P.46-53.

12. Mohty B., El-Cheikh J., Yakoub-Agha I.et al. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and treatment approaches in the era of novel agents // Leikemia.- 2012.-Vol. 26.-P. 73-85.

13. Kumar S., Mahmood S.T., Lacy M.Q. et al. Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma // Bone Marrow Transplant.- 2008.-Vol. 42.-P. 413-20.

14. Kroger N., Perez-Simon J.A., Myint H. et al. Relapse to prior autograft and chronic graft-versus-host disease are the strongest prognostic factors for outcome of melphalan/fludarabine-based dose reduced allogeneic stem cell transplantation in patients multiple myeloma // Biol. Blood Marrow Transplant.- 2004.-Vol.10.-P.98-708

15. Blade J., Samson D., Reece D. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant //Br.J. Haemotol. -1998.-Vol.102, N5.-P.1115-23.

16. Garderet L., Iacobelli S., Moreau P. et al. Superiority of the triple Combination of Bortezomid-Thalidomide-Dexametazone Over the Dual Combination of Thalidomide-Dexametazone in patients With Multiple Myeloma Progressing or Relapsing after Autologous Transplantation ; The MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial From the Chronic Leikemia Working Party of European Group foe Blood and Marrow Transplantation // J. Clin. Oncol.- 2012.-Vol. 30.-P. 2475-82.

17. Baz R., Walker E., Karam M.A. et al. Lenalidomide and pegylated lyposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed of refractory multiple myeloma; safety and efficacy //Ann. Oncol.- 2006.-Vol.-P.1766-71.

18. Reece D.E., Rodrigues G.P., Chen C. et al. Phase I-II trial of bortezomib plus cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma // J. Clin Oncol.-2008.-Vol. 26(29).-P. 4777-83.

19. Mitsiades N., Mitsiades C.S.., Poulaki V. et al. Molekular sequelae of proteasome inhibition in human multiple myeloma cells // Proc. Natl. Acad. Sci USA.- 2002.-Vol.99(22).-P.14374-9.

20. Ponisch W., Rozanski M., Goldschmidt H. et al. Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-ceii transplantation or conventional chemotherapy; results of a Phase I clinical trial // Br.J.Hatmatol.- 2008.-Vol.143.-P.191-200.

Тұжырым
С.Т. Габбасова
Қазақтың онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты

Көптеген миелома ауырыуның қайталануы мен рефрактерлі түрлерінің критерилері, емінің негізгі қағидасы

Көптеген миеломаның (КМ) еміндегі жаңа көзғарастарға байланысты науқастардың жалпы тірі қалуының көрсеткіштері жақсарды, стандартты химиялық ем алып жатқан науқастармен салыстырғанда емге жауабы жақсы және ремиссиясы ұзақ. Бұл жақсы көрсеткіштер жаңа дәрі-дәрмектерді (ісікке қарсы әсері көп бортезомиб, талидомид, леналидомид) қолданғанның әсері. Бортезомибті, талидомидті және леналидомидті басқа дәрілермен бірге қолдануға болады, және бір бірімен қоса қолдануға болады, ол кезде КМсы бар науқастарға әсері көбейеді. Мақалада емге жауабы жоқ және аурудың қайтаналуын анықтайтын заманауи критерийлер, соған қоса КМ бар науқастардың емдеу тәсілдері ұсынылған. Бұл критерилер мен емдеу тәсілдері клиникалық зерттеулер нәтижелеріне негізделген, зерттеудің мақсаты ем нәтижелерін оңтайландыру болған.

Түйінді сөздер: көптеген миелома, аурудың қайталануы, бортезомиб, талидомид, леналидомид, бендамустин, ем, толық ремиссия, жалпы тірі қалуы.

Summary
S.T. Gabbasova
Kazakh Scientific research Institute of Oncology and Radiology

Criteria of relapse and refractory form of the Multiple Myeloma, basic principles of the treatment

The use of new approaches in the treatment of multiple myeloma significantly improves the overall survival of the patients that contributed to achieve better response and longer remissions compared to patients which were treated with standard chemotherapy. These positive changes are associated with the use of new drugs: bortezomib, thalidomide, lenalidomide with marked antitumor activity. Bortezomib, thalidomide, lenalidomide used in combination with other drugs and with each other, which greatly increases the effectiveness of treatment of patients with MM. This article presents modern criteria of detection of recurrence and whether refractory of the diseases, show approaches in the treatment of the patients with relapse or refractory form of the MM, which is based on the results of clinical researches to optimize the results of the treatment.

Key words: Multiple myeloma, relapse, refractory form, bortezomib, thalidomide, lenalidomide, bendamustine, treatment, complete remission, overall survival.

УДК:616.075.073

[1]С.С.Садыков, [3]С.Е.Есентаева,[1]А.К. Джакипбаева, [2]М.С.Садыков, [1]С.Д. Тажибаева,
[3]А.Ж .Абдрахманова, [3]А.Н.Баймахашева
[1]Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
[2]Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии
[3]Казахстанско-Российский Медицинский Университет

Новые подходы к интероперационной лучевой терапии (ИОЛТ) с помощью гамма-нож, кибер-нож, МРТ HIFU

Аннотация. Цель работы – повышение эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями различных локализаций путем изучения и внедрения интероперационной (ИОЛТ) с помощью гамма-нож , кибер-нож, мрт HIFU. На основании проведенного литературного обзора показана методика проведения интероперационной (ИОЛТ) с помощью гамма HIFU , кибер HIFU, мрт HIFU

Изучены преимущества и недостатки методов интероперационной (ИОЛТ) с помощью гамма нож, кибер нож, мрт HIFU, а также показания и противопоказания методов.

Ключевые слова: Интероперационная лучевая терапия (ИОЛТ), гамма нож , кибер – нож, мрт HIFU, Гамма-нож Лекселла, фотоны, ПЭТ, КТ, неинвазивная абляция (удаление).

Л. Лекселл — шведский нейрохирург, основатель радиохирургии, один из разработчиков Гамма-ножа. На постсоветской территории первый Гамма-нож был установлен в 2005 в Российской Федерации в НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. [1]

Излучение от 201 источника Кобальта-60 проходит через отверстия в коллиматорных шлемах к выбранной точке лечения. Операция безвредна так как излучение каждого отдельного луча не оказывает повреждающего действия на мозг, но сходясь в точке сведения, они создают высокую дозу излучения, достаточную для гибели опухоли или облитерации сосудистой мальформации.

Рисунок 1- Излучение Кобальта-60 через отверстия в коллиматорных шлемах к выбранной точке лечения

Точность наведения составляет 0,5 мм, что полностью исключает облучение здоровых тканей мозга и всего тела. Под действием высокой дозы облучения происходит разрушение ДНК опухолевых клеток, которые теряют способность к делению и постепенно погибают. Некоторые опухоли полностью рассасываются и исчезают, другие сохраняют прежние размеры, либо уменьшаются, но больше никогда не растут.

При лечении сосудистых мальформаций происходит облитерация патологических сосудов и прекращение по ним кровотока. При этом полное выключение мальформации из кровотока приводит к полному избавлению больного от этого заболевания [3,4,6].

Опухоли головного мозга: Невриномы слухового нерва (акустические шванномы) , менингиомы любых локализаций, аденомы гипофиза, метастазы одиночные и множественные, краниофарингиомы.

Сосудистые заболевания головного мозга: Артериовенозные мальформации, каверномы, гемангиомы.

Функциональные заболевания головного мозга: невралгия тройничного нерва, паркинсонизм и эссенциальный тремор, височная эпилепсия, многоочаговая эпилепсия, болевой синдром при таламическом синдроме, болевой синдром при множественном метастатическом поражении костей осевого скелета.

Заболевания глаз: меланома хориоидеи, прогрессирующая глаукома.

Противопоказания: максимальный размер новообразования не должен превышать 35 мм (кроме артериовенозныхмальформаций), тяжелое декомпенсированное состояние больного, наличие «острых» симптомов сдавления головного мозга, повышенное внутричерепное давление, гамма-нож малоэффективен при лечении глиобластомы.

Описание процедуры

В начале лечения на голове пациента под местной анестезией специальными шипами фиксируется стереотаксическая рама. Далее проводится диагностические исследования (МРТ, КТ, в случае сосудистых расстройств ангиография; в редких центрах — ПЭТ), с использованием локалайзеров, надеваемых на стереотаксическую раму, и обеспечивающих привязку томографических координат к координатам рамы.

На основе полученных изображений, с помощью компьютерной системы планирования облучения создаётся план лечения, который передаётся на пульт управления установкой. Планирование осуществляется путём выбора числа изоцентров, их положения, веса (относительного времени облучения в каждом изоцентре), угла наклона головы, исключаемых направлений пучков.

При этом учитывается расположение и форма опухоли (или опухолей), прилежащих здоровых тканей, критических органов, а также общая дозовая нагрузка на голову пациента.

Пациент укладывается на специальный стол, его голова фиксируется в системе позиционирования, таким образом, чтобы выбранная мишень совпадала с изоцентром аппарата. В зависимости от модели аппарата и/или конкретных особенностей пациента используется автоматическая или ручная система позиционирования. Проводится проверка положения изоцентров и их достижимости, после чего персонал покидает помещение, стол задвигается внутрь аппарата, где и происходит облучение[2,5].

В процессе облучения с пациентом поддерживается двусторонняя аудио- и односторонняя видео-связь. Сам процесс лечения абсолютно безболезненный. Время процедуры составляет от 10 минут до нескольких часов, в зависимости от типа патологии, числа опухолей, их размера и расположения [5,6,7].

После окончания облучения, рама снимается с головы пациента, после чего пациент может идти домой.

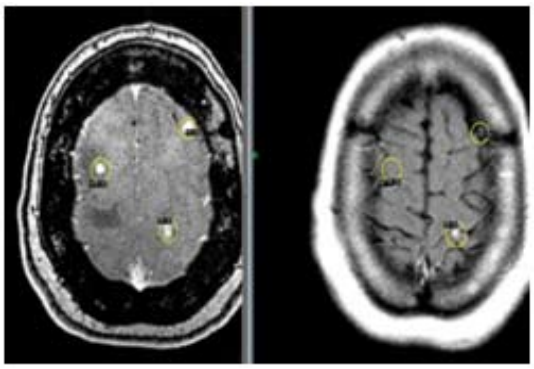


Рисунок 2 - Пациентка П., 36 лет. Прооперирована по поводу множественных (20) метастазов рака молочной железы в головной мозг. Доза по краю опухолей составила от 18 до 24 Гр (показана желтым). Справа: На контрольном МРТ через 1 месяц после операции отмечается положительная динамика. 6 очагов не визуализируются, у 14 очагов снижение размеров.

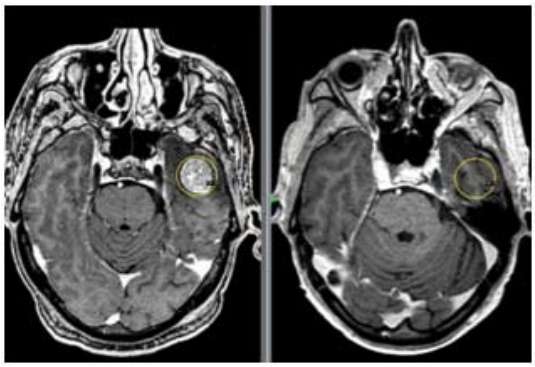


Рисунок 3- Пациент Б., 68 лет. Метастаз рака почки в головной мозг. Объем опухоли 4,6 см3 (22 х 24 х 18 мм). Доза по краю опухоли 18 Гр (показана желтым). Через 3 месяца после сеанса радиохирургии (изображение справа) опухоль не выявляется.

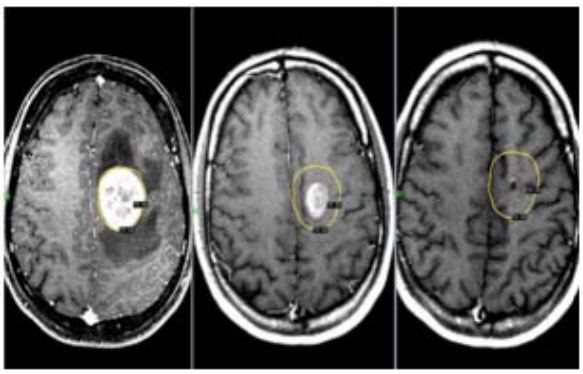


Рисунок 4- Пациент А., 20 лет. Единичный метастаз лимфомы Ходжкина в головной мозг. Объем опухоли 20 см3 (31 х 30 х 33 мм). Доза по краю опухоли 10 Гр (показана желтым). Спустя 20 дней после сеанса радиохирургии объем опухоли уменьшился в 5 раз (16 х 18 х 17) (изображение в центре). Через 10 месяцев (изображение справа) – опухоль не выявляется

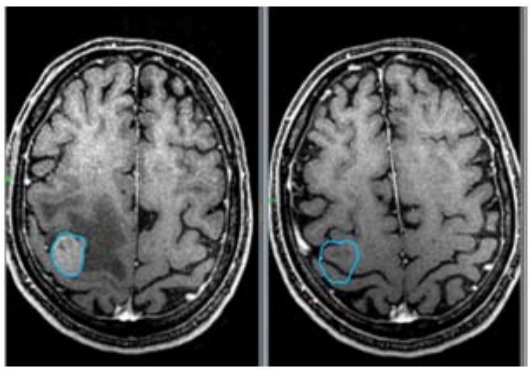


Рисунок 5 -Пациент Б., 45 л. Диагноз: Метастаз аденокарциномы желудка в правую теменную долю головного мозга (изображение слева). Размеры опухоли 24,3 х 18,3 х 23,0 мм, объем 5,5 см3.Опухоль окружена зоной перифокального отека. Доза облучения в изоцентре составила 36 Гр, по краю опухоли 18 Гр (синий цвет). На МРТ через 12 месяцев – опухоль полностью исчезла, отека мозга нет (изображение справа).

Технология Кибер-нож - это единственная в мире методика роботизированной радиохирургии, которая позволяет уничтожать опухоли в разных областях тела, причем неинвазивно. Это безболезненная альтернатива тем пациентам, которые страдают неоперабельными опухолями, или не хотят подвергаться традиционному хирургическому вмешательству. Кибер-нож - это современная неинвазивная технология лучевой терапии, суть которого заключается в воздействии пучков радиации в высокой дозе на опухоль с высокой точностью.

Основные характеристики

Система состоит из компактного линейного ускорителя электронов с энергией 6 МэВ, расположенного на роботизированном манипуляторе производства немецкой компании KUKA, имеющем шесть степеней свободы и обеспечивающем до 10256 позиций пучка при облучении (лимитировано не перемещением робота, а алгоритмом оптимизации при дозиметрическом планировании).

Облучение производится не электронами, а фотонами (рентгеновским излучением), рождаемыми при взаимодействии ускоренных электронов с материалом мишени ускорителя. При этом робот-манипулятор обеспечивает перемещение и наведение линейного ускорителя с высокой (субмиллиметровой) точностью.

Другой особенностью этой системы является наличие ряда трекинговых систем, которые отслеживают расположение опухоли в пространстве, в том числе в режиме реального времени. Это позволяет автоматически подстраивать наведение пучка во время сеанса лечения, что обеспечивает высокую (субмиллиметровую) точность не только позиционирования ускорителя,но и самого облучения без жёсткой фиксации пациента, то есть без стереотаксической рамки, которая крепится к черепу пациента. Слежение обеспечивается двумя парами «рентгеновская трубка — детектор на аморфном кремнии», изображения с которых поступают в компьютер, который обрабатывает их и создаёт стереоскопическое изображение. [7,8]

Ориентирами для этой системы служат костные структуры пациента, рентгеноконтрастные метки и в случае достаточного контраста — сама опухоль. При радиохирургическом лечении области лёгких во время дыхания происходит смещение опухоли в пространстве. Комплекс трекинговых систем Кибер-ножа позволяет проводить точное лечение, не ограничивая дыхание пациента, моделируя позицию терапевтической мишени по положению ИК датчиков на теле пациента (то есть по дыхательной экскурсии).

Высокая точность позиционирования пучка ионизирующего излучения позволяет применять в лечении пациента намного большие дозы излучения за сеанс, что позволяет сократить курс лечения от нескольких недель до одного-пяти дней

Принципы работы:

Суть современных методов лучевой хирургии - состоит в том,что участок ткани - злокачественная или доброкачественная опухольи, сосудистая мальформация и т.д., «обстреливается» из-под разных углов множеством пучков радиации в слабой дозе. Все пучки пересекаются в одной точке, которая и совпадает с локализацией патологического участка.

При прохождении такого пучка через здоровую ткань в той длительности, что применяется в технологии Кибер-нож, никаких негативных последствий не происходит. Но при накоплении всех пучков в одном участке, их сила и эффект увеличиваются, и оказывает эффект радиационного скальпеля.

В технологии Кибер-нож применяется программа, которая фиксирует координаты опухоли, и направляет пучки радиации на нее в реальном времени. То есть, пациент может лежать, дышать, и нет необходимости его прочной фиксации. Все пучки радиации попадут туда, куда они и должны попасть.

«Координаты» патологического участка ткани получают с помощью компьютерной томографии, МРТ и других методов, например, ПЭТ.

Преимущества терапии

По сравнению с обычной хирургической операцией или лучевой терапией методика “Кибер-нож” обладает следующими преимуществами: отсутствие операции, отсутствие боли, отсутствие наркоза, отсутствие стационарного пребывания, отсутствие головодержателя, отсутствие необходимости в реабилитации.

Показания для лечения. С помощью системы “Кибернож” можно проводить лечение преимущественно тех опухолей, которые соответствуют сравнительно строгим критериям отбора для радиохирургического лечения. Например эти опухоли не могут быть слишком большими и должны быть четко отграничены от окружающих тканей. Если данные условия выполняются, то в таком случае можно применить терапию с помощью системы “Кибер-нож” как альтернативу оперативному вмешательству или же многонедельному облучению.

Опухоли головного мозга: акустическая невринома (вестибулярная шванома), менингеомы, артериовенозные мальформации, метастазы в головной мозг, невралгии тройничного нерва, меланомы радужки (офтальмологическое заболевание).

Позвоночник/спинной мозг: метастазы в спинной мозг, невриномы спинного мозга.

Заболевания легких: рак легких - стадия I/II, метастазы в легкие. Заболевания печени: первичный рак печени, метастазы в печень

Процесс лечения Кибер-ножом

Этап 1. Начальная консультация с врачом

Первоначальная консультация включает в себя консультацию с онкологом, радиологом и хирургом, а также другими специалистами при необходимости. Если вмешательство планируется на мягких тканях, то в ткани рядом с опухолью имплантируются особые маркеры.

Этап 2. Подготовка к лечению. Установка маркеров в мягкие ткани Маркеры для процедуры Кибер-ножа - это золотые имплантаты, которые устанавливают в саму опухоль или в ткани рядом с ней. Они служат как бы ориентирами для аппарата и точной ориентации луча радиации. Обычно, такие маркеры требуются для опухолей вы грудной клетке, брюшной полости, полости таза и других мягких тканей, в то же время для лечения опухолей головного или спинного мозга они не нужны.

Такие золотые маркеры ставятся в амбулаторном порядке, и после их установки Вы можете идти домой. Маркеры при раке простаты устанавливаются под контролем УЗИ, урологом или радиологом. При раке легких такие маркеры устанавливаются под контролем компьютерной томографии, при этом требуется стационарный режим, так как в этом случае есть риск такого осложнения, как пневмоторакс (попадание воздуха в плевральную полость).

Риск этого осложнения составляет до трети всех случаев. Обычно в случае пневмоторакса при установке маркера не требуется никакого дополнительного вмешательства, но иногда требуется дренирование плевральной полости.

Установка маркеров при опухолях пищевода или бронхов проводится с помощь эндоскопического оборудования. Перед процедурой установки маркера не есть и не пить в течение 12 часов. После установки маркера может ощущаться некоторый дискомфорт.

Этап 3. Изготовление иммобилизатора. Изготовление маски или иммобилизатора

Перед проведением сеанса облучения изготавливается пластиковая маска, которая используется в облучении головного мозга, головы или опухолей шеи, или комфортабельный пластиковый иммобилизатор для обездвиживания других частей тела. Они нужны не для максимальной фиксации тела пациента, но для минимизации случайных движений.

Этап 4. Планирование лечения

Для точного определения формы, размеров и локализации опухоли применяется компьютерная томография. Этот этап может длиться от нескольких минут до нескольких часов, в зависимости от типа и расположения опухоли. Для проведения КТ чаще всего применяется контрастное вещество, которое вводится в вену пациенту.

Сама процедура безболезненная. В некоторых случаях требуются дополнительные визуализационные методы, такие как МРТ или ПЭТ.

Этап 5. Картирование опухоли и программирование

После того, как получены снимки КТ, начинается программирование аппарата. В аппарат закладываются все данные об опухоли - ее расположение, форма, размеры, отношение к прилегающим нормальным структурам, а также дозу радиации, длительность облучения, под каким углом проводится облучение и другие параметры. В зависимости от сложности этот процесс может занять до одного дня.

Этап 6. Сам процесс проведения облучения

Пациенту рекомендовано прийти на сеанс облучения с другом или родственником, так как после седации, возможно, потребуется некоторая помощь. Рекомендуется одеть удобную одежду и снять все украшения. Во время сеанса облучения нужно постараться лежать неподвижно. Обычно, седация требуется редко, так как процедура безболезненная.

Обычно курс Кибер-ножа занимает от 1 до 5 сеансов, в зависимости от ситуации. Сеанс облучения длится в среднем от 30 до 120 минут.

Этап 7. Контроль

Через день после сеанса лечения пациента вызывают на контроль, чтобы выяснить, как подействовало лечение. Обычно проводятся методы исследования, такие как КТ, МРТ.

ФУЗ-МРТ (ФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК) (МРТ-HIFU) - полностью неинвазивная аблация (удаление) опухолей и специфических тканей фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии.

Технология: Фокусированная ультразвуковая – МРТ. Так же как и при обычном диагностическом УЗИ при ФУЗ-МРТ звуковые волны проходят сквозь ткани организма, не повреждая их, но за счет фокусировки волн, происходит концентрация энергии и локальный нагрев ткани в зоне фокуса до 60-90°С. Точечный подъем температуры приводит к денатурации белков, необратимому повреждению клеток и термическому некрозу в ограниченном объёме ткани.

Нагрев происходит с таким высоким градиентом, что на расстоянии 3 мм от фокуса температура не повышается, а на расстоянии 1 мм поднимается всего на несколько градусов, поэтому вне зоны фокуса (на всём пути прохождения ультразвуковых волн и в окружающих тканях) ультразвук не оказывает никакого неблагоприятного воздействия. При нагревании ткани до температуры 54°С в течение 3 секунд, а при температуре 60°С почти мгновенно происходит гибель всех клеток. Один импульс ФУЗ продолжается в среднем 20 секунд, что достаточно для термической коагуляции ткани. Зона коагуляции в результате одного импульса ФУЗ, так называемый «спот» (от английского spot - пятно, капля), имеет форму цилиндра диаметром от 1 до 10 мм и длиной от 2 до 70 мм. Комбинированием нескольких импульсов можно воздействовать на опухоль любого размера и любой формы [12,13].

Пользователь задает конфигурацию зоны коагуляции внутри опухолевого образования, группируя споты (т.е. «точки-мишени»). Важнейшей особенностью новой технологии является то, что ФУЗ создает резкую границу между здоровой и обработанной тканью (ширина демаркационной линии не более 0,3 мм).

Аблация ФУЗ-МРТ точно контролируется посредством магнитно-резонансного сканирования и термометрии в реальном времени. Параметры процедуры подстраиваются в промежутках между импульсами ФУЗ на основе получаемого МРТ изображения. Мониторинг температуры в каждой точке опухоли и окружающих тканях придает методу максимальную специфичность, эффективность и безопасность.

Список литературы

1.Overview: History and Technical. The Gamma Knife: A Technical Overview. Development of the Gamma Knife (англ.). Neurosurgery. University of Virginia School of Medicine. — ОГамма-ноженасайтеВиргинскогоунивер ситета. Проверено 10 марта 2014.

2.Соловов В. А., Тюрофф С., Жоссик К. и др. Фокусированная высокоинтенсивная ультразвуковая абляция (hifu) при лечении пациентов с раком предстательной железы.- М.- Злокачественные опухоли.- 2014.- С.52-56

3.Здравоохранение Дальнего Востока.-2007.-Т.32, № 6.

4.Важенин А.В., Галямова Ю.В., Лукина Е.Ю. и др. Опыт использования роботизированной радиохирургической системы «КиберНож» в условиях окружного онкологического диспансера//Вопросы нейрохирургии им.Н.Н.Бурденко.- 2012.-N 1.-С.21-29.

5.Гусейнова Х., Лишчак Р., Шимонова Г. и др. Результаты лечения метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг на установке Гамма-Нож (Leksell Gamma Knife) и прогностические факторы (совместное исследование трех центров радиохирургии Восточной Европы)//Вопросы нейрохирургии им.Н.Н.Бурденко.- 2013.-N 6.-С.4-13.

6. Stereotactic Radiosurgery Overview (англ.). International Radio Surgery Association. — Обзор установок для стереотаксической радиохирургии (Проверено 10 марта 2014).

7.Труфанов Г.Е., Асатурян М.А., Жаринов Г.М. Лучевая терапия.- Учебник.-М.: Медиа, 2012.- Т2.

8.Труфанов Г.Е., Асатурян М.А., Жаринов Г.М., Малаховский В.Н. Лучевая терапия, онкология / Учебник.-М., 2013

9.Павел Иванов. Гамма-нож не режет а лечит (рус.). Информационно-справочный ресурс о центрах МРТ, центрах радиохирургии и лучевой терапии (Проверено 10 марта 2014).

10. Mack A., Heinz Czempiel, Hans-Jürg Kreiner et al. Quality assurance in stereotactic space. A system test for verifying the accuracy of aim in radiosurgery (англ.). MedicalPhysics. Vol. 29, № 561. О пространственной точности в нейрохирургии и показателях Гамма-ножа (Проверено 10 марта 2014).

11. Cuchillo Gamma mejorado para tratar los tumores cerebrales (ucn.). ImaginologíaGeneral. MedImaging (31 Jul 2008). — О новой модели Гамма-ножа на сайте специалистов по нейровизуализации (Проверено 10 марта 2014).

12. Regis Jean. La radio-neurochirurgie stéréotaxique (Leksel Gamma Knife LGK-Novalis) (фр.). GlioblastomeAs sociationMichèleEsnaul (31 Jul 2008). - О радиохирургическом лечении глиобластом (Проверено 10 марта 2014).

13. С.С.Садыков,С.Е.Есентаева,С.Д.Тажибаева,В.Б.Ким и др. HIFUтерапия в онкологии // Онкология и радиология Казахстана.-2015.-Т.35,№1.

14. Асатурян М.А., Коробкова И.М., Фролова З.В.,Британчук М.М., Современные принципы лучевой терапии злокачественных опухолей// Сборник учебных пособий по актульным вопросам лучевой диагностики и лучевой терапии / Под ред.проф. Г.Е.Труфанова. - СПб.: Элби»-СПб,2004.-С.253-271

Тұжырым

[1]С.С.Садыков, [3]С.Е.Есентаева, [1]А.К.Джакипбаева,
[2]М.С.Садыков, [1]С.Д. Тажибаева, [3] А.Ж. Абдрахманова,
[3]А.Н.Баймахашева

[1]С.Д. Асфендияров атындағы Қазақтың ұлттық медицина уинверситеті

[2]Қазақтың онкология және радиология ғылыми зерттеу институты

[3]Қазақ-Ресей Медициналық университеті

Гамма HIFU, кибер HIFU, мрт HIFU жәрдемімен интероперациялық сәулелік терапияға жаңа көзқарас

Жұмыстың мақсаты- әртүрлі қатерлі ісіктерді емдеудің Гамма HIFU, кибер HIFU, мрт HIFU тәсілдерінің тиімділігін жоғарлату және осы тәсілді дамыту.

Ғылыми әдебиеттерде берілген мәліметтер бойынша онкологиядағы әртүрлі қатерлі ісіктерді емдеудің Гамма HIFU, кибер HIFU, мрт HIFU тиімділігі зерттелді. Бұл мақалада гамма пышық, кибер пышық, мрт HIFU, әдістерінің артықшылықтары мен кемшіліктері, сонымен қатар емдеудегі көрсеткіштермен қарсы көрсеткіштері зерттелінген.

Түйінді сөздер: Гамма пышық , кибер – пышық, мрт HIFU, Гамма-пышық Лекселла, фотоны, ПЭТ, КТ, инвазивті емес абляция (алып тастау).

Summary

[1] S.S. Sadykov, [3] S.E. Esentaeva, [1]Dzhakipova,
[2] A.K. SadykovM.S., [1] C.D. Tajibaeva,
[3] A.G. Abdrahmanova,[3] A.N. Baimakhasheva

[1]Kazahsky National Medical University. SD Asfendiyarov

[2]Kazahsky Research Institute of Oncology and Radiology

[3]Kazakh-Russian Medical University

New approaches to interoperational (IOLT) by gamma HIFU, cyber HIFU, MRI HIFU

Purpose - improving the efficiency of the treatment of patients with malignant neoplasms of different locations by studying and implementing interoperational (IOLT) by gamma HIFU, cyber HIFU, MRI HIFU. Based on the literature review, the technique of interoperational (IOLT) by gamma HIFU, cyber HIFU, MRI HIFU

Explore the advantages and disadvantages of interoperational (IOLT) by gamma knife, Cyber knife MRI HIFU, as well as indications and contraindications methods.

Keywords: interoperational radiation therapy (IORT), gamma knife, cyber - knife MRI HIFU, Leksell Gamma Knife, photons, PET, CT, non-invasive ablation (removal).

УДК:615.24-073.75

[1,2]Ж.Ж. Жолдыбай, [2]Ж.К. Жакенова, [1]О.В. Коростылева,
[2]Г.Д. Касымбекова, [2]К.М. Нурумбетов, [2]Г.А. Далиева, [2]Н.Г. Мусаев
[1]Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии
[2]Казазахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова

Лучевая диагностика круглых теней в легких

Аннотация. В работе представлена лучевая семиотика заболеваний, дающих синдром круглой тени в легком, – периферический рак, туберкулома, гамартохондрома, аденома легкого на основании анализа данных литературы и собственных наблюдений (81 случай). Клинико-лабораторными и лучевыми методами исследования периферический рак установлен в 40 (49,4%) случаях, туберкулома – в 15 (18,5%) случаях, солитарный метастаз в 15 (18,5%) случаях, паразитарная киста в 5 (6,2%) случаях, гамартохондрома в 5 (6,2%) случаях, аденома в 1 (1,2%) случае.

Ключевые слова: Лучевая диагностика, рак легкого, круглая тень.

Актуальность. Синдром круглой тени в легком могут давать более 150 заболеваний. Многочисленные проведенные исследования подтверждают сложность и нерешенность проблемы дифференциальной диагностики шаровидных образований легких [1]. Поэтому остается актуальной тема дифференциальной диагностики заболеваний, дающих круглую тень на рентгенограмме, КТ-срезах. Известно, что 60-80% резецированных округлых образований размером до 3 см представляют собой злокачественную опухоль [2]. Существуют сложности в дифференциальной диагностике периферического рака и других округлых образований легких [3]. Согласно данным некоторых исследователей, в 20% периферический рак не был обнаружен на рентгенограммах или был неправильно интерпретирован [4].

Определение. Образование, дающее тень менее 1 см в диаметре на рентгенограмме (цифровом носителе) легких, относится к очаговой тени. Образование, дающее тень более 1,0-1,2 см на рентгенограмме (цифровом носителе) легких, называется периферическим образованием (или синдром «круглой тени»). Синдром «круглой тени» могут давать более 150 заболеваний. К наиболее распространенным процессам, дающих синдром «круглой тени», относятся периферический рак (60-70%), солитарный метастаз (10-15%), туберкулома/туберкулезный инфильтрат (9-10%), доброкачественные опухоли (10-15%), абсцесс, киста, пневмофиброз, инфаркт. Абсцесс, киста, пневмофиброз, инфаркт легкого встречаются в 10-15% всех случаев. Периферическое образование легкого бывает доброкачественным или злокачественным. К доброкачественным периферическим образованиям легких относятся туберкулома, аденома, киста, гамартома, внутрилегочный лимфатический узел. К злокачественным периферическим образованиям легких относятся периферический рак, солитарный метастаз.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лучевых методов исследования 81 пациента с синдромом круглой тени, которым проведена рентгенография и КТ органов грудной клетки в КазНИИОиР. Распределение по полу среди обследованных пациентов было следующим – 39 женщини 42 мужчин. Клинико-лабораторными и лучевыми методами исследования периферический рак установлен в 40 (49,4%) случаях, туберкулома – в 15 (18,5%) случаях, солитарный метастаз в 15 (18,5%) случаях, паразитарная киста в 5 (6,2%) случаях, гамартохондрома в 5 (6,2%) случаях, аденома в 1 (1,2%) случае.

Результаты. Периферический раклегкого. Периферический рак составил большинство наблюдений в нашем исследовании (40 пациентов – 49,4%). Периферический рак – это опухоль из бронхиального эпителия дистальных (бронхов 4-го порядка и более), наиболее периферических отделов воздухоносных путей, с формированием в паренхиме легкого округлого “шаровидного” образования. По мере роста опухоль может переходить на близлежащие внелегочные анатомические структуры: париетальную плевру, грудную стенку, диафрагму и другие. При размере узла 1-1,5-2,0 см форма опухоли полигональная, по мере опухолевого роста форма становится шаровидной, контуры тени - чаще нечеткие, имеется лучистость, может наблюдаться волнистый или бугристый контур, симптом многоузловатости (рисунок 1). Наиболее характерным лучевым признаком является симптом Риглера – выемка в месте впадения крупного сосуда, бронха. Легочный рисунок вокруг периферической опухоли деформирован – сосуды сближены, обрываются у образования, имеется дорожка к корню, как проявление ракового лимфангита. При субплевральной локализации периферического рака наблюдается нечеткость наружного контура, лимфангит к плевре, утолщение или втянутость участков плевры как признак инвазии (рисунок 2).

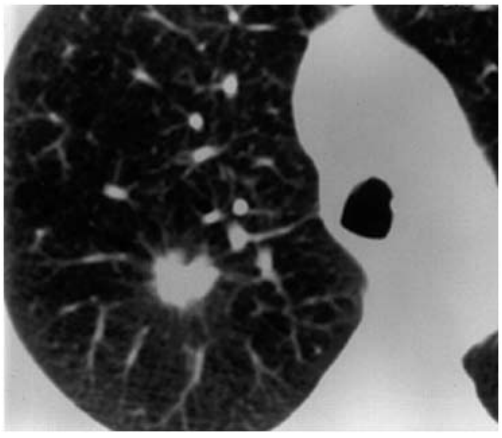


Рисунок 1 - Компьютерная томография (фрагмент) правого легкого. Периферический рак верхней доли правого легкого – неправильная полигональная форма, с нечеткими, волнистыми и лучистыми контурами, симптом «многоузловатости», вырезка «Риглера», признаки лимфангита в окружающей легочной ткани в виде сетчатости легочного рисунка

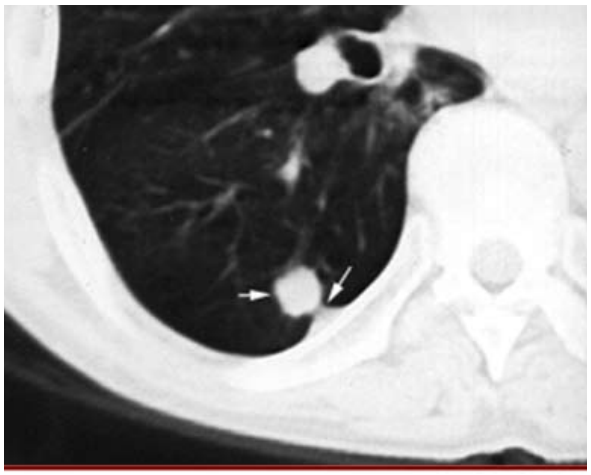


Рисунок 2- Компьютерная томография (фрагмент) правого легкого. Периферический рак нижней доли правого легкого – округлая форма, с относительно четкими контурами, местами контуры лучистые, субплевральная локализация, имеется нечеткость наружного контура, лимфангит к плевре, утолщение и втянутость участка плевры – признак инвазии

Обызвествления по периферии или в толще опухоли встречаются редко (5-7%). При размерах опухоли до 2 см – форма опухоли неправильная полигональная, легочный фон малоизмененный, контуры не совсем четкие, интенсивность тени низкая или средняя. На томограммах видны многоузловатость, бугристость, лучистость. Форма опухолей, достигших 3-3,5 см в диаметре, приближается к округлой, а контуры ее становятся более четкими (рисунок 3).

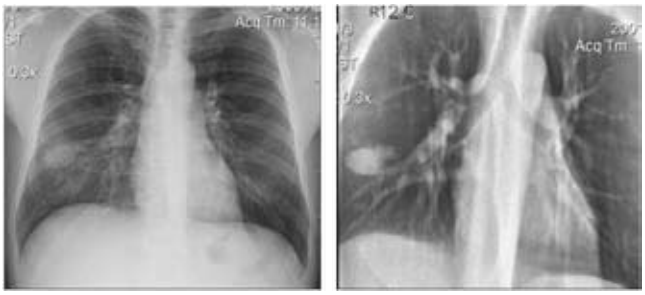


Рисунок 3 - Цифровая рентгенограмма и томограмма органов грудной легких. Периферический рак нижней доли правого легкого.

Раковый узел не всегда растет быстро и непрерывно. Возможен медленный, в течение нескольких лет, рост злокачественного узла. Чаще величина опухоли удваивается в среднем за 126 дней, при этом до 2 см опухоль растет очень медленно, годами, а после достижения 2 см рост опухоли значительно ускоряется. Патогномоничным симптомом периферического рака легкого является накопление контраста опухолью с увеличением интенсивности ее тени на 20 едН и более.

Туберкулома. Туберкулома в нашем исследовании составила 15 (18,5%) наблюдений. Туберкулома – одно из заболеваний, с которыми наиболее часто приходится дифференцировать периферический рак легкого. Для туберкуломы характерны следующие признаки: локализация в S1-2 верхней доли и S6 нижней доли, преимущественное расположение в кортикальном отделе, форма – округлая, контуры – четкие, ровные, волнистые, наличие дренирующего бронха, эксцентричный распад. Главные отличительные признаки – изменение фона вокруг туберкуломы в виде наличия очаговых теней различной плотности и наличие в туберкуломе очаговых, слоистых, диффузных обызвествлений. Иногда туберкулома может локализоваться нетипично (рисунок 4).

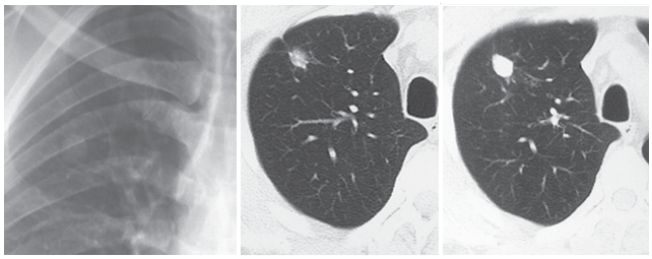


Рисунок 4 - Цифровая рентгенограмма (фрагмент) и компьютерные томограммы органов грудной легких. Туберкулома верхней доли (S3) правого легкого

Патологическая тень менее 2 см с полостью распада свидетельствует, как правило, о туберкуломе. Для туберкуломы характерно определенное расположение полости распада, четкие внутренние контуры полости, наличие известковых включений, туберкулезный фон и не совсем четкие наружные контуры. Туберкуломы свыше 4 см встречаются редко и обычно в них имеется полость распада.

Гамартохондрома. Гамартохондрома в нашем исследовании встречалась редко – в 5 (6,2%) случаях. Впервые, как правило, выявляется при профилактическом рентгенологическом обследовании. Картина типичная – шаровидная форма, контуры четкие, ровные, иногда полициклические, легочный фон не изменен, медленный рост (в течение нескольких лет), наиболее патогномоничным симптомом является наличие в них костных, известковых (в виде крупинок, расположенных кучно и в центре) или жировых включений, которые встречаются в 15-50% всех случаев (рисунок 5). На рентгенограммах центр гамартохондромы по интенсивности выше, чем ее периферические отделы.

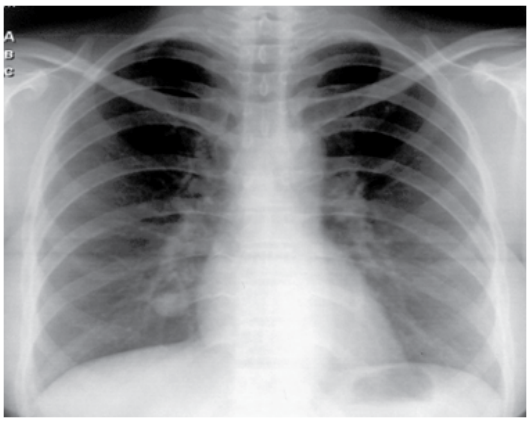


Рисунок 5 - Цифровая рентгенограмма органов грудной легких. Гамартохондрома нижней доли правого легкого

Аденома легких составила 1,2% всех наблюдений. Одиночная тень, локализация в любом отделе легкого, любых размеров, интактный легочный фон, форма – округлая, контуры – четкие, ровные, волнистые. Патогномоничный симптом – однородность структуры, четкость (чеканность) контуров, медленный рост в динамике – в течение нескольких лет (рисунок 6).

Вывод. Лучевые методы исследования являются основными методами выявления круглой тени в легких. Знание лучевой семиотики круглых образований в легком позволяет проводить дифференциальную диагностику и помогает установить диагноз.

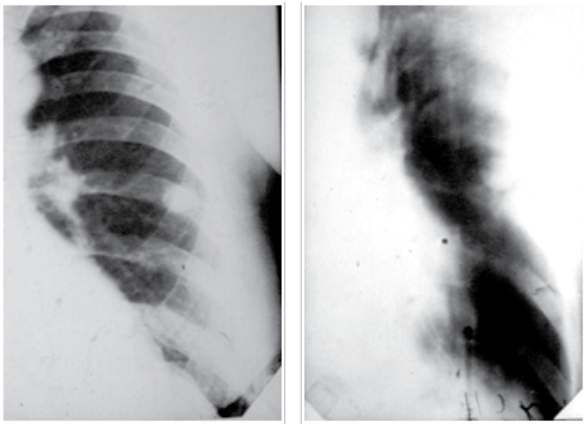


Рисунок 6 - Обзорная рентгенограмма (фрагмент) и томограмма органов грудной легких. Аденома нижней доли левого легкого

Список литературы

1. Ларюков А.В., Ларюкова Е.К. Возможности методов лучевой диагностики периферического рака легкого // Практическая медицина. –2012.-Т.56, №1. – С. 106-109.

2. Тюрин И.Е. Одиночные очаги в легких: возможности лучевой диагностики // Практическая пульмонология. 2008.- №2. – С.15-22.

3.Goitein O., Makori A., Shaham D. et al. Three-dimentional volumetric measurements of solitary pulmonary nodules: Initial experience //European congress of radiology.- Viena, Austria, 2008.- P. B316.

4. Quekel L.G., Kessels A.G., Goei R. et al. Miss rate of lung cancer on the chest radiograph in clinical practice // Chest.- 1999. - N 115.- P. 720-724.

Тұжырым
[1,2]Ж.Ж. Жолдыбай, [2]Ж.К. Жакенова,
[1]О.В. Коростылева, [2]Г.Д. Касымбекова, [2]К.М. Нурумбетов,[2]Г.А. Далиева, [2]Н.Г. Мусаев
[1]Қазақтың онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты
[2]КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Өкпедегі дөңгелек тәрізді көлеңке синдромының сәулелік диагностикасы

Жұмысты өкпеде домалақ көлеңке синдромын беретін – өкпенің шеткері қатерлі ісігі, туберкулома, гамартохондрома, өкпе аденомасы ауруларының сәулелік семиотикасы берілген әдебиет және жеке бауылаулар 81 жағдай. Анализі негізгиде ұсыналған. Клиникалық-зертханалық және сәулелік зерттеу әдістері көмегімен зерттегенде өкпенің шеткері қатерлі ісігі 40 (49,4%) жағдайда, туберкулома, солитарлы метастаз 15 (18,5%) жағдайда, паразитарлы киста 5 (6,2%) жағдайда, гамартохондрома 5 (6,2%) жағдайда, аденома 1 (1,2%)жағдайда анықталды.

Түйінді сөздер: Сәулелік диагностика, өкпенің қатерлі ісігі, домалақ пішінді көлеңке.

Summary
[1,2]Ж.Ж. Жолдыбай, [2]Ж.К. Жакенова,
[1]О.В. Коростылева, [2]Г.Д. Касымбекова, [2]К.М. Нурумбетов,[2]Г.А. Далиева, [2]Н.Г. Мусаев
[1]Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and Radiology
[2]Kazakh National Medical University im.S.D.Asfendiyarova

Radiologic diagnosis the syndrome of round shadow in the lungs

The paper presents the radiology's symptoms of the syndrome of round shadow in lungs – lung cancer, tuberculoma, gamartochondroma, adenoma on base of the analysis of the results of the radiology images of 81 patients and literature's dates. In our issue lung cancer consist 40 (49,4%) cases, tuberculoma – 15 (18,5%) cases, solitary metastases was founded in 15 (18,5%) cases, cystic was in 5 (6,2%) cases, gamartochondroma in 5 (6,2%) cases, adenoma in 1 (1,2%) case.

Key words: Radiologic diagnosis,lung cancer,round shadow.

УДК:618-006.19

[1]Е.О. Остапчук, [1]Ю.В. Перфильева, [2]Ш.Ж. Талаева, [2]Н.А. Омарбаева, [1]Н.Н. Беляев
[1]Институт молекулярной биологии и биохимии им.М.А.Айтхожина
[2]Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Анализ натуральных киллерных клеток экспрессирующих, HLA-G при раке молочной железы

Аннотация. Анализ натуральных киллерных клеток, экспрессирующих HLA-G при раке молочной железы.

Целью данного исследования было сравнить HLA-G+ натуральные киллерные клетки периферической крови здоровых доноров и больных раком молочной железы. Исследование было выполнено на базе лаборатория молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии Института молекулярной биологии и биохимии им.М.А.Айтхожина КН МОН РК. В ходе исследования были использованы следующие методы: изопикническое центрифугирование клеток, метод проточной цитофлуориметрии, культивирование клеток в CO2-инкубаторе, также применяли критерий Стъюдента (Ttest) для параметрического и критерий Уилкоксона для непараметрического анализа данных.

Результаты анализа показали повышенное количество HLA-G+ натуральных киллерных клеток при раке молочной железы.Полученные данные могут в будущем иметь прямое применение в разработке клинических подходов в иммунотерапии рака.

Ключевые слова: НК клетки, HLA-G, рак молочной железы.

Актуальность. Согласно современной концепции, иммуннорегуляторный пул играет важную роль в развитие онкологических заболеваний, модулируя активность иммунных клеток. Ранее было показано, что супрессорная активностьнатуральных киллерных клеток (NK)ассоциированас приобретением ими экспрессии молекула MHC класса I – HLA-G, путем их дифференцировкиin vitro из CD34+ гемапоэтических прогениторных клеток периферической крови (ПК) [1] и трогоцитоза данной молекулы от опухолевых линий [2].Позднее нами была описана субпопуляция NK ПК конститутивно экспрессирующая мембран-связанныйHLA-G1. Данные клеткисами не участвуют в лизисе клеток-мишеней и являются супрессорными, подавляя NK-клеточную цитотоксичность. Супрессия цитотоксичности NK-клеток напрямую зависела от влияния HLA-G1 и приводила к снижению продукции перфорина, гранзима B и экспрессии маркера дегрануляции – CD107a[3].

Аберрантная экспрессия HLA-G была обнаружена в малигнизированных клетках различных типов рака, что считается одним из ключевых механизмов их ускользания от иммунного надзора. Уровень плазматического HLA-G значительно увеличен у пациентов с раком молочной железы (РМЖ) [4]. Экспрессия HLA-G наблюдается опухолевыми клетками при РМЖ, Молекулы HLA-G индуцируют незрелыхDC, MDSC, T-регуляторные клетки и опухоль-ассоциированные макрофаги [5]. Участие HLA-G в подавление противоопухолевого иммунитета заключается в супрессии пролиферации аллогенных T-клеток и цитотоксичности CD8+T- и NK-клеток. HLA-G связывается с рецепторами NK-клеток (KIR2DL4, NKG2A, ILT2, CD160) и приводит к инактивации эффекторной активности NK. Ранее было показано, что взаимодействие с HLA-G приводит к подавлению лизиса клеток-мишений NK-клетками, продукции IFN-γ и может приводить к киллингу аутологичных NK-клеток [6].

Учитывая вышесказанное, мы исследовали процент HLA-G+ NK-клетки ПК больных РМЖ на разных стадиях заболевания.

Материалы и методы исследования. В ходе исследования использовали венозную кровь (10 мл), стабилизированную ЭДТА (2 мг/мл), 12 здоровых женщин (средний возраст – 42,5±17,7 (22-63)), и 15 первичных больных РМЖ (средний возраст – 52,8±14,4 (23-69)) находящихся на различных стадиях заболевания (I–3, II–9, III-4), не имеющих метастазов. Фракцию мононуклеарных клеток (МНПК) выделяли центрифугированием на одноступенчатом градиенте плотности Hystopaque (ρ=1,077 г/мл) и отмывали средой RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, США).

Экспрессию HLA-G1 оценивали методом проточной цитофлуориметрии, анализируя NK-клетки в нейтеCD3-CD56+, меченные anti-CD3-FITC (MiltenyiBiotec, Германия) и anti-CD56-PerCP, anti-HLA-G-PE или anti-HLA-G-APC (клон 87G, Biolegend, США) на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (BDBiosciences, США).

Для оценки влияния фитогемагглютинина (PHA) мононуклеарные клетки в концентрации 2×106 кл./мл культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки, 2 мМ глутамина, 100 U/мл пенициллина и 100 мг/мл стрептомицина (Sigma-Aldrich, США) в течение 18 ч. при 37°C в атмосфере с 5% CO2, без стимуляции или в присутствии PHA (10 мкл/мл) (Sigma-Aldrich, США).

Полученные данные обрабатывали методами математической статистики с использованием программ«STATISTICA 6.0» и GraphPadPrism 6. Графики содержат информацию в виде средних арифметических величин ± стандартное отклонение или представляют каждое индивидуальное значение с медианнойгруппы. Достоверность различия p рассчитывали по критерию Стъюдента (Ttest) для параметрического анализа и критерию Уилкоксона для связанных выборок и считали достоверным при уровне значимости p≤0,05.

Результаты исследования. В ходе исследования нами было обнаружено, что свежевыделенные мононуклеарные клетки периферической крови больных РМЖ содержат в сравнении со здоровыми женщинами повышенный процент CD3-CD56+-клеток (Рисунок 3) и процент NK-клеток, экспрессирующих мембран-ассоциированный HLA-G (рисунок 2). Примечание:на графиках представленны медианные значения, а каждая точка отражает каждое индивидуальное зачение. Достоверность отличий между группами доноров представлена как – *p=0,0007 - (по критерию Стьюдента).

Необходимо отметить, что уровень экспрессии HLA-G не зависел от возраста и стадии заболевания (данные не показаны).

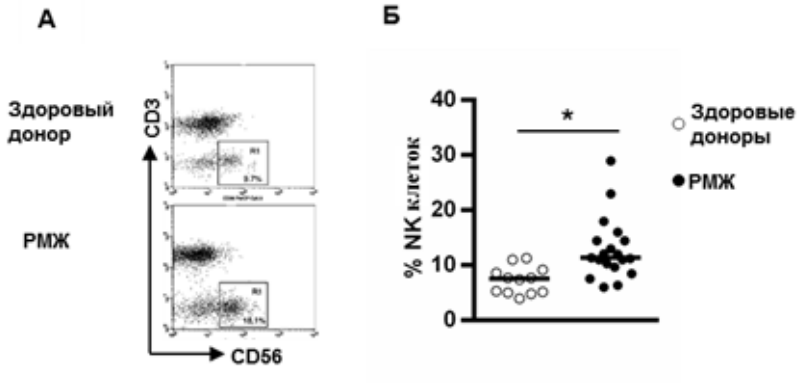


Рисунок 1 – Содержание циркулирующих NK-клеток здоровых доноров и больных МЖ

На рисунке представлены репрезентативные (А) и обобщенные данные (Б).

РНА значительно повышал экспрессию HLA-Gна поверхности NK-клетокздоровых доноров и больных РМЖ, сравнивая с нестимулированными клетками. Более того, в группе больных РМЖ процент HLA-G+ NK-клеток, активированных РНА был достоверно выше по сравнению со здоровыми женщинами (рисунок 2), что может свидетельствовать об усиленной способности реагировать на поликлональную стимуляцию NK-клеток больных РМЖ.

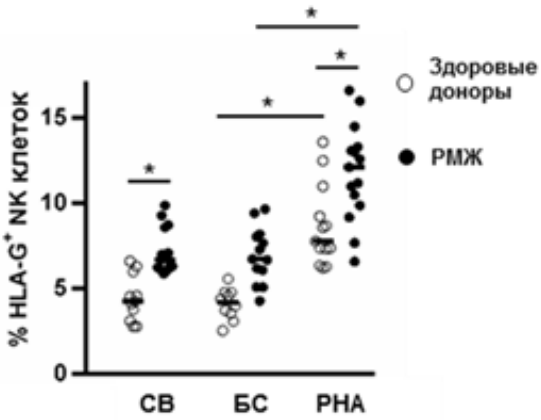


Рисунок 2 – Анализ содержания HLA-G+ NK-клеток здоровых доноров и больных РМЖ среди свежевыделенных МНПК (СВ) без стимуляции (БС) и после инкубации с РНА

Для уточнения фенотипа HLA-G+NK-клеток мы определяли экспрессию данной субпопуляцией маркера CD57. Мы выявили, что HLA-G+ клетки принадлежат в большей степени к CD57-, чем к CD57+ субпопуляции NK-клеток как в группе здоровых доноров, так и больных РМЖ (Рисунок 3А и Б). В сравнение со здоровыми женщинами, увеличение процента HLA-G+NK-клеток больных РМЖ было зафиксировано и в CD57+, и в CD57- субпопуляциях NK(рисунок 3Б).

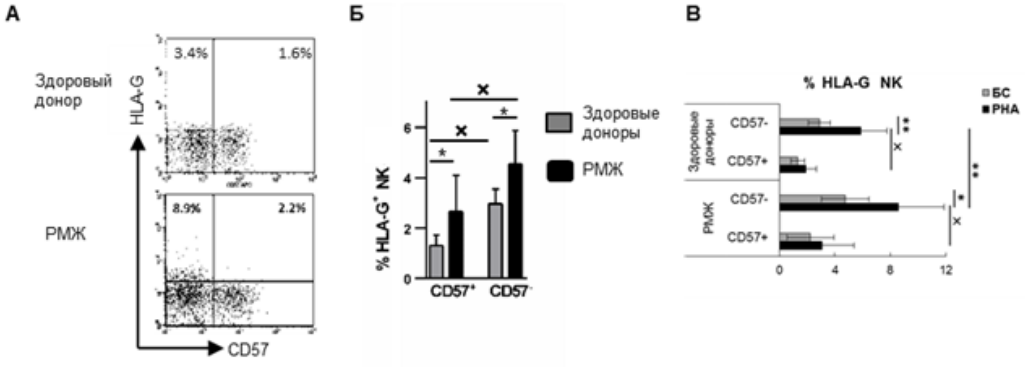


Рисунок 3 – Анализ содержания HLA-G+в CD57+ и CD57- субпопуляциях NK-клеток здоровых доноров и больных РМЖ (РМЖ) средисвежевыделенных МНПК (А и Б) и (В) после их инкубации без стимуляции (БС) и в присутствие РНА (РНА).

Следует отметить, что в обеих группах доноров, РНА-индуцированное увеличение HLA-G-экспрессирующих клеток наблюдалось только среди CD57-NK-клеточной субпопуляции, но не среди зрелых CD57+NK, по сравнению с нестимулированными клетками. Достоверность разницы в проценте HLA-G-экспрессирующих клеток между группами здоровых доноров и больных РМЖ, а также между CD57+ и CD57- NK сохранилась после воздействия РНА на

NK-клетки (Рис. 3В). Таким образом, экспрессия HLA-G на NK-клетках не ассоциированна с маркером зрелости CD57 и повышается при митогенной стимуляции среди незрелых NK.

Обсуждение. Согласно полученным нами данным, при РМЖ увеличен процент CD3-CD56+-клеток в группе больных РМЖ по сравнению со здоровыми женщинами, что соответствует ранее опубликованным данным [7]. В то же время, инвазивные характеристики и степень тяжести РМЖ ассоциирована с увеличенным количеством незрелых и нецитолитических CD56brightCD16-NK-клетокв ПК и опухолевом микроокружении. Инфильтрирующие опухоль молочной железы NK-клетки, обладают низкой цитолитической активностью [7]. Более того, мы показали увеличенный процент циркулирующих HLA-G+ NK-клеток как среди зрелых – CD57+, так и незрелых – CD57- субпопуляций NK-клеток в группе больных РМЖ по сравнению со здоровыми женщинами, также ранее нами были опубликованы данные об аналогичной индукциисубпопуляций NK, продуцирующих потенциально супрессорные цитокины IL-10 иTGF-β[8].Таким образом, мы можем предположить, что увеличенный пул NK-клеток периферической крови при РМЖ может являться результатом повышения количества иммунорегуляторных NK-клеток. Данные изменения могут быть вызваны факторами, находящимися в опухолевой ткани, наиболее вероятно участие в этом TGF-β, приводящими к отмене последней стадии созревания или модификации функциональной активности зрелых, цитолитических NK-клеток [9].

Исходяизполученныхнамирезультатовилитературныхданных, можнопредположить, чтоувеличениеубольныхРМЖотносительногосодержанияциркулирующихHLA-G+NK-клетоквноситвкладвснижениепротивоопухолевогопотенциалаицитолитическойактивностиNK. Необходимы дополнительные исследования для выявления механизма расширения субпопуляции HLA-G+ NK-клеток при раке и их активности в опухолевом микроокружение.Таким образом, HLA-G+NK-клеток могут рассматриваться в качестве одной из мишеней противоопухолевой терапии.

Список литературы

1.Giuliani M., Giron-Michel J., Negrini S.et al. Generation of a novel regulatory NK cell subset from peripheral blood CD34+ progenitors promoted by membrane-bound IL-15// PLoS One.-2008.-№3.-C.22-41.

2.Caumartin J., Favier B., Daouya M.et al. Trogocytosis-based generation of suppressive NK cells // EMBO J. -2007.-Vol.26.-P.1423–1433.

3.Ostapchuk Y.O., Aktas Cetin E., Perfilyeva Y. et al. Characterization of HLA-G expressıng human NK cells. Molecular Immunology //Immunogenetics Congress II (MIMIC II).- Antalya , Turkey.- 27-30 April.2014.-P. 90.

4.Rouas-Freiss N., Moreau P., Ferrone S. et al. HLA-G proteins in cancer: Do they provide tumor cells with an escape mechanism?// Cancer Res.-2005.Vol.-65.-P. 10139–10144.

5.Marchesi M., Andersson E., Villabona L.et al. HLA-dependent tumour development: a role for tumour associate macrophages?// Journal of Translational Medicine.- 2013.-P.11.

6.Favier B., Lemaoult J., Lesport E., Carosella E.D. ILT2/HLA-G interaction impairs NK-cell functions through the inhibition of the late but not the early events of the NK-cell activating synapse // FASEBJ.- 2010.-24. –P.689–699.

7.MamessierE., PradelL.C., ThibultM.-L.et al. Peripheral Blood NK Cells from Breast Cancer Patients Are Tumor-Induced Composite Subsets // J. Immunol.- 2013.-Vol.190.-P.2424–36.

8.Остапчук Е.О., Перфильева Ю.В., Абдолла Н.et al.ЭкспрессияIL-10 иTGF-βцитокиновнатуральныкиллернымиклеткамибольныхракоммолочнойжелезы // ВестникКазНУ.- 2014.-N3.-P. 81-86.

9.Allan D.S.J., Rybalov B., Awong G. et al.TGF-β affects development and differentiation of human natural killer cell subsets // Eur. J. Immunol. -2010.-VoL.40.-P.2289–2295.

Тұжырым
Е.О. Остапчук, Ю.В. Перфильева, Ш.Ж. Талаева,
Н.А. Омарбаева, Н.Н. Беляев
Қазақтың онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты
М.А. Айтқожин атындағымолекулярлық биология мен биохимия институты

Сүт безі қатерлі ісігі кезіндегі HLA-G-ді экспрессиялайтын табиғи киллерлі жасушалардың анализі

Зерттеудің мақсаты негізіне сау донорлардың және сүт безі қатерлі ісігі бар науқастардың перифериялық қанындағы HLA-G табиғи киллерлі жасушалардың салыстыруы жатты. Зерттеу ҚР БҒМ ҒК М.А. Айтхожин атындағы молеклярлы биология және биохимия иснтитут базасындағы молекулярлы иммунология және иммунобиотехнология лабораториясында жүрізілді. Зерттеу барысында келесі әдістер қолданылды: жасушалардың изопикникалық центрифугирленуі, ағынды цитофлуорометрлеу әдісі, CO2-инкубаторында жасушаларды өсіру әдісі, сондай-ақ параметриялық мәліметтер анализі мақсатында Стьюдент критериі (Ттест) және параметриялық мәліметтерді анализі үшін Уилкинсон критериі қолданылды.

Сараптама нәтижесі сүт безі қатерлі ісігі кезіндегі HLA-G табиғи киллерлі жасушалар санының жоғары деңгейде болуын көрсетті. Алынған мәліметтер келешекте қатерлі ісіктер иммунотерапиясында клиникалық тұрғыда кеңінен қолданылуына ықпал ететініне көз жеткізеді.

Түйінді сөздер: табиғи киллерлі жасушалар, HLA-G, сүт безі қатерлі ісігі.

Summary
E.O. Ostapchuk1, Y.V. Perphilyeva1, Sh.Zh. Talayeva,
N.A. Omarbayeva, N.N. Belyayev1
Kazakh Scientific research Institute of Oncology and Radiology
institute of molecular biology and biohimics named after M.A. Aitkhozhin

Name of the manuscript: Analysis of HLA-G expressing natural killer cells of breast cancer patients

The aim of the study was to compare HLA-G+ natural killer cells in peripheral blood of healthy donors and breast cancer patients. The research was made mainly in laboratory of molecular immunology and immunobiotechnology, M.A.Aithozhin's institute of molecular biology and biochemistry, CS MES RK. During the research, following methods were used: isopycnic centrifugation of cells, flow cutometry, cell culture using CO2-incubator, Student's Ttest and Wilcoxon Signed-Rank Test were used to analyze parametric and non-parametric data, correspondingly.

Our results showed the increased number of HLA-G+ natural killer cells in breast cancer patients. Obtained data may have direct implications on design and implementation of future antitumor immunotherapy-based clinical trials.

Key words NK-cells, HLA-G, breast cancer.

УДК: 616-006.22

Г.Б.Адильбаев, Д.Н.Ахметов М.Е.Кайбаров, Г.Г.Ким, Д.Г.Адилбай
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Реконструктивно-пластические операции дефектов глотки и шейного отдела пищевода

Аннотация. В работе анализированы результаты реконструктивно-пластических операции дефектов глотки и шейного отдела пищевода у 210 пациентов с злокачественными опухолями гортани и гортаноглотки. Рекомендуется индивидуальный подход проведения реконструктивно-пластических операции с учетом величины дефектов и дозы предоперационной лучевой терапии.

Ключевые слова: злокачественными опухолями гортани и гортаноглотки, реконструктивно-пластические операции, дефект глотки и шейного отдела пищевода.

Реконструкция дефектов глотки и шейного отдела пищевода является одним из трудных разделов хирургической реабилитации онкологических больных после расширенно-комбинированных операции при злокачественных опухолях гортани и гортаноглотки, особенно после радикальных курсов лучевой терапии.

Дефекты глотки и шейного отдела пищевода отличаются друг от друга размерами, формой, локализацией, состоянием окружающих дефектов кожи и мягких тканей. И это в свою очередь обусловливает необходимость четкого определения той или иной разновидности дефекта и характеристики его особенностей для правильного планирования методики пластики выше-указанных дефектов.

Анализируя достоинства и недостатки классификации дефектов глотки мы разработали свою рабочую схему регистрации дефектов глотки и шейного отдела пищевода. В основу ее положены локализация и размеры дефекта. Для практических целей выделены следующие виды (рисунок 1):

1.Фарингеальные свищи;

2.Фарингостомы размерами до 4х см в наибольшем измерении;

3.Фарингостомы размерами более 4х см в наибольшем измерении;

4.Фарингоэзофагостомы.

К фарингеальным свищам мы отнесли дефекты глотки меньше 0,5см в диаметре, как правило, они появляются при частичном нагноении опера-ционной раны после ларингоэктомии или после небольших расхождений краев раны при реконструкции дефектов глотки. В результате такого рас-хождения образуется узкий, не всегда прямой свищевой ход, через который не просматривается полость глотки, но выделяется слюна и пища при глотании.

Фарингостома - это дефекты глотки более 0,5см в наибольшем измерении, она формируется либо как плановая в процессе ушивания раны после ларингоэктомии, либо в результате осложнений в послеоперационном периоде. В последнем случае нагноение и некроз раны бывает более обширными. В итоге формируется обширный зияющий дефект неправильной формы, через который просматривается полость глотки. Как правило, при

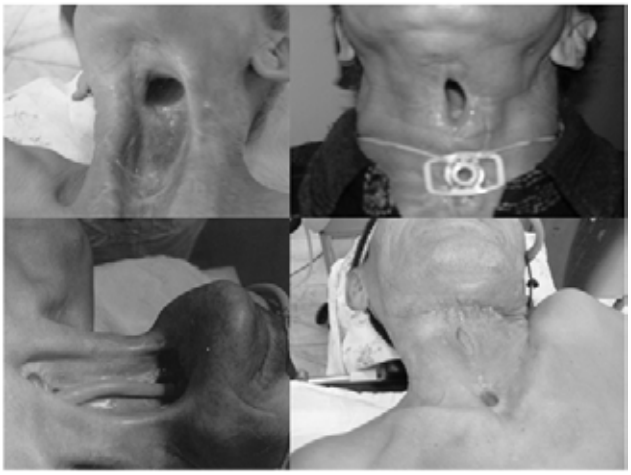


Рисунок 1 - Разновидности дефектов глотки и шейного отдела пищевода

типичных фарингостомах имеется наличие перемычки кожных и подлежащих мягких тканей между дефектом глотки и трахеостомой. Глоточные дефекты для удобства выбора метода его реконструкции мы разделили на два вида: размерами до 4х и более 4х см в наибольшем измерении.

Фарингоэзофагостомы, как правило, плановый дефект глотки и шей-ного отдела пишевода, формирующийся после расширенной ларингоэктомии с круговой резекцией гортаноглотки и шейного отдела пищевода. Сверху такого дефекта определяется ход в средний отдел глотки, снизу - эзо-фагостома и трахеостома. Задняя стенка дефекта бывает либо закрыта кожей, либо дефект представлен раневой поверхностью, в последующем грану-лирующей и эпителизирующейся с краев.

Цель - определить варианты пластики дефектов глотки в зависимости от разновидности дефектов и дозы предоперационной радиотерапии.

Материалы и методы. В исследование были включены 210 больных с различными дефектами глотки и шейного отдела пищевода. Для пластики использованы местные ткани, кожно-мышечные лоскуты, с включением грудино-ключично-сосцевидной мышцы (ГКМ), трапециевидной (ТРМ), большой грудной (БГМ) и дельтопекторальный лоскут (ДПЛ). Для оценки влияния предоперационной дозы радиотерапии на послеоперационное течение больные были разделены на 3 группы: 1 группа - пациенты после хирургического лечения, вторая группа - радиотерапии в дозе 40 Гр, и 3 группа - радикальных курсов радиотерапии.

У всех больных дефект образовался после расширенной ларингофарингоэктомии с или без создания плановой фарингоэзофагостомы. Фарингеальные свищи имелись у 38 больных; фарингостомы до 4х см - у 58; более 4х см - у 66 и фаринго-эзофагостомы у 67 пациентов.

Для пластики послеоперационных дефектов в 56 случаях исполь-зованы местные ткани, 112 - кожно-мышечные лоскуты с осевым сосудов, среди них с включением грудино-ключично-сосцевидной мышцы(ГКМ) у 39 пациентов, трапециевидной мышцы(ТРМ) у 16 пациентов и большой грудной мышцы (БГМ) у 57 больных, у 43 больных - кожно-фасциальный дельтопекторальный лоскут(ДПЛ).

Результаты лечения. Местные ткани в 22 случаях применены для закрытия фарингеальных свищей. Первым этапом освежались края свищей, мобилизовалась слизистая оболочка глотки, кожные покровы после этого ушивались послойно. При этом первичное заживление раны произошло у 14(63,6%) пациентов, вторичное - у 5(22,7%) и у 3 больных (13,6%) свищи образовались заново.

У 23 пациентов фарингеальные свищи устранялись консервативным методом: у 9 больных освежением краев острой кюретажной ложечкой с последующей перевязкой метилурациловой или солкосериловой мазями. У 36 больных местные ткани использованы для замещения фарингеальных дефектов до 4 см в наибольшем измерении. Учитывая, что пластические операции по замещению дефектов глотки и шейного отдела пищевода состоят из двух основных моментов: первый этап - это формирование внутренней выстилки недостающей части глотки и второй - создание наружной кожной выстилки, мы особое значение придали формированию внутренней выстилки. Так как в большинстве случаев послеоперационные осложнения начинались от расхождения глоточных швов, мы отказались от создания внутренней выстилки только из слизистой оболочки, а формировали её от окружающих дефект кожи или при небольшом глоточном дефекта - из слизистой оболочки и окружающей дефект кожи и ушивали между собой синтетическими атравматическими нитями. Дефект кожи, возникший после формирования внутренней выстилки, нами закрывался путем выкраивания языкообразных кожно-жировых лоскутов из окружающих тканей. Следует отметить, что при создании внутренней выстилки из окружающей дефект кожи формируется просвет глотки и пищевода достаточного объема, что важно не только для свободного прохождения пищи, но и для речеобразования после завершения фаринго-пластики.

В результате проведенной пластической операции у 24(66,6%) боль-ных заживление раны произошло первичным натяжением, у 8(22,2%)- вто-ричным и у 4(11,1%) пациентов результаты операции оказались неудачными - у них повторно сформировались фарингостомы. Учитывая большой про-цент местных послеоперационных осложнении, по архивным данным(более 60%), мы отказались от применения местных тканей при замещении де-фектов более 4х см, особенно после радикальных курсов лучевой терапии.

Кожно-фасциальный дельтопекторальный лоскут нами применен 43 больным для реконструкции зияющих дефектов глотки, из них у 8 больных фарингостома имела дефект до 4х см, у 21 больных глоточные дефекты превышали 4х см наибольшем измерении и у 14 – эзофагофарингостомы.. Внутренняя выстилка у всех больных создавалась из окружающей дефект кожи, а также из слизистой оболочки глотки и окружающей дефект кожи.

Для закрытия дефектов кожи стандартным методом выкраивался дельтопекторальный кожно-жировой лоскут с питающей ножкой у рукоятки грудины и перемещался на всю раневую поверхность на шее.

В результате лечения первичное заживление раны произошло у 6 больных (75,0,%) с дефектами глотки до 4х см в наибольшем измерении и у 20 больных(57,1%) с более обширными изъянами глотки. Нагноение раны с его вторичным заживлением отмечено соответственно у 2(25,0%) и у 5(14,7%) пациентов. Частичные некрозы кожно-жирового лоскута с повторным образованием глоточных дефектов возникли у 10 больных(23,2%) с дефектами глотки более 4х см и эзофагофарингостом.

У 37 пациентов анализирован результаты пластики вышеуказанных дефектов применяя кожно-мышечный лоскут с включением грудино-ключично-сосцевидной мышцы (ГКМ). Реконструкция повторно образовавшихся небольших(до 4х см) дефектов глотки с помощью к.м.л. с включением ГКМ произведена 8 больным, при этом первичное заживление раны произошло у 7(87,5%) и вторичное - у 1(12,5%) больного. (рис.2).

При пластике 16 более обширных фарингостом , первичное зажив-ление раны отмечено у 11(68,7%) и вторичное - у 3(18,7%) больных. Частичные некрозы лоскута с повторным образованием глоточных дефектов произошли у 2 (12,5%) больных, ранее получивших радикальные курсы лучевой терапии.

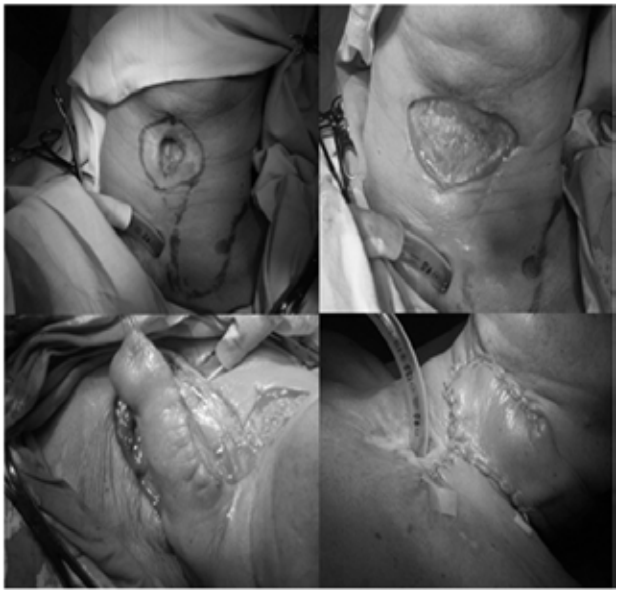


Рисунок 2 - Этапы пластики дефекта глотки кожно-мышечным лоскутом с включением ГКМ

Реконструкция фарингоэзофагостом с помощью кожно-мышечного лоскута с включением ГКМ произведена 13 больным. Первичным натяжением рана зажила у 5(38,4%) и вторичным натяжением - у 3(23,6%) больных, т.е. более 60% больным удалось восстановить питание через естественные пути. Результаты пластики оказались неудачными у 4 (30,7%) пациентов, у них произошли некрозы кожно-мышечного лоскута с повторным образованием глоточно-пищеводных дефектов. Следует отметить, что все эти больные ранее до операции получали радикальные курсы лучевой терапии.

Таким образом, кожно-мышечный лоскут с включением ГКМ поз-воляет реконструировать фарингостомы любого размера, но его примене-ние должно быть ограничено при реконструкции фаринго-эзофагостом, особенно после радикальных курсов лучевой терапии.

Кожно-мышечный лоскут с включением трапециевидной мышцы нами применен 12 больным для реконструкции обширных дефектов глотки и шейного отдела пищевода. Для создания внутренней выстилки, как и в предыдущих случаях, мы использовали окружающую дефект кожу, для создания наружной кожно-мышечной выстилки выкраивали сложный "островной" кожно-мышечный лоскут из трапециевидной мышцы с источником кровоснабжения из поверхностной артерии шеи. После этого перемещали на дефект кожи шеи и послойно ушивали. Толстый мышечный слой обеспечивал хорошее прили-пание лоскута к ране и высокую сопротивляемость к инфицированию. В 12(83,3%) случаях отмечено заживление раны первичным натяжением и у 2(16,7%) - вторичным натяжением.

Основным недостатком этого вида пластики является несоразмерность тяжести операции с количеством пластического материала. Так, для пласти-ки нам приходилось выкраивать лоскуты размером 20-24х8-10 см, а его рабочая часть, как правило, составляла не более 10х10 см. Толстый его мышечный слой не используется для пластики, он необходим в качестве источника питания. Между тем, мышца резко контурирует на шее, образуя опоясывающий валик, и обусловливает тем самым косметический недос-таток.

Кожно-мышечный лоскут с включением большой грудной мышцы (БГМ) применен у 57 больных. Внутренняя выстилка у всех больных созда-валась из опрокидывающего лоскута, выкроенного из корня языка с частич-ным включением кожи подбородочной области. Наружный кожно-мы-шечный слой глоточно-пищеводных дефектов формировался из "остров-ного" лоскута с включением БГМ, при этом кожный лоскут выкраивался в соответствии с размерами раны на шее и ушивался послойно.

Кожно-мышечный лоскут с включением БГМ применен для пластики вновь образовавшихся небольших дефектов глотки 6 больным, и у всех из них заживление раны произошло первичным натяжением.

При реконструкции обширных фарингостом у 17 пациентов пер-вичное заживление раны отмечено у 13(76,4%) и вторичное - у 4(23,6%) больных, т.е. у всех больных в короткий срок удалось реконструировать глоточную трубу. Реконструкция обширных эзофагофарингостом произведена 34 больным. Первичное заживление раны установлено у 16(64%) и вторичное - у 8(32%) больных. У одного больного из-за погрешности оперативной техники произошел некроз кожно-мышечного лоскута с повторным образованием глоточно -пищеводного дефекта.

Одним из наиболее часто встречавшихся осложнений у первых оперированных нами больных явилось кровотечение из раны на грудной клетке от пересеченных мышечных волокон БГМ. Для профилактики его в последующем мы начали проводить ушивание культи мышц хромированным кетгутом. Частичное расхождение раны с нагноением на месте взятия лоскута мы наблюдали у

Рисунок 3 - Отдаленные результаты пластики дефектов глотки и шейного отдела пищевода кожно-мышечным лоскутом с включением БГМ

9 (2О,9%) больных. В результате активного промывания раны растворами антибиотиков вышеуказанные осложнения ликвидировались и раны на грудной клетке заживали вторичным натя-жением.

Учитывая большой процент оперированных больных после про-ведения лучевой терапии, нами также изучено влияние последней на частоту и характер осложнений в зависимости от использованных видов пластики у 3х групп больных.

Анализ послеоперационных осложнений в зависимости от методов лечения и использованных лоскутов показал, что наибольшее число после-операционных осложнений при всех видах реконструктивно-пластических операций имелось в 3ей группе. Если первичное заживление раны в первой группе составило 77,4+7,2% , то во второй (40 Гр до операции) и третьей группе(свыше 60 Гр) они соответственно снизились до 64,5+7,5 и 52,9+6,6%(P<0,1%). Вторичное заживление раны соответственно по группам составило 20,9+6,9; 25,О+6,6; 30,9+6,3% и некрозы лоскутов - 2,9+1,2; 10,5+6,1 и 16,2+4,5% (P<0,1%). Высокую устойчивость к ионизирующему излучению показал кожно-мышечный лоскут с включением БГМ, самую низкую - местные ткани. Если при применении БГМ после радикального курса лучевой терапии мы не наблюдали ни одного случая полного некроза кожно-мышечного лоскута, то при использовании местных тканей этот показатель составило 44,4+12,1%, ГКМ-23,О+12,1%, ДПЛ - 40+21,9% (P<0,1%).

Таким образом, можно сказать, что для реконструкции после-операционных дефектов глотки и шейного отдела пищевода надо подхо-дить индивидуально. При этом должны учитываться локализация, величина дефектов и доза ранее подведенного ионизирующего излучения. При фарин-геальных свищах и небольших дефектах предпочтение должно отдаваться местным тканям и кожно-жировым лоскутам, а при увеличении размера дефекта и дозы лучевой терапии - кожно-мышечным лоскутам с включе-нием ГКМ ,ТРМ и БГМ. При обширных фарингоэзофагостомах, особенно после проведения радикальной лучевой терапии, в качестве пластического материала должен применяться кожно-мышечный лоскут с включением большой грудной мышцы.

Тұжырым
Ғ.Б.Әділбаев, Д.Н.Ахметов, М.Е.Кайбаров, Г.Г.Ким, Д.Ғ.Әділбай
Қазақтың онкология және радиология ғылыми-зерттеу институті

Көмей жұтқыншақпен өңештінң мойын бөлімін қалпына келтіру оталары

Мақалада катерлі ісікпен ауырған 210 науқастардың көмей жұтқыншақпен өңештін мойын бөлімін алып тастағаннан кейін оларды қалпына келтіру оталарының әртүрліәдістерінқолданыполардың нәтижесікөрсетілген. Қалпына келтіру оталарының турлерінауқастардың ота алдындагы сәуле еміне және ойыктардың көлеміне байланысты қолданылуы керек.

Түйінді сөздер - көмекей мен көмей жүтқыншақтың қатерлі ісіктері, қалпына келтіру оталары, көмекей мен көмей жүтқыншақтың дефекты.

Summary
G.B. Adilbayev, D.N.Akhmetov, M.E.Kaibarov, G.G.Kim, D.G.Adilbay
Kazakh Resesrch Institute of oncology and radiology

Reconstruction of pharynx and upper yhird of esophagus

In this paper we have analyzed the results of pharyngeal and upper third of esophagus reconstruction in 210 patients with laryngeal and hypopharyngeal cancer. It is recommended to tailor a flap depending on a patient, defect size and a dosage of radiotherapy.

Keywords: Laryngeal and hypopharyngeal cancer, reconstructive and plastic surgery, pharyngeal and esophageal defect.

УДК:616-006.329

Е.Ш.Абзалбек
Казахский НИИ онкологии и радиологии, г.Алматы

Отдаленные результаты трехмодальной терапии рака пищевода

Аннотация. Лечение рака пищевода до сих пор остается сложной проблемой клинической онкологии.В данной статье авторы представили результаты комплексной терапии рака пищевода. Изучена частота выживаемости после трехмодального (химиотерапия + облучение + операция) лечения.

Ключевые слова: рак пищевода, хирургическое лечение, отдаленные результаты.

Введение.В Республике Казахстан в год выявляется около 1200 больных раком пищевода, погибает около 1000 человек в год [2].

Лечение рака пищевода остается одной из наиболее сложных проблем современной онкологии. Это обусловлено поздней диагностикой опухолевого процесса, когда доля больных имеющих уже местно-распространенный процесс на момент обращения к врачу составляет 70-80% [1].

Основным радикальным методом лечения рака пищевода является хирургический. Однако этот метод оказывается эффективным лишь при ранних стадиях заболевания. Одной из основных неудач в лечении является большая местная распространенность опухолевого процесса на момент обращения за специализированной помощью. Таким образом, при местно-распространенных опухолях пищевода низкий процент резектабельности не позволяет у большинства больных выполнить радикальное хирургическое вмешательство, то есть применение только лишь одного локального метода воздействия оказывается недостаточным [3].

Другим направлением в поиске наиболее оптимального вида лечения рака пищевода является применение предоперационной комбинации лекарственного и лучевого воздействия на опухоль с последующей операцией – мультимодальная (тримодальная) терапия [4].

Предоперационная химиолучевая терапия рака пищевода приобретает большое значение, так как может быть применена у большинства больных как компонент комплексного метода лечения местно-распространенного процесса. Ее основной целью является увеличение количества радикальных резекций, подавление субклинических метастазов, уменьшение рисков развития отдаленных метастазов и, как следствие, увеличение продолжительности жизни и улучшение результатов лечения в целом [5].

Отсутствие единого мнения о целесообразности и эффективности проведения предоперационной терапии, методах профилактики послеоперационных осложнений у больных раком пищевода явилось предпосылкой для проведения нашего исследования.

Цель исследования - Улучшение результатов лечения местнораспространенного рака пищевода.

Материал и методы. Проведено лечение 107 больным местнораспространенным раком пищевода, из которых 54 больным (основная группа) назначена мультимодальная терапия – неоадъювантная полихимиотерапия(3 курса) + лучевая терапия + операция и 53 пациентам – только хирургическое лечение. Средний возраст больных в группе мульти модального лечения составил 53,5±25,5 лет, в группе хирургического лечения – 57,5±20,51 лет. Полихимиотерапия проводилась по схеме: доцетаксел – 75 мг/м2 1 день + цисплатин 75 мг/м2 1 день 3 курса с интервалом между курсами 3 недели. Параллельно 3 курсу проводилась лучевая терапия РОД – 2 Гр, СОД – 50 Гр. Последним этапом для мультимодальной терапии выполнялось оперативное вмешательство в объеме субтотальной резекции пищевода с гастроэзофагопластикой со стандартной двухзональной лимфодиссекцией.

Результаты и их обсуждение. Во время проведения мультимодальной терапии 2 пациента выбыли из программы лечения в связи с прогрессированием процесса на этапе между 2 и 3 курсами полихимиотерапии, им произведено оперативное лечение. При проведении неодъювантной химиолучевой терапии в основной группе эффективность терапии отмечена в 61,5%. ПатоморфозIII-IV степени достигнут в 32,7%, I-II в 57,7%. Токсичность химиолучевой терапии отмечалась I и II степени, за счет эмитических реакций и не лимитировала проведение мультимодальной терапии.

Во всех 105 случаях выполнена субтотальная резекция пищевода. При хирургическом методе лечения у 13 больных из 53 отмечено 15 (28,4±0,46) различного рода осложнений. Наиболее часто встречалась послеоперационная пневмония (4) (20,8±0,24%). В 2-х случаях летальный исход, в первом случае по причине инфаркта миокарда(1,9%), во втором случае РДС (1,9%).

В основной группе у 15 пациентов из 52, отмечены 16 осложнений (30,7%). Превалирующее число осложнений принадлежит послеоперационной пневмонии (9 больных – 17,4±0,22%). В данной группе так же отмечена летальность в 2 случаях. В первом по причине РДС(3,8%), во втором за счет несостоятельности ПЖА (1,9%).

Прослежена погодичная выживаемость у 101 больных из 105, переживших ранний послеоперационный период и пролеченных по сравни-ваемым схемам. Хирургическую группу составили 51 больных, в группе мультимодальной терапии отслежены ближайшие (2 года) и отдаленные (5 лет) результаты лечения для 50 пациентов.

По данным авторов, изучавших отдаленные результаты, при хирургическом лечении более 50% реци¬дивов и метастазов у больных возникают в первые два года после операции. Этот срок для больных раком пищевода III и более стадии является критическим в отношении прогрессирования заболевания. В таблице 1 представлены данные о двухлетней выживаемости изучаемых групп больных.

Таблица 1 - Двухгодичная выживаемость больных в группах исследования

Метод лечения	Кол-во больных	Умерло	2-летняя выживаемость	Безрецидивная 2-летняя выживаемость
Хирургический	51	23	28 (54,9 ± 3,65)	24 (47,5 ± 3,55)
Мультимодальный	50	20	30 (60 ± 3,65)	28 (53,8 ± 3,65)

Отмечается увеличе¬ние количества пациентов, переживших двухлетний срок наблюдения без мета¬стазов и рецидивов при мультимодальном лечении – 53,8±3,65 против – 47,5±3,55 при хирургическом. Аналогично, отмечается увеличение общей выживаемости в группе мультимодального лечения – 60,0±3,65 по сравнению с 54,9±3,65 при хирургическом.

Пятилетние результаты лечения прослежены также у 101 больного (см. таблицу 2).

Таблица 2 - Пятилетняя выживаемость больных в группах исследования

Метод лечения	Кол-во больных	Умерло	5-летняя выживаемость	Безрецидивная 5-летняя выживаемость
Хирургический	51	42	9 (18,9 ± 3,80)	8 (17 ± 3,65)
Мультимодальный	50	34	16 (32,7 ± 4,15)	14 (28,8± 3,90)

В группе хирургического лечения по настоящее время живы 9 (18,9±3,80) человек, в то время как в группе мультимодальной терапии пятилетний рубеж перешагнули 16 (32,7±4,15) пациентов. Безрецидивная пятилетняя выживаемость также выше в группе мультимодальной терапии - 28,8±3,90 против 17±3,65 в группе хирургического лечения. Отмечается снижение темпов смертности после лечения как в группе хирургического, так и в группе мультимодального лечения в сравнении первых двух и последующих 3 лет. Так, если в первые 2 года умерло 37,2% и 32,0% больных в группах хирургии и мультимодальной терапии, то в последующие годы эти цифры составили 31,3% и 30,0% соответственно. Эти показатели соответствуют литературным данным о наибольшем обнаружении прогрессирования опухолевого процесса и смертности пролеченных больных именно в первые два года после радикального вмешательства.

Заключение. Таким образом, проведение мультимодальной терапии больным с местнораспространенными формами рака пищевода не ухудшает непосредственные результаты, а увеличивает частоту выживаемости в отдаленном периоде.

Список литературы

1. Нургазиев К.Ш., Байпеисов Д.М., Исмаилов С.Б. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан в 2013 году (статистические материалы).- Алматы, 2014.

2. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Свиридова С.П. и др. Непосредственные результаты расширенных операций с двух- и трехзональной лимфодиссекцией в хирургическом лечении рака пищевода //Мат. юбилейной конф. «Проблемы современной онкологии». – Томск, 1999. – С.82-85.

3. AdelsteinD.J., RiceT.W., RybickiL.A. etal. Concurrent chemo radiotherapy and surgery for esophageal cancer: updated results //Can. J. Gastroenterology. – 1998. – Vol.12 (Suppl B). – A26 (abstr.).

4. Bosset J.F., Gignoux M., Triboulet J.P. et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus // N. Engl. J. Med. - 2003. -Vol. 337.-P.161-167.

5. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics // CA Cancer J. Clin. – 2005. – Vol.55. – P.74-108.

Тұжырым
Е.Ш.Абзалбек
Қазақтың онкология және радиология ҒЗИ,

Өңеш қатерлі ісігі үшмодальды терапиисының алыстанған нәтежелері

Өңештің қатерлі ісігі қазіргі кезге дейін клиникалық онкологияда аса күрделі мәселелердің бірі болып табылады. Бұл мақалада авторлар өңештің қатерлі ісігінің комплексті емінің нәтижелерін көрсетті. Үшмодальды емнің (химиотерапия + сәулелік ем + операция) өмір сүру жиілігі зерттелінді.

Түйінді сөздер: өңештің қатерлі ісігі, хирургиялық ем, алыстанған нәтижелер.

Summary
E.Sh. Abzalbek
Kazakh Research institute of Oncology and Radiology

Treatment of esophageal cancer is still a difficult problem of Clinical Oncology

In this article the authors presents the late results and survival rate in esophageal cancer after complex (chemotherapy + radiation + surgery) therapy.

Key words: esophageal cancer, surgical treatment, late results.

УДК:616-006.484

В.Б.Ким, М.А.Ибраимова, А.Т.Алмабек, Р.Б.Раимбеков, Р.Г.Панов, Р.Т.Отыншиев, Ж.Сариева
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Высокотехнологичная лучевая терапия злокачественных глиом головного мозга высокой степен злокачественности

Аннотация. Цель исследования – Повышение эффективности лечения злокачественных глиом головного мозга.

Контролируемое исследование проведено на 65 больных злокачественными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности. В зависимости от методики высокотехнологичной лучевой терапии больные были разделены на две группы. Проводилась одновременная химиотерапия и 3D конформная или интенсивно-модулированная лучевая терапия.

Применение высокотехнологичной лучевой терапии по методикам

3D конформной и интенсивно-модулированной лучевой терапии с мегавольтажной и киловольтажной визуализацией, позволило значительно повысить точность позиционирования пациента, тем самым оптимально реализовать дозиметрический план облучения. Положительный объективный эффект в 1-й группе был, достигнут у 29 (96,7%) больных, что превышало на 2,4% аналогичный показатель 2-й группы, где он составил

33 (94,3%) больных. Полный ответ в 1-й группе отмечалась у 11 (36,7%) пациентов, что превышало показатель 2-й группы на 5,3%.

Ключевые слова: злокачественные глиомы головного мозга, 3D конформная лучевая терапия, интенсивно-модулированная лучевая терапия, химиотерапия, темозоломид.

Актуальность.Проблема лечения злокачественных глиом головного мозга (ЗГГМ) по-прежнему актуальна, что обусловлено рядом причин, к которым, прежде всего, относится повсеместный рост нейроонкологической заболеваемости и низкие показатели выживаемости, особенно при ЗГГМ высокой степени злокачественности[1]. По данным Globalcan за 2012 год заболеваемость в мире злокачественными новообразованиями (ЗН) центральной нервной системы (ЦНС) и смертность от них составила 256 213 (3,4%000) и 189 394 (2,5%000) случаев соответственно. В общей структуре заболеваемости ЗН и смертности от них эти показатели соответствовали 1,8% и 2,3% [1]. Также следует учитывать, что ЗГГМ являются самыми распространенными опухолями ЦНС, их частота достигает 70-80% [3, 4, 5].

В Республике Казахстан заболеваемость опухолями ЦНС за последние десять лет возросла более чем на 80,0%, с 362 (2,3%000) первично выявленных больных в 2003 г., до 705 (4,1%000) больных в 2013 г. Смертность также возросла более чем на 40% с 303 (1,7%000) больных в 2003 г. до 426 (2,5%000) больных в 2013 г. [1, 6].

Таким образом, стабильно высокие показатели заболеваемости и смертности при ЗН ЦНС, и прежде всего при ЗГГМ, обуславливают поиск новых эффективных методов лечения.

При проведении лучевой терапии (ЛТ) ионизирующее излучение (ИИ) нарушает деление клеток. Воздействуя при помощи ИИ на опухоль можно добиться замедления или прекращения ее роста. Однако стоит учитывать, что помимо опухоли большую дозу ИИ радиации получают и здоровые ткани, расположенные рядом с новообразованием. Поэтому основной проблемой в лучевом лечении по-прежнему остается поиск оптимального дозного распределения, при котором опухоль получала бы наибольшую дозу ионизирующего излучения, а окружающие её нормальные ткани и органы минимальную [7,8,9]. Таким образом, главной целью ЛТ является максимальное облучение опухоли при минимальном поражении соседних органов, что при проведении стандартной 2-х мерной конвенциальной ЛТ, практически невозможно.

Решений данной проблемы может служить внедрение инновационных методик высокотехнологичной ЛТ. К ним в настоящее время относятся: 3D конформная лучевая терапии (3DConformalRadiotherapy – 3DCRT), интенсивно-модулированная лучевая терапия (IntensityModulatedRadiotherapy – IMRT), лучевой терапии управляемой по изображениям (ImageGuidedRadiotherapy – IGRT), стереотаксической радиохирургии или радиотерапии (StereotacticRadi osurgery&Radiotherapy – SRS&SRT) с использованием многолепестковых коллиматоров современных линейных ускорителей или на гибридных комплексах по типу «гамма-нож», «кибер-нож» и т.п. Данные методики облучения позволяют подвести к опухоли максимальные допустимые дозы ионизирующей радиации при минимальном воздействии на окружающие здоровые ткани [7,8,9,10,11,12]. Все вышеперечисленные методики высокотехнологичной ЛТ уже давно стали «золотым» стандартом облучения при ЗГГМ во всем мире. Однако попрежнему остается неизученный вопрос адаптации дозы ионизирующего излучения к изменяющимся объемам опухоли в процессе проведения курса ЛТ.

В настоящее время остается до конца неизученной проблема одновременного применения лучевой и противоопухолевой лекарственной терапии при ЗН ЦНС. Не изучен возможный их синергизм в цитотоксическом воздействии [13,14,15]. При применении химиотерапии (ХТ) решаются следующие задачи: аддитивность и радиосенсибилизация, т.е. ХТ должна быть более агрессивна (применяют 2-3 компонентные схемы и более высокие дозы цитостатиков), а при радиосенсибилизации чаще используют меньшие дозы в режиме монохимиотерапии [16, 17]. Одним из немногих способов улучшения результатов лечения ЗГГМ остается проведение ХТ темозаломидом (TZM) синхронно с облучением, которая, по-прежнему остается единственным вариантом повышения эффективности лечения больных с данной патологией. Однако результаты одновременной химио- и лучевой терапии ЗГГМ пока остаются не достаточно высокими, что и обу-

словливает поиск новых и эффективных мер по усилению лучевого и лекарственного воздействия [16,17,18].

Цель исследования – Повышение эффективности лечения злокачественных глиом головного мозга высокой степени злокачественности.

Материал и методы. Контролируемое исследование (12.2012 – 06.2015 г.) проведено на 65 больных ЗГГМ (С71 по МКБ-10), проходивших в послеоперационном периоде химио- и лучевое лечение. Мужчин было 38 (58,4%), женщин 27 (41,5%), средний возраст 34,5±6,7 лет. Оперативное лечение в объеме тотального удаления опухоли проведено у 19 (29,2%) больных. У 46 (70,8%) больных произведено субтотальное (частичное) удаление опухоли в пределах анатомической дозволенности. У всех больных диагноз был морфологически верифицирован в соответствии с международной гистологической классификацией WHO 2007 [18]. Мультиформная глиобластома (GIV) диагностирована у 43 (68,6%) больных, анапластическая астроцитома, олигоастроцитома или олигодендроглиома (GIII) у 22 (31,4%) больных (таблица 1).

Всем больным проведена одновременная химио- и лучевая терапия. Химиотерапия по схеме TZM 100 мг/м2 ежедневно с 1-го по 40 день №40 на фоне ЛТ, с последующими 4-6 курсами самостоятельной ХТ по схеме TZM 200-250 мг/м2.

В зависимости от методики лучевого лечения больные были разделены на две группы: 1-я группа – 30 (46,2%) больных, им проведена интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT). 2-я группа – 35 (53,8%) больных, здесь проведена 3-D конформная лучевая терапия (3DCRT). Режим фракционирования РОД 2,0 Гр 5 раз в неделю СОД 60 Гр за 30 фракций.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных ЗГГМ в испытуемых группах по возрасту, полу, объему оперативного вмешательства, гистологическому типу опухоли

	Сред. возраст (годы)	**1.1.1.2 Пол**		**Объём операции**		**Гистологический тип**	
		Мужчины	**Женщины**	**Тотальное удаление**	**Субтотальное удаление**	**GIII**	**GIV**
1-я группа /n=30/	33,9±6,8	17 (56,7± 9,0%)	13 (43,3± 9,0%)	8 (26,7± 8,1%)	22 (73,3± 8,1%)	19 (63,3± 8,7%)	11 (36,7± 8,7%)
2-я группа /n=35/	35,2±7,1	21 (60,0± 8,2%)	14 (40,0± 8,2%)	11 (31,4± 7,8%)	24 (68,6± 7,8%)	24 (68,6± 7,8%)	11 (31,4± 7,8%)
Итого:/ n=65/	34,5±6,9	38 (58,4± 6,1%)	27 (41,5± 6,1%)	19 (29,2± 5,6%)	46 (70,8- 5,6%)	43 (66,1± 5,8%)	22 (33,8± 5,8%)

Предлучевая топометрическая подготовка проводилась на рентгеновском симуляторе “Acuity CBCT” с изготовлением индивидуальной фиксирующей термопластической маски и дальнейшем получением компьютерно-томографических (КТ) срезов на 64-срезном компьютерном томографе SOMATOM Definition AS с функцией виртуальной симуляцией. Дозиметрический расчет осуществлялся на системе компьютерно-дозиметрического планирования “Eclipse 10-11” по оконтуренным КТ-срезам с выведением зон интереса (GTV, CTV) и критических органов (рисунок 1) .

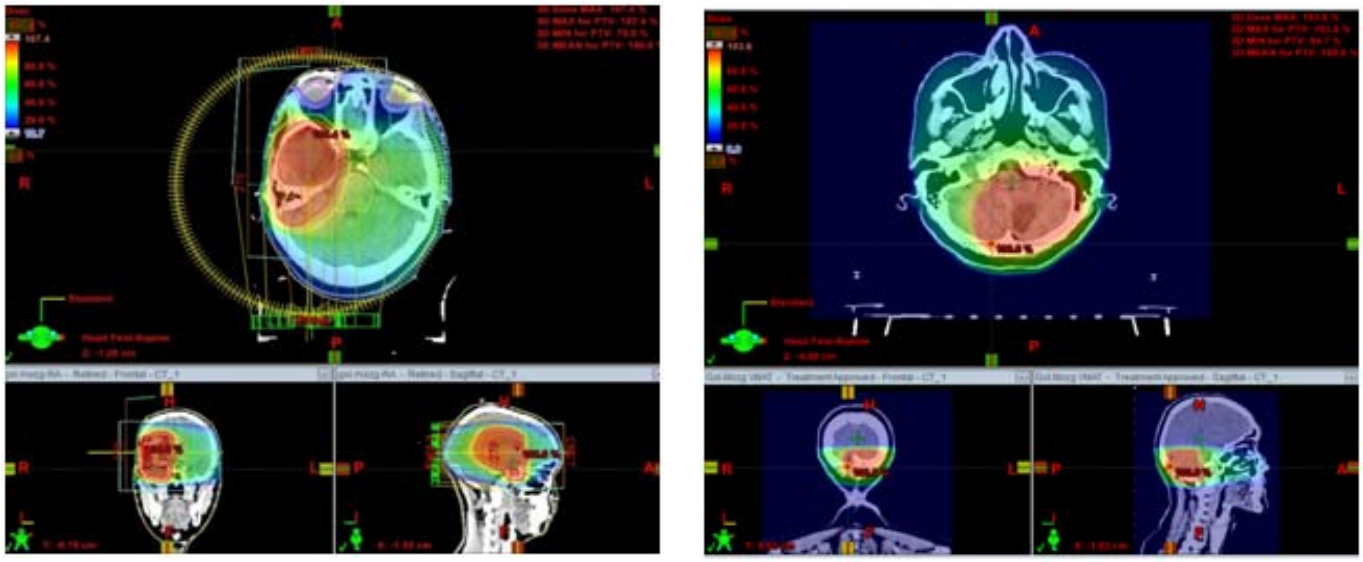


Рисунок 1- Дозиметрические планы IMRT

Процедуры облучения проводили на линейных ускорителях "Clinac 600 C/D" с MLC HD120, "Clinac 2100 C/D" с MLC HD120 и OBI, TrueBeamSTX.

Позиционирование пациента контролировалось при помощи мегавольтажной визуализации на электронных устройствах портальных изображений (Electronic PortalImaging Device – EPID). А также на киловольтажной системы визуализации (On-BoardImager – OBI) по ортогональным снимкам или компьютерной томографией широким пучком (ConeBeamComputedTomography – CBCT).

Непосредственную эффективность лечения анализировали согласно рекомендациям ВОЗ [19], а отдаленные результаты с использованием актуриального моментного методу расчета по Kaplan E.L., Meier P. [20].

Результаты и обсуждение.

Проверка позиционирования пациента по мегавольтажной и киловольтажной визуализации на EPID и OBI системах, показали, что при первых трех сеансах облучения 3DCRT или IMRT, проведенная коррекция отклонений от установленной нормы в 3 мм в трех плоскостях было достаточно для реализации точного плана облучения на весь курс ЛТ. В дальнейшем контроль позиции пациента через каждые 4-5 сеанса не показывал отклонений больше установленной нормы в 3 мм. Все это свидетельствовало о высокой точности проведенной ранее предлучевой топометрической подготовки, и возможности сверхточной реализации дозиметрического плана облучения на пациенте. В итоге мы смогли максимально точно реализовать основной постулат лучевой терапии – максимальная доза ИИ на опухоль, при минимальной дозе ИИ на критические органы.

В результате проведенной одновременной химиотерапии TZM и высокотехнологичной лучевой терапии по методике 3-DCRT и IMRT были получены следующие результаты. Положительный объективный эффект (ОЭ) в 1-й группе был, достигнут у 29 (96,7%) больных, что превышало на 2,4% аналогичный показатель 2-й группы, где он составил

33 (94,3%) больных. При этом полный ответ (ПО) или полная регрессия по данным МРТ снимкам в 1-й группе отмечалась у 11 (36,7%) пациентов, что превышало показатель ПО 2-й группы на 5,3%. Показатели частичного ответа (ЧО) составили в 1-й и 2-й группах

18 (60,0%) и 21 (65,0%) больных соответственно. Количество больных со стабилизацией процесса после проведенной одновременной химио- и лучевой терапии составило 1 (3,3%) и 2 (5,7%) больных в 1-й и 2-й группах соответственно. Прогрессирование процесса во время лечения ни в одном случае отмечено не было (таблица 2).

Таблица 2 – Непосредственные результаты одновременной химио-и лучевой терапии у больных ЗГГМ в испытуемых группах

Непосредственная эффективность	**Группы**	
	1-я группа /n=30/	**2-я группа /n=35/**
Общий эффект (ОЭ)	29 (96,7±3,2 %)	33 (94,3±7,4 %)
Полный ответ (ПО)	11(36,7±8,7 %)	11(31,4±7,8 %)
Частичный ответ (ЧО)	18(60,0±8,9 %)	21 (65,0±8,0 %)
Без эффекта (без эффекта, стабилизация)	1(3,3±3,2 %)	2(5,7±3,9 %)

При поступлении у большинства больных общий активный статус оцененный по шкале Карновского был в пределах 50-70 баллов. В динамике проведение одновременной химио- и лучевой терапии больных наступило улучшение общего состояния или "качество жизни" до 80-90 баллов, что, несомненно, свидетельствовало о минимальном токсичности высокотехнологичной лучевой терапии. А также наступление быстрого непосредственного положительного эффекта от ЛТ, результатом которого было быстрое купирование патологических общемозговых и очаговых неврологических симптомов.

Проведенный анализ показал, что наблюдаемая общая 24-месячная выживаемость, рассчитанная одномоментным методом по Kaplan-Meier составила в 1-й группе 44,9±1,1%, что достоверно превышало аналогичные показатели 2-й группы на 3,7%, где они составили 41,7±1,2%, соответственно ($p<0,05$). Медиана общей наблюдаемой 2-летней выживаемости составила в 1-й и 2-й группах 22,5±1,7 и 20,2±1,9 месяцев соответственно, при статически значимой разнице в 2,3 месяца ($p<0,05$).

Заключение. Применение высокотехнологичной лучевой терапии по методикам 3D конформной и интенсивно-модулированной лучевой терапии с мегавольтажной и киловольтажной визуализацией, позволило значительно повысить точность позиционирования пациента, тем самым оптимально реализовать дозиметрический план облучения. Это помогло реализовать основной постулат лучевой терапии, подведение максимальной дозы ИИ на опухоль, при минимальной дозе ИИ на критические органы. Следствием этого стало хорошая переносимость лучевого лечения, при минимальном количестве лучевых реакций и осложнений. А непосредственный положительный эффект наступал значительно быстрее, тем самым увеличив показатели 2-х летней выживаемости. При этом предпочтение следует отдать применению IMRT, как наиболее высокоэффективной.

Список литературы

1 Globocan, 2012 //The International Agency for Research on Cancer. - Lyons, France. – 2014.

2 НургазиевК.Ш., БайпеисовД.М., СейсенбаеваГ.Т. и соавт. //Показатели онкологической службы РК за 2013г. (статистическиематериалы).-Алматы, 2014.

3 Levin V.A., Gutin P.H., Leibel S. et. al. Neoplasms of the central nervous system //Cancer Principles and Practice of Oncology, 4th Ed. Philadelphia, 1992.

4 ЗозуляЮ.А., ПацкоЯ.В., НикифороваА.Н. //ВопросыНейрохирургии – 1998. - № 3. – С. 50–54.

5 ТиглиевГ.С., ОлюшинВ.Е. Злокачественные глиомы головного мозга. Проблемы диагностики и современные возможности комплексного лечения. Темодал – новый противоопухолевый препарат для лечения злокачественных глиом //Мат. симп. – СПб, 2002. – С. 2-5.

6 Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Д., Игисинов С.И и др. //Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2003 год (статистические материалы). – Алматы, 2004

7 Arno J. Mundt, John C. Roeske. Intensity Modulated Radiation Therapy //A Clinical Perspective. – Hamilton • London, 2010.

8 Carlos A. Perez, Cuther W. Brady //Principles and Practice of Radiation Oncology. – 5-rd Edition, Lippincott-Roven, 2010.

9 Clifford K.S., Chao O. Practical essentials of IMRT. – 2-nd edition, Lippincott Williams&Wilkins. – 2010

10 Eric K. Hansen, Mack Roach. Handbook of Evidence //Based Radiation Oncology. – 2nd Edition. – Springer, 2010.

11 Transition from 2-D Radiotherapy to 3-D Conformal and Intensity Modulated Radiotherapy. – IAEA. - 2008.

12 Girvigian M.R., Chen J.T., Rahimian J. et al. Novalis. Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy //Neurosurgery. - 2007.-Vol.19.

13 Нечитайло М.Н., Иванов С.М., Желудкова В.М. Химиолучевая терапия злокачественных глиом // Мат. V съезда онкологов и радиологов СНГ.- Ташкент, 2008.- С.434

14 Олюшин В.Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных // Нейрохирургия. 2005. - № 4.-С.41 -47.

15 Кобяков Г.Л. Химиотерапия в лечении злокачественных внутримозговых опухолей //Современная онкология. – 2002.-Т.4, №1. – С.1-10.

16 Карахан В.Б. с соавт. Темодал в комплексном лечении глиобластом головного мозга //Матер. V съезда онкологов и радиологов СНГ. - Ташкент, 2008.- С. 430.

17 Поддубная И.В. Новый век – новые возможности химиотерапии: темодал в лечении злокачественных опухолей //Совр. онкология. – 2002.- Т. 4, №1.- С. 1-10.

18 Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.- Lyon, 2007. – 25 p.

19 WHO Handbook for Reporting Results of cancer Treatment.- WHO, Geneva, 1979.

20 Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations //J. Amer. Stat. Assoc. – 1958.- Vol. 53.- P. 457-481.

Тұжырым

В.Б. Ким, М.А.Ибраимова, А.Т.Алмабек, Р.Б.Раимбеков, Р.Г.Панов, Р.Т. Отыншиев, Ж.Р.Сариева

Қазатың онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты

Жоғары дәрежелі пісіп-жетілген бас миының қатерлі глиомасында жоғарытехнологиялық сәулелі терапиясын қолдану

Зерттеудің мақсаты – бас миының қатерлі глиомаларын емдеудің тиімділігін арттыру.

Бас миының жоғары дәрежелі пісіп жетілген қатерлі глиомамен ауыратын 65 науқасқа зерттеу жүргізілді. Жоғары технологиялық сәулелі терапия әдісіне байланысты науқастар екі топқа бөлінді. Химиотерапиямен қатар 3D конформды немесеқарқынды модульді сәулелі терапия жүргізілді. 3D конформды және қарқынды модульді жоғары технологиялық сәулелі терапияны мегавольтажды және киловольтажды көзкөрімді әдістерімен қолдану, науқастың жайғастыру дәлдігін жоғарылатып, осылайша сәулелендірудің тиімді дозиметриялық жоспарын іске асыруға мүмкіндік береді. Бірінші топта оңтайлы объективті әсер 29 (96,7%) науқаста байқалды, ол 2-ші топтың сондай көрсеткішітің 2,4% -на артты, 2-ші топта 33 (94,3%) науқасты құрады. Толық әсер 1-ші опта 11(36,7%) науқаста тіркелді, 2-ші топтың көрсеткішінен 5,3%. – ға артты.

Түйінді сөздер: бас миының қатерлі глиомалары, 3D конформды сәулелі терапия, қарқынды модульді сәулелі терапия, химиотерапия, темозоломид.

Summary

V. Kim, M. Ibraimova, A. Almabek, R. Raimbekov, R. Panov, R. Otynshiev, Zh. Sariyeva

Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and Radiology

High-tech radiation therapy of high grade malignant brain glioma

Aim - improving the efficiency of treatment of malignant brain gliomas.

A controlled research was performed on 65 patients with malignant brain gliomas of high grade.

Depending on the method of high-tech radiation therapy patients were divided into two groups. Simultaneously chemotherapy and 3D conformal or intensity modulated radiation therapy were conducted.

The use of high-tech radiotherapy methods of 3D conformal and intensity-modulated radiation therapy with megavolt and kilovolt visualization, allowed to raise considerably accuracy of positioning of the patient, thereby optimally realize dozimetrical plan. Positive objective effect in the 1st group was achieved in 29 (96.7%) patients, which exceeded by 2.4% the similar indicator of the 2nd group, where it was 33 (94.3%) patients. Complete response in the 1st group was noted in 11 (36.7%) patients, which exceeds the 2nd group to 5.3%.

Keywords: malignant brain gliomas, 3D conformal radiation therapy, intensity modulated radiation therapy, chemotherapy, temozolomidim.

УДК: 618-006.19

[1]Lily Lewis, [1]Matthew Taylor, [2]Nurgaziev K.Sh.,[2]Abdrakhmanov R.Z.
[1]York Health Economics Consortium Ltd, University of York, York, UK
[2]Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology Almaty, Kazakhstan

Budget impact analysis of everolimus for the treatment of hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative (HER2-) advanced breast cancer in Kazakhstan»

Abstract.The aim of this study was to determine the budget impact of everolimus (in combination with letrozole/ anastrozole) as a second-line treatment for ER+HER2- negative advanced and metastatic breast cancer in post-menopausal women.

Keywords: Everolimus – Breast cancer – Budget impact .

Research design and methods.A cumulative cohort model was developed to estimate the 5-year costs associated with introducing everolimus to the Kazakh healthcare system. Two alternative market share scenarios were compared: with everolimus and without everolimus. PFS and OS data were taken from the trial and extrapolated. The background costs of the pre-progressed and post-progressed health states, drug costs and costs associated with adverse events were included in the model.

Results.The 5-year results from the budget impact analysis demonstrate that the introduction of everolimus leads to a 12% increase in drug costs, a 2% reduction in pre-progression health state costs, a 1% increase in postprogression health state costs, and a 2% reduction in adverse event costs. The net result is only a modest increase in total costs; a 2.69% increase of T201 million, from T7.5 billion to T7.7 billion over a period of 5 years.

Conclusions.The analysis estimated that, if everolimus were to be introduced to the Kazakh healthcare market for the treatment of ER+ HER2- advanced breast cancer, there would be minimal impact upon overall healthcare expenditure. An increase in drug acquisitions costs was almost exactly offset by a reduction in other healthcare costs, due to improved management of the disease.

ЛилиЛьюис[1], МэтьюТэйлор[1], К.Ш.Нургазиев[2],
Р.З.Абдрахманов[2]
[1]Йоркский Фармако-экономический Консорциум, Университет Йорка, Великобритания
[2]Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Анализ влияния на бюджет препарата Эверолимус для лечения гормонозависимого рецептор положительного HER2- отрицательного распространенного рака молочной железы в Казахстане»

Цель - Определить влияние на бюджет препарата Эверолимус (в комбинации с летрозолом/анастразолом) в качестве второй линии терапии ER+ HER2- отрицательного распространенного и метастатического рака молочной железы у женщин в постменопаузе в Казахстане.

Материалы и методы. Разработана совокупная модель когорты для оценки пятилетних расходов, связанных с применением Эверолимуса в системе здравоохранения Казахстана. В качестве оценки были использованы две альтернативные группы для сравнения: с использованием Эверолимуса и без его применения на фармацевтическом рынке страны. Данные о ВБП (выживаемость без прогрессирования) и ОВ (общая выживаемость) были взяты из клинического исследования и были экстраполированы с помощью статистической функции Weibull. Предполагалось, что данные клинического исследования BOLERO-2 с использованием эверолимус+экземестан и только экземестан были характерны также для эверолимус+летрозол/анастрозол и отдельно для гормонотерапии летрозол/анастрозол, представленные в модели. Расходы применения ресурсов здравоохранения на пациента и расходы на единицу были применены для расчета общих расходов здравоохранения при состоянии здоровья перед прогрессией и после прогрессирования заболевания. Расходы на лечение одного пациента и расходы, связанные с нежелательными явлениями (НЯ) были также рассчитаны в модели, основанной на кривых выживаемости. Расходы на пациента были умножены на количество пациентов, которые как предполагалось, будут получать каждое из видов лечения, в соответствии с предполагаемой долей рынка, которая была распределена между эверолимус+летрозол/ анастрозол и отдельно летрозол/анастрозол, химиотерапией и тамоксифеном.

Результаты. Пятилетние результаты анализа влияния на бюджет демонстрируют, что введение эверолимуса приводит к увеличению затрат на ЛС на 12%, сокращению расходов на 2% при состоянии здоровья до прогрессирования заболевания, 1% увеличению расходов после прогрессирования заболевания и 2% сокращению расходов при НЯ. Итоговый результат показал умеренное увеличение общих расходов, равное 2%, с Т16,97млрд. до Т17.389 млрд. за 5 лет.

Выводы. Анализ показал, что при введении эверолимуса на рынок здравоохранения Казахстана для лечения ER+ HER2- распространенного РМЖ, влияние на бюджет будет минимальным в рамках общих расходов на здравоохранение. Увеличение в расходах на приобретение препарата было практически компенсировано сокращением прочих расходов здравоохранения благодаря улучшению лечения и менеджменту заболевания.

Тұжырым
Лили Льюис, Мэтью Тэйлор, Қ.Ш.Нургазиев, Р.З.Абдрахманов
Йорк фармако-экономикалық бірлестік, Йорк университеті, Ұлыбритания.
Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты

Қазақстанда таралған гормонніңденді рецепторані ER+HER2-теріссүт безінің қатерлі ісігін емдеуге арналған Эверолимус препаратының бюджетке әсерінің анализы

Қазақстанда етеккір үзілісінен кейінгі әйелдерде, ER+HER2-теріс, таралған және метастатикалық сүт безінің қатерлі емінде екінші қатар терапия Эверолимус препаратының (летрозолом/анастразоломмен бірге) бюджетке әсерін анықтау.

Түйінді сөздер: Эверолимус, сүт безінің обыры,бюджет әсері.

УДК: 616-006.6

Н.С. Нургалиев
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении рака предстательной железы

Аннотация.16 мая в г.Алматы прошла республиканская семинар-конференция «Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении рака предстательной железы», организованная центром онкоурологии КазНИИОиР. Основной идеей семинара было объединение усилий врачей всех специальностей в выработке единых подходов лечения, согласно периодическим протоколам диагностики и лечения рака предстательной железы – организации мультидисциплинарного подхода как эталона качества в принятии правильного решения. Проведение таких семинар-конференций поможет практическим врачам – онкоурологам, химиотерапевтам и радиологам овладеть навыками ведения и лечения больных с РПЖ на различных стадиях заболевания. Семинар прошел согласно плана, с интерактивным голосованием, с привлечением аудитории в дисскуссии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, мультидисциплинарный подход

16 мая в г.Алматы прошла республиканская семинар-конференция «Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении рака предстательной железы». Данный семинар был организован центром онкоурологии КазНИИОиР при поддержке компаний «Байер», «Янсен» и «Толмар».На семинар были приглашены спикеры из России – ведущий научный сотрудник отделения урологии института им. П.А.Герцена (г.Москва), к.м.н. К.М.Нюшко, с докладом «Кастратрезистентный РПЖ. Время наступления, особенности диагностики и лечения»; из Израиля –руководитель онкоурологической службы Института онкологии Медицинского Центра Меир (г.Кфар-Сава) доктор Кейзман Д. с докладом «Современные подходы в лечении костных метастазов при кастратрезистентном РПЖ». Были затронуты темы диагностики РПЖ, проблемы скрининга, стадирования, подходов в лечении на разных стадиях заболевания с разбором клинических случаев. В качестве спикеров выступали ведущие сотрудники КазНИИОиР, занимающиеся проблемами РПЖ – онкоурологи, химиотерапевты, радиологи; ведущие сотрудники из других регионов – онкодиспансеров Караганды, Шымкента, Алматы.

В семинар-конференции приняли участие специалисты из разных регионов республики – 30 урологов и онкоурологов ООД, 23 химиотерапевта, 15 радиологов, 4 специалиста СКДО, 4 хирурга; всего – 80человек, принимающие непосредственное участие в диагностике и лечении рака предстательной железы (список зарегистрированных прилагается). Основной идеей семинара было объединение усилий врачей всех специальностей в выработке единых подходов лечения, согласно периодическим протоколам диагностики и лечения рака предстательной железы – организации мультидисциплинарного подхода как эталона качества в принятии правильного решения. Семинар прошел согласно плана, с интерактивным голосованием, с привлечением аудитории в дисскуссии.

После официального открытия конференции первый доклад был посвящен проводимому в республике скринингу рака предстательной железы. На сегодняшний день рак простаты внедрен в нескольких регионах нашей страны, есть свои положительные моменты и недостатки, о которых рассказала руководитель республиканского скринингового отдела (СКДО) Жылкайдарова А.Ж. Так как метод скрининга состоит из нескольких этапов, проблемы возникают на каждом уровне – начиная от приглашения участников целевой группы на скрининг и сдачи анализа на простато-специфический антиген (ПСА) и до получения гистологического заключения рака. Докладчиком было акцентировано внимание на основные проблемы, пробелы на том или ином уровне и что необходимо делать, чтобы избежать данные недостатки.

Для успешного лечения в онкологии одним из основных требований является установление правильной стадии заболевания. Об этом рассказал врач отделения онкоурологии КазНИИОиР Онгарбаев Б.Т. Для привлечения аудитории к дискуссии обсуждались несколько задач и с помощью интерактивного голосования была осуществлена обратная связь со слушателями.

Следующий доклад был сделан руководителем центра онкоурологии Нургалиевым Н.С. «Мультидисциплинарный подход в лечении РПЖ». Мультидисциплинарный подход в лечении рака простаты в развитых странах мира стали внедрять с 1994 года, и уже в начале этого столетия многие страны приняли этот подход за основу. К примеру, в США МДГ является обязательным для аккредитации медицинских центров, предоставляющих лечение рака; во Франции и Бельгии МДГ внедрено регламентирующим законом с 2003 года; в Испании МДГ является приоритетом в системе здравоохранении с 2006 года; а в Германии созданы сертифицированные центры рака простаты с 2008 года. В нашей стране положение о мультидисциплинарной группе онкологической организации разработано и регламентировано приказом МЗ РК № 540 от 12.08.2011г«Об утверждении Положения о деятельности организаций здравоохранения, оказывающих онкологическую помощь населению Республики Казахстан» и приказом Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 02.08.2013г. №452 «Об утверждении Стандарта организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан». Докладчиком на конкретных примерах зарубежных стран показано преимущество в проведении заседаний МДГ для постановки диагноза и выбора тактики лечения на каждого пациента индивидуально. Многие исследователи показывают, что МДГ улучшает выживаемость в лечении рака, так как путем предоставления командного подхода пациентам назначается правильное лечение в нужное время. Немаловажным моментом является информированность пациента о предлагаемых альтернативных методах лечения, так как пациенту объясняются преимущества и возможные побочные эффекты от каждого метода и он

должен принимать решение в выборе тактики лечения, т.е. должна быть обоюдная ответственность.

Далее выступил заместитель главного врача по хирургии Карагандинского областного онкологического диспансера Кожамбердин К.Е. с докладом «Радикальная простатэктомия. Показания. Опыт применения». Им подробно доложены показания для проведения оперативного лечения рака простаты, согласно международным рекомендациям; ожидаемые побочные эффекты, преимущества и недостатки при применении в локализованной и местно-распространенной стадии. Показан опыт использования радикальной простатэктомии с 2010 года.

Одним из альтернативных методов локализованного и местно-распространенного рака простаты является лучевая терапия. О методах лучевой терапии, показаниях и противопоказаниях был сделан доклад д.м.н. Ким В.Б., долгое время занимавшегося данной проблемой в КазНИИОиР. Лучевая терапия в зависимости от способа подведения ионизирующего излучения к патологическому очагу подразделяется на контактную и дистанционную. При этом 95% используется дистанционная лучевая терапия. Если ранее использовалось 2D конвенциальное облучение из 2-х полей, то в последующем с модернизацией аппаратов лучевой терапии появилось 3Dконформная радиотерапия, лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT), которые внедрены и используются в КазНИИОиР. Данные методики позволяют повысить дозу ионизирующего излучения подводимой к опухоли (до 78-80Гр), снизить дозу облучения в здоровых тканях, увеличить выживаемость и локальный контроль, уменьшить частоту и тяжесть осложнений, соответственно повысить качество жизни пациентов, получающих лучевую терапию. В связи с внедрением скрининга рака простаты и выявления все большего количества больных на ранних стадиях, возросла актуальность внедрения контактной лучевой терапии - брахитерапии простаты, над которой сейчас вплотную занимается руководство института онкологии и в ближайшем будущем должно быть внедрено в практику.

После проведения радикальной простатэктомии, особенно у пациентов с высоким риском прогрессирования, у больных с местно-распространенным раком простаты, есть вероятность развития локального рецидива или мтс в лимфоузлы малого таза. Как быть в подобной ситуации клиницисту? Об этом был сделан доклад врачом-радиологом центра онкоурологии КазНИИОиР Ишкининым Е.И. Так, по данным ряда авторов в 56% случаях, после РПЭ требуется проведение адъювантной (немедленной) или спасительной (отсроченный) ЛТ. Согласно рекомендациям Американской ассоциации урологов (ААУ) послеоперационная адъювантная радиотерапия должна быть стандартом для мужчин с раком простаты категории Т3, перенесших радикальную простатэктомию, вне зависимости от того, повышается ли уровень ПСА или нет. При этом в пользу выбора адъювантной лучевой терапии должны быть: позитивные хирургические края, экстракапсулярное распространение, вовлечение семенных пузырьков. Адъювантная лучевая терапия (АЛТ) должна быть отсрочена до тех пор, пока не восстановится удержание мочи. Но есть и противники данного метода, т.к. токсичность от проводимой адъювантной лучевой терапии может превосходить преимущество, а также у части пациентов может быть системное прогрессирование, где местная терапия (АЛТ) не будет эффективна. Спасительная лучевая терапия (СЛТ) проводится в случаях, когда четко имеется биохимический рецидив (повышение ПСА более 0,5 нг/мл от «надира») без очевидных клинических признаков прогрессирования (но при этом повышение ПСА необходимо дифференцировать от системного прогрессирования). СЛТ показана, если ожидаемая продолжительность жизни будет превышать 10 лет, и проводить ее желательно методом IMRT.

После завершения разбора локальных видов лечений было разобрано несколько задач, где слушатели могли поучаствовать в дискуссии. Следующий этап – системная терапия. Учитывая, что рак простаты гормонально зависимая опухоль, одним из основных методов лечения распространенного процесса является гормонотерапия, на чем остановился в своем докладе руководитель центра онкоурологии Нургалиев Н.С. Доклад был построен в виде вопросов, часто задаваемых практическими врачами -онкоурологами и химиотерапевтами, и ответов на них. Несмотря на проводимую гормонотерапию, рано или поздно развивается кастрат-резистентность (КРРПЖ), что требует добавления 2-й линии гормонотерапии (абиратерон) или химиотерапии. О том как определить кастратрезистентность и какие варианты терапии мы должны предложить врачам, поделился в своем докладе к.м.н Нюшко К.М. КРРПЖ говорит о том, что болезнь прогрессирует, и зачастую средняя выживаемость пациентов с симптомами заболевания составляет от 6-9 месяцев до 14-16 месяцев, а у бессимптомных пациентов от 9-12 месяцев до 20-36 месяцев, в зависимости от обширности метастатических очагов. При данном состоянии стандартов уже не существует, и если ранее в арсенале был только один химиотерапевтический препарат – доцетаксел, то сегодня появились другие препараты, которые способны продлить жизнь пациентов, улучшить качество жизни. Одним из подобных препаратов, применяемых при КРРПЖ, является Абиратерон, который сегодня используют в виде 2-й линии гормонотерапии. Об этом препарате, показаниях к назначению и опыту применения поделились заведующий отделения дневного стационара химиотерапии КазНИИОиР Абдрахманов Р.З. и врач-онкоуролог Алматинского городского онкоцентра Барсов С.В. Препарат изначально был показан при прогрессировании после химиотерапии Таксотером, но на сегодняшний день есть обоснованные показания для назначения его до химиотерапии. Конечно, необходимо производить тщательный отбор пациентов, есть предпочтения в выборе тактики до- и после химиотерапии, основываясь на опыте зарубежных коллег.

Одним из основных мишеней метастазирования рака предстательной железы являются кости скелета. Так по данным разных авторов, до 70-90% первые метастазы поражают именно костную ткань, наиболее чаще начинаясь с поражения костей таза, поясничного отдела позвоночника, и далее любые другие кости скелета. Основным симптомом в данной ситуации являются боли, порой выраженной интенсивности, лишающие покоя больных, а иногда и приводящие к переломам, к

компрессии спинного мозга и вытекающими от этого последствиями. В данной ситуации назначаются бисфосфонаты, лучевая терапия на очаг поражения с целью снятия болевого синдрома. Относительно недавно стал применяться препарат Деносумаб (ингибитор RANKL – подавляя образования остеокластов, способствуют уменьшению резорбции костной ткани)и радионуклидная терапия (радий-223, самарий-153, стронций-89). О лечении метастатических поражений костей и использовании самария-153 в своей клинической практики поделился заведующий химиотерапиии и эндоваскулярной онкологии ООД ЮКО, г. Шымкент Арыбжанов Д.Т. Одним из последних достижений в лечении метастатических осложнений является Альфарадин: радиофармпрепарат на основе изотопа радия-223, способный к селективному накоплению в костных очагах, являющийсяся источником α-излучения. В мире не так много клиник, имеющих большой опыт в использовании данного препарата. Своим опытом в использовании Альфарадина (торговое название «Ксафиго»), международных клинических исследований, использованием Деносумаба, и вообще опытом лечения больных КРРПЖ поделилсядоктор Кейзман Д. Для аудитории было приятно услышать о данных препаратах и их эффективности, так как есть надежда на то, что в ближайшем будущем наши пациенты будут иметь возможность получения данного вида терапии.

Организаторами были разработаны анкеты и розданы участникам в начале конференции. В опросе приняло участие 44 респондента, основная масса которых (95%) осталось довольной программой и организацией семинар-конференции, с пожеланием проведения подобных мероприятий на постоянной основе 1-2 раза в год. Проведение таких семинар-конференций поможет практическим врачам – онкоурологам, химиотерапевтам и радиологам овладеть навыками ведения и лечения больных с РПЖ на различных стадиях заболевания.

Кооперация всех специалистов, участвующих в лечении больных РПЖ – мультидисциплинарные группы должны проводится во всех диспансерах на постоянной основе. Мы надеемся, что на местах, в региональных онкодиспансерах, врачи «правильно» ведут больных состоящих на учете с раком предстательной железы, проводят постоянный мониторинг для определения времени прогрессирования со своевременным выявлением больных КРРПЖ, так как вовремя начатая терапия – залог более долгосрочного выживания пациентов с лучшим качеством жизни.

Тұжырым
Н.С. Нурғалиев
Қазақ онкология және рдиология ғылыми-зерттеу институты

Қуық асты безі обырын емдеуіне көпсалалы көзқарас

16 мамырда Алматыда Қазақтың онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты онкоурология орталығының ұйымдастыруымен «Қуық асты безі обырын емдеуіне көпсалалы көзқарас» атты республикалық семинар-конференция өтті. Конференцияға еліміздің барлық онкология диспансерлерінен 80 маман онкологтар - онкоурологтар мен урологтар, химиотерапевт және радиолог мамандары қатысты. Семинардың негізгі мақсаты – аталған барлық мамандардың білімі мен күшін қуық асты без обырын емдеуіне жұмылдыру, бұл дертті анықтау мен емдеу кезінде дүние жүзілік емдеудің үлглері нәтижесінде даярланған протоколдарды негіз ретінде қолданып, аталған барлық мамандарды жеке әр науқастың диагностика мен емдеуіне тиісті шешім қабылдау. Бұндай семинарлардың өткізілуі мамандарға ғылымның соңғы жетістіктерін қолданып, қуық асты без обырын дер кезінде анықтау мен дұрыс емдеуге көмегін тигізеді. Конференция тыңдаушыларды интерактивті дауыс беру мен дискуссияға қатыстырып, жоспар бойынша өткізілді.

Түйінді сөздер: асты безі обырын, көпсалалы көзқарас.

Summary
N.S.Nurgaliyev
Kazakh Research Institute of Oncologyand Radiology

"The multidisciplinary approach to diagnosis and treatment of prostate cancer"

On the 16th of May in Almaty was held Republic seminar-conference "Multidisciplinary approach in the diagnosis and treatment of prostate cancer", organized by the center oncourology KazSRI O&R. The main idea of the seminar was to join efforts of physicians of all specialties in the development of common approaches to the treatment, according to the periodic protocols of diagnosis and treatment of prostate cancer - the organization of a multidisciplinary approach as a benchmark of quality in making correct decisions. Carrying out of such a seminar-conference will help to practitioners - oncourology, chemotherapist radiation oncologist to acquire skills of management and treatment of patients with prostate cancer at different stages of the disease. The seminar was held according to plan, with the interactive voting, with the involvement of the audience in discussion.

Key words: prostate cancer, multidisciplinary approach.

Поздравляем Юбиляра!

26 июня 2015 года исполнилось 80 лет со дня рождения и 55 лет врачебной, научной и общественной деятельности доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Республики Казахстан Агзата Акимкуловича Бейсебаева.

Агзат Акимкулович родился в городе Таразе. В 1953 году окончил с отличием Таразское медицинское училище. В этом же году поступает в Казахский Государственный медицинских институт и в 1959 году успешно заканчивает лечебный факультет.

В 1959 году окончил КазГМИ и в августе этого же года поступает на работу старшим лаборантом в НИИ клинической и экспериментальной хирургии АН КазССР (ныне НЦХ им А. Н. Сызганова). После окончания аспирантуры в 1966 году в г. Алма-Ате защищает кандидатскую диссертацию на тему «Материалы к характеристике постгеморрагической анемии при острой лучевой болезни». В 1973 году проходит по конкурсу на должность заведующего отделением легочной хирургии. По инициативе и непосредственном участии его в республике создано легочно-хирургическое отделение для детей и он был руководителем этого отделения. В 1980 году, будучи заведующим отделением легочной хирургии для детей и взрослых, назначен заместителем директора института по науке. На этой должности способствует успешному выполнению плановых научно-исследовательских работ института. Одновременно является руководителем и ответственным исполнителем комплексной научной программы, выполняемой совместно с Магдебургской медицинской академией ГДР. По результатам совместных исследований издан сборник научных трудов на русском и немецком языках.

С 1982 года работает в КазНИИ онкологии и радиологии. В 1985 году в Москве защищает докторскую диссертацию на тему «Хирургия бронхоэктазий и сопутствующих бронхолегочных заболеваний», а в 1992 году ВАК СССР присуждает ему ученое звание «профессор».

В 1987 году назначен на пост директора Казахского НИИ онкологии и радиологии. Особый акцент директор и главный онколог МЗ республики сделал на укрепление материально-технической базы института и облонкодиспансеров, научно-практических связей с кафедрами онкологии медицинских институтов, на проведение научных конференций, выездных семинаров, консультаций, показательных операций. Активно участвовал в подготовке и проведении 2-го Республиканского съезда онкологов, рентгенологов и радиологов Казахстана. Большое значение придает совместным исследованиям с онкологическими научными центрами СССР, академическими институтами республики, научными учреждениями Швеции и стран СЭВ. Значительные усилия были предприняты директором и председателем для функционирования в институте специализированного совета по защите кандидатских диссертаций по специальности 14.00.14 – онкология.

Основатель ряда приоритетных научных направлений, организатор ряда международных, всесоюзных и республиканских конференций. Неоднократно представлял нашу страну на международных конгрессах и симпозиумах (Германия, Польша, Турция, Китай). Проводиться большая работа в качестве внештатного хирурга-пульмонолога МЗ КазССР, члена Координационного совета по злокачественным новообразованиям АМН СССР и члена редакционного Совета Всесоюзного журнала «Вопросы онкологии». Является редактором ряда монографий, методических рекомендаций и сборников трудов. Под его руководством были защищены 17 кандидатских и 2 докторские диссертация по широкому кругу специальностей: хирургия, педиатрия, детская хирургия, биохимия, биофизика, онкология, патологическая анатомия, анестезиология и реаниматология. Подготовка кадров проводится помимо аспирантуры и докторантуры через клиническую ординатуру, пребывания врачей на рабочем месте. Руководитель цикла усовершенствования врачей по торакальной онкохирургии, организованного в КазНИИОиР для специалистов онкологических учреждений Казахстана. Автор более 200 научных статей, 5 монографий, 8 методических рекомендаций, имеет 17 авторских свидетельств на изобретения, патентов.

Наиболее важными научными изысканиями, в том числе включенных в рекомендации республиканских и международных конференций и симпозиумов являются: выбор наиболее рациональной оперативной тактики при двусторонней локализации бронхоэтазов как у взрослых, так и у детей; впервые показана возможность применения операции экстирпации бронхов при бронхоэктазах у взрослых больных; удаления злокачественной опухоли средостения с резекцией верхней полой вены и заменой

ее синтетическими протезами; новые операции у больных с бронхоэктазами и экспираторным стенозом трахеи (резекция легких и фиксация мембранозной части аутокостными реберными пластинами), при метастазах рака в легкие (прецизионные резекции) и при раке пищевода (пластика пищевода гофрированным целым желудком).

Высококвалифицированный хирург, создавший школу торакальных хирургов в Казахстане. Им проведено более 20000 операций на органах грудной полости у детей и взрослых. Впервые в республике начал осуществлять реконструктивно-пластические операции на трахее и бронхах (окончатые, краевые, клиновидные и циркулярные резекции). Осуществлял операции за рубежом (ГДР).

Являлся членом диссертационного совета при Казахском НИИ онкологии и радиологии, членом редакционной коллегии журнала «Онкология и радиология Казахстана» и членом редакционного совета журнала «Вопросы онкологии» - Россия.

Бейсебаев А. А. номинант «Золотого скальпеля». Награжден юбилейной медалью «10 лет независимости Республики Казахстан», Указом Президента РК Н. А. Назарбаева присвоено почетное звание «Қазақстанның еңбек сіңірген қайраткері».

Высококвалифицированный хирург с широким научным кругозором, высокая личная культура, простота, доступность и доброжелательность снискали Агзату Акимкуловичу Бейсебаеву заслуженный непререкаемый авторитет.

Все мы испытываем глубочайшее уважение к Агзату Акимкуловичу и искренне поздравляем его с Юбилеем.

Совет старейшин Казахского НИИ онкологии и радиологии
Республиканское научное общество онкологов
Коллеги и ученики