

Онкология и радиология Казахстана

№1 (14) 2010

Қазақстан онкология және радиология журналы

Главный редактор
Ж.А. Арзыкулов,
профессор

Редакционная коллегия

Абисатов Х.А., Адильбаев Г.Б., Баишева С.А., Жолдыбай Ж.Ж., Ижанов Е.Б.,
Имангалиева Н.Т. (патентовед), Кайрбаев М.Р. (административный редактор),
Ким В.Б., Монахов Б.В., Нургалиев Н.С., Савхатов Д.Х. (зам.главного редактора),
Сейтказина Г.Д., Филиппенко В.И., Чичуа Н.А.

Редакционный совет

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

Ответственный секретарь
Кабдрахманов К.Б.

Редакторы переводов
Аязбаев Н.Б., Галушкин М.А., Утельбаева А.Е.

Адрес редакции
г. Алматы, 480091, пр. Абая, 91
НИИ онкологии и радиологии МЗ РК
Тел. (327) 292 10 63
«Онкология и радиология Казахстана», №1 (14), 2010 г.
Собственник - РГКП «НИИ онкологии и радиологии МЗ РК»
Свидетельство о регистрации - №10248
Тип. NV-service Тираж 200 экз.
Журнал выпускается 1 раз в 3 мес.

Содержание

Канцерогенез

Загрязнение бенз(а)пиреном воды открытых и подземных водоисточников Восточно-Казахстанской и Павлодарской областей, расположенных по течению реки Иртыш. *Кенжалин Ж.Ш., Ахунджанов М.М., Каримов М.А., Доскеева Р.А., Койшекенова Г.А.* (3)

Диагностика

Значение морфометрических и цитохимических критериев в установлении морфологических вариантов рака желудка. *Шибанова А.И., Мухаметгалиев Н.А.* (7)

Минимальные рекомендации по диагностике, стадированию и лечению рака шейки матки. (на основе стандартов FIGO-IGCS). *Кайрбаев М.Р.* (9)

Спиральная компьютерная томография в диагностике рака желудка. *Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Потапов А.В., Ахметова Г.С., Иноземцева Н.И.* (19)

Современное состояние эндоскопической диагностики и лечения ранних форм рака пищевода и желудка. *Джумашиев Е.З., Меньшикова И.Л., Ахметжанов О.Т.* (21)

Рентгеновская компьютерная томография в диагностике рака мочевого пузыря. *Жолдыбай Ж.Ж., Ахметова Г.С., Галушкин М.А.* (24)

Интраоперационная ультразвуковая сонография в выявлении распространенности рака желудка. *Ельчибаев Б.М., Берилова Г.А., Мурина Н.А., Салиев З.С.* (26)

Лучевая диагностика рака желудка. *Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Потапов А.В.* (28)

Организационные основы повышения эффективности цитологического скрининга в ранней диагностике рака шейки матки. *Чингисова Ж.К., Шибанова А.А., Кайрбаев М.Р., Шалбаева Р.Ш., Кукубасов Е.К. Беломанова Л.Ж.* (31)

Значение иммуногистохимических маркеров при раке эндометрия. *Арзыкулов Ж.А., Чингисова Ж.К., Тахаев З.В.* (33)

Уровень сериновых протеаз в ткани опухолей яичников. *Каирбаева М.Ж., Никогосян С.О., Кушлинский Н.Е.* (36)

Лечение

Современные возможности химиотерапии рака желудка. *Чичуа Н.А., Есентаева С.Е., Смагулова К.К.* (39)

Отдаленные результаты лучевого лечения при химической радиосенсибилизации рака шейки матки. *Тельгузиева Ж.А., Досаханов А.Х., Филиппенко В.И.* (44)

Непосредственные результаты паллиативных гастрэктомий при распространенном раке желудка. *Бакиров Н.Д., Тайлаков Б.Б.* (47)

Оптимизация сочетанной лучевой терапии рака шейки матки. *Тельгузиева Ж.А., Досаханов А.Х., Филиппенко В.И., Кайрбаев М.Р., Ким С.И.* (50)

Результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы. *Жумакаев М.Д., Мусулманбеков К.Ж.* (54)

Анализ результатов лечения больных ранних стадий рака яичника. *Каирбаева М.Ж., Кузнецов В.В., Никогосян С.О., Карапетян В.Л.* (57)

Современные возможности лекарственной терапии распространенного колоректального рака. *Смагулова К.К., Чичуа Н.А.* (61)

Роль Герцептина у больных раком молочной железы при гиперэкспрессии HER-2/neu. *Кайбуллаев Б.А.* (68)

Случай из практики

Случай первично-множественного (метахронного) рака желудка и пищевода. *Дюсембеков С.Т., Койшыбаев А.К., Бегунов В.В., Реджабаева Л.Ш.* (71)

Разное

Профилактика рефлюкс-эзофагита при гастрэктомии. *Ельчибаев Б.М.* (72)

Сравнительная оценка микробного пейзажа у больных с толстокишечной патологией при различных послеоперационных осложнениях. *Абдужаппаров С.Б.* (75)

Кооперация научных исследований в клинической онкологии: американский опыт. *Курманов Д.Т.* (78)

Загрязнение бенз(а)пиреном воды открытых и подземных водоисточников Восточно-Казахстанской и Павлодарской областей, расположенных по течению реки Иртыш

Кенжалин Ж.Ш., Ахунджанов М.М., Каримов М.А., Доскеева Р.А., Койшекенова Г.А.
Восточно-Казахстанский облонкодиспансер, Павлодарский облонкодиспансер,
КазНИИОнкологии и радиологии
УДК 615.227.4:556.555.8 [574.22/.42]

Загрязнение водоисточников Севера и Северо-Востока Казахстана канцерогенным полициклическим ароматическим углеводородом бенз(а)пиреном

Каримов М.А., Доскеева Р.А., Койшекенова Г.А., М.М.Ахунджанов, Ж.Ш.Кенжалин

В работе приведен анализ определения причинно-следственных связей заболеваемости злокачественными новообразованиями населения разных регионов большой страны с разным географическим поясом, климатом, степенью урбанизации, развитием промышленности и составом населения.

Авторы изучали уровни загрязнения бенз(а)пиреном (БПТ) реки Иртыш, протекающей по Восточно-Казахстанской (ВКО) Павлодарской областям и грунтовыми и артезианскими вод этих двух областей.

Бенз(а)пирен определялся методом спектрально-флуоресцентного анализа на приборе Флюорат-02М с приставкой ВЭЖХ.

Установлено, что река Иртыш, протекающая от Китая до России загрязнена БП. Так, в Бухтарминском водохранилище содержание БП было равно 2,6 ПДК, в воде Иртыш при входе его в город Усть-Каменогорск концентрация БП составила - 1,3 ПДК, на территории города Усть-Каменогорск - 2,8 ПДК, при выходе из города - 4,2 ПДК. Мелкие реки ВКО: Граматуха, Ульба, Уба, Шараровка также загрязнены БП- от 3,2 до 6 ПДК. В Павлодарской области, куда Иртыш протекает через Семипалатинский регион, река загрязнена интенсивнее, до 29 ПДК особенно сильно загрязнена река в районе промышленного города Аксу (38-44 ПДК) и в Павлодарском районе, являющимся продолжением областного центра Павлодара (64 ПДК). БП был выявлен так же в колодезной и родниковой водах, куда он попадал путем фильтрации как из реки, так и с поверхности земли. Причем чем глубже был колодец, тем меньше была концентрация БП- роль фильтрации.

Осы мақалада, кең байтақ еліміздің әр аймағындағы, әртүрлі географиялық белдеуіне сай, климаты, ағамдану дәрежесі және өндірістің дамуы мен халық шоғырлануына байланысты қатерлі ісіктің аурушаңдығының себеп салдарына орай сараптау өткізілді.

Мақала авторлары Шығыс Қазақстан мен Павлодар облыстарында ағып өтетін Ертіс өзенінің, жерасты және артезиан суларының бенз(а)пиренмен (БПТ) ластану деңгейі зерттеп сараптауы ұсынылды.

Pollution of water sources of the North and the Northeast of Kazakhstan cancerogenic polycyclic aromatic hydrocarbon benzyren.

Karimov M. A., Doskeeva R. A., Kojshkenova G. A., M.M.Ahundzhanov, Z.S.Kenzhalin

In work the analysis of definition of relationships of cause and effect of disease by malignant new growths of the population of different regions of the big country with deferent a geographical belt, a climate, urbanization degree, development of the industry and population structure is resulted.

Authors studied pollution levels benzyren in the river Irtysh proceeding on East Kazakhstan, Pavlodar areas and soil and the deep-well waters of these two areas.

Benzyren it was defined by a method of the spectroscopically fluorescence analysis on the device Fliuorat-02M.

It is established that the river Irtysh proceeding from Chinese to Russia is polluted benzyren. So, maintenance benzyren was equal in a Buhtarminsky water basin 2,6 maximum concentration limits, in water Irtysh at its input in the city of Ust-Kamenogorsk concentration benzyren has made - 1,3 maximum concentration limits, on a city territory Ust-kamenogorsk - 2,8 maximum concentration limits, at an exit of a city - 4,2 maximum concentration limits. The small rivers of East Kazakhstan: Gramatuha, Ulba, Uba, Sharapovka also are polluted benzyren - from 3,2 to 6 maximum concentration limits. In the Pavlodar area where Irtysh proceeds through Semipalatinsk region, the river is polluted more intensively, to 29 maximum concentration limits the river around the industrial city of Aksu (38-44 maximum concentration limits) and in the Pavlodar area, is especially strongly polluted by being continuation of the regional centre of Pavlodar (64 maximum concentration limits). Benzyren has been revealed as in well v spring waters where it got by a filtration both from the river, and from an earth surface. And the well was deeper, the there was a concentration benzyren - a filtration role less.

Бенз(а)пиренді анықтау тәсілі Флюорат-0,2М құралы оның қосылғышы ВЭЖХ-пен спектральды-флуоресценттімен анықталды.

Қытайдан бастау алып Ресей жерімен ағатын Ертіс өзені БП-мен ластанғаны анықталды. Бұқтырма су қоймасындағы БП ластану деңгейі шекті-рұқсат концентрациясы (ШРК) 2,6 есе, Ертіс өзенінің Өскемен қаласына кіре берісінде БП ШРК- 1,3 есе, Өскемен қаласында өзінде БП концентрациясы-2,8 есе, қаладан шыға берісте - 4,2

есе анықталды. ШҚО-ның ұсақ өзендерінде: Граматуха, Үлбе, Үбе, Шараповкаларда БП ластануы 3,2-ден 6-ға дейін. Павлодар облысында, Ертіс өзені Семей аймағы арқылы ағып келгенде, ластануы ұлғайып, ШРК 29 есе, әсіресе өндірісті Ақсу қаласында (38-ден 44 дейін)

және де Павлодар ауданында, Павлодар облысының орталығында (ШРК 64 есе) өскен. БП сонымен қоса құдықпен бұлақ суларында табылған, олар өзен беткейі мен жер бетінен сүзіліп түседі. Егер құдық негүрлым терең болса, соғұрлым БП концентрациясы аз.

Связь онкологической заболеваемости с загрязнением канцерогенами окружающей среды интенсивно изучается в РФ [1,2], в частности в Кемеровской области [3] и в Республике Татарстан [4,5]. На протяжении 50 лет, начиная с 60-х годов прошлого века, нами изучено загрязнение Каспийского и Аральского морей, озера Балхаш, озер Кокшетауской [ныне Акмолинской] области, рек Урал, Утва, Березовка, Эмба, Илек в Западном Казахстане, реки Сырдарья в Кызылординской области, рек Или, Каскеленка, Большая и Малая Алматинка, Весновка, Казачка в Алматинской области, а также вод артезианских и грунтовых колодцев в этих областях.

Река Иртыш берет свое начало на территории КНР под названием Черный Иртыш и вливается в озеро Зайсан на территории Восточного Казахстана, из которого вытекает под названием Иртыш. По пути к реке Обь, куда Иртыш вливается, он проходит по территории Восточно-Казахстанской, Павлодарской областей Казахстана, Омской и Тюменской областей РФ. Изучено загрязнение реки Иртыш в Омской области (6). Основными загрязнителями Иртыша на территории Казахстана являются многочисленные промышленные объекты городов Усть-Каменогорска, Семипалатинска, Курчатова и Павлодара.

Целью

настоящей работы явилось изучение загрязнения водоисточников двух областей бенз(а)пиреном, используемых для питьевых нужд и для приготовления пищи жителями городов и населенных пунктов, расположенных по берегам реки Иртыш.

Материал и методы исследований

Материалом для исследований служили образцы проб питьевой воды, отобранной из поверхностных и подземных водоисточников этих областей, примыкающих к реке Иртыш.

Определение бенз [а] пирена в воде.

Определение полициклического ароматического углеводорода [ПАУ], а именно индикаторного бенз[а]пирена [БП] проводилось спектрально-флуоресцентным методом на приборе Флюорат-02М с приставкой ВЭЖХ. Метод измерения основан на экстракции БП из проб воды гексаном, концентрировании экстракта, при необходимости очистки его методом колоночной хроматографии, хроматографическом его разделении, регистрации сигнала с использованием флуоресцентного детектора, идентификации пика БП на хроматограмме. Идентификацию БП в пробе проводят по совпадению времени удерживания определяемого пика со временем удерживания пика БП в концентрате градуировочного раствора. При использовании программного обеспечения «МультиХром для «Windows» концентрация БП вычисляется автоматически по заложенной в метод градуировочной зависимости и выводится в отчет.

Результаты исследований

В Восточно-Казахстанской области [ВКО] мы в первую очередь отобрали пробы воды и определяли в них БП, начиная с истоков Иртыша, каковым является по существу Бухтарминское водохранилище, образованное благодаря плотине перепружающей Иртыш с образованием Бухтарминского водохранилища и единого комплекса с

озером Зайсан. Содержание БП в воде Бухтарминского водохранилища составляло 0,013мкг/л, что равно 2,6 ПДК. В пробе воды, отобранной из реки Иртыш при входе ее в город Усть-Каменогорск, содержание БП было равно 0,008 мкг/л, т.е. происходило «очищение» воды, как нам представляется, за счет фильтрации, «разжижения» реки водой многочисленных притоков и родников, впадающих в Иртыш еще до входа его в город. В самом городе у моста содержание БП в воде Иртыша было равно 0,014 мкг/л [2,8 ПДК], а при выходе реки из города- 0,021 мкг/л, т.е. 4 ПДК и, как мы писали, «катастрофического» загрязнения Иртыша промышленными предприятиями города не происходило. Однако при изучении содержания БП в 2009 г картина получилась несколько иная. Содержание БП было в воде реки при входе в Усть-Каменогорск равно 0,057мкг/л, т.е. на порядок выше (11 ПДК), в реке на территории города оно составляло 0,079 мкг/л (16 ПДК), а в воде реки при выходе из города Усть-Каменогорски- 0,126 мкг/л (25 ПДК). Подобная разница может быть связана как с однократным «залповым» загрязнением реки, так и с нарастанием систематического загрязнения, связанного с повышением деятельности промышленных предприятий и увеличением числа и интенсивности движения автотранспорта.

Нами были взяты пробы воды из водоисточников г.Риддера и двух районов ВКО- Глубоковского и Шемонаихинского.

В реке Граматуха, протекающей мимо города Риддера, содержание БП было равно 0,016 мкг/л (3 ПДК), что, по-видимому, связано с попаданием в эту реку канцерогена из отвальных пород, а также отходов промышленных предприятий города. В 2009 г содержание БП в этой реке было еще больше- 0,023мкг/л (4,6 ПДК).

В воде реки Шарафка концентрация БП равнялась 0,029 мкг/л, т.е. составляла, примерно, 6 ПДК. Механизм загрязнения воды канцерогеном видимо является аналогичным. В воде, отобранной из родника и скважины глубиной 12 м, содержание БП было соответственно 0,007 и 0,009 мкг/л, т.е. примерно 1,4-1,8 ПДК. Следовательно, эти малые речки являются загрязнителями Иртыша, но не очень интенсивными.

В Глубоковском районе, расположенном вниз по течению вдоль Иртыша, определение БП в 2008 г проводилось из 4-х водоисточников: Иртыша, колодца, родника и речки Глубочанка. Содержание БП в воде Иртыша у пос.Глубокое было равно 0,036 мкг/л, что соответствует 7 ПДК, в воде колодца глубиной 20 м дома, расположенного в стороне от реки, БП содержалось 0,016 мкг/л [3 ПДК], а в воде родника, отобранной на окраине поселка, содержание БП равнялось 0,010 мкг/л и составляло 2 ПДК. В 2009 г изучено в этом районе вода из 9 точек. В воде реки Иртыш содержание БП было равно 0,034-0,036 мкг/л, т.е. повышение уровня загрязнения не наблюдалось. А в воде реки Ульба, отобранной на территории этого района содержание БП составляло 0,061 мкг/л, т.е. было на уровне 12 ПДК. Это уже много. В воде колодца из села Прохладное содержание БП было невообразимо высокое- 0,203 мкг/л, т.е. составляло 40 ПДК. Если в воде речки Глубочанка содержание БП в 2008 г было на уровне 2 ПДК, то в 2009 г оно составляло более 10 ПДК.

В Шемонаихинском районе исследовалась вода в центральной водопроводной системе [ЦВС] пос.Шемонаихи и в селе Октябрьское. Содержание БП в них было соответственно 0,007 и 0,011 мкг/л, т.е. 1,4 и 2 ПДК. В воде реки Уба

содержание БП было в пределах допустимой концентрации (0,006мкг/л), а в пробе воды из реки Ульба содержание БП было равно 0,011 мкг/л, т.е. 2,2 ПДК.

Таким образом, все водоисточники, будь то открытые водоемы- бухтарминское водохранилище, реки Иртыш, Ульба, Уба, Граматуха, Шарафка, Глубочанка или закрытые водоемы- колодцы, родники загрязнены канцерогенным ПАУ. Однако степень загрязнения, т.е. канцерогенной нагрузки (в 2008 г) не всегда являлась чрезмерно высокой, и вода вполне могла быть очищена при использовании соответствующих очистных сооружений. Правда в 2009 г степень загрязнения была выше, а иногда и довольно высокой, когда уровень загрязнения этим канцерогеном достигал 10-16 и даже 25 ПДК. Другими словами, в ВКО происходит неравномерное загрязнение окружающей среды БП. Весьма тревожным фактом является большая степень загрязнения канцерогенным ПАУ БП подземных грунтовых вод. При беседе с населением, в воде колодцев которых при первом исследовании обнаружена высокая концентрация БП и о которой мы известили их, жильцы говорили, что они не пользуются водой колодца со своего двора, а ходят за питьевой водой к соседям через несколько дворов. Возможно, они говорили так из боязни запрета использования воды их колодцев в административном порядке.

Поскольку задачей наших исследований было изучение роли реки Иртыш, с загрязнением которой мы полагали наличие связи онкологической заболеваемости, следующей областью наших интересов, была Павлодарская, расположенная ниже ВКО по течению этой реки. Поэтому мы изучили загрязнение БП водоемов Павлодарской области, расположенной на Северо-Востоке Казахстана. Первым местом отбора проб были Лебяжинский и Майский районы, прилегающие к бывшей Семипалатинской ныне ВКО. В селе Жамбыл Лебяжинского района мы исследовали воду из скважины глубиной около 12 м, где содержание БП было 0,014 мкг/л (3 ПДК). Это, скорее всего связано с фильтрацией воды и вместе с ней БП из реки Иртыш. В соседнем Майском районе мы исследовали также воду из двух источников закрытых водоемов: села Коктобе и села Кентубек. В воде скважины села Коктобе БП было 0,015 мкг/л (3 ПДК), а в колодце индивидуального хозяйства количество БП было равно 0,081 мкг/л, что соответствует 18 ПДК. Откуда подобное загрязнение объяснить трудно, поскольку в воде скважины, расположенной в этом селе, и колодезной воде соседнего села Кентубек содержание БП было в пределах 2-3-х ПДК. Этой водой без очистки жителям данного дома села Коктобе пользоваться нельзя. Река Белая впадает в Иртыш, близ города Аксу и протекает мимо районного центра Коктобе. В этой реке содержание БП было самым высоким во всей акватории Иртыша. Оно составляло 0,148 мкг/л, что соответствует 29 ПДК. Подобное высокое содержание канцерогена очень трудно объяснить, хотя завод ферросплавов, ТЭЦ, завод по выработке клея могут значительно загрязнять окружающую среду территории, подчиненной маслихату города Аксу, прилегающую с севера к Майскому, а с востока к Павлодарскому району области. Обилие малых озер, различных протоков Иртыша во время половодья заполняющихся водой этой большой реки, видимо, взаимно влияют из-за смешивания воды. Не исключено, что в реку Белая попадают сточные воды промышленных предприятий. В любом случае вода реки Белая не пригодна к использованию населением.

На территории, подчиненной городскому маслихату Аксу, этот канцероген нами определялся в селах Евгеньевка, Уштерек и канале Иртыш-Караганда у села Евгеньевка. В канале, на начале которого находится Евгеньевка, и который в дальнейшем, протекая по территории области, доходит до Караганды, содержание канцерогена было равно 0,224 мкг/л, что составляет 44 ПДК. Другими словами, вода

не пригодна для питья и приготовления пищи жителями, проживающими на территории, расположенной у начала протекания этого канала. В дальнейшем вода может самоочищаться. Однако вопрос требует дальнейшего углубленного изучения, особенно на территории Карагандинской области. В воде скважины из Евгеньевки содержание БП было также весьма высоким и равнялось 0,192 мкг/л, что соответствует 38 ПДК. Она также не пригодна без очищения для питьевых и пищевых надобностей населения. Подобное загрязнение воды канала Иртыш-Караганда и скважинной воды Евгеньевки в какой-то степени объяснима, поскольку город Аксу с его промышленным комплексом расположен всего лишь не более 15 км от этого населенного пункта. Это мнение подтверждается еще и изучением загрязнения воды Иртыша в самом городе Аксу. Вода для исследования была взята из горводканала, куда она попадает непосредственно из Иртыша, до очистки содержание БП в воде горводканала было равно 0,221 мкг/л, что составляет 44 ПДК. После очистки в город поступает вода с содержанием БП 0,192 мкг/л, т.е. превышающей ПДК в 38 раз. Такая вода не пригодна для питья и приготовления пищи. Следовательно, природоохранным органам и городским властям необходимо, принять неотлагательные меры по защите здоровья населения.

В расположенном ниже по течению Иртыша областном центре Павлодаре определено содержание БП в четырех местах реки: в начале вхождения реки в город, в центре города, в Усольском микрорайоне, где расположен пляж, в нижней части города при выходе реки из Павлодара и вхождении ее в село Павлодарское, одноименного района области, а также в водопроводной воде, полученной из ЦВС алюминиевого завода. В воде Иртыша содержание БП было соответственно 0,023, 0,024 и 0,026 мкг/л (примерно 5 ПДК), а при выходе из города- 0,319 мкг/л- 64 ПДК. До очистки вода Иртыша содержала БП 0,023 мкг/л, а после очистки его содержание снизилось в 2 раза и составляло 0,013 мкг/л, что соответствует 2,5 ПДК.

Далее ниже по течению Иртыша расположен Павлодарский район, село которого Павлодарское является по существу продолжением областного центра г. Павлодара. В Павлодарском районе определялось содержание канцерогенного БП в воде Иртыша в селе Павлодарское и двух скважинах этого села, а также в скважине села Черноярка. В воде реки Иртыш у этого села по существу являющегося продолжением областного центра г.Павлодара (река в этом месте выходит из областного центра и входит на территорию Павлодарского района), содержание БП было больше, чем в любой исследованной точке реки (0,319 мкг/л- 64 ПДК). В воде из скважины, расположенной на глубине 12 м, выявлено БП- 0,052 мкг/л (10 ПДК), а в колонке центрального водоснабжения (вода как нам сказали подается из реки)- 0,149 мкг/л. Видимо степень очистки воды не велика, если в этой воде содержится БП на уровне 30 ПДК. В этом районе мы исследовали наличие БП в воде закрытого водоисточника- скважины. Содержание БП было на уровне предельно допустимой – 0,004 мкг/л.

Таким образом, бассейн реки Иртыш загрязнен канцерогенными ПАУ, в частности БП, с разной степенью интенсивности. Если в промышленно развитой ВКО в воде магистральной реки Иртыш и ее многочисленных притоков: Ульба, Уба, Граматуха, Шарафка, Глубочанка, также как и в Бухтарминском водохранилище в 2008 г содержание БП было на уровне ПДК или превышало ее в 2-4 и 6 раз, то эта же река в соседней Павлодарской области также промышленно развитой, была загрязнена значительно, достигая порой уровня 44 ПДК. Весьма трудно, ответить на вопрос с чем это связано? Это может быть связано, во-первых, с недостатком очистных сооружений в промышленных предприятиях. Во-вторых, обилием неконтролируемых асфальтовых [битумных] покрытий, протекая через которых и «про-

мывая» их, дренажные и ливневые воды, содержащие сажу, нефтепродукты, битумы попадают по ливневой системе канализации в Иртыш. Ведь очистки ливневых и дренажных вод в Павлодаре и Аксу не производится. Протяженность сетей ливневой канализации без очистных сооружений составляет только в Павлодаре около 10 км. В-третьих, сточные воды крупных промышленных предприятий городов Аксу и Павлодара, хотя и сливаются в пруды-накопители, но не исключена фильтрация их также как и ливневых вод в подземные водоисточники. Об этом может свидетельствовать, на наш взгляд, наличие значительного загрязнения колодезных и скважинных вод Павлодарской области, чего мы не наблюдали в ВКО В-четвертых, в городе Павлодаре накопилось более 1,5 млн тонн [!] твердых бытовых отходов, подвергающихся часто самовозгораниям. Это приводит к значительному загрязнению города и территории близлежащих районов сажей, как известно, богато содержащей БП. Смыв этой сажи в Иртыш и фильтрация БП в подземные водоисточники неизбежны. Дальнейшие исследования могут внести определенную ясность в решение этих проблем.

Выводы

1. По данным изучения в 2008 г водоисточники ВКО и Павлодарской области загрязнены канцерогеном- БП. Степень загрязнения в этих областях не одинакова, Павлодарская область загрязнена больше..
2. Основными загрязнителями водоисточников являются промышленные предприятия с недостаточно эффективными очистными сооружениями.
3. Не менее важным источником загрязнения Иртыша может быть отсутствие очистных сооружений ливневых систем канализации, через которые ливневые и дренажные воды попадают в эти реки.
4. Заметным источником загрязнения окружающей среды, в частности водоисточников, могут служить городские свалки твердых бытовых отходов, частое самовозгорание которых загрязняет окружающую среду сажей и БП.

5. В 2009 г окружающая среда ВКО- в частности водоисточники больше загрязнены БП по сравнению с 2008 г. Это может быть связано как с разовым «залповым» выбросом дымов, так и увеличением числа и интенсивности движения

6. Природоохранным органам и администрации ВКО и Павлодарской области следует пристально рассмотреть эту ситуацию и принять срочные меры по предотвращению загрязнения окружающей среды и обеспечению населения доброкачественной питьевой водой, что сыграет определенную роль в первичной профилактике злокачественных опухолей.

Список литературы

1. Осипов В.Д. Влияние загрязнения атмосферного воздуха в крупном промышленном городе на эпидемиологию рака гортани. //Всеросс. научн-практ. конф. «Совр. аспекты и перспективы развития отоларингологии», Москва, 29-30 сент., 2005. Рос. отоларинголог, 2005, №5, с. 78-80.
2. Антипанова Н.А., Кошкина В.С. Экологическая обусловленность онкологической заболеваемости населения промышленного центра черной металлургии. Экология человека, 2007, №3, с. 9-13.
3. Мун С.А., Ларин С.А., Зинчук С.Ф. Браиловский В.В. Оценка относительных рисков развития онкологических заболеваний у работников ОАО «КОКС» города Кемерово. Бюллетень СО РАМН. 2005, №4, с. 69-72.
4. Сайфуллин Н.Ф. Оценка канцерогенной опасности микрозлементного состава геологических формаций Республики Татарстан (почве) в генезе колоректального рака. Автореф. канд. дисс. Уфа. Башк. гос. мед. ун-т. 2006, 27с.
5. Рашитов Л.З. Галлямов А.Б. Фатхутдинов И.М. Гигиеническая характеристика загрязнения окружающей среды канцерогенными веществами и онкологическая заболеваемость населения в промышленных городах. Уч. пособие. Казань. Новое знание, 2006, 140с.
6. Ерофеев Ю.В., Нескин Т.А., Гуляев Е.А. Оценка многолетнего влияния качества воды р. Иртыш на уровни онкологической заболеваемости населения г. Омска // Научн-практ. конф. «Актуальн. вопр. здоровья населения Сибири: гиг. и эпид. аспекты», Омск, 2006. научный вестник, 2006 №1, с. 45-48.

Значение морфометрических и цитохимических критериев в установлении морфологических вариантов рака желудка

Шибанова А.И., Мухаметгалиев Н.А.
Казахский НИИ онкологии и радиологии, г. Алматы

Мақсат: асқазанның қатерлі ісігінің диагностикасындағы цитологиялық көрсеткіштерін айғақтау.

Материал мен тәсіл: асқазанның қатерлі ісігіне шалдыққан 40 науқастың цитологиялық көрсеткіштері зерттелді. Жұғындылар Паппенгейм тәсілімен боялып, W.Howell-D.Black тәсілімен Мамаев Н.Н. модификациясы бойынша

ядрошықтарды күмістендірумен ұйымдастырып цитохимиялық зерттеу жасалынды. «ВидеоТест-Морфология 4.0» бағдарламасы пайдалана отырып морфометриялық зерттеу өткізілді.

Нәтижелер мен талдау: Жасаушадағы цитоплазма мен ядрошықтың орташа аудандық көрсеткіштері айғақты түрде ұлғаяды, пісіп жетілу дәрежесінің төмендеуіне сай, ал оптикалық тығыздығының көрсеткіштері міндетті түрде төмендейді. Бос жатқан жасаушаның ядро жасаушасының кешендегі көлемі азайды. Ұйымдастырушы ядрошық көрсеткіштері, цитохимиялық зерттеуде ядрошық сандарының айғақты ұлғаюы мен Ag-фильді грануланың пісіп жетілуі төмендеген сайын.

Сонымен, асқазанның қатерлі ісігінің пісіп жетілуінің дәрежесінің қосымша критерий ретінде морфометриялық және цитохимиялық көрсеткіштері болуы мүмкін.

Value of morphometrical and cytochemical criteria in an establishment of morphological variants of stomach cancer

A.I. Shibanova, N.A. Muhametgaliev

The Kazakh scientific research institute of oncology and radiology, Almaty

The cytological material from 40 stomachs cancer is studied. Dabs were painted by a method of Pappengejma, cytochemical researches are spent by a silvering method nuclear organizers on W.Howell-D.Black to research N.N. Mamayev. Morphometrical indications spent with program use «the Video test-morphology 4.0»

Проблема объективизации цитологических показателей при диагностике рака желудка включает изучение морфологических особенностей клеток опухоли. По данным литературы, при определении степени дифференцировки варианта рака между гистологическими и цитологическими данными отмечают до 20% расхождений диагнозов (1,2). Поэтому внедрение объективных количественных методов (морфометрии, цитохимии) способствует повышению эффективности уточняющей морфологической диагностики. Использование вспомогательных цитохимических исследований, основанных на количественном анализе каче-

Значение морфометрических и цитохимических критериев в установлении морфологических вариантов рака желудка

А.И. Шибанова, Н.А. Мухаметгалиев

Казахский НИИ онкологии и радиологии, г. Алматы

Цель: объективизация цитологических показателей при диагностике рака желудка.

Материалы и методы: Изучен цитологический материал от 40 больных раком желудка. Мазки окрашивались методом Паппенгейма, цитохимические исследования проведены методом серебрения ядрышковых организаторов по W.Howell-D.Black в модификации Мамаева Н.Н. Морфометрические исследования проведены с использованием программы «ВидеоТест-Морфология 4.0»

Результаты и обсуждение: Средние показатели площадей цитоплазмы и ядер клеток достоверно увеличиваются по мере снижения степени дифференцировки, тогда как показатели оптической плотности достоверно снижаются. Размеры ядер клеток в комплексах достоверно меньше таковых в свободно лежащих клетках. Цитохимические исследования ядрышковых организаторов показали достоверное увеличение количества ядрышек и Ag-фильных гранул по мере снижения дифференцировки.

Таким образом, морфометрические и цитохимические показатели могут служить дополнительными критериями объективизации степени дифференцировки аденокарциномы желудка.

Average indexes of the areas of cytoplasm and kernels of cages authentically increase in process of decrease in degree of a differentiation whereas indicators of optical density authentically decrease. The sizes of kernels of cages in complexes authentically it is less than those in freely lying cages. Cytochemical researches nuclear organizers have shown authentic increase in quantity of kernels and Ag-filnyh granules in process of differentiation decrease.

Thus, morphometrical and cytochemical indicators can serve as additional criteria objectification to differentiation degree stomach adenocarcinoma.

ственных характеристик, позволяет получить достаточную информацию на рутинном светооптическом уровне (2,3). В частности, методом серебрения ядрышковых организаторов (ЯО) определяют участки хромосом, где образуются ядрышки (4,5,6), являющиеся показателями степени функциональной активности клеток опухоли.

Материалы и методы исследования

Изучен материал у 40 больных при раке желудка. Клинический диагноз верифицирован рентгено-эндоскопическими и морфологическими (цитологическими, гистологическими)

методами. Цитологические и морфометрические исследования проведены на базе микроскопа Axioskop 40 (Zeiss) с программой «ВидеоТест-Морфология 4,0» (рис. 1).

У каждого больного в 100 клетках в 30 полях зрения при помощи системного анализа изображений определяли площадь, оптическую плотность, интеграл оптической плотности клеток цитоплазмы и ядра. Цитохимические исследования проведены методом серебрения по W.Howell-D. Black в модификации Мамаева Н.Н. (6).

Результаты исследования и их обсуждение

Цитологическое исследование проведено при высокодифференцированном и низкодифференцированном вариантах рака желудка (рис. 1-4). Морфометрические исследования клеток опухоли при раке желудка свидетельствуют, что при высокодифференцированном и низкодифференцированном вариантах аденокарциномы средние показатели площадей цитоплазмы и ядер увеличиваются с достоверными различиями по мере снижения степени дифференцировки. Средние значения площадей клеток опухоли при высокодифференцированном варианте аденокарциномы желудка составляет $108,3 \pm 7,6$ мкм².

Эти же показатели при низкодифференцированном варианте аденокарциномы желудка составили $231,7 \pm 16,2$ мкм². Показатели оптической плотности уменьшаются по мере снижения степени дифференцировки опухоли с $0,30 \pm 0,021$ до $0,16 \pm 0,011$ относительных единиц.

Отмечено, что ядра клеток комплексов имеют достоверно меньшую площадь и периметр, по сравнению с площадью ядер свободно расположенных клеток, очевидно, это связано с тем, что клетки в комплексах являются ростковыми зонами опухоли, тогда как свободно расположенные клетки опухоли менее способны к пролиферации и отличаются большим размером и полиморфизмом.

Изучены количественные показатели ядрышковых организаторов при пролиферативных процессах и раке (аденокарциноме) желудка. При пролиферативных процессах покровно-ямочного (желудок) эпителия, число ядрышек

находилось в пределах 1-3; число Ag-гранул составляло 5-10. Ядрышки и гранулы представлены четкими, мономорфными, правильной округлой формы образованиями. При высокодифференцированной аденокарциноме желудка, среднее значение количества ядрышек находилось в пределах 3, среднее число Ag-гранул не превышало 10. Отмечено изменение характеристик ядрышек и гранул в виде полиморфизма и увеличения объема. При низкодифференцированной аденокарциноме желудка, средние количественные показатели ядрышек доходили до 5,5; отмечено резкое увеличение количества Ag-гранул (до 25 в клетке). Гранулы отличались полиморфизмом. Цитохимические исследования ядрышковых организаторов показали достоверное увеличение количества ядрышек и Ag-гранул в низкодифференцированных вариантах аденокарциномы желудка, по сравнению с высокодифференцированными вариантами.

Таким образом, морфометрические и цитохимические показатели могут служить дополнительными критериями при определении степени дифференцировки аденокарциномы желудка.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Компьютерная микротелефотометрия в диагностической гистопатологии, М., Медицина, 1996:208.
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия, М., Медицина, 1990: 383.
3. Богатырев В.И. Изучение содержания ДНК и РНК в клетках опухоли методом лазерной проточной цитофлуориметрии и иммунологических показателей у больных с новообразованиями молочных желез. Автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук., М., 1983.
4. Мамаев Н.Н. и соавт. Оценка эффективности ядрышковых организаторов опухолевых клеток у больных раком пищевода и желудка. Бюлл. exper. биол. мед., 1985, (7):41-4.
5. Мамаев Н.Н., Бебия Н.В. Использование данных серебрения ядрышек в цитологической диагностике опухолей желудочно-кишечного тракта. Материалы IV Всес. съезда онкол., Ленинград, 1986:102.
6. Howell W.W., Black D.A. Controlled silver staining of nucleolus organizer regions with protective colloidal developer: a 1-step method. *Experientia*, 1980; 36:1014-15.

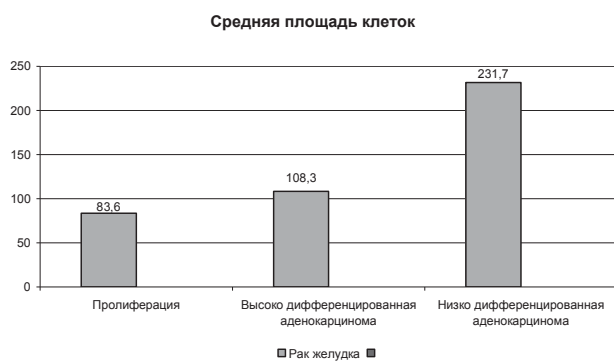


Рисунок 1 – Средняя площадь клеток

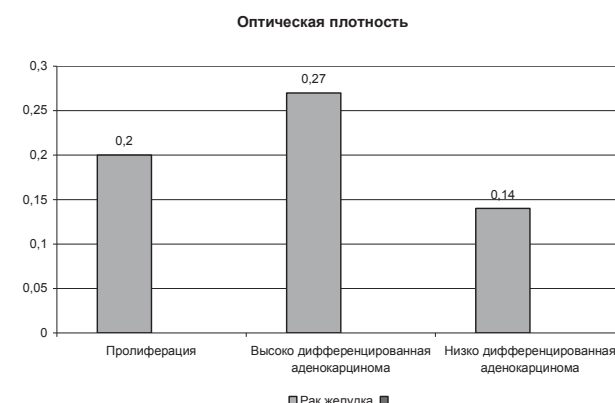


Рисунок 2 – Оптическая плотность

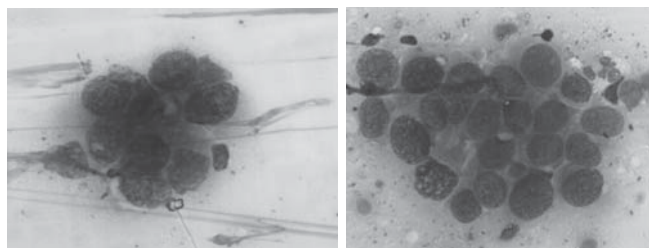


Рисунок 3 - Желудок.
Высокодифференцированная аденокарцинома (ув.х 400)

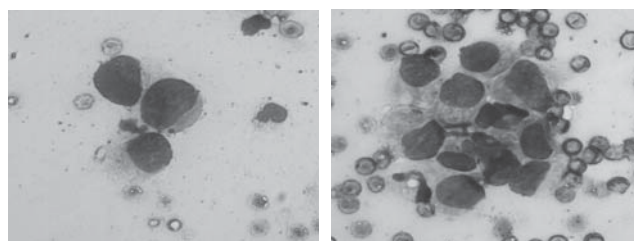


Рисунок 4 - Желудок.
Низкодифференцированная аденокарцинома (ув.х400)

Минимальные рекомендации по диагностике, стадированию и лечению рака шейки матки (на основе стандартов FIGO-IGCS)

Кайрбаев М.Р.

В настоящее время в развитых странах мира достигнуты значительные успехи в профилактике, ранней диагностике и лечении рака шейки матки (РШМ). Связано это главным образом с тем, что в отличие от других онкологических заболеваний, заболеваемость РШМ хорошо поддается контролю, поскольку заболевание имеет ясную этиологию, четкую и, часто, длительную предраковую стадию, и явную тенденцию к местному распространению. Так, в Австралии с внедрением скрининговой программы в 1994 году удалось снизить заболеваемость почти в 2 раза – с 13,2 до 6,9 на 100 тыс. женского населения, при этом по данным Института здоровья Австралии смертность от РШМ снизилась с 4,0 до 1,9 (1).

Таким образом, если развитые страны научились контролировать заболеваемость и смертность от РШМ, то большая часть мира все еще на пути к этому. И данные статистики ВОЗ подтверждают это: к примеру, в 2005 году было зарегистрировано более 500 000 тысяч новых случаев заболевания и 90% из них принадлежали странам с развивающейся экономикой. В том же, 2005 году 260 000 женщин умерло от этого заболевания и около 95% – в развивающихся странах, причем большинство с неподтвержденным диагнозом и отсутствием доступа к адекватному лечению, которое могло бы продлить их жизнь.

В Республике Казахстан на конец 2007 года под наблюдением онкологов находилось 9269 женщин, взято на учет 1233 новых случая и зарегистрирован 631 смертельный исход от этого заболевания (Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Д., Махатаева А.Ж., Сейсенбаева Г.Т. 2008).

Современная концепция программы по улучшению ситуации по РШМ по опыту развитых стран основана на трех основных положениях: 1 – первичная профилактика (здоровый образ жизни с исключением возможных факторов риска, вакцинация определенных групп населения¹), 2 – вторичная профилактика (качественный и хорошо организованный скрининг женского населения²), 3 – внедрение единых для всех современных протоколов диагностики и лечения инвазивного РШМ). Мы убеждены, что только такой комплексный подход позволит нам достоверно снизить заболеваемость и смертность от РШМ в нашей стране.

В данной публикации мы постарались осветить основные принципы стадирования и лечения РШМ, которые помогут практикующим специалистам онкогинекологам в решении их повседневных клинических задач.

В подготовке данных материалов использованы рекомендации по стадированию и лечению FIGO³-IGCS⁴, которые являются общепринятыми во всем мире и имеют под собой мощную доказательную базу⁵.

Стадирование РШМ.

Впервые стадирование с целью определения распространенности опухолевого процесса было применено Немецким обществом гинекологов в 1923 году при РШМ. Главным образом это было необходимо для того, что сравнивать результаты хирургического лечения и радиотерапии. В 1928 году Радиологическим Советом при Онкологическом Комитете Организации Здравоохранения Лиги Наций в Женеве была определена возможность и обоснована

необходимость использования единой классификации для сравнения результатов лечения между различными клиниками в разных странах. Данный документ вышел в свет впервые в 1929 году, но он не был совершенен. Последующие пересмотры классификации позволили выпустить 3 издания по результатам лечения РШМ – в 1937, 1938 и 1939 году, куда вошли отчеты 5 крупных европейских клиник, но вторая мировая война помешала продолжению работ в данном направлении и только в 1945 году под руководством профессора Хеймана из радиологического института Швеции работа была продолжена, которая была завершена в 1950 году на очередном конгрессе FIGO в Нью-Йорке, где после множества консультаций с комитетом международных экспертов была принята «Международная система стадирования карциномы шейки матки». Тогда же было принято решение о настоятельном ее использовании всеми специалистами, практикующими в этой области. Более того, комитетом экспертов в 1952 году была впервые разработана и классификация TNM для РШМ, которая в настоящее время является неотъемлемой частью стадирования при хирургическом лечении рака любой локализации.

С 1958 года FIGO начала спонсировать международный сборник результатов лечения гинекологического рака и в 1961 году 12 издание вышло уже под патронажем этой авторитетной организации. Следующий, 27 сборник будет опубликован и представлен на очередном конгрессе в 2009 году в ЮАР.

Таким образом, при определении распространенности процесса, в частности РШМ, все гинекологи во всем мире должны придерживаться и Правил стадирования, которые являются неотъемлемой составляющей «Международной системы стадирования карциномы шейки матки».

Правила стадирования РШМ.

1. Клинико-диагностическое стадирование FIGO (приложение 1). Стадирование рака шейки матки основано исключительно на клинической оценке, поэтому необходимо тщательное клиническое обследование абсолютно во всех случаях, в некоторых случаях в условиях анестезии. Следует помнить, что клиническая стадия не меняется в зависимости от последующих диагностических находок. При сомнении в выборе стадии, предпочтение отдается в пользу меньшей стадии. Для стадирования используются следующие методы обследования:

1) Стадирование FIGO основано на использовании исключительно клинических данных (данные осмотра и кольпоскопии), рентгенографии грудной клетки, внутривенной урографии, биопсии и кюретажа цервикального канала и полости матки.

2) Цистоскопия и ректоскопия могут использоваться для клинического стадирования, при подозрении на прорастание: морфологическое подтверждение обязательно!

3) Лимфография, КТ, МРТ, ПЭТ, лапароскопия не могут быть использованы для клинического стадирования.

4) При выявлении патологических изменений на внутривенной урографии случай должен быть отнесен к стадии IIIB.

5) Региональными лимфатическими узлами для шейки матки являются парацервикальные, параметральные, подчревные, запирательные, внутренние, наружные и общие подвздошные, пресакральные, сакральные.

6) Находки, обнаруженные при дополнительных методах обследования, таких как лапароскопия, ультразвуковое исследование, КТ, МРТ, ПЭТ ценны для выбора метода лечения, но в связи с тем, что они не везде выполняются и интерпретация их зависит от квалификации врача, они не используются для клинического стадирования и их данные не меняют стадию заболевания.

2. Патоморфологическое (хирургическое) стадирование TNM (приложение 1).

Данные, полученные при тщательном морфологическом исследовании тканей, удаленных во время операции должны быть использованы для наиболее точной оценки распространенности процесса. Эти находки не позволяют вносить изменения в клиническую стадию, но должны быть использованы и отражены в протоколе патоморфологического стадирования (приложение 2). Для этих целей используется номенклатура TNM. Иногда РШМ может быть случайной находкой после гистерэктомии по иным показаниям – в подобных случаях клиническое стадирование не может быть проведено и эти случаи не включаются в терапевтическую статистику, но желательно, чтобы они сообщались отдельно. Первоначально установленная стадия не меняется при возникновении рецидива.

Сопоставление результатов лечения между клиниками и различными методами лечения возможно только при тщательном соблюдении всех правил стадирования.

3. Особенности стадирования.

Стадия 0 выставляется в случаях, когда поражается вся толща эпителия клетками с дисплазией, но без признаков инвазии в строму.

Диагноз стадий IA1 и IA2 основывается исключительно на данных микроскопического исследования удаленных тканей (биопсийного материала – предпочтительно конуса шейки матки, который должен захватывать весь пораженный участок). Глубина инвазии не должна быть > 5 мм от базальной мембраны либо от поверхности железы, из которой исходит образование. Горизонтальное распространение не должно превышать 7 мм. Наличие васкулярной и/или лимфатической инвазии не повышает стадию заболевания, но должно отражаться в диагнозе, поскольку может повлиять на выбор метода лечения в будущем. Большие по размеру образования, видимые глазом, стадируются как IB. Как правило, невозможно оценить на глаз, имеется ли распространение на тело матки. Поэтому распространение на тело матки, подозреваемое клинически не должно приниматься в расчет. Пациенты с распространением опухоли по направлению к стенке таза, которое определяется в виде короткого уплотненного участка, должны стадироваться как IIB. При клиническом стадировании невозможно достоверно оценить является ли укорочение влагалищных сводов и плотная инфильтрация в параметрии действительно опухолевой или воспалительной природы. Третья стадия выставляется тогда, когда имеется инфильтрация до костей таза, либо непосредственный рост опухоли достигает костей таза. Наличие гидронефроза или нефункционирующей почки является следствием стеноза мочеточников опухолью и в таких случаях выставляется III стадия, даже если по данным других методов исследования опухоль может быть отнесена к I или II стадии. Наличие буллезного отека не дает оснований отнести заболевание к IV стадии. Выдающиеся в просвет мочевого пузыря образования в виде гребней и борозд часто являются следствием вовлечения в опухолевый рост подслизистого слоя мочевого пузыря. Наличие опухолевых клеток в смывах с мочевого пузыря требует дополнительного морфологического ис-

следования для отнесения случая к стадии IVA.

4. Скрининг рака шейки матки.

ВОЗ не рекомендует проводить скрининг в возрастных группах моложе 25, в связи с тем, что частота рака шейки матки в данной группе невысокая и лиц старше 65 лет. Женщины могут быть исключены из скрининга по достижении 65 лет в случае, если 2 предшествующих цитологических исследования были нормальными.

Приемлемый интервал для скрининга по рекомендации ВОЗ составляет от 1 до 5 лет. Однако необходимо отметить более высокую частоту инвазивного рака шейки матки у женщин при интервале скрининга более 3 лет.

В большинстве стран мира согласно рекомендациям ВОЗ для интерпретации цитологических данных применяется Терминологическая система Бетesda (Terminology Bethesda System), последний пересмотр которой состоялся в 2001 году. Данная система оценки цитологических данных считается наиболее адаптированной для клиницистов. Преимущество данной системы заключается в возможности унификации диагноза, тактики лечения и наблюдения за пациентами (приложение 3).

Рекомендации по ведению обследованных групп

1. Очередное обследование в установленные сроки: при отрицательных результатах Пап-теста

2. Необходимо повторить забор материала при неадекватности материала.

3. Тактика при LSIL:

кольпоскопия.

если по данным кольпоскопии и биопсии нет CIN, показано повторное цитологическое исследование в сроки 6 и 12 месяцев, при выявлении ASC-US или более тяжелого поражения – повторная кольпоскопия и биопсия.

возможно наблюдение с повторным обследованием в сроки 6 и 12 месяцев, при выявлении ASC-US или более тяжелого поражения – повторная кольпоскопия и биопсия.

4. Тактика при ASCUS:

наблюдение и повторное цитологическое исследование через 6 и 12 месяцев; если сохраняется ASC-US или утяжеление, необходимо проведение кольпоскопии.

при наличии теста на ВПЧ: производится тест на ВПЧ высокого риска:

- отрицательный тест на ВПЧ – очередное цитологическое исследование выполняется через 12 месяцев

- положительный тест на ВПЧ – очередное цитологическое исследование выполняется через 6 и 12 месяцев, если сохраняется ASC-US или имеется утяжеление, необходима кольпоскопия. В отдаленные сроки используется повторные тесты на ВПЧ высокого риска.

5. Тактика при HSIL:

кольпоскопия

если при кольпоскопии и биопсии нет CIN, необходим повторный пересмотр первичных стеклопрепаратов, повторная кольпоскопия и прицельная биопсия.

если при пересмотре подтверждается HSIL, необходима лечебно-диагностическая эксцизия шейки матки (процедуры типа электроэксцизии зоны трансформации не рекомендуются при беременности).

6. Тактика при AGC:

кольпоскопия.

кольпоскопия должна сочетаться с забором материала для биопсии из цервикального канала.

у женщин с соответствующей симптоматикой и у женщин старше 35 лет исследование должно включать забор материала и из полости матки.

наиболее правильное решение – углубленное обследование в условиях онкогинекологической клиники.

7. Тактика при CIN 1:

Мета-анализ нескольких рандомизированных исследований показал среднюю частоту спонтанных регрессий

LSIL по данным пап-тестов – 47.39%, с достаточно низким риском развития инвазивной карциномы, варьирующей от 0.00% до 0.74% (Melnikow J et al., 1998).

контрольное обследование через 6 месяцев – нормальный или отрицательный Пап-тест: рекомендуется повторное обследование через 6 месяцев.

при повторном обследовании с интервалом в 6 месяцев сохраняются отрицательные результаты Пап-теста – женщина возвращается к обычному скринингу в установленные сроки

Если при контрольном обследовании выявляется ASCUS, LSIL или HSIL, необходимо выполнение кольпоскопии с биопсией при необходимости. Если при кольпоскопии удастся идентифицировать патологический очаг необходимо выполнить прицельную биопсию для морфологической верификации диагноза

8. Тактика при CIN 2 и CIN 3:

все женщины с CIN 2 или CIN 3 нуждаются в специальном лечении

любые видимые поражения (плюс ткань) шейки матки должны быть взяты для морфологического исследования для уточнения диагноза.

видимые глазу поражения CIN 2 и CIN 3 могут ассоциироваться с инвазивным раком, более часто с микроинвазивным, реже – с аденокарциномой *in situ* или инвазивной аденокарциномой.

Системный обзор контролируемых рандомизированных исследований по лечению женщин с CIN 1, CIN 2 и CIN 3 установил, что метод лечения (криодеструкция, ножевая конизация, электроэксцизия) не влияет на результаты (Nuovo et al., 2000).

5. Лечение рака шейки матки.

А) Микроинвазивный рак

Диагноз рака шейки матки стадии IA1 или IA2 ставится исключительно на основании морфологического исследования конуса шейки матки с негативными краями резекции или на основе удаленного макропрепарата после трахелэктомии либо гистерэктомии. В случае обнаружения в краях резекции после конизации шейки матки CIN III или инвазивного рака необходима повторная конизация или лечение пациента как при стадии заболевания IB1 (2). Вагиноскопия (кольпоскопом!) выполняется для исключения сопутствующей вагинальной интраэпителиальной неоплазии (VAIN) перед выбором метода лечения.

Стадия IA1

Основным методом лечения РШМ в данной стадии является тотальная абдоминальная или влагалищная гистерэктомия. При наличии влагалищной интраэпителиальной неоплазии необходимо удаление соответствующей части влагалищной трубки (3). При необходимости сохранения фертильности возможно наблюдение после широкой конизации шейки матки с негативными краями резекции при условии проведения Пап-теста. Пап-тест проводится в сроки 4, 10 месяцев и в последующем ежегодно, если предыдущие два теста были отрицательными. *Критерий доказательности В.*

Стадия IA2

Существует определенная потенция к лимфогенному метастазированию у больных со стадией заболевания IA2, в связи с этим необходимо выполнение тазовой лимфаденэктомии во время хирургического лечения (4,5). Адекватной операцией для данных клинических случаев является модифицированная радикальная гистерэктомия (операция 2 типа) дополненная двусторонней тазовой лимфаденэктомией. При отсутствии лимфоваскулярной инвазии по данным предварительной биопсии возможно выполнение экстрафасциальной экстирпации (операция 1 типа) с тазовой лимфаденэктомией. *Критерий доказательности С.*

При желании сохранения фертильности возможными вариантами лечения являются:

широкая конизация шейки матки, дополненная экстраперитонеальным либо лапароскопическим удалением тазовых лимфоузлов

радикальная трахелэктомия, дополненная экстраперитонеальным либо лапароскопическим удалением тазовых лимфоузлов (6).

Наблюдение данной группы больных главным образом основано на ежегодном Пап-тесте после двух отрицательных тестов в сроках 4 и 10 месяцев.

Б) Инвазивный рак шейки матки

У пациентов с видимыми глазу поражениями на шейке матки обязательна биопсия для морфологического подтверждения диагноза (при необходимости под наркозом), вагиноскопия выполняется для исключения влагалищной интраэпителиальной неоплазии (VAIN). Сопутствующие симптомы (со стороны мочевого пузыря и прямой кишки) должны быть обследованы: необходимо проведение цистоскопии и ректоскопии. Также обязательна рентгенография грудной клетки и исследование почек (УЗИ, экскреторная урография, КТ и МРТ). КТ, МРТ выполняются также для оценки состояния регионарных лимфатических узлов и местного распространения опухоли. При наличии ПЭТ возможно его использование.

Стадии заболевания IB1, IIA < 4 см

Ранние стадии рака шейки матки (IB1, IIA < 4 см) имеют хороший прогноз и могут одинаково успешно лечиться как хирургическим, так и лучевым методом (7,8). *Критерий доказательности А.*

Выбор метода лечения зависит от наличия соответствующих ресурсов: подготовленного онкогинеколога, возраста и общего состояния пациента. Предпочтительно использование возможностей мультидисциплинарной команды (онкогинеколога, радиолога, химиотерапевта) в выработке плана лечения и информирования пациента о различных терапевтических альтернативах, их побочных эффектах и ожидаемых результатах лечения. Обычно сочетание хирургического и лучевого методов лечения увеличивает количество осложнений, поэтому при первичном планировании терапии следует избегать одновременного назначения операции и послеоперационного облучения. *Критерий доказательности А.*

Хирургическое лечение: стандартом хирургического лечения IB1/IIA (< 4 см в диаметре) является модифицированная или радикальная абдоминальная гистерэктомия (класс II или III согласно классификации Piver, Rutledge, Smith, 1974 г.) в сочетании с тазовой лимфаденэктомией. У молодых пациенток яичники сохраняются и выводятся из полости малого таза в брюшную полость (транспозиция) для сохранения их функции на случай проведения послеоперационной лучевой терапии. В отдельных случаях возможно выполнение радикальной трахелэктомии с лапароскопической тазовой лимфаденэктомией (9,10). *Критерий доказательности С.*

Лучевая терапия: стандартом лучевой терапии рака шейки матки стадии IB1/IIA (< 4 см в диаметре) является сочетанная лучевая терапия. Рекомендуемые дозы для дистанционного компонента и брахитерапии источником низкой мощности - 80-85 Грей на точку А и 50-55 Грей на точку В. Суммарная доза дистанционной лучевой терапии (EBRT) должна составлять 45-50 Грей при 1,8-2,0 Грей за фракцию. При использовании источников высокой мощности для брахитерапии (BT), дозы определяются согласно биологической эквивалентности.

Адъювантное лечение после операции: риск возникновения рецидивов после радикального хирургического лечения высокий при наличии метастазов в лимфатических узлах, положительных краях резекции и наличии

опухолевых элементов в параметриях (парацервикальных тканях). Адьювантная конкурентная химиолучевая терапия (используется 5FU + Cisplatin или Cisplatin) улучшает результаты лечения по сравнению с сочетанной лучевой терапией у данной категории больных (11). *Критерий доказательности А.*

Риск возникновения рецидивов увеличивается у пациентов с невовлеченными лимфатическими узлами при больших размерах опухоли, вовлечением лимфоваскулярного пространства и инвазией более 1/3 стромы шейки матки. У данной группы больных облучение малого таза снижает риск рецидивирования и увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с больными, не получавшими адьювантное лечение после операции. Кроме того, послеоперационная лучевая терапия предпочтительна у больных с аденокарциномой шейки матки и железисто-плоскоклеточным раком шейки матки (12). *Критерий доказательности А.*

Две кооперированные группы исследователей сообщили о приемлемых результатах послеоперационной лучевой терапии малыми полями, захватывающими область культи влагалища и параметральные ткани (13,14). Верхней границей облучения в данном случае является уровень S1-2, а не L5-S1 как при обычных полях. *Критерий доказательности С.*

Стадия IB2 – IIA (> 4 см)

Методами выбора являются:

1) Первичная конкурентная химиолучевая терапия (15).

2) Радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией (операция III типа), которая обычно дополняется адьювантной лучевой терапией.

3) Неоадьювантная химиотерапия (3 курса химиотерапии на основе препаратов платины) с последующей радикальной гистерэктомией с тазовой лимфаденэктомией ± адьювантная послеоперационная лучевая или конкурентная химиолучевая терапия (16).

Конкурентная химиолучевая терапия: наиболее широко используемый метод лечения – сочетанная лучевая терапия в сочетании с еженедельной конкурентной химиотерапией препаратами платины. Рекомендуемые дозы лучевой терапии на точку **А** 85 – 90 Грей, на точку **В** 55 – 60 Грей. Цисплатин назначается в дозе 40 мг/м² еженедельно на фоне дистанционного компонента лучевой терапии. У пациентов с метастазами в парааортальные и общие подвздошные лимфатические узлы необходимо расширение поля облучения до парааортальных зон (17,18). В настоящее время данные по токсичности конкурентной химиолучевой терапии, ассоциированной с расширением полей облучения малочисленны. *Критерий доказательности А.*

Первичное хирургическое лечение с возможным адьювантным облучением: радикальная гистерэктомия, выполняемая на первом этапе обладает определенными преимуществами, которые заключаются в возможности тщательного хирургического стадирования с одновременным удалением первичной опухоли и тем самым – отсутствием необходимости последующей брахитерапии (19). Кроме того, во время операции удаляются все регионарные и любые пораженные и увеличенные лимфатические узлы, которые с гораздо меньшей вероятностью будут адекватно реагировать на облучение (20). Ввиду того, что эти опухоли по своему определению больших размеров, скорее всего, может понадобиться адьювантное облучение в послеоперационном периоде. Риск рецидивирования повышается при вовлечении лимфоваскулярного пространства и опухолевой инвазией более 1/3 стромы шейки матки (21). Пациенты с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах и высоким риском возникновения

рецидива подлежат дистанционному облучению всего таза (12) либо облучению малыми полями (13,14). Пациенты с метастазами в регионарных лимфатических узлах и метастазами в общие подвздошные и парааортальные лимфоузлы должны получать дистанционное облучение расширенными полями с/без химиотерапии (17,18). *Критерий доказательности С.*

Неоадьювантная химиотерапия с последующей радикальной гистерэктомией и лимфаденэктомией: данные рандомизированных исследований свидетельствуют о лучших результатах лечения при использовании предоперационной химиотерапии по сравнению с первичным облучением (16,22). В настоящее время нет данных для сравнения результатов неоадьювантной химиотерапии с последующей радикальной гистерэктомией и конкурентной химиолучевой терапией. *Критерий доказательности В.*

Неоадьювантная химиотерапия, использованная в Аргентинском протоколе проводилась по следующей схеме (16):

Цисплатин 50 мг/м² в/в – 15 минутная инфузия в 1 день

Винкристин 1 мг/м² в/в инфузия сразу после цисплатина в 1 день, и

Блеомицин 25 мг/м² последующие 6-часовые инфузии с 1 по 3 дни.

Данный режим повторяется каждые 10 дней трижды.

В) Местнораспространенный рак шейки матки (включает стадии заболевания IIB, III и IVA).

Стандартным лечением является сочетанная лучевая терапия с конкурентной химиотерапией (15,23). *Критерий доказательности А.*

При стадии IVA возможно выполнение тазовой экзентерации на первом этапе, особенно при наличии пузырного или прямокишечного свища. *Критерий доказательности С.*

Таблица 1. Лечение местнораспространенного рака шейки матки

| Стадия | II B – IV A |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Стадирование | данные осмотра и кольпоскопии рентгенография грудной клетки внутривенная урография биопсия и кюретаж цервикального канала и полости матки Цистоскопия и ректоскопия (по показаниям), при подозрении на прорастание, последнее должно быть подтверждено морфологически МРТ, КТ, ПЭТ используются для выявления возможных метастазов в регионарных и парааортальных лимфатических узлах, данные МРТ не влияют на клиническую стадию заболевания |
| Техника лучевой терапии | А. Первичная мишень: опухоль + матка В. Вторичная мишень: тазовые и общие подвздошные лимфатические узлы Техника: 4-х полевая Границы полей для дистанционного облучения: А. Опухоль определяется пальпаторно и при КТ (если возможно) + 2 см от края В. А-Р поля: Латерально: 2 см латерально от костных границ таза Верхнее: граница позвонков L5 и S1 Нижнее: 2 см ниже запирающего отверстия либо 2 см ниже определяемой границы опухоли С. Латеральные поля: Переднее = индивидуально, определяется границами опухоли Заднее = индивидуально, определяется границами опухоли |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дозы на первичную опухоль | Дистанционное облучение в СОД 50 Грей/5-6 недель + внутрисполостная терапия 30-35 Грей на точку А (для стадий IIB - IVA, 35-40 Грей) |
| Дозы на регионарные зоны метастазирования | Дистанционное облучение в СОД 50 Грей/5 недель |
| Общее время лечения 6-7 недель | |
| Конкурентная химиотерапия: Цисплатин 40 мг/м2 еженедельно во время дистанционного облучения | |

Техника и дозы облучения: дозы и поля облучения представлены в таблице 1. Облучение должно проводиться соответствующей энергией с равномерным распределением дозы ($\pm 5\%$) между первичной опухолью и регионарными зонами метастазирования. Объем облучаемой опухоли должен определяться с помощью клинических методов исследования и КТ, где это возможно. Техника облучения состоит в использовании как минимум 4 полей. Брахитерапия может осуществляться как источниками низкой, так и высокой мощности. Стандартным лечением является сочетанная лучевая терапия с конкурентной химиотерапией на основе препаратов платинового ряда. Цисплатин назначается в дозе 40 мг/м² 1 раз в неделю на фоне проведения дистанционной лучевой терапии. Рекомендуемые дозы составляют от 85 до 90 Грей на точку А и от 55 до 60 Грей на точку В. У пациентов с метастазами в общих подвздошных и/или парааортальных лимфатических узлах необходимо решение вопроса о расширении полей облучения на парааортальную область (17,18,24). **Критерий доказательности С.**

Стадия IVB и рецидивы

Рецидив может находиться в малом тазу (местные рецидивы), так и вне органов малого таза (отдаленные метастазы). При больших размерах первичной опухоли увеличивается количество пациентов с рецидивами в малом тазу и отдаленными метастазами. Большинство рецидивов возникает в первые два года и прогноз у данной категории больных неблагоприятный, большинство из них умирает от прогрессирования заболевания (25). Медиана выживаемости составляет семь месяцев. Основными симптомами РШМ при прогрессировании являются боли, отеки на ногах, анорексия, кровянистые выделения из половых путей, кахексия, психологические и другие проблемы. При выборе метода лечения и ведения данного контингента больных оптимальным является объединение усилий целой группы специалистов: онкогинекологов, радиологов, химиотерапевтов, психологов, нутриционистов, специально подготовленных медицинских сестер. Избавление от боли и других симптомов наряду со всесторонней поддержкой является основной задачей медицинского персонала.

Ведение больных с первичными рецидивами: выбор метода лечения основан на общем состоянии больной, локализации рецидива/метастазов, их распространенности и метода первичного лечения.

Возможные методы лечения рецидивов после первичной радикальной гистерэктомии (таблица 2): рецидивы в малом тазу после радикальной гистерэктомии могут лечиться как лучевой терапией так и хирургически (тазовая экзентерация). Облучение по радикальной программе (\pm конкурентная химиотерапия) локализованных тазовых рецидивов после первичного хирургического лечения эффективно у значительного количества больных (26). Дозы и объем лучевой терапии должны определяться распространенностью заболевания. Так, при микроскопических размерах опухоли обычная доза составляет 50 Грей при РОД 1,8 – 2,0 Грей с уменьшенными размерами полей облучения, а при больших по размеру опухолях доза со-

ставляет 64 – 66 Грей. При диссеминированных формах заболевания или местных рецидивах после неудачного первичного лечения, когда нет возможности проводить обычное лечение, назначается паллиативная химиотерапия или симптоматическое лечение. Цисплатин является одним из наиболее эффективных препаратов при РШМ (27,28). Медиана средней продолжительности жизни в подобных случаях составляет от 3 до 7 месяцев.

Таблица 2. Местные рецидивы после хирургического лечения РШМ

| Рекомендации | Критерий доказательности |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Лучевая терапия показана пациентам с местными рецидивами после радикальной гистерэктомии | С |
| Конкурентная химиолучевая терапия с включением Цисплатина с/без 5-Фторурацила улучшает результаты лечения | В |
| Тазовая экзентерация может быть альтернативой лучевой и химиолучевой терапии у больных с рецидивами, не распространяющимися на стенки таза, особенно при наличии свищей | С |

Местные рецидивы после радикального курса лучевой терапии (таблица 3): радикальная гистерэктомия выполняется у пациентов с небольшими рецидивами (< 2 см в диаметре), ограниченными шейкой матки. Несмотря на увеличение количества осложнений при операциях после первичной лучевой терапии, в большинстве случаев нет необходимости накладывать колостомы (29, 30). Пациентки с центрально-локализованным рецидивом, вовлечением мочевого пузыря и прямой кишки при отсутствии интраперитонеальной диссеминации и отдаленных метастазов, наличии свободного пространства между шейкой матки и стенками таза являются потенциальными кандидатами для проведения тазовой экзентерации.

Триада симптомов – билатеральные лимфатические отеки нижних конечностей, ишиалгия, обструкция мочевыводящих путей свидетельствуют о неоперабельном процессе. Этой группе больных показано паллиативное и симптоматическое лечение.

Наиболее благоприятный прогноз при безрецидивном периоде более 6 месяцев, размере опухоли менее 3 см и отсутствии инфильтратов в параметриях (31-34). Показатели 5-летней выживаемости у данной группы больных колеблются в пределах от 30 до 60 %, а периперационная летальность не превышает 10%.

Таблица 3. Местные рецидивы после лучевой терапии РШМ

| Рекомендации | Критерий доказательности |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Часть пациентов с небольшими размерами опухоли (< 2 см), ограниченными шейкой матки являются кандидатами для радикальной гистерэктомии | С |
| Пациенты с локализованными рецидивами при отсутствии отдаленных метастазов являются кандидатами для тазовой экзентерации | С |

Роль системной химиотерапии при стадии IVB и метастатическом РШМ представлена в таблице 4.

Таблица 4. Системная химиотерапия при метастатическом РШМ

| Рекомендации | Критерий доказательности |
|--------------|--------------------------|
|--------------|--------------------------|

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Цисплатин единственный эффективный препарат для лечения РШМ | В |
| Частота объективных эффектов при назначении цисплатина в дозе 100 мг/м ² (31%) выше чем при назначении в дозе 50 мг/м ² (21%), но данная эффективность не ассоциируется с увеличением безрецидивной и общей выживаемости (28) | В |
| Частота объективных эффектов на химиотерапию выше у пациентов с удовлетворительным общим состоянием и внетазовым расположением метастазов и почти безэффективна при ранее облученных рецидивах | С |
| Влияние паллиативной химиотерапии на выживаемость не известно | С |

Отдаленные метастазы: лучевая терапия показана при симптомных метастазах опухоли в качестве паллиативного лечения, к примеру, при костных метастазах (34), увеличенных парааортальных, подключичных лимфатических узлах для купирования болевого синдрома или при метастазах в головной мозг (35). С точки зрения меньшей продолжительности жизни у пациентов с метастазами РШМ паллиативную радиотерапию следует проводить укрупненными фракциями в более короткие сроки по сравнению с радикальными курсами лучевой терапии (36).

Г) Случайные находки РШМ

Данные находки в основном относятся к случаям инвазивного РШМ, диагностированного после простой гистерэктомии, выполненной по иным показаниям. До начала лечения в таких ситуациях необходимо дополнительное обследование в объеме: КТ или МРТ органов малого таза и брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки для уточнения распространенности процесса. Метод лечения должен определяться на основании данных морфологического исследования и рентгенологических находок. При отсутствии патологических находок:

1) при стадии IA1 дополнительное лечение не проводится.

2) при стадии IA2 и выше, необходимо следующее лечение:

а) при положительных краях резекции, глубокой стромальной инвазии, вовлечении лимфоваскулярного пространства назначается конкурентная химиолучевая терапия (38).

б) у больных без глубокой стромальной инвазии, отрицательных краях резекции и отсутствии вовлечения лимфоваскулярного пространства выполняется радикальная параметрэктомия с верхней третью влагалища и лимфаденэктомией как альтернатива конкурентной химиолучевой терапии (39). **Критерий доказательности С.**

Д) РШМ во время беременности

В целом, лечение РШМ во время беременности основано на тех же принципах, что у небеременных женщин. Существует лишь несколько специальных рекомендаций. Конизация шейки матки выполняется только при подозрении на инвазивный рост по данным цитологического исследования и кольпоскопии в связи с высоким риском кровотечения, прерывания беременности или преждевременных родов. Важнейшим условием в определении тактики ведения беременных женщин с РШМ является мультидисциплинарный подход с привлечением неонатолога и акушера-гинеколога помимо радиолога и химиотерапевта. Необходимо участие самой женщины и ее партнера в принятии решения, следует учитывать их желание сохранить беременность.

У пациенток с подозрением на микроинвазивный РШМ отсрочка в лечении не наносит ущерба матери и проявляется достоверным повышением жизнеспособности плода.

Женщины со стадией заболевания IA1, подтвержденной при конизации и отрицательными краями резекции могут донашивать беременность и рожать через естественные родовые пути. Метод родоразрешения при микроинвазивной карциноме шейки матки не влияет на исход заболевания.

При стадии заболевания IA2 и выше лечение необходимо подбирать индивидуально, главным образом решение о методе лечения и его сроках основано на стадии заболевания и сроке беременности. МРТ проводится с целью оценки распространенности процесса. В случае установления диагноза до 20 недель гестации лечение должно начинаться безотлагательно. Методом выбора является радикальная гистерэктомия с плодом *in situ*. При проведении химиолучевой терапии, как правило, прерывание беременности не проводится, так как после начала лечения происходит самопроизвольный выкидыш. При выявлении РШМ после 28 недельного срока беременности рекомендуется отсрочка лечения до получения жизнеспособного плода. Лечение РШМ в сроках от 20 до 28 недель беременности при стадии IA2 и IB1 может быть отложено до получения жизнеспособного плода без значимого влияния на прогноз для матери (40, 41). При стадии заболевания выше, чем IB1 отсрочка в лечении значительно ухудшает прогноз и влияет на выживаемость. Следует отметить, что не существует стандартов по определению срока, на которое можно отложить начало лечения. На практике период отсрочки зависит от стадии заболевания, морфологических находок, сроке беременности и желании родителей. При планировании сроков родоразрешения при местнораспространенном РШМ возможно принятие решения о назначении неoadъювантной химиотерапии с целью предупреждения дальнейшей прогрессии заболевания (42) – требуется динамическое наблюдение! Родоразрешение проводится не позднее 34 недель гестации.

Если образование шейки матки не было удалено во время диагностической конизации, предпочтительным методом родоразрешения является классическое кесарево сечение, несмотря на то, что несколько ретроспективных исследований продемонстрировали отсутствие влияния метода родоразрешения на прогноз РШМ (43).

Примечания:

¹ – В настоящее время одобрены для профилактики РШМ две вакцины – Церварикс® (типы ВПЧ 16 и 18) и Гардасил® (типы ВПЧ 6, 11, 16, 18), сроки наблюдения пока составляют около 5 лет, профилактическая вакцинация в настоящее время внедряется в некоторых штатах США и странах Европы.

² – В Республике Казахстан с 1 января 2008 года вступил в силу и действует Приказ МЗ № 607 от 15 октября 2007 года «О совершенствовании профилактических медицинских осмотров отдельных категорий взрослого населения», который предусматривает скрининг отдельных категорий женского населения. Целевыми группами являются лица 35, 40, 45, 50, 55, 60 лет.

³ – FIGO: Международная федерация акушеров-гинекологов.

⁴ – IGCS: Международное общество гинекологического рака.

⁵ – В данной публикации использованы следующие критерии доказательности:

А – данные получены на основании мета анализа рандомизированных клинических исследований

В – данные, как минимум, одного хорошо спланированного контролируемого исследования без рандомизации

С – данные ретроспективных исследований

Д – данные хорошо спланированных корреляционных исследований и исследований «случай-контроль»

Список литературы

- Australian Institute of Health and Welfare 2008. Cervical screening in Australia 2005–2006. Cancer series no. 41. Cat. no. CAN 36. Canberra: AIHW.
- Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Agahjanian A, Qian D, Morrow CP. Risk of residual invasive disease in women with microinvasive squamous cancer in a conization specimen. *Obstet Gynecol* 1997;90:759-764
- Ostor AG. Studies on 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:193-207
- Webb JC, Key CR, Qualls CR, Smith HO. Population-based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 2001;97:701-706
- Elliott P, Coppleson M, Russell P, Liouros P, Carter J, Macleod C et al. Early invasive (FIGO Stage IA) carcinoma of the cervix: a clinicopathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:42-52
- Shepherd JH, Spencer C, Herod J, Ind TEJ. Radical vaginal trachelectomy as a fertility sparing procedure in women with early stage cervical cancer – cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG* 2006;113:719-724
- Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al: Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-40
- Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ: The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(1):9-16
- Dargent D. A new future for Schauta's operation through a presurgical retroperitoneal pelviscopy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1987;8:292-296
- Steed H, Rosen B, Murphy J. et al. A comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and radical abdominal hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93:588-593
- Peters III WA, Liu PY, Barrett II RJ et al: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606-13
- Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ: A phase III randomized trial of pelvic post-operative irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: Follow-up of a Gynecologic Oncology Group Study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006;65:169-176
- Kridelka FK, Berg DO, Neuman M, Edwards LS, Robertson G, Grant PT, Hacker NF. Adjuvant small field pelvic radiation for patients with high-risk Stage IB node negative cervical cancer after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: a pilot study. *Cancer* 1999;86:2059-65
- Ohara K, Tsunoda M, Nishida M, Sugahara S, Hashimoto T, Shioyama Y et al. Use of small pelvic field instead of whole pelvic field in post operative radiotherapy for node-negative, high-risk stages I and II cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:170-176
- Rose PG, Bundy BN, Watkins ET, Thigpen T, Deppe G, Maiman MA et al: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Eng J Med* 1999;340:1144-53
- Sardi J, Sananes C, Giaroli A et al: Results of a prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB, bulky, squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993;49:156-65
- Varia MA, Bundy BN, Deppe G et al: Cervical carcinoma metastatic to paraaortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1015-23
- Grigsby PW, Lu JD, Mutch DG, Kim RY, Eifel PJ: Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(4):817-22
- Boronow RC. The bulky 6-cm barrel-shaped lesion of the cervix: primary surgery and postoperative chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2000;78:313-317
- Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:250-256
- Delgado G, Bundy B, Zaino, Sevin B-U, Creasman WT, Major F. Prospective surgical/pathological study of disease-free interval in patients with Stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1990;38:352-357
- Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous carcinoma of the cervix: results from the Italian multicentre study. *J Clin Oncol* 2002;20:179-188
- Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin vs. hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-48
- Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared to pelvic and para aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-43
- van Nagell JR, Rayburn W, Donaldson ES et al: Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1979;44:2354-61
- Thomas GM, Dembo AJ, Black B et al: Concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after radical surgery. *Gynecol Oncol* 1987;27:254-60
- Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, Lagasse L, Blessing J: Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1981;48:899-903
- Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PJ, Walton L, Major FJ: Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985;3(8):1079-85
- Rutledge S, Carey MS, Pritchard H, Allen HH, Kocha W, Kirk ME. Conservative surgery for recurrent or persistent carcinoma of the cervix following irradiation: is exenteration always necessary? *Gynecol Oncol* 1994;52:353-5929
- Maneo A, Landoni F, Cormio G, Colombo N, Mangioni C. Radical hysterectomy for recurrent or persistent cervical cancer following radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:295-301
- Shingleton H, Seng-Jaw S, Gelder M et al: Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. *Obstet Gynecol* 1989;73:1027-34
- Rutledge F, Smith JP, Wharton JT, O'Quinn AG. Pelvic exenteration: analysis of 296 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:881-92
- Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM, Roberts JA. Pelvic exenteration, University of Michigan; 100 patients at 5 years. *Obstet Gynecol* 1989;74:934-943
- Estate R, Angioli R: Surgical management of advanced and recurrent cervical cancer. *Sem Surg Oncol* 1999;16:236-41
- McQuay HJ, Carroll D, Moore RA: Radiotherapy for painful bony metastases. *Clin Oncol* 1997;9:150-54
- Borgelt B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffith T, Roth R: Ultra rapid high dose schedules for palliation of brain metastases. Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:1633-38
- Larson D, Copeland LJ, Stringer CA, Gershenson DM, Malone Jr. JM, Edwards CL. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1988;30:381-87
- Hopkins MOP, Peters WA III, Andersen W, Morley GW. Invasive Cervical Cancer treated initially by standard hysterectomy. *Gynecol. Oncol* 1990;36:7-12
- Kinney WK, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Long term survival and sequelae after surgical management of invasive cervical carcinoma diagnosed at the time of simple hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1992;44:22-27
- Duggan B, Muderspach LI, Roman LD, Curtin JP, d'Ablaing G, Morrow CP. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol* 1993;82:598-602
- Nevin J, Soeters R, Dehaeck K, Bloch B, van Wyk L. Advanced cervical carcinoma associated with pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3:57-63.
- Tewari K, Cappuccini F, Gambino A, Kohler MF, Pecorelli S, Di Saia PJ. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy. *Cancer* 1998;82:1529-1534
- Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Charles EH, Savage EW, Moore JG. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982;59:735-746

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Министерство здравоохранения Республики Казахстан | Нысанның БҚСЖ бойынша коды _____ Код формы по ОКУД _____ ҚҰЖЖ бойынша ұйым коды _____ Код организации по ОКПО _____ |
| Ұйымның атауы Наименование организации | Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2005 жылғы «08» шілдедегі №332 бұйрығымен бекітілген №014/е нысандағы медициналық құжаттама Медицинская документация Форма №014 /у Утверждена приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан «08» июля 2005 года № 332 |

Патологиялық-гистологиялық зерттеуге
ЖОЛДАМА
(материалдың жолданған күні мен сағаттары)
НАПРАВЛЕНИЕ*

на патолого-гитологическое исследование
(дата и часы направления материала)

« _____ » _____ 20 ж.(г.) _____ сағ.(час)

Бөлімше (Отделение) _____

Науқастың стационарлық (амбулаторлық) картасының № (Карта стационарного больного (амбулаторная карта) № _____

1.Науқастың тегі, аты, әкесінің (Фамилия, имя, отчество больного) _____

2.Жынысы Е/Ә (Пол М/Ж) 3. Туған күні (Дата рождения) _____

4.Биопсия бірінші рет, екінші рет (керегінің астын сызыңыз). Биопсия первичная, вторичная (нужное подчеркнуть)

5.Қайталанғанда бірінші жолғы биопсияның № мен күнін көрсетіңіз (При повторной биопсии указать № и дату первичной) _____

7.Материалды маркілеу, объектер саны (Маркировка, числа объектов) _____

8.Клиникалық деректер (Клинические данные) _____

(Сырақтың ұзақтығы, ісік болса-жүргізілген ем,-анық арналасуы, есу жылдамдығы, өлшемдері, консистенциясы, қоршаған тіндермен байланысы, метастаздары, басқа ісік түйіндері, арнаулы ем: лимфа түйіндерін зерттегенде-әдеттегідей келген соңғы етеккірдің басталуы мен аяқталуы, етеккір функциясының бұзылу сипаты, қан кетуінің басталуы) (продолжительность заболевания, проведенное лечение при опухолях-точная локализация, темпы роста, размеры, консистенция, отношение к окружающим тканям, метастазы, наличие других опухолевых узлов, специальное лечение; при исследовании лимфоузлов-указать анализ крови, соскобов эндометрия, молочных желез-начало и окончание последней нормальной менструации, характер нарушения менструальной функции, дата начала кровотечения)

9.Клиникалық диагнозы (Клинический диагноз) _____

Емдеуші дәрігердің тегі (Фамилия лечащего врача) _____
қолы (подпись) _____

Патологиялық зерттеу (Патологическое исследование) № _____ Түскен күні мен сағаттары (Дата и часы поступления) _____

Диагностикалық биопсия (Биопсия диагностическая) Жедел биопсия (Биопсия срочная) _____

Операциялық материал (Операционный материал) Кесектер саны _____ (Количество кусочков) _____ Блоктар(блоков) _____

Бояу әдістемесі (Методика окраски) _____

Макро және микроскопиялық сипаттау (Макро-и микроскопическое описание):

Матка с шейкой с обоими придатками, верхней третью влагалища. Матка размерами _____, шейка диаметром _____, на _____ часах условного циферблата располагается экзо(эндо)фитная опухоль диаметром _____, с врастанием в цервикальный канал _____, глубиной прорастания (толщина опухоли от поверхности) _____; Опухоль на разрезе _____; верхняя треть влагалища длинной _____, макроскопически (не) изменена; Паракольный уплотнений (да)(нет). Цервикальный канал _____, Полость матки _____, Эндометрий _____

| № | Наименование | Количество кусочков | Наличие опухоли | |
|---|---------------------------------------------------|---------------------|-----------------|--|
| | Края резекции влагалища | | | |
| | Опухоль + в/з влагалища | | | |
| | Опухоль + параметрии | | | |
| | Опухоль + цервикальный канал | | | |
| | Эндометрий | | | |
| | Миометрии | | | |
| | Маточные трубы + Яичники справа | | | |
| | Маточные трубы + Яичники слева | | | |
| | Край резекции кардинальной связки справа | | | |
| | Кардинальная связка медиальная часть справа | | | |
| | Край резекции кардинальной связки слева | | | |
| | Кардинальные связки медиальная часть слева | | | |
| | Край резекции крестцово маточной связки справа | | | |
| | Крестцово маточная связка медиальная часть справа | | | |
| | Край резекции крестцово маточной связки слева | | | |
| | Крестцово маточная связка медиальная часть слева | | | |

| | | | | |
|--|-------------------------------------------|--|--|--|
| | Клетчатка общая подвздошная группа справа | | | |
| | Клетчатка общая подвздошная группа слева | | | |
| | Наружная подвздошная группа справа | | | |
| | Наружная подвздошная группа слева | | | |
| | Запирательная группа справа | | | |
| | Запирательная группа слева | | | |
| | Бифуркационная группа справа | | | |
| | Бифуркационная группа слева | | | |
| | Наличие опухолевых эмболов в сосудах | | | |

Патологистологиялық ұйғарым (диагноз) (Патологистическое заключение (диагноз)) _____

Код _____

Зерттеу күні (Дата исследования) «_____» _____ 20 ж.(г.)

Патологоанатомның тегі (Фамилия патологоанатома) _____

Қолы (подпись) _____

Зертханашының тегі (Фамилия лаборанта) _____

Қолы (подпись) _____

*Көшірме қағазбен екі дана толтырылады (Заполняется под копирку в двух экземплярах)

Керектісін жазып, астын сызыңыз (Необходимое вписать, подчеркнуть)

Рак шейки матки – стадирование FIGO (2009) и TNM (7-е издание, 2009)

| С т а д и я FIGO | | Категория по TNM |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| | Первичная опухоль не может быть определена | Tx |
| | Нет проявлений первичной опухоли | T0 |
| | Преинвазивный рак (карцинома in situ) | Tis |
| I | Опухоль ограничена маткой (распространение на тело матки не принимается во внимание) | T1 |
| I A | Инвазивный рак диагностируется только микроскопически (все макроскопически видимые поражения даже с поверхностной инвазией относятся к стадии 1B | T1a |
| I A1 | Стромальная инвазия не более 3 мм в глубину и горизонтальное распространение не более 7 мм* | T1a1 |
| I A2 | Стромальная инвазия не более 5 мм в глубину и горизонтальное распространение не более 7 мм | T1a2 |
| I B | Клинически видимые поражения шейки матки или микроскопическое поражение большее, чем 1A2/T1A2 | T1b |
| I B1 | Клинически видимые поражения в наибольшем измерении не превышающие 4 см | T1b1 |
| I B2 | Клинически видимые поражения в наибольшем измерении превышающие 4 см | T1b2 |
| II | Опухоль ограничена телом матки без вовлечения стенок таза и нижней трети влагалища | T2 |
| II A | Без вовлечения параметриев | T2a |
| II A1 | Опухоль менее 4 см в наибольшем измерении | T2a1 |
| II A2 | Опухоль более 4 см в наибольшем измерении | T2a2 |
| II B | С вовлечением параметриев | T2b |
| III | Опухоль, достигающая костей таза и/или нижней трети влагалища и/или наличием гидронефроза или нефункционирующей почки | T3 |
| III A | Вовлечение нижней трети влагалища без вовлечения стенок таза | T3a |
| III B | Распространение до костей таза и/или наличием гидронефроза и/или немои почки | T3b |
| IV A | Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря и/или прямой кишки без выхода за пределы малого таза* | T4a |
| IV B | Отдаленные метастазы | T4b |

FIGO в 2006 году предложило внести изменения в стадирование, которые заключаются на делении стадии IIA по принципу стадии IB, которые вступили в силу с 1 января 2010 года.

Стадия 0 исключена из классификации FIGO в новой редакции.

Для выставления pN0 – необходимо исследование как минимум 6 лимфатических узлов, при отсутствии метастазов и меньшем количестве лимфатических узлов, также выставляется N0.

Примечание: глубина инвазии не должна превышать 5 мм от базальной мембраны плоского эпителия или поверхности железы, из которой она исходит. Глубина инвазии определяется измерением опухоли от места соединения эпителия и стромы от самого поверхностного участка до наиболее глубокого места инвазии. Инвазия в лимфо-васкулярное пространство не влияет на стадию.

Наличие буллезного отека слизистой оболочки не достаточно для отнесения заболевания к стадии T4.

Терминологическая система Бетезда (2001)

Адекватность образца

- удовлетворительный для оценки (отметить наличие или отсутствие зоны трансформации эндоцервикса).
- неудовлетворительный для оценки (указать причину).
- образец отторгнут/не исследован (указать причину).
- образец просмотрен и оценен, но данных не достаточно для оценки эпителиальной патологии в связи с ... (указать причину).

Основные категории (опционально)

- нет интраэпителиальных поражений или злокачественности.
- изменения эпителиальных клеток.
- другое.

Интерпретация и результаты

I. Нет интраэпителиальных поражений или злокачественности

II. Микроорганизмы:

- *Trichomonas vaginalis*;
- грибки морфологически сходные с *Candida species*;
- изменения флоры, характерные для бактериального вагиноза;
- морфологически сходные бактерии с *Actinomyces species*;
- клеточные изменения, характерные для вируса простого герпеса.

III. Другие изменения эпителиальных клеток (сообщаются в заключении опционально, список не полный):

- реактивные клеточные изменения связанные с воспалением (включая типичные репаративные процессы);

- облучение;
- внутриматочные контрацептивные средства;
- железистые клетки после гистерэктомии;
- атрофия.

IV. Атипия эпителиальных клеток

Плоские клетки

- атипичные клетки плоского эпителия (ASC):
 - атипичные клетки неясного значения (ASC-US);
 - атипичные клетки неясного значения, не исключающие HSIL (ASC-H).
- легкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL), ВПЧ-эффект, легкая дисплазия / CIN I.
- высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL): умеренная и тяжелая дисплазия, CIS / CIN II, CIN III.
- плоскоклеточный рак (инвазивный РШМ)

Железистые клетки

- атипичные железистые клетки (AGC) (указать – с цервикального канала, с эндометрия или другое).
- атипичные железистые клетки, похожие на злокачественные (указать – с цервикального канала ...).
- карцинома in situ цервикального канала (AIS).
- аденокарцинома

V. Другое (список не полный)

- эндометриальные клетки у женщин старше 40 лет.

Таблица. Современные морфологические и цитологические классификации ВПЧ-ассоциированных пораженных поражений шейки матки

| Морфологические | | Цитологические | |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Морфологическая оценка | CIN system | Папаниколау | Бетезда, 1991-2001 |
| Норма, изменения отсутствуют | Норма | Класс 1 | Отрицательный результат |
| Незначительные клеточные изменения | Незначительные клеточные изменения | Класс 2 | Доброкачественные клеточные изменения, воспаление |
| Аденокарцинома | Аденокарцинома | | Аденокарцинома |
| | | | Микроорганизмы: Признаки различных инфекций |
| | | | Другие изменения эпителиальных клеток: Радиационные изменения, преактивные, репаративные |
| Плоскоклеточная атипия + полиморфные изменения (воспаление, инфекция) | Плоскоклеточная атипия + полиморфные изменения (воспаление, инфекция) | Класс 2 | ASC-US + полиморфные изменения |
| Папилломовирусные инфекции (койлоцитоз) | Папилломовирусные инфекции (койлоцитоз) | Класс 2 | LSIL |
| Слабая дисплазия | CIN I | Класс 3 | LSIL |
| Дисплазия средней степени | CIN II | Класс 3 | HSIL |
| Дисплазия высокой степени | CIN III | Класс 3 | HSIL |
| Carcinoma in situ (CIS) | CIN III | Класс 4 | HSIL |
| Инвазивный РШМ | Инвазивный РШМ | Класс 5 | Инвазивный РШМ |
| Атипия клеток железистого (эндоцервикального) эпителия | Атипия клеток железистого (эндоцервикального) эпителия | | Атипия клеток железистого (эндоцервикального) эпителия - AGC |
| Аденокарцинома | Аденокарцинома | | Аденокарцинома |

Спиральная компьютерная томография в диагностике рака желудка

Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Потапов А.В., Ахметова Г.С., Иноземцева Н.И.
Казахский НИИ онкологии и радиологии, г.Алматы

Ж.Ж.Жолдыбай, Ж.К. Жакенова, А.В.Потапов,
Г.С.Ахметова, Н.И.Иноземцова

Асқазанның қатерлі ісігінің диагностикасындағы
спиральды томограф

Қазақтың онкология және радиологиялық ғылыми
зерттеу институты, Алматы қаласы

Осы мақалада, қазіргі заманғы жоғары технологиялық
тәсілдердің мүмкіндігі ұсынылады, дәлірек айтқанда
спиральды компьютерлік томографтың асқазанның
қатерлі ісігінің диагностикасындағы рөлі.

Асқазанның қатерлі ісігі - әлемдегі қатерлі ісіктер
арасында, екінші орын алады. Осы кезге дейінгі зерттеу
тәсілдері, көп жағдайда асқазанның қат-ерлі ісігінің
бастапқы кезеңінде анықтауға мүмкіндік бермейді,
сондықтан клиникалық онкологиядағы маңызды
бағыттардың бірі диагностика тәсіл-дерін жетілдіру.
60-90%-ға дейін асқазанның қатерлі ісігінің жайылма
түрі. Рентгенологиялық зерттеу тәсілі сезімталдығы мен
арнайы мүмкіндігі бой-ынша, эндоскопиялық зерттеумен
теңбе-тең. Жапондық зерттеушілердің мәліметтері
бойынша рентгенологиялық зерттеудің сезімталдығы
80%, эндо-скопияда 86%-ға дейін, арнайы мүмкіндігінің
арақатынасы 99,5% және 97%.

Асқазанның қатерлі ісігінің жайылма түрінің
бастапқы кезеңіндегі диагнос-тикасы, көп жағдайда
диагностикасында рентгенологиялық зерттеу тәсілі –
жалғыз анықтаушы тәсіл.

Зерттеу мақсаты - Асқазанның қатерлі ісігінің
диагностикасындағы спир-альды томографтың
мүмкіндігін зерттеу.

Асқазанның қатерлі ісігіне шалдыққан 14 науқасқа
компьютерлі-томогра-фиялық зерттеу өткізілді, жас
аралығы 44-тен 72-ке дейін. Компьютерлік томограф,
қосымша рентгенологиялық зерттеумен бірге, ісіктің
ағзаға енуі туралы қосымша ақпарат алып қана қоймай,
көрші ағзаларға тарауы мен құрсақ қуысынан тыс лимфа
бездерінің шошынуы жайлы мәлімет береді. Екі салалы
компьютерлік томографпен зерттеу жасау барысында,
асқазан қабыр-ғасындағы өзгерістерді 7 мм-ге дейін
анықтап, көрші ағзалар мен құрылым-дарына өсуі,
бауырдың метастазды зақымдануы мен құрсақ қуысы
мен тыс лимфа бездерінің шошынуы анықталады.
Рентгенологиялық және эндоско-пиялық зерттеумен,
қоса асқазанның қатерлі ісігінің кешенді зерттеудің
алгоритміне қосылды.

Spiral CT in diagnostics of gastric cancer

Kazakh Institute of Oncology & Radiology

In the given work possibilities modern high-quality
methods of research, such as a spiral computer tomography,
in diagnostics of cancer of stomach are shown.

In the world the stomach cancer takes the second place

Спиральная компьютерная томография в диагно- стике рака желудка

Казахский НИИ онкологии и радиологии, г.Алматы

В данной работе показаны возможности современных
высокоинформативных методов исследования, таких как
спиральная компьютерная томография, в диагностике
рака желудка. В мире рак желудка занимает второе
место среди всех злокачественных новообразований.
Существующие методы исследования в большинстве
случаев не позволяют диагностировать начальные про-
явления рака желудка, поэтому усовершенствование
методов диагностики является одним из важнейших на-
правлений клинической онкологии. До 60-90% составляют
диффузные формы рака желудка. Рентгенологический
метод исследования по чувствительности и специфич-
ности сопоставим с эндоскопическими исследованиями.
По данным японских исследователей чувствительность
рентгенологического метода составляет 80%, эндоско-
пии – 86%, а специфичность соответственно 99,5% и
97%. Рентгенологический метод исследования нередко
единственный метод исследования позволяющий диагно-
стировать диффузный рак желудка в начальных стадиях.
Цель исследования – изучить возможности спиральной
компьютерной томографии в диагностике рака желудка.
Компьютерно-томографическое исследование проведено
14 пациентам с раком желудка в возрасте от 44 до 72
лет. Компьютерная томография, в дополнение к рутин-
ным рентгенологическим исследованиям, позволяет полу-
чить более полную информация о глубине инвазии опухоли
в пределах органа, степени распространения на смежные
органы, оценить состояние паренхиматозных органов,
регионарных и забрюшинных лимфоузлов. Двухэтапное
компьютерно-томографическое исследование позволило
более детально изучить толщину стенок желудка, выяв-
ля изменения от 7 мм, выявить прорастание окружаю-
щих органов и структур, метастатическое поражение
печени, а также определить поражение регионарных
лимфатических узлов в перигастральной области и за-
брюшинном пространстве. Показана необходимость
включения в алгоритм исследования рака желудка
спиральной компьютерной томографии в комплексе с
рентгенологическим и эндоскопическим методами ис-
следования.

among all malignant new growths. Existing methods of
research in most cases do not allow to diagnose initial displays
of a cancer of a stomach, therefore improvement of methods of
diagnostics is one of the major directions of clinical oncology.
To 60-90 % make spread forms of a cancer of a stomach. The
radiological method of research on sensitivity and specificity

is comparable with endoscopy researches. According to the Japanese researchers sensitivity of a radiological method makes 80 %, endoscopy – 86 %, and specificity accordingly 99,5 % and 97 %.

A radiological method of research quite often unique method of research allowing to diagnose diffused stomach cancer in initial stages. Research objective was to study possibilities of a spiral computer tomography in diagnostics of gastric cancer. CT research was spent to 14 patients at the age from 44 till 72 years with gastric cancer. The computer tomography, in addition to routine radiological researches, allows to receive fuller the information on depth

tumor, distribution degrees on adjacent bodies, to estimate a metastatic disease of the liver, regional and retroperitoneal lymph nodes. Two-step research is CT has allowed to study in more details a thickness of walls of a stomach, revealing changes from 7 mm, to reveal germination of surrounding bodies and structures, metastatic defeat of a liver, and also to define defeat regional lymph nodes in paragastral areas and retroperitoneal space. Necessity of inclusion for algorithm of research of a cancer of a stomach of a spiral computer tomography in a complex with radiological and endoscopy research methods is shown.

Актуальность

Рак желудка (РЖ) по показателям заболеваемости в странах Западной Европы и США занимает второе место среди злокачественных новообразований [1]. В Республике Казахстан рак желудка в структуре онкопатологии находится на 4 месте (2006г – 10,1%) [2].

На современном этапе клинической онкологии одним из важнейших направлений является пути выявления опухолей желудка и усовершенствование методов диагностики. Выявление РЖ на начальных этапах развития затруднено для всех существующих методов исследования [3,4]. Ведущими методами диагностики РЖ остаются рентгенологическое исследование и эндоскопия. Исследования S. Takasu с соавт. Показали, что чувствительность рентгенологического метода составляет 80%, эндоскопии – 86%, а специфичность соответственно 99,5% и 97% [5].

Начиная с 60-х гг., отмечается увеличение частоты развития диффузных форм РЖ, которые, по данным ряда авторов, составляют 60-90% [4]. Существенное значение в выявлении диффузного РЖ на всех этапах его развития, в том числе и при начальных проявлениях, приобретают методы лучевой диагностики и, прежде всего, рентгенологический с возможностью изучения контуров желудка и толщины его стенки. Нередко рентгенологический метод исследования – единственная возможность диагностировать диффузный рак желудка в его начальной стадии [4]. Но недостатком рутинного рентгенологического метода исследования желудка является невозможность получения точной информации о глубине инвазии опухолью стенки желудка. Для выявления вышеуказанных изменений в последние годы успешно применяется компьютерная томография желудка [6].

Цель исследования

- изучить возможности спиральной компьютерной томографии в диагностике рака желудка.

Материалы и методы

Исследование выполнено 14 больным раком желудка в возрасте от 44 до 72 лет на спиральном компьютерном томографе «Aura» (Philips) компьютерно-томографическое исследование желудка проводили в два этапа. I этап включал в себя исследование желудка натощак, без заполнения его контрастом, в положении больного на спине. При этом оценивались анатомо-томографические взаимоотношения желудка со смежными органами, структура паренхиматозных органов, состояние регионарных и забрюшинных лимфатических узлов. II этап включал исследование желудка в условиях заполнения контрастом в горизонтальном

положении на спине – для более детальной визуализации стенок последнего. При необходимости использовалось полипозиционное исследование больного.

Результаты исследования

На КТ-срезах патологические изменения при раке желудка у 14 больных проявлялись утолщением стенки желудка от 0,7 до 38 мм. Опухолевая инфильтрация на выглядела в виде утолщения и неровности контуров, толщина стенки при этом колебалась от 7 мм до 21 мм у 6 (42,9%) больных, при распространенных процессах она визуализировалась до 38 мм у 8 (57,1%) больных. При подозрении на прорастание в смежные органы и структуры у 2 (14,3%) пациентов исчезала граница неравномерно утолщенной стенкой желудка и прилежащим органом – отмечалось слияние тени опухоли и смежного органа. Метастатическое поражение печени выявлено у 1 (7,1%) больного. Увеличенные перигастральные парааортальные лимфатические узлы до 20 мм определялись в 3 (21,4%) случаях, более 20 мм в 4 (28,6%) случаях и в виде конгломерата лимфоузлов в 2 (14,3%) случаях

Выводы

Компьютерная томография желудка является информативным методом исследования для оценки распространенности процесса при раке желудка. На современном этапе развития гастроэнтероонкологии диагностика опухолей желудка не должна ограничиваться только эндоскопическим и классическим рентгенологическим методами исследования; необходимо включать в алгоритм исследования рентгеновскую компьютерную томографию желудка.

Список литературы

1. Л.М. Портной, И.А. Казанцева, О.В. Вятчин, Г.А. Сташук, Л.Е. Гаганов. Рак верхнего отдела желудка: современные проблемы его диагностики//Вестник рентгенологии и радиологии. – 2003. – т.46, №6. – С. 4-22
2. Ж.А. Арзыкулов, Г.Ж. Сейтказина, Состояние онкологической помощи населению Республики Казахстан в 2006г (статистические материалы). – Алматы. – 2007.
3. Л.М. Портной. Рак желудка. Лучевая диагностика. – М.; Медицина, 1999. – 294С
4. Л.М. Портной. Современная лучевая диагностика в гастроэнтерологии и гастроэнтероонкологии. – М. – Видар. – 2001 – 224С
5. П.В. Власов. Лучевая диагностика рака желудка. Критика укоренившихся заблуждений// Вопросы онкологии. – 2000. – т. 46. - №1. – С. 654-665
6. Л.М. Портной, В.О. Нефедова, Е.В. Чекунова, Л.Б. Денисова. КТ в проблеме диагностики рака желудка (по материалам обзора литературы)// Вестник рентгенологии и радиологии. – 2000. - №4. – С. 51-57

Современное состояние эндоскопической диагностики и лечения ранних форм рака пищевода и желудка

Джумашев Е.З., Меньшикова И.Л., Ахметжанов О.Т.

Казахский НИИ онкологии и радиологии

УДК: 616.329+/.33-006.6:616-072.1

Мақсаты

Өңеш пен асқазанның қатерлі ісігінің бастапқы кезеңіндегі диагностикасын жақсарту

Алдымызға қойылған мәселе:

1. Өңеш пен асқазанның қатерлі ісігінің бастапқы кезеңіндегі диагностикасын жақсарту тәсілін жасау

2. Асқазанның қатерлі ісігінің ерте кезеңін анықтау.

Зерттеу тәсілі мен материалдар

1996 жылдан 2006 жылға дейін аралықтарындағы асқазанның қатерлі ісігінің ерте кезеңінде анықталған 28 науқасқа сараптау жасалынды. Барлық науқастарға фэгдс метилен көгі арқылы бояуымен және биопсия алуымен өткізілді.

Алынған нәтижелер:

Асқазаның қатерлі ісігінің бастапқы түрлері – полип тәрізді – 44,4%, ойық жаралы 38,9%, ал сол мезетте жалпақ түрі (II түрі) тек 16,7% болды.

Current state of endoscopy diagnostics and treatment of early forms of the cancer of the esophagus and stomach

E.Z.Dzhumashev, I.L.Menshikov, O.T.Ahmetzhanov

The basic condition of successful treatment of cancer of gastrointestinal tract is its diagnostics at as much as possible early stages.

The purpose

To improve diagnostics of esophagus and gastric cancer including revealing at early stages.

Problems

1. To develop a technique of endoscopy diagnostics of

В настоящее время не вызывает дискуссий положение о том, что основным условием успешного лечения рака желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является его диагностика на максимально ранних стадиях.

К сожалению, до настоящего времени результаты диагностики раннего рака пищевода и желудка в нашей стране нельзя считать удовлетворительными, что также в значительной мере относится и к странам Европы и США. Несомненным лидером в разработке методов эндоскопической диагностики и лечения раннего рака верхних отделов ЖКТ является Япония.

С точки зрения большинства специалистов, значительного улучшения результатов эндоскопической диагностики раннего пищевода и желудка можно добиться только при соблюдении следующих основных положений:

1. Тщательная визуальная оценка минимальных изменений слизистой оболочки с обязательной биопсией.

Современное состояние эндоскопической диагностики и лечения ранних форм рака пищевода и желудка

Е.З. Джумашев, И.Л. Меньшикова, О.Т. Ахметжанов

Основное условие успешного лечения рака желудочно-кишечного тракта является его диагностика на максимально ранних стадиях.

Цель - Улучшить диагностику рака желудка и пищевода в том числе выявление ранних форм.

Задачи: 1. Разработать методику эндоскопической диагностики раннего рака пищевода и желудка.

2. Определить формы раннего рака желудка.

Материал и методы исследования

Аналізу подвергнуты 28 больных, которым с 1996 по 2006 год был установлен диагноз раннего рака желудка. Всем пациентам проводилась фэгдс с окрашиванием раствором метиленового синего, взятие биопсии и морфологическая верификация.

Полученные результаты. В структуре эндоскопически выявленного раннего рака желудка полиповидная форма составляла 44,4%, язвенная – 38,9%, в то время как плоская форма (тип II) составила только 16,7%.

esophagus and gastric cancer.

2. To define forms of an early cancer of a stomach.

Material and research methods

28 patients with diagnosed early gastric cancer in period of 1996 to 2006 were analyzed. To all patients it was spent gastroscopy with colouring by a solution methylene-blue, a biopsy and morphological verification.

The received results

In structure of endoscopy the revealed early cancer of a stomach polypoid form consist 44,4 %, ulcer – 38,9 % while the flat form (type II) has made only 16,7 %.

2. Применение витальных красителей в процессе эндоскопического исследования (хромоэндоскопия) для уточнения характера поражения и его размеров.

3. Использование ультразвуковых эндоскопов для точной оценки глубины инвазии опухоли в стенку органа и выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах. Это стало возможным с внедрением в клиническую практику ультразвуковых эндоскопических приборов, наиболее широкий спектр которых с частотой датчиков от 3,5 мГц до 20 мГц выпускает фирма Olympus (Япония).

4. Применение в сложных случаях петлевой биопсии, позволяющей получать большой массив ткани для морфологического исследования.

Для витальной окраски слизистой ЖКТ используют красители, которые по механизму действия подразделяются на три группы:

1. Контрастные красители. К этой группе относится

индигокармин, который не прокрашивает клетки слизистой оболочки ЖКТ, но, распределяясь по поверхности, позволяет выявить нарушение ее структуры при различных поражениях, в том числе при ранних проявлениях рака по сравнению с неизмененными участками.

2. Абсорбирующие красители, к которым относятся растворы люголя, метиленового синего и толудинового синего. Раствор люголя используется для диагностики минимальных изменений слизистой оболочки пищевода, так как окрашивает в коричневый цвет нормальный гликогенсодержащий плоский эпителий за счет связывания йода. Патологически измененные участки слизистой оболочки пищевода (рак, метаплазированный цилиндрический эпителий при наличии пищевода Барретта, эрозии, язвы и рубцы при рефлюкс-эзофагите) остаются неокрашенными. Раствор метиленового синего активно абсорбируется клетками при их интестинальной метаплазии, что проявляется наличием окрашенных в голубой цвет участков на фоне бледно-розовой неизмененной слизистой оболочки желудка. Раствор толудинового синего прокрашивает ядра призматического эпителия желудка и цилиндрического интестинального эпителия и может использоваться для выявления участков метаплазированного эпителия при пищеводе Барретта.

3. Реактивные красители (конго красный и фенол красный) изменяют окраску в Ки слотопродуцирующих зонах желудка (конго красный) или на участках, инфицированных *Helicobacter pylori* (фенол красный).

Одной из наиболее сложных проблем остается ранняя диагностика рака пищевода, в которой решающая роль принадлежит эндоскопическим методам исследования.

К сожалению, до настоящего времени поверхностный рак пищевода остается, как правило, случайной находкой при эндоскопических исследованиях, проводимых по поводу других заболеваний верхних отделов ЖКТ, так как, с одной стороны, на данной стадии его развития отсутствуют специфические симптомы, с другой - врач-эндоскопист либо не замечает минимальных изменений слизистой оболочки пищевода, либо трактует их как очаговые проявления эзофагита. По нашим данным, за последние 10 лет только у 7 больных был выставлен эндоскопический диагноз раннего рака пищевода, который был подтвержден у 2 пациентов.

Тщательная оценка минимальных изменений слизистой оболочки пищевода с использованием хромоэзофагоскопии позволяет, как показывают данные S. Yoshida (1998), радикально изменить неблагоприятную ситуацию. Им проанализирована 5-летняя выживаемость больных раком пищевода с 1965 по 1994 г., которая возростала параллельно с улучшением диагностики поверхностного рака пищевода, при котором инвазия была ограничена в пределах подслизистого слоя. За последние анализируемые 5 лет диагностика поверхностного рака пищевода составила 42%, что привело к 5-летней выживаемости, равной 44%. Из выявленного у 241 больного за последние 10 лет поверхностного рака пищевода у 102 больных он располагался интраэпителиально или в пределах слизистой оболочки. Это стало возможным вследствие широкого применения окраски слизистой оболочки пищевода раствором люголя при обнаружении различных неспецифических, на первый взгляд, ее поверхностных изменений.

H. Yoshikane и соавт., применяя ультразвуковую эндоскопию при раннем раке пищевода, показали, что при инвазии опухоли в пределах слизистой оболочки пищевода ни в одном случае не наблюдалось поражения лимфоузлов или инвазии в сосуды, в то время как при подслизистом росте метастазы в лимфоузлах диагностировали у 71% больных, а инвазию в лимфатические и кровеносные сосуды в 58 и 21% наблюдений соответственно.

Как известно, термин "ранний рак" желудка впервые предложен Японским обществом гастроинтестинальной эндоскопии в 1962 г. Под это определение попадает рак желудка с глубиной инвазии в пределах слизистой и подслизистого слоев стенки желудка. Выделение понятия "ранний рак" желудка стало возможным благодаря достижениям эндоскопических методов диагностики, позволяющим выявлять минимальные по размеру изменения слизистой оболочки желудка и выработать дифференциально-диагностические критерии уточняющей диагностики. Выделяют три основных макроскопических типа раннего рака желудка:

Тип I - возвышающийся, или полиповидный, при котором высота опухоли больше толщины слизистой оболочки.

Тип II - плоский, подразделяющийся на три подтипа:

IIa) плоско-возвышающийся, при котором высота опухоли менее толщины слизистой оболочки;

IIb) плоский, при котором определяется нарушение строения и окраски слизистой оболочки;

IIc) плоско-углубленный, при котором определяется плоский дефект слизистой оболочки по типу эрозии.

Тип III - углубленный, или язвенный, при котором является дефект слизистой оболочки по типу язвы.

Эндоскопическое отделение КазНИИОиР располагает данными о 28 больных за период 1996-2006 гг., которым в утвердительной или предположительной форме был выставлен эндоскопический диагноз раннего рака желудка. У всех больных этой группы диагноз раннего рака подтвержден в результате оперативного лечения и последующего морфологического исследования.

Эндоскопическая диагностика раннего рака желудка требует знания его визуальных проявлений и их правильной интерпретации. В период накопления опыта, как по данным литературы, так и нашим данным, в структуре диагностированного эндоскопически раннего рака желудка преобладали I и III тип, т.е. полиповидный и язвенный, наиболее доступные для визуального выявления. Анализ наших результатов за последние 10 лет (1996-2006 гг.) показывает, что в структуре эндоскопически выявленного раннего рака желудка полиповидная форма составляла 44,4%, язвенная - 38,9%, в то время как плоская форма (тип II) составила только 16,7%.

Приведенные цифры указывают на трудности эндоскопической диагностики раннего рака желудка, что обусловлено рядом обстоятельств:

1. Трудность обнаружения минимальных изменений слизистой оболочки желудка, характерных для ранней формы рака, и правильной их интерпретации, особенно при плоской его форме;

2. Сложность в ряде случаев морфологической оценки изменений в эпителии слизистой оболочки по данным щипцовой биопсии и мазков-отпечатков, особенно при наличии тяжелой дисплазии;

3. Наличие только косвенных визуальных признаков глубины инвазии опухоли, в первую очередь сохранности эластичности стенки желудка и подвижности слизистой оболочки, что не всегда отражает истинную распространенность опухолевого процесса.

Выделяют три макроскопических подтипа гастритоподобного раннего рака желудка: плоский с изменением окраски; плоский гиперемированный и плоский "шероховатый".

При первом подтипе доминируют хорошо отграниченные изменения слизистой оболочки (70%), в то время как при плоском гиперемированном в большинстве наблюдений (83%) отмечают нечеткие границы. При поверхностном "шероховатом" типе может быть несколько участков поражения слизистой оболочки, и большинство из них (95%) имеют нормальную или гиперемированную окраску.

Гистологически интестинальная форма рака по Lauren наблюдалась в 30% при первом подтипе, в 62% при втором подтипе и в 93% при третьем подтипе. Эта эндоскопическая субклассификация коррелирует с гистологической характеристикой гастритоподобного раннего рака желудка.

Однако даже при очень тщательном обычном эндоскопическом осмотре зачастую чрезвычайно трудно выявить характерные диагностические признаки гастритоподобного раннего рака, проявляющегося незначительными нарушениями структуры слизистой оболочки. Для выявления таких изменений необходимо применять метод хромогастроскопии с использованием наиболее подходящего для этих целей 0,1% раствора индигокармина.

Диагностика ранних форм рака пищевода и желудка открывает возможности принципиально новых подходов к их лечению, в частности применению различных эндоскопических вмешательств, таких как эндоскопическая резекция слизистой оболочки, лазерная деструкция, фотодинамическая терапия. Однако до настоящего времени нет единого мнения о степени радикальности эндоскопической хирургии у данных больных и критериях отбора для ее обоснованного проведения. Сложность в первую очередь заключается в сомнительности радикализма при местном эндоскопическом удалении или разрушении опухоли и возможном наличии регионарных метастазов. У больных ранним раком желудка при инвазии опухоли на уровне слизистой оболочки частота регионарного метастазирования составляет 1,4%, при прорастании опухоли в подслизистый слой она возрастает до 9,7%, что коррелирует с данными других авторов. С этих позиций принципиальным моментом является отработка критериев отбора больных для эндоскопического удаления опухоли, обеспечивающих максимальную радикальность вмешательства при минимальном риске рецидива опухоли и наличия регионарных метастазов.

В ряду лечебных эндоскопических методик эндоскопическая резекция слизистой оболочки занимает первое место, так как позволяет получить большой массив ткани, включающей опухоль для детальной оценки ее морфологического строения и степени распространенности, что является определяющим в дальнейшей тактике лечения.

При поверхностном раке пищевода мы не располагаем собственным опытом эндоскопической резекции слизистой, однако анализ литературных данных показывает, что наиболее ответственным и спорным моментом является отработка критериев, обосновывающих проведение такого вмешательства. В результате многочисленных исследований показано, что при поверхностном раке пищевода при глубине инвазии на уровне подслизистого слоя частота поражения регионарных лимфоузлов превышает 30%. Отмечается также высокая частота поражения лимфоузлов при инвазии глубоких слоев слизистой оболочки пищевода в отличие от раннего рака желудка. Поэтому эндоскопическая резекция поверхностного рака в пищеводе может быть показана только при ограничении глубины инвазии опухоли

в пределах интермедиарной зоны слизистой оболочки. В настоящее время выделяют следующие критерии, при которых может быть обоснована эндоскопическая резекция при поверхностном раке пищевода:

1. Плоские поверхностные поражения без язвенного или возвышающегося компонентов, которые могут указывать на более глубокую инвазию

2. Размеры опухоли, не превышающие 2 см.

Необходимо учитывать протяженность по окружности, чтобы избежать последующего рубцового стеноза просвета пищевода.

По нашему мнению, в настоящее время необходим более осторожный подход к определению показаний к эндоскопическому удалению поверхностного рака пищевода с учетом его относительной радикальности.

К настоящему времени на основании ретроспективного анализа выделяются следующие критерии отбора больных для эндоскопической резекции слизистой при раннем раке желудка:

1. Глубина инвазии опухоли в пределах слизистой оболочки желудка.

2. Интестинальный тип рака.

3. Отсутствие регионарных метастазов.

4. Макроскопическая форма роста IIa, IIb, IIc (без изъязвления слизистой).

5. Размеры опухоли не более 2 см в диаметре при форме роста IIa и IIb и не более 1,0 см при типе роста IIc.

Таким образом, проведенные выше данные свидетельствуют о том, что применение современных методик диагностической и лечебной эндоскопии позволяет реально улучшить ситуацию с диагностикой и лечением ранних форм рака пищевода и желудка.

Список литературы

1. Нечитай А.М. Фиброгастроскопия в комплексной диагностике предопухолевой патологии, ранней диагностике и профилактике рака желудка: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992.
2. T. Kato et al. Endoscopic Treatment including Nd-Yag laser photocoagulation for early gastric cancer. International Nd-YAG laser Symposium, Tokyo, 1986; 42.
3. H. Yoshikane et al. Superficial esophageal Carcinoma: Evaluation by endoscopic ultrasonography. Am. J. Gastroenterol 1994; 89: 702-7.
4. Y. Murata et al. Small ultrasonic probes for determination of the depth of superficial esophageal cancer. Gastrointest Endosc 1996; 44: 23-8.
5. N. Hasegawa et al. Preoperative Staging of superficial esophageal carcinoma: Comparison of an ultrasound probe and standard endoscopic ultrasonography. Gastrointest Endosc 1996; 44: 388-93.
6. H. Yanai et al. Endoscopic ultrasonography and endoscopy for staging depth of invasion in early gastric cancer. A pilot study. Gastrointest Endosc 1997; 46: 212-6.
7. K. Akagoshi et al. Endoscopic ultrasonography: A promising method for assessing the prospects of endoscopic mucosal resection in early gastric cancer. Endoscopy 1997; 29: 614-9.
8. S. Yoshida. Endoscopic Diagnosis and Treatment of early Cancer in the alimentary Tract. World Congress of Gastroenterology Sept. 6-11, 1998, Vienna, Austria. Digestion, Quadrenniale Rew., 502-8.

Рентгеновская компьютерная томография в диагностике рака мочевого пузыря

Жолдыбай Ж.Ж., Ахметова Г.С., Галушкин М.А.
Казахский НИИ онкологии и радиологии, Казахстан, Алматы

Резюме

На долю рака мочевого пузыря приходится около 3% всех опухолей и 30-50% опухолей органов мочеполовой системы. В Казахстане за 2008г. впервые выявлено 600 случаев рака мочевого пузыря, что составило 8,1 на 100 тысяч населения. В структуре онкопатологии рак мочевого пузыря занимает 15 место. Летальность составила 2,1 %.

Целью исследования является изучение возможности компьютерной томографии в диагностике рака мочевого пузыря. Во всех клинических случаях диагноз был подтвержден на основе морфологического анализа. В исследованиях использовался компьютерный томограф СТ «AURA» (Philips) по стандартной методике исследования органов малого таза, шагом между срезами 3-5мм, толщиной среза 5мм. Исследования проводились 40 пациентам, 4 (10%) из которых женщин, 36 (90%) мужчин. При анализе полученных данных определено вовлечение в процесс всех слоев мочевого пузыря составило у 12 (30%) пациентов, вовлечение в процесс шейки мочевого пузыря у 2 (5%) пациентов, у

1 (2,5%) пациента процесс распространялся на матку и влагалище, субтотальное поражение мочевого пузыря наблюдалось у 3 (7,5%) пациентов. Вторичные изменения в виде уретерогидронефроза, составили 7,5% у 3 пациентов. Метастатическое поражение лимфатических узлов полости малого таза было выявлено у 19 (47,5%) больных. Основными рентгенологическими признаками рака мочевого пузыря являлось: неравномерное утолщение стенок, деформация мочевого пузыря, наличие дополнительных тканевых образований, расположенных экстра- и интрапузырно с широким основанием, прилежащих к стенкам мочевого пузыря. Отсутствие «жировой» прослойки позволяло выявить распространение процесса на окружающие органы и ткани. Таким образом, компьютерная томография позволяет уточнить локализацию опухоли, определить степень прорастания стенок мочевого пузыря и вовлечения в процесс окружающих тканей и сосудов, что имеет важное значение в определении стадии процесса и выбора адекватного метода лечения.

На долю рака мочевого пузыря приходится около 3% всех опухолей и 30-50% опухолей органов мочеполовой системы. По данным ВОЗ в 2002г заболеваемость раком мочевого пузыря составила 12,4 на 100 тысяч населения, а смертность отмечена в 4,9% случаев. Мужчины болеют раком мочевого пузыря в 4 раза чаще, чем женщины [1].

Показатели заболеваемости раком мочевого пузыря в странах СНГ в 2002г составили от 6,0 до 24,2 на 100 тысяч населения [2].

В Казахстане за 2008г. впервые выявлено 600 случаев рака мочевого пузыря, что составило 8,1 на 100 тысяч населения. В структуре онкопатологии рак мочевого пузыря занимает 15 место. Летальность составила 2,1 % [3].

Одним из этиологических факторов возникновения рака мочевого пузыря является профессия. Доказано, что рабочие красильных производств при использовании вторичных ароматических аминов имеют риск заболеваемости в 10-50 раз выше, чем в среднем среди населения. Много сообщений о риске заболевания среди водителей автотранспорта. Проникая в организм человека через кожу, легкие или пищеварительный тракт, канцерогенные вещества обезвреживаются в печени и в виде эфиров серной и глюкуроновой кислоты экскретируются с мочой. Щелочная среда в мочевом пузыре разрушает эфиры и освобождает канцерогенные вещества, что приводит к развитию опухоли. Одним из немаловажных факторов развития рака мочевого пузыря является курение. Установлено, что курильщики заболевают в 2-3 раза чаще, чем некурящие. К другим факторам развития рака мочевого пузыря относят хронические воспалительные процессы в мочевом пузыре, такие как лейкоплакия, интерстициальный цистит, простая язва [3,4].

90-95% опухолей мочевого пузыря имеют эпителиальное строение. По Международной гистологической классификации эпителиальные опухоли подразделяются:

1. Переходно-клеточная папиллома

2. Переходно-клеточная папиллома, инвертированный тип

3. Плоскоклеточная папиллома

4. Переходно-клеточный рак (50-70%)

5. Варианты переходно-клеточного рака (с плоскоклеточной метаплазией, с железистой метаплазией, с плоскоклеточной и железистой метаплазией)

6. Плоскоклеточный рак (10-16%)

7. Аденокарцинома (1-3%)

8. Недифференцированный рак (20-30%)

Классификация по системе TNM используется только при морфологически подтвержденном раке.

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – карцинома in situ: «плоская опухоль»

Ta – неинвазивная папиллярная карцинома

T1 – опухоль поражает ткань подэпителиального слоя

T2 – опухоль распространяется на поверхностный мышечный слой (внутренняя половина)

T3a – опухоль распространяется на глубокий мышечный слой (наружная половина)

T3b – опухоль распространяется околопузырную жировую клетчатку

T4 – опухоль распространяется на любую из следующих структур: предстательная железа, матка, влагалище, стенки таза, брюшная стенка

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов

N0 – метастазы в регионарных лимфоузлах не определяются

N1 – метастаз в единичный лимфатический узел, раз-

мерами не более 2,0 см

N2 – метастаз в одном или нескольких лимфатических узлах, размерами до 5,0 см

N3 – метастазы в лимфатических узлах более 5,0 см

Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы.

M1c – другие локализации отдаленных метастазов

Начальные стадии рака мочевого пузыря как правило протекают бессимптомно. Одним из первых проявлений является гематурия. Степень гематурии не имеет связи с размерами опухолевого процесса. Может быть однократной и долгое время не появляться вновь, что дезориентирует и больного и врача. В запущенных случаях гематурия имеет постоянный характер. Вторым по частоте клинических проявлений является дизурия, связанная с раздражением слизистой мочевого пузыря. Она может проявляться в виде жжения при мочеиспускании, учащенными позывами к мочеиспусканию, затрудненным и болезненным мочеиспусканием. Экзофитные опухоли даже больших размеров не вызывают болевых ощущений. Эндофитный рост опухоли сопровождается тупой болью над лоном и в полости малого таза. Прорастание опухоли паравезикальной клетчатки и соседних органов приводят к появлению симптомов тазовой компрессии (отеки нижних конечностей, флебиты, боли в промежности, ягодицах и т.п.), а сдавление устья мочеточников проявляется симптомами уретерогидронефроза [4].

Среди инструментальных методов исследования широко используется рентгенологическое исследование. Инвазивные контрастные методы исследования (цистография, экскреторная урография) до настоящего времени не потеряли свою актуальность в выявлении рака мочевого пузыря. Но появление современных высокоинформативных методов исследования, таких как рентгеновская компьютерная томография, позволяет не только определить наличие опухоли, но и уточнить локализацию опухоли, определить степень инвазии стенок мочевого пузыря, выявить паравезикальное распространение опухолевого процесса и прорастание опухоли в смежные органы, определить наличие регионарных и отдаленных метастазов.

Точность компьютерной томографии в диагностике опухоли T2 и T3 составляет около 80%, паравезикальной инфильтрации – 65-85% [4,5].

Цель исследования

– изучить возможности компьютерной томографии в диагностике рака мочевого пузыря.

Материал и методы

В рентгенотделении КазНИИОиР проведено КТ-исследование органов малого таза и забрюшинного пространства 40 пациентам с подозрением на рак мочевого пузыря. Из них 4 (10%) женщины и 36 (90%) мужчин. Возраст пациентов от 40 до 80 лет, средний возраст составил – 60 лет.

Во всех случаях имелось патоморфологическое подтверждение.

С целью изучения анатомо-структурных изменений почек компьютерная томография проводилась на аппарате СТ «AURA» (Philips) при наполненном мочевом пузыре (не менее 250-300 мл). Стандартный протокол исследования проводился с толщиной среза 5 мм, и шагом между центрами срезов 5 мм, 3 мм. Постпроцессорная обработка изображений включала в себя математическое моделирование в сагиттальной и коронарной плоскостях.

Результаты и обсуждение

При анализе полученных результатов у 26 (65%) пациентов опухолевый процесс локализовался на одной из стенок мочевого пузыря. Размеры опухолевых узлов не превышали 5,0 см в наибольшем измерении. Прорастание всех стенок пузыря и инфильтрация паравезикальной клетчатки выявилось у 12 (30%) пациентов. Распространенные процессы, с переходом на боковые, переднюю или заднюю стенку визуализировались у 10 (25%) пациентов. Вовлечение в процесс устьев мочеточников с явлениями уретерогидронефроза диагностировалось у 3 (7,5%) пациентов. Распространение процесса на заднюю стенку с инфильтрацией шейки мочевого пузыря выявилось у 2 (5%) пациентов. У 3 (7,5%) пациентов имело место субтотальное поражение мочевого пузыря, с прорастанием всех стенок пузыря, паравезикальной и параректальной клетчатки. У 1 (2,5%) пациентки процесс распространялся на шейку матки и влагалище.

Метастатическое поражение лимфоузлов полости малого таза диагностировано у 19 (47,5%) пациентов.

На КТ-сканнах рак мочевого пузыря представлял собой неравномерное утолщение стенок пузыря, дополнительные тканевые образования, широким основанием прилежащие стенкам пузыря, с неровным внутренним контуром. В структуре опухолей размерами более 5,0 см выявлялись участки кальцинации. Исчезновение жировых прослоек между пузырем и другими органами являлось признаком распространения опухолевого процесса на окружающие ткани.

Выводы

Таким образом, компьютерная томография позволяет уточнить локализацию опухоли, определить степень прорастания стенок мочевого пузыря и вовлечения в процесс окружающих тканей и сосудов, что имеет важное значение в определении стадии процесса и выбора адекватного метода лечения.

Литература

1. M.Prokop, M.Galanski *Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body*. Thieme. Stuttgart – New York. 2006
2. *Руководство по урологии*. Под ред. Н.А.Лопаткина. Москва. «Медицина». 1998г. Том 3. Стр. 503-520
3. Арзыкулов Ж.А. с соавт. *Показатели онкологической службы Республики Казахстан (статистические материалы)*. Алматы – 2008 - С.65.
4. Абисатов Х. *Клиническая онкология*. Т.2. «АРЫС». Алматы – 2007 – С.510-515
5. J.R.Haaga, Ch.F.Lanzieri. R.C.Gilkeson *CT and MR Imaging of the Whole Body*. Mosby. USA. 2002 Vol 2

Интраоперационная ультразвуковая сонография в выявлении распространенности рака желудка

Ельчибаев Б.М., Берилова Г.А., Мурина Н.А., Салиев З.С.

Кафедра госпитальной хирургии

Семипалатинской государственной медицинской академии

УДК 616.33-006-03

Интраоперационная ультразвуковая сонография в выявлении распространенности рака желудка.

В работе приведен опыт интраоперационного ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и анализ непосредственных результатов исследования 32 больных раком желудка при гастрэктомии. Для оценки глубины опухолевой инвазии в стенку желудка и определение степени распространения в лимфоколлекторы желудка осуществлялось интраоперационное УЗИ с помощью современного переносного сканера фирмы «Shymadzu SDU-350FA» с линейным датчиком частоты 5-7,5 MHz.

В оценке глубины инвазии симптом «повышенной эхогенности просвета желудка» выявлено у 27 (84,3%) больных. Интраоперационное УЗИ стенки желудка позволило решить вопрос об объеме выполнения

операции.

Эффективность выполненной операции определяли как непосредственными результатами, так и функциональным состоянием пищеводно-тонкокишечного анастомоза. Например, при локализации опухоли в антральном отделе желудка у 14 (43,7%) больных в средней трети желудка и выше, установлено отсутствие послыскости и перистальтики стенки или ее замедление. Объем операции у данной категории больных был расширен и выполнена радикальная гастрэктомия.

Использование интраоперационного ультразвукового исследования значительно расширяет возможности этого метода с целью выявления регионарных метастазов и распространенности по его стенке и выполнения адекватного объема резекции и лимфодиссекции.

Введение

Проблема ранних рецидивов после хирургического лечения рака желудка по-прежнему находится в центре внимания хирургов, хотя в последние годы повсеместно отмечается уменьшение частоты его заболеваемости. Пятилетняя общая выживаемость составляет 18,7%. Основные надежды на улучшение отдаленных результатов лечения данной категории пациентов связаны, прежде всего, с адекватным хирургическим лечением и выполнением расширенных лимфодиссекции [1, 2, 3]. Основным фактором, определяющим прогноз у больных раком желудка, является степень распространенности опухолевого процесса, т.е. глубина инвазии в стенку органа, а также метастатическое поражение лимфоузлов. [2, 4, 6.]. Таким образом, одним из важных прогностических факторов определяющим тактику и объем оперативного лечения является распространенность опухолевого процесса. Зачастую хирург степень распространения опухоли в стенку, а также в основные лимфоколлекторы желудка определяет пальпаторно и визуально, но для проведения необходимого объема операции с лимфодиссекцией оценка процесса «на глаз» недостаточно, так как последние иммуногистохимические исследования при раке тела желудка показали, что метастазы обнаруживались в лимфоузлах в 4 раза чаще, чем при гистологическом исследовании. В настоящее время в связи с появлением новых аппаратов и расширением возможностей ультразвукового сканирования, все чаще этот метод исследования стал использоваться клинической практике, для визуализации опухолевого процесса [5, 6, 7]. С внедрением в последние годы в нашу практику интраоперационной эхолокации внутренних органов и лимфоколлекторов значительно расширились возможности для правильного определения степени распространенности опухолевого процесса и улучшения качества операции. Во время операции при раке желудка появилась реальная возможность оценки глубины опухолевой инвазии в стенку этого органа, лимфогенного распространения, а

также возможной диссеминации опухолевого процесса по капсуле печени и брюшине. Все это послужило поводом к проведению данного исследования.

Материалы и методы

В работе приведен опыт интраоперационного ультразвукового исследования (УЗИ) с органов брюшной полости и анализ непосредственных результатов исследования у 32 больных при гастрэктомии по поводу рака желудка, оперированные по разработанной методике клиники за период 2001-2008гг. В этой группе мужчин было 23 (71,9%), женщин- 8 (28,1%) в возрасте от 22 до 74 лет. После лапаротомии и проведения интраоперационной визуальной, а также пальпаторной ревизии органов брюшной полости для оценки глубины опухолевой инвазии в стенку желудка и определения степени распространения в лимфоколлекторы желудка, осуществлялся интраоперационное УЗИ с помощью современного переносного сканера фирмы «SHYMADZU» SDU-350A с линейным датчиком частотой 5-7,5 MHz.

Результаты и обсуждение

При интраоперационном ультразвуковом исследовании органов брюшной полости линейный датчик 5-7,5 MHz позволил четко визуализировать все расположенные в глубине 2,5-3,5 см очаговые аномалии, особенно в стенке и лимфоколлекторах желудка, как перигастральных, так и экстрагастральных лимфоузлах. Важной особенностью интраоперационного УЗИ явилось совершенно четкая визуализация всей толщи паренхимы печени, что меняло тактику лечения в некоторых случаях, когда обнаружены по краю печени, поверхностно расположенные единичные метастазы. В таких случаях выполнены комбинированные операции с атипичической резекцией пораженного участка печени. Хирургическая тактика лечения также менялась при получении данных интраоперационного УЗИ, когда

опухоль прорастает в соседние органы (поджелудочная железа, поперечно-ободочная кишка). В оценке инвазии опухоли в стенку желудка определялось точная глубина и площадь поражения. Зачастую характерными экзосимптомами бластоматозного процесса желудка явилось ассиметричное утолщение его стенки в виде образования изоэхогенной природы с неровными контурами, иногда определялся край кратера при блюдцеобразном раке, этот симптом нами выявлено у 12(37,5%) больных. В оценке глубины инвазии симптом «повышенной эхогенности просвета желудка» выявлено у 27 больных, что составило 84,3%. Во всех наблюдениях была выполнена оценка состояния слоев стенки в месте опухоли. Установление границы опухолевого распространения по стенке желудка визуально и пальпаторно очень затруднительно, особенно это важно при решении вопроса объема выполнения операций. Интраоперационное УЗИ стенки желудка позволило решить данную проблему. Итак, при локализации опухоли в антральном отделе желудка у 14 (43,7%) больных в средней трети желудка и выше, установлено отсутствие послойности и перистальтики стенки или ее замедление, а также определялся плоский гиперэхогенный участок, указывающие на интраорганный опухолевый распространение. При макроскопическом обследовании в данных областях создавалось впечатление нормальной стенки желудка. Объем операции у данной категории больных был расширен и выполнена радикальная гастрэктомия. При патогистологическом исследовании удаленного препарата констатирован факт наличия опухолевой инфильтрации в теле желудка, таким образом, подтверждена высокая информативность интраоперационного ультразвукового исследования

В лимфоколлекторах желудка метастатическое поражение лимфатических узлов при интраоперационном УЗИ определялось, как эконегативное образование с четкими контурами и обнаружено: в перигастральных - у 28 (87,5%) больных, в области левой желудочной артерии, чревного ствола, общей печеночной артерии и ворот селезенки в 22 (68,7%) случаях, ретропанкреато-дуоденальные и по ходу печеночно-двенадцатиперстной связки – 2 (6,2 %), парааортальные – 1 (3,1%) наблюдениях. Учитывая распространенность опухолевого процесса в лимфоколлекторы желудка, произведены гастрэктомии с лимфодиссекцией: D2- 29, D3-2, D3 + PALD- 1 случаях. При этом эндофитные (инфильтративные) формы выявлены у 19(59,3%) больных, экзофитный (полиповидный,

блюдцеобразный) наблюдали у 11 (34,3%), смешанные (язвенно-инфильтративные) встречались у 2 (6,4%).

При инфильтративном типе роста преобладали следующие гистологические формы аденокарцином: низкодифференцированная и недифференцированный рак у 16(50%), перстневидно-клеточная – у 4(12,5%) и слизеобразующая – у 1(3,1%) больных. Экзофитные формы гистологически представлены 8 (25%) случаями низкодифференцированной аденокарциномы и 3 (9,4%) случаев перстневидно-клеточного рака.

В послеоперационном периоде осложнения связанные с расширенной лимфодиссекцией отмечались в 3 (9,4%) случаях в виде лимфорей, которые были купированы на 7-8 сутки после операции, летальности не было.

Таким образом, использование интраоперационного ультразвукового исследования, значительно расширяют возможности этого метода, с целью выявления регионарных метастазов и распространенности по его стенке и выполнения адекватного объема резекции и лимфодиссекции.

Выводы

1. Применение интраоперационного ультразвукового исследования позволяет выявить непальпируемые метастазы в лимфоколлекторах желудка.
2. Уточнение интраорганный распространения опухоли позволяет определить адекватный объем операции при раке желудка.

Литература

1. Арзыкулов Ж.А., Турекеев Б.А., Ижанов Е.Б. Современный стандарт лечения рака желудка // Мат. респ. научно - практич. семинара: «Совр. возможности клинической онкологии» - Астана, 2004.- С.181-184.
2. Серов В.В.// Клиническая морфология и прогноз рака желудка. М. Медицина, 2000. С.16
3. Давыдов М.И., Германов А.Б., Стилиди И.С. // Хирургия .- 1995.-N-5 С.41-46.
4. Горшков А.Н., Мешков В.М., Грачева Н.И. Возможности лучевых методов исследования (УЗИ, КТ) в предоперационной оценке внутрисстеночной инвазии рака желудка // Вестник рентгенологии – 2000.-№2.- С.27-34.
5. Вашкамадзе Д.П., Шипуло Н.В. Ультразвуковое исследование для определения степени распространения рака проксимального отдела желудка // Сов.мед.-1991.-№6.-С.63-66.
6. Стилиди И.С. Рак желудка // Врач.-1999.-№7.- С.10-13.
7. Maehara Y., Tomisaki S., Emi et al.// Anticancer Res.- 1995.- Vol. 15, №3 - P. 1049-1053.

Лучевая диагностика рака желудка

Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Потапов А.В.
Казахский НИИ онкологии и радиологии, г. Алматы

Ж.Ж. Жолдыбай, Ж.К. Жакенова, А.В. Потапов
Асқазанның қатерлі ісігінің сәулелі диагностикасы
Қазақтың онкология және радиологиялық ҒЗИ
Алматы қаласы

Осы мақалада асқазанның қатерлі ісігінің сәулелі диагностикасының мүмкіндіктері көрсетілген. Қазақстанда асқазанның қатерлі ісігі онкопато-логия құрылымында төртінші орын, ал онкологиялық өлім жағынан екінші орын алады. Асқазанның қатерлі ісігінің І-ІІ сатысымен тек 17% ғана болады. Бұның себебі асқорыту жолдарының сәулелі диагностикасы тәсілдерінің мүмкіндігін дұрыс бағаламау. Асқазанның қатерлі ісігінің емделуінің нәтижесі ісіктің ағза қабырғасына енуіне қарай анықталады.

Зерттеу мақсаты - Асқазанның қатерлі ісігінің сәулелі диагностикасы тәсілімен ісіктің таралуы мен емдеуін бағалау. Асқазанның қатерлі ісігіне шалдыққан 119 науқасқа кешенді зерттеу өткізілді. Рентгеноконтрасты зерттеуді қосарлана өткізілуі тәсілі ісіктің ағза бойы таралуы дәрежесін анықтауға мүмкіндік берді. Полип тәрізді немесе ойық-жара сияқты әлсін қатерлі ісік түрлері анықталды. Көпсалалы радикалды отаушылық араласуы мен поли-химиотерапияны, асқазанның қатерлі ісігін емдеу кезіндегі жасалуы үшін, тек ісіктің орналасуы ғана емес, оның көрші ағзаларға таралуы мен метастаздардың таралуы дәлірек ақпарат алуы қажет. Екі салалы компьютерлік томограф-пен асқазандыға зерттеу жасау кезінде ісіктің таралу дәрежесі, асқазан қабырғасына жайылуы, сонымен бірге метастаздардың таралуы мен бауырда анықталуына мүмкіндік береді. Асқазанға жасалынған МРТ-зерттеуі ісіктің өзіндегі құрылымды өзгерістерімен қоса көрші ағзаларға жабысуын көрсетті. КТ мен МРТ-да асқазан қабырғасының 7 мм-ге дейін қалыңдағынын көрсетті. Неадьювантты полихимиотерапия жасалынған науқастарға жүргізілген, қосар-лана контрасты рентгенография тәсілімен КТ мен МРТ-зерттеуі өткізілді. Емдеуге дейінгі және кейінгі кешенді зерттеулері ақпарат жағынан, эндоскопиялық зерттеулерден артық болды.

Асқазанның қатерлі ісігіне рентгенографиялық қосарлана контрасты зерттеу ең басты негізгі және міндетті зерттеу. КТ мен МРТ- қосымша зерттеулері ісіктің сатысын анықтауға мүмкіндік берседе, маңызды зерттеу тәсілдері. Асқазанның қатерлі ісігі емдеудегі кешенді рентгеноконтрасты зерттеулері, КТ мен МРТ-зерттеулері қолайлы емдеу тәсілін таңдауға мүмкіндік береді.

Лучевая диагностика рака желудка

Ж.Ж. Жолдыбай, Ж.К. Жакенова, А.В. Потапов
Казахский НИИ онкологии и радиологии, г. Алматы

В настоящей работе показаны возможности лучевых методов исследования в диагностике рака желудка. В Казахстане рак желудка занимает 4 место в структуре онкопатологии и 2 место в структуре онкологической смертности. На долю I-II степени рака желудка выпадает всего 17% пациентов. Это обусловлено в первую очередь недооценкой лучевых методов исследования желудочно-кишечного тракта. Эффективность лечения рака желудка определяется глубиной инвазии опухоли в стенку органа. Цель исследования – определение роли лучевых методов исследования в оценке распространенности и эффективности лечения рака желудка. Комплексное исследование проведено 119 пациентам с раком желудка. Рентгеноконтрастное исследование с применением методики двойного контрастирования позволило определить степень распространенности процесса в пределах органа. Были выявлены такие формы малого рака как полиповидный, рак-язва. Применение радикальных многокомпонентных хирургических вмешательств и полихимиотерапии в лечении рака желудка требует точной информации не только по локализации патологического процесса, но и оценки состояния окружающих тканей и зон регионарного метастазирования. Двухэтапная компьютерная томография желудка дала возможность оценить степень распространенности процесса, как в пределах стенки желудка, так и в окружающие ткани, выявить наличие метастазов в печени и регионарных лимфоузлах. МРТ-исследование желудка позволило уточнить структурные изменения в самой опухоли и степень прорастания в прилежащие органы. По данным КТ и МРТ визуализировалось утолщение стенок от 7 мм. Пациентам, получающим неоадьювантную полихимиотерапию, проводилось рентгеноконтрастное исследование с применением методики двойного контрастирования, КТ и МРТ-исследования. Данные, полученные в результате комплексного исследования до и в процессе лечения по информативности превышали данные эндоскопического исследования.

Рентгеноконтрастное исследование желудка с применением методики двойного контрастирования остается обязательным и основным методом исследования при раке желудка. КТ и МРТ-исследования являются дополнительными, но не менее важными методами, дающими возможность определить стадию процесса. Комплексное рентгеноконтрастное исследование, КТ и МРТ-исследования играют решающую роль в выборе адекватного метода лечения рака желудка.

X-ray diagnostics of gastric cancer

Kazakh Institute of Oncology & Radiology, Almaty

In the present work possibilities of x-ray methods of research in diagnostics of a cancer of a stomach are shown.

In Kazakhstan the stomach cancer occupies 4 place in structure of oncopathology and 2 place in structure of oncological death rate. On share I-II of degree of a cancer of a stomach drops out only 17 % of patients. It is caused first of all by underestimation of x-ray methods of research of a gastroenteric path. Efficiency of treatment of a cancer of a stomach is defined by depth tumor invasion in a body wall.

A research objective – definition of a role of beam methods of research in an estimation of prevalence and efficiency of treatment of a cancer of a stomach. Complex research is spent to 119 patients with a stomach cancer. X-ray contrast research with application of a technique double-contrast has allowed defining degree of prevalence of process within body. Such forms of a small cancer as polypoid, a cancer-ulcer have been revealed. Application of radical multicomponent surgical interventions and polychemotherapy in treatment of a cancer of a stomach demands the exact information not only on localisation of pathological

process, but also an estimation of a condition of surrounding tissue and zones of regional metastatic disease.

Two-step computer tomography of a stomach has given the chance to estimate degree of prevalence of process, both within a stomach wall, and in surrounding tissues, to reveal presence of metastasises in a liver and regional lymph nodes.

MRI of the stomach allowed to specify structural changes in the tumour and germination degree in adjacent bodies. According to CT and MRI the thickening of walls from 7 mm was visualised. To the patients receiving neoadjuvant polychemotherapy, it was spent x-ray contrast research with application of a technique of double-contrast, CT and MRI-RESEARCHES. The data received as a result of complex research to and in the course of treatment on information value exceeded given endoscopy researches.

X-ray contrast research of a stomach with application of a technique double-contrast remains an obligatory and basic method of research at a stomach cancer. CT and MRI-RESEARCHES are additional, but not less important methods, giving the chance to define a process stage. Complex x-ray contrast research, CT and MRI-RESEARCHES perform a main role in a choice of an adequate method of treatment of a cancer of a stomach.

Актуальность

Рак желудка (РЖ) в Казахстане занимает четвертое место в структуре онкозаболеваемости, что в 2006г составило 10% среди всех заболеваний злокачественными опухолями [1]. В общей структуре онкологической смертности РЖ занимает 2 место, уступая только раку легкого [1,2]. Показатель пятилетней выживаемости при РЖ в мире колеблется от 5,5% до 25 % [2].

Больные с I-II стадией в РЖ, согласно статистическим данным за 2006г составили 17,7% [1]. Одной из причин запоздалой диагностики можно считать недооценку роли лучевых методов диагностики при данной патологии и, прежде всего, рентгеноскопии желудка.

Снижение частоты случаев РЖ в ряде экономически развитых странах мира (Японии, Великобритании, Белки, США, Канаде и др.) связано с развитием и внедрением программ по предупреждению и раннему выявлению злокачественных опухолей ЖКТ [2]. Особенно показателен опыт Японии. Смертность от РЖ в Японии 60-х годов была в 10 раз выше, чем в США и, примерно, в 4 раза выше, чем в Европе [3]. Используя скрининговую программу по выявлению РЖ, основанную на рентгенологическом исследовании с последующей эндоскопией, показатель смертности от РЖ в Японии снизился на 68% среди мужчин и 37 % среди женщин [2]. Было выработано понятие «ранний рак». Согласно классификации (1962) Японского гастроэнтерологического обществу [4], было принято считать начальным раком только рак, ограниченный пределами слизистой и подслизистой слоев желудка. Были выделены три макроскопические формы раннего РЖ: тип I – полиповидный, тип II – поверхностный (IIa – бляшковидный, IIb – плоский, IIc – депрессивный), тип III – рак в виде язвы. В Японии ранний РЖ составляет одну треть всех резектабельных процессов [4]. В странах Запада частоты ранних форм РЖ варьирует от 2,5 до 27%. Пятилетняя выживаемость среди больных ранним РЖ в Японии составляет 90-100%, а в США и странах эти показатели находятся в пределах от 68% до 93 % [3,4].

Эффективность лечения РЖ определяется глубиной инвазии опухоли в стенку органа. Согласно данным Симонова Н.Н. с соавт., пятилетняя выживаемость при поражении слизистой оболочки желудка составила 90,3%, подслизистого слоя – 71,3%, мышечной оболочки – 52,3%, прорастании серозного слоя – 20,3% [5].

Прогресс хирургической техники, анестезиологического и фармакологического обеспечения позволил изменить ситуацию при местном и регионарном распространении РЖ, когда имеется инвазия опухоли в окружающие ткани и структуры [5]. Стало возможным применение радикальных многокомпонентных хирургических вмешательств у данной категории больных [6]. Поэтому точность оценки местного распространения опухоли является важным для определения стратегии лечебных мероприятий при РЖ.

Методика двойного контрастирования желудка и эндоскопия достаточно информативны при ранних формах РЖ, но возможности данных исследований ограничены для определения распространенности опухоли в пределах стенки желудка и вовлечения в процесс соседних органов [7].

Для определения распространенности опухоли в пределах стенки желудка и вовлечения в процесс соседних органов, а также для обнаружения отдаленных метастазов в настоящее время применяются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) желудка [3,7,8]. Известно, что с увеличением глубины инвазии возрастает и частота метастазов в регионарные лимфатические узлы. Чувствительность КТ в выявлении лимфатических узлов составляет 68,9%, специфичность – 74,2% [3]. Диагностическая точность МРТ в предоперационном стадировании РЖ по данным составляет 88% [7].

С развитием техники и появлением мультиспиральных компьютерных томографов возможности лучевой диагностики в стадировании РЖ улучшились.

Цель исследования

Определение роли лучевых методов исследования в оценке распространенности и эффективности лечения рака желудка.

Материал и методы

Рентгенконтрастное исследование пищевода и желудка выполнено 119 больным раком желудка в возрасте от 28 до 72 лет. Из них 14 (11,8) больным проведена РКТ желудка. 11 (9,2%) больным РЖ до и после неадьювантной полихимиотерапии было проведено РКТ желудка на компьютерном томографе «Aura» (Philips) и МРТ желудка на низкопольном МР-томографе «Signa Profile» (GE). С напряженностью магнитного поля 0,2Т.

Исследование желудка на компьютерном томографе проводили в два этапа. I этап включал в себя исследование желудка натощак, без заполнения его контрастом, в положении больного на спине, если процесс локализовался в проксимальном отделе и на животе при других локализациях РЖ. II этап включал исследование желудка в условиях заполнения контрастом per os (600мл воды с неионным контрастным веществом) в горизонтальном положении на спине или на животе – для более детальной визуализации стенок последнего.

MPT-исследование желудка проводили также натощак в два этапа. I этап включал в себя исследование желудка без заполнения его водой, в положении больного на спине. II этап включал исследование желудка в условиях заполнения его водой (500мл, в горизонтальном положении). Использовались протоколы T2 HASTE, T2 TRUFI, T1 в аксиальной и коронарной проекции, T1 FS TRA (с жироподавлением), с толщиной среза 5мм, применяемые для MPT органов брюшной полости.

При необходимости использовалось полипозиционное исследование больного. Оценивались анатомо-топографические взаимоотношения желудка со смежными органами, структура паренхиматозных органов, состояние регионарных и забрюшинных лимфатических узлов.

Рентгенконтрастное исследование пищевода, желудка и 12-перстной кишки включало методику двойного контрастирования.

Результаты

Проведено рентгенконтрастное исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки 119 больным раком желудка. По локализации процесса больные распределялись следующим образом: кардиальный и субкардиальный отдел желудка – 5 (4,2%) случаев; субкардия – 2 (1,7%) случая; субкардия и тело желудка – 58 (48,7%) случаев; тело желудка – 20 (16,85) случаев; антральный отдел – 25 (215) случаев; антральный и пилорическийотдел – 3 (2,5%) случая; субтотальное поражение желудка – 6 (5%) случаев.

Согласно классификации Borrmann [9], по рентгенологической картине полиповидный (экзофитный) рак желудка выявлен в 12 (10%0) случаях, рак-язва в 2 (1,7%) случаях, инфильтративно-язвенный рак в 84 (70%) случаях, диффузный (инфильтративный) в 12 (10%0) случаях, смешанная форма роста в 8 (6,7%) случаях. Протяженность процесса по желудку составила от 3,0см до 12,8см (субтотальное поражение желудка не учитывалось). Процесс располагался циркулярно в 93 (78,1%) случаях, по большой кривизне в 4 (3,4%) случаях.основные рентгенологические симптомы рака желудка – неровность контура и утолщение стенки – встречались в 119 (100%) и 117 (98Ю3%) случаях соответственно.

На КТ-срезах патологические изменения при раке желудка у 14 больных проявлялись утолщением стенки желудка от 0,7 до 38 мм; толщина стенки в пределах от 7мм до 21 мм выявлена у 6 (42,95) больных, от 21мм до 38 мм у 8 (57,1%) больных. При подозрении на прорастание в смежные органы и структуры у 2 (14,3%) пациентов исчезала граница неравномерно утолщенной стенкой желудка и прилежащим органом – отмечалось слияние тени опухоли и смежного органа. Метастатическое поражение печени выявлено у 1 (7,1%) больного. Увеличенные перигастральные парааортальные лимфатические узлы до 20мм определялись в 3 (21,4%) случаях, более 20 мм в 4 (28,6%) случаях и в виде конгломерата лимфоузлов в 2 (14,3%) случаях

11 (9%) больным РЖ из вышеуказанной группы проведена оценка эффективности неоадьювантной полихимиотерапии лучевыми методами исследования. Так, рентгенконтрастное исследование пищевода, желудка,

двенадцатиперстной кишки, КТ и MPT желудка выявили стабилизацию процесса в 6 (54,5%) случаях, частичную регрессию процесса в 3 (27,3%) случаях, полную регрессию процесса в 1 (9,1%) случае.

Опухолевая инфильтрация на КТ и MPT срезах выглядела в виде утолщения, неровности контуров, толщина стенки при этом колебалась от 7мм до 22 мм у 3 (55,5%) больных, при распространенных процессах она визуализировалась до 28 мм у 4 (44,4%) больных. По данным MPT желудка на T2-взвешенных изображениях патологические изменения в толще желудка имели гиперинтенсивный сигнал, на T1-взвешенных изображениях – гипоинтенсивный сигнал. Распространение опухоли за пределы желудка характеризовалось неровностью и нечеткостью контуров опухоли, что отмечено в 3 (22,2%) случаях. При прорастании опухоли в смежные органы и структуры у 1 (11,1%) пациента на РКТ-срезах выявлялась нечеткость контуров желудка и окружающих тканей; на MPT-срезах при этом интенсивность МР-сигнала соответствовала сигналу измененной стенки желудка, что позволило четко определить неоперабельность процесса.

По данным РКТ дополнительно оценивалось состояние окружающих органов и систем – печени, поджелудочной железы, ножек диафрагмы, регионарных лимфоузлов.

По данным MPT оценивались патологические изменения непосредственно в толще желудка.

Выводы

MPT является наиболее точным методом в оценке распространенности рака желудка за пределы органа и для оценки прорастания опухоли в смежные органы и структуры. В оценке распространенности процесса РКТ более информативны для исключения метастатического поражения окружающих органов и систем. Традиционное рентгенологическое исследование желудка с методикой двойного контрастирования является обязательным и основным, наряду с эндоскопией для диагностики рака желудка.

Список литературы

1. Ж.А. Арзыкулов, Г.Ж. Сейтказина, А.Ж. Махатаева, Г.Т. Сейсенбаева. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2006г. – Алматы. – 2007. – С 52.
2. Л.М. Портной, И.А. Казанцева, О.В. Вятчин, Г.А. Сташук, Л.Е. Гаганов. Рак верхнего отдела желудка: современные проблемы его диагностики//Вестник рентгенологии и радиологии. – 2003. – т.46, №6. – С. 4-22
3. П.В. Власов. Лучевая диагностика рака желудка. Критика укоренившихся заблуждений// Вопросы онкологии. – 2000. – т. 46. - №1. – С. 654-665
4. R.P. Gold, P.H. Green, O'Toole, W.B. Seeman. Early Gastric Cancer: Radiographik Experience// Radiology. – 1984. – Vol. 152. – P. 283-290
5. Н.Н. Симонов, А.В. Гуляев, И.В. Правосудов и др. Приоритетные направления и перспективы в лечении рака желудка// Вопросы онкологии. – 1998. – т. 44, №2. – С. 246-250
6. Н.Н. Симонов, В.Д. чарторижский, А.И. Евтюхин, О.Р. Мельников. Рациональное обеспечение комбинированных операций при местнораспространенном раке желудка // Вестник хирургии. – 1997. - №3. – С. 22-25
7. S/ Kumano, T. Murakami, T. Kim et al. T Stating of Gastric Cancer: Role of Multi-Detector Row CT// Radiology. – 2005. – Vol. 237. – P. 961-966
8. S. Hasegawa, R.C. Semelka, T.C. Noone et al, gastric Stromal Sarcomas: Correlation of MR Imaging and Histopathologic Findings// Radiology. – 1998. – Vol. 208. – С. 591-595
9. Noboru Shidoh, Takashi Nakagawa, Yutaka Ozaki et al. Overlooked gastric Cfrcinoma: Pitfalls in Upper Gastrointestinal Radiology. – 2000. – Vol. 217. – P. 409-414
10. Masaki Matsushita, Hirimichi Oi et al. Extraserosal Invazion in Advanced Gastric Cance: Evaluation with MR imaging//radiology. – 1994. – Vol. 192. – P. 87-91

Организационные основы повышения эффективности цитологического скрининга в ранней диагностике рака шейки матки

Чингисова Ж.К., Шибанова А.А., Кайрбаев М.Р., Шалбаева Р.Ш., Кукубасов Е.К. Беломанова Л.Ж.

Казахский НИИ онкологии и радиологии, г. Алматы

Қазақстан Республикасының 2005 жылдан бері Мемлекеттік денсаулық сақтаудың реформасы мен дамуының қабылданған бағдарламасы бойынша репродуктивті жастағы әйелдерге алдын ала тексеру өткізілуде. Қазақстан Республикасында әйелдердің қатерлі ісік құрылымында, жатыр мойнының қатерлі ісігі екінші орын алуда, жоғары көрсеткіш, осының қомақты бөлігі соңғы сатыларында анықталады. 2003-2004 жылдардағы ресей зерттеулері бойынша, дұрыс ұйымдастырылған цитологиялық скрининг, жатыр мойнының қатерлі ісігінің соңғы сатысының диагностикасы 10%-ға азайды, осы патологияның бастапқы сатысының түрі мен дисплазия жиілігі 0,12% дейін ұлғайды.

The abstract: Within the limits of the Government program of reforming and public health services development in Republic Kazakhstan since 2005 routine inspections of women of reproductive age are spent. In Republic Kazakhstan the cancer of a neck of a uterus takes the second place in structure of disease of women malignant new growths, and relative density of the patients revealed at late stages, remains high. According to the Russian researchers, for 2003-2004 thanks to the correct organization of cytological screening the indicator of late diagnostics of a cancer of a neck of a uterus has decreased on 10 %, and frequency of revealing дисплазий and early forms of this pathology has increased to 0,12 %.

In the Kazakh scientific research institute of oncology and radiology the program on stage-by-stage carrying out of screening of the female population on revealing of pretumoral diseases and a cancer of a neck of a uterus, since the primary is developed and introduced in all regions. Working out of the given program was included into order МЗРК № on October, 607 15th, 2007 «About perfection of preventive medical inspections of separate categories of adult population» where the instruction on carrying out of preventive medical inspections of separate categories of adult population by selective (screening) inspections is presented. In this instruction separate technologies on carrying out screening inspections of target groups of women on early diagnostics of a cancer of a neck of a uterus are defined.

The basic aspects of stage-by-stage inspection of women by selective researches are:

- *A technique of a correct and qualitative fence of a material.*
- *A correct estimation, interpretation of the received material. All over the world it is applied standard cytological Daddies-tests (with colouring on a method of Papanikolau, Romanovsky-gimza, Gematoksilin-Eozin, Lejgimana, Pappengejma, etc.). The estimation on a method Daddies-tests includes classifications applied by all cytologists (the CART - 1974, Betezda – 2002).*
- *A determinative of efficiency of screening is coverage of the female population.*

Реферат: В рамках Государственной программы реформирования и развития здравоохранения в Республике Казахстан с 2005 года проводятся профилактические осмотры женщин репродуктивного возраста. В Республике Казахстан рак шейки матки занимает второе место в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями, и удельный вес больных, выявляемых на поздних стадиях, остается высоким. По данным российских исследователей, за 2003-2004 годы благодаря правильной организации цитологического скрининга показатель поздней диагностики рака шейки матки снизился на 10%, а частота выявления дисплазий и ранних форм этой патологии увеличилась до 0,12%.

В Казахском НИИ онкологии и радиологии разработана и внедрена во всех регионах программа по поэтапному проведению скрининга женского населения на выявление предопухолевых заболеваний и рака шейки матки, начиная с первичных. Разработка данной программы вошла в приказ МЗРК № 607 15 октября 2007 год «О совершенствовании профилактических медицинских осмотров отдельных категорий взрослого населения», где представлена инструкция по проведению профилактических медицинских осмотров отдельных категорий взрослого населения путем выборочных (скрининговых) обследований. В этой инструкции определены отдельные технологии по проведению скрининговых обследований целевых групп женщин по ранней диагностики рака шейки матки.

Основными аспектами поэтапного обследования женщин путем выборочных исследований является:

- *методика правильного и качественного забора материала.*
- *правильная оценка, интерпретация полученного материала. Во всем мире применяется стандартный цитологический Пап-тест (с окраской по методу Пapanиколau, Романовского-Гимза, Гематоксилин-Эозин, Лейгимана, Паппенгейма и др.). Оценка по методу Пап-тест включает применяемые всеми цитологами классификации (ВОЗ - 1974, Бетеда – 2002).*
- *решающим фактором эффективности скрининга является охват женского населения.*

В рамках Государственной программы реформирования и развития здравоохранения в Республике Казахстан с 2005 года проводятся профилактические осмотры женщин репродуктивного возраста. Анализ результатов обследования женщин свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования и целенаправленного проведения этих мероприятий. В связи с этим с 2008 года акцентируется внимание на раннее выявление злокачественных новообразований у женщин. В частности рак шейки матки является распространенным онкологическим заболеванием и относится к важнейшим медико-социальным проблемам во всем мире. Ежегодно в мире диагностируется от 370.000 до 500.000 новых случаев рака шейки матки, и ежегодно умирают от него около 231.000 женщин [1].

В Республике Казахстан рак шейки матки занимает второе место в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями, и удельный вес больных, выявляемых на поздних стадиях, остается высоким [2]. Поэтому проведение цитологического скрининга женского населения является приоритетным и надежным тестом, поскольку рак шейки матки распознается этим методом в преклинической стадии.

Опыт работы многих стран в мире свидетельствует о том, что использование цитологического скрининга способствовало снижению запущенности рака шейки матки и увеличению показателей ранних форм этого заболевания. Так, по данным российских исследователей [3], за 2003-2004 годы благодаря правильной организации цитологического скрининга показатель поздней диагностики рака шейки матки снизился на 10%, а частота выявления дисплазий и ранних форм этой патологии увеличилась до 0,12%.

Цитологическое исследование мазков, взятых с эпителиального покрова шейки матки (мазков по Папаниколау, Рар-тест) является основой всех программ, направленных на раннее выявление рака шейки в развитых странах в течение нескольких десятилетий [4]. По данным ВОЗ было показано, что исследования на больших популяциях каждые 3-5 лет снижает заболеваемость и смертность от рака шейки матки. Снижение смертности на 20-60% достигнуто проведением скрининговых программ в Европе и Северной Америке. В тоже время использование и внедрение цитологического скрининга не во всех странах идет столь эффективно [7].

Одной из причин неэффективности скрининга рака шейки матки является отсутствие четкой организации и контроля в его проведении. Решение проблемы раннего выявления рака шейки матки связано с правильной организацией работы, технической оснащенностью смотровых, онкологических кабинетов и цитологических лабораторий, наличием квалифицированных врачей и лаборантов-цитологов.

В Казахском НИИ онкологии и радиологии разработана и внедрена во всех регионах программа по поэтапному проведению скрининга женского населения на выявление предопухолевых заболеваний и рака шейки матки, начиная с первичных звеньев (СУБ, СВА, ФП, ФАП, женские консультации и т.д.). Разработка данной программы вошла в приказ МЗРК № 607 15 октября 2007 год «О совершенствовании профилактических медицинских осмотров отдельных категорий взрослого населения», где представлена инструкция по проведению профилактических медицинских осмотров отдельных категорий взрослого населения путем выборочных (скрининговых) обследований. В этой инструкции определены отдельные технологии по проведению скрининговых обследований целевых групп женщин по ранней диагностики рака шейки матки.

Для эффективного проведения цитологического скрининга в РК в организационном плане не должно быть мелочей, поскольку из-за них возможно снижение результативности проводимых мероприятий.

Одним из важных аспектов поэтапного обследования

женщин путем выборочных исследований является:

- методика правильного и качественного забора материала. При получении материала из шейки матки и шейного канала качество препарата зависит от характера используемых инструментов. Лучшим методом сбора клеток считается использование комбинации шпателя Эйра и эндоцервикальной щетки типа Cytobrush, Cerver-Brush. Материал, полученный таким способом, расценивается адекватным в 99,8%, в тоже время использование традиционных способов (корцанг, тампоны) не отвечает требованиям; адекватность их составляет примерно 30%.

- вторым моментом является правильная оценка, интерпретация полученного материала. Во всем мире применяется стандартный цитологический Пап-тест (с окраской по методу Папаниколау, Романовского-Гимза, Гематоксилин-Эозин, Лейгимана, Паппенгейма и др.). Оценка по методу Пап-тест включает применяемые всеми цитологами классификации (ВОЗ - 1974, Бетезда – 2002).

- решающим фактором эффективности скрининга является охват женского населения. В странах, где имеются государственные финансируемые скрининговые программы, охват женщин, подлежащих скринингу, составляет 86% [8]. Повышение эффективности скрининга может быть достигнуто за счет активного привлечения женщин, на проходивших обследование. Этот фактор имеет большее значение, чем частота проведения ежегодного скрининга. Эксперты ВОЗ также пришли к выводу, что ежегодные скрининговые мероприятия с охватом женщин широкого возрастного диапазона (от 20 до 65 лет) гораздо менее эффективны, чем целевые обследования в возрастной группе высокого риска (35-49 лет) с применением качественных и высокочувствительных тестов, проводимых 1-2 раза в течение жизни женщин (WHO-2001).

Таким образом: 1) повышение эффективности цитологического скрининга в ранней диагностике рака шейки матки может быть достигнуто при качественном и квалифицированном получении материала из шейки матки и цервикального канала опытными врачами, акушерками, начиная с первичных звеньев обследования; 2) повышение уровня подготовки цитологов-врачей и лаборантов для правильной интерпретации клеточной патологии по современной классификации; 3) качественные целевые обследования женщин в РК на основе Государственной Программы с соответствующим финансированием будут способствовать раннему выявлению рака шейки матки; 4) немаловажным аспектом успешного проведения скрининговых мероприятий является наличие соответствующего оснащения лабораторным оборудованием, реагентами, инструментарием, прочим расходным материалом.

Список литературы

1. Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S. Cancer burden in the year 2000. The global picture / Eur. J. Cancer – 2001. – Vol. 37. – P. 64-66.
2. Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Д., Махатаева А.Ж., Сейсенбаева Г.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2008 (стат.материал). – Алматы, 2009. – 100 с.
3. Кравец Б.Б., Маркова Е.П. Тактика врачей-гинекологов и акушеров смотровых кабинетов при получении результатов цитологического исследования. // Новости кл. цит. России. М., 2002. – Т. 9. – № 1-2. – С. 38-41.
4. Quinn M., Babb P., Iones I., Allen E. – Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics // BMJ 1999. – 318 : 3 april- gull version only availabb on www. Bmj. Com Accessed 26 June 2006.
5. Sankaranarayanan R., Yaffikin Z., Jacob M., et al A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia // Jnt. J. Gynecology Obstet 2005. – 89 : 4-12.
6. Zuiz F., Bleggi Torres, Bettina Werner et al. Cervical cancer screening program of Panama: Cost-effective model in a developing country // diagnostic Cytopathology. – 2003. – Vol. 29. – 1/1 – P. 49-54.

Значение иммуногистохимических маркеров при раке эндометрия

Арзыкулов Ж.А., Чингисова Ж.К., Тахаев З.В.

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

УДК: 618.14-006.6:616-089.17

Жатыр денесінің қатерлі ісігіне шалдыққан науқастардың жасына орай, ісіктің сатысына, гистологиялық құрылымына қарай, карциноманың рецепторлы тұғырын гормональды рецепторларына сай эстроген (РЭ) және прогестерон рецепторларына (РП), онкопротеиннің экспрессиясы HER-2/neu зерттелді. Рецепторлы тұғыры мен клиникалық мәліметтеріне сай көп салалы корреляциялық сараптама жасалынды.

Зерттеу барысында эстроген мен прогестеронның рецепторларының аралық корреляциялық байланысы аса тікелей байланысы бар екені анықталды (Пирсонның корреляциялық коэффициенті бойынша 0,6; $p < 0,05$). Ісіктің миометриге инвазиясының өсуіне қарай прогестерон рецепторларының төмендеу тенденциясы байқалды (Пирсонның корреляциялық коэффициенті бойынша 0,2; $p < 0,05$).

Егде жастағы науқастарда HER-2/neu рецепторларының оңтайлы ұлғаюы білінеді. Пременопаузалық жасындағы науқастарда 25% онкопротеиннің экспрессиясы оң болды.

Әлсін дәрежедегі аденокарциномада гистологиялық құрылымына орай, ісік онкопротеиннің HER-2/neu гиперэкспрессиясы анықталды, сараптау кезінде. Төмен дәрежедегі аденокарциномада 41,7%-ында оң онкопротеиннің экспрессиясы анықталды.

Жатырдың қатерлі ісігінің гормональды рецепторлы тұғырында оңтайлы ісіктердің болуы негізінен прогестеронды рецепторларының жағдайын бағалауға қарай. Ісіктің сатысы жоғарлаған сайын эстрогенді рецепторлардың төмендеуі болады. Оңтайлы гормональды фенотиптің басым болуы, көп санды ПР оңтайлы болуына байланысты.

Значение иммуногистохимических маркеров при раке эндометрия

Арзыкулов Ж.А., Чингисова Ж.К., Тахаев З.В.

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

Изучен рецепторный статус карциномы на наличие гормональных рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), экспрессии онкопротеина HER-2/neu у больных раком тела матки в зависимости от возраста, стадии гистологической структуры опухоли. Проведен многофакторный корреляционный анализ рецепторного статуса и клинических данных.

В результате исследования обнаружена высокая прямая корреляционная связь между рецепторами эстрогенов и прогестерона (коэффициент корреляции по Пирсону 0,6; $p < 0,01$). Отмечена тенденция к снижению рецепторов прогестерона с увеличением инвазии в миометрий (коэффициент корреляции по Пирсону 0,2; $p < 0,05$).

Value of immunohistochemical markers at endometrial cancer

Arzykulov Z.A., Chingisova Z.K., Tahaev Z.V.

The Kazakh scientific research institute of oncology and radiology, Almaty, Republic of Kazakhstan

It is studied receptor status of carcinoma on presence hormonal receptors of an estrogen (ER) and progesterone (PR), an expression oncoprotein HER-2/neu at patients with uterus body cancer depending on age, a stage of histologic structure of a tumor. The multifactorial correlation analysis of receptor status and the clinical data is carried out.

As a result of research high direct correlation communication between receptors of an estrogen and a progesterone (correlation factor on Pirson 0,6 is found out; $p < 0,01$). The tendency to decrease in receptors of a progesterone with increase invasion in myometrium (correlation factor on Pirson 0,2 is noted; $p < 0,05$).

The tendency to increase positive HER-2/neu receptors at patients of advanced age is traced. At patients with premenopause age in 25 % the positive expression oncoprotein is revealed.

At the expression analysis HER-2/neu depending on histologic structure of a tumor hyperexpression presence in adenocarcinomas moderate degree of a differentiation is noted. In low-degree adenocarcinomas 41,7 % of a positive expression oncoprotein were observed.

Thus, the estimation of hormonal and receptors condition the endometrial cancer status has revealed prevalence of positive tumors basically for the account PR. There is a tendency to decrease in receptors of an estrogen with increase in a stage of malignant process. The positive hormonal phenotype prevailed over purely negative and has been connected high positive PR.

Прослеживается тенденция к увеличению позитивных HER-2/neu рецепторов у больных старшего возраста. У пациенток перименопаузального возраста в 25% выявлена положительная экспрессия онкопротеина.

При анализе экспрессии онкопротеина HER-2/neu в зависимости от гистологической структуры опухоли отмечено наличие гиперэкспрессии в аденокарциномах умеренной степени дифференцировки. В низкодифференцированных аденокарциномах наблюдалось 41,7% положительной экспрессии онкопротеина.

Таким образом, оценка состояния гормонального рецепторного статуса рака эндометрия выявила преобладание позитивных опухолей в основном за счет прогестероновых рецепторов. Имеется тенденция к снижению рецепторов эстрогенов с увеличением стадии злокачественного процесса. Положительный гормональный фенотип преобладал над чисто негативным и был связан большим количеством позитивных РП.

В настоящее время одним из современных путей прогнозирования клинического течения злокачественных процессов является изучение многочисленных опухолевых маркеров, отражающих активацию онкогенов генов-супрессоров, апоптотическую и пролиферативную активность [1, 2].

В ряде случаев получено доказательство того, что некоторые из этих маркеров являются независимыми прогностическими показателями [3, 4]. В связи с этим в последние годы усилия онкологов направлены на выявление дополнительных прогностических признаков, которые позволяют объяснить характер течения болезни, развитие опухолевой прогрессии в ответ на химиотерапию и лучевое лечение пациентов с одной и той же клинической стадией и морфологической формой рака [5, 6, 7].

Материалы и методы

Клинический материал исследования представлен данными о 73 больных раком тела матки I-III стадии (FIGO, 1998г.), находившейся на обследовании и лечении в Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии. У всех больных диагноз был верифицирован морфологически.

В зависимости от возрастного периода пациентки были разделены на 3 группы репродуктивного периода, пременопаузального и менопаузального. В первой возрастной группе были женщины репродуктивного возраста (5,5%). Вторую возрастную группу составили 21 женщина (28,8%) пременопаузального периода. В третью группу (менопаузального периода) вошли 48 пациенток (65,7%).

Распределение больных по стадиям выглядело следующим образом: I стадия установлена у 65,0% больных, во II-III стадии процесса было у 17,5% больных.

По гистологическому строению опухоли наиболее часто встречалась умереннодифференцированная аденокарцинома эндометрия в 71,2% случаях, второй по частоте являлась низкодифференцированная аденокарцинома – 16,4%, железисто-плоскоклеточный рак был у 9,6% больных.

В опухоли эндометрия иммуногистохимическим методом определялись рецепторы эстрогенов, прогестерона, HER-2/neu. С этой целью использовались реактивы фирмы DAKO: monoclonal mouse anti-human estrogen receptor α clone 1D5 (Дания), monoclonal mouse anti-human progesterone receptor clone 1Ab (США) и polyclonal rabbit anti-human c-erbB-2 oncoprotein (Дания). Исследование проводилось непрямым пероксидазным методом.

Для оценки результата содержания гормональных рецепторов использовался полуквантитативный способ с учетом количества и степени иммуногистохимического окрашивания. Результат подсчета представляет собой сумму баллов пропорции и баллов интенсивности. Баллы пропорции представляли собой пропорции клеток, позитивных на срезе от «0» до « $\geq 2/3$ и 1» (от 0 до 5 баллов соответственно). Баллы интенсивности отражают интенсивность окрашивания клеток: от отрицательной до сильной (от 0 до 3 баллов). Позитивно окрашенными опухолевые клетки считались, если общий балл составлял от 5 до 8 баллов. Если общий балл был менее 5 как для рецепторов эстрадиола, так и для рецепторов прогестерона, опухоли считались негативными по гормональным рецепторам.

Интерпретация экспрессии HER-2/neu проводилась по четырехуровневой шкале. Отрицательному результату соответствовали первые два уровня, когда окрашивание отсутствовало или окрашивалось менее 10% клеток опухоли (0), либо неполное окрашивание мембран более чем у 10% опухолевых клеток (1+). Положительным результат (2+) был, если выявлялось слабое или средней интенсивности полное окрашивание мембран более чем у 10% клеток опухоли. Резко положительный результат, или гипер-

экспрессия HER-2/neu (3+), выставлялся при выраженном окрашивании мембран более чем у 10% опухолевых клеток.

Результаты

Изучен рецепторный статус карциномы на наличие гормональных рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), экспрессии онкопротеина HER-2/neu.

По результатам исследования средний балл по рецепторам эстрогенов составил $3,7 \pm 0,3$, по рецепторам прогестерона – $4,5 \pm 0,3$. Выявлено, что более половины опухолей ($55,4 \pm 7,3\%$) были положительными по наличию гормонорецепторов за счет рецепторов прогестерона. Число больных с наличием опухолей, позитивных по рецепторам эстрогенов, составило $42,2 \pm 8,3\%$. Среднее значение содержания рецепторов в гормонопозитивных новообразованиях составило для РЭ – $3,7 \pm 0,3$, для РП – $4,5 \pm 0,3$. Выявлена положительная корреляция средней силы между рецепторами эстрогенов и прогестерона, коэффициент корреляции по Пирсону составил 0,6 ($P < 0,01$).

Рассматривая гормональный рецепторный фенотип опухоли установлено, что 68,6% опухолей имели позитивный характер. Положительный по обоим гормонам фенотип РЭ+/РП+ отмечен в 34,3% случаев. В то же время отрицательный гормонорецепторный фенотип РЭ-/РП- встречался почти с такой же частотой – 31,5%. В 23,3% случаев отмечался фенотип РЭ-/РП+.

По данным исследования экспрессии рецепторов HER-2/neu (C-erbB-2) в 32,9% опухолей были позитивными на наличие рецепторов онкобелка HER-2/neu. В 62,9% случаев экспрессия считалась отрицательной (0 либо 1+). Частота встречаемости опухолей в зависимости от степени экспрессии отражена на рисунке 1. Из числа неоплазий с наличием C-erbB-2-рецепторов в 17 ($24,3 \pm 0,6$) случаях выявлена положительная экспрессия (2+), гиперэкспрессия (3+) обнаружена в 6 ($8,6 \pm 0,4\%$) случаях.

Экспрессия онкопротеина HER-2/neu в опухоли эндометрия была сопоставлена с основными прогностическими критериями – возрастным периодом, стадией и гистологической структурой опухоли. Анализ экспрессии онкобелка по возрастным периодам показал, что все случаи гиперэкспрессии имели место в неопластической ткани менопаузальных больных. В данной группе доля положительных и отрицательных C-erbB-2 опухолей была одинаковой. У пациенток пременопаузального возраста в 25% выявлена положительная экспрессия онкопротеина. Опухоли молодых пациенток были в большинстве случаев отрицательными по содержанию этих рецепторов, положительный результат экспрессии наблюдался только в единичном случае. Таким образом, прослеживается тенденция к увеличению позитивных HER-2/neu рецепторов у больных старшего возраста.

Одним из основных факторов прогноза течения и исхода заболевания является стадия процесса. При всех стадиях заболевания число опухолей, в которых отсутствовали C-erbB-2 рецепторы, было в 2 раз больше количества опухолей с положительным значением. Процент больных с установленной гиперэкспрессией онкопротеина при I стадии заболевания составил $9,1 \pm 3,4\%$. При II и III стадии заболевания доли опухолей с отсутствием HER-2/neu рецепторов были примерно одинаковыми (62,5% и 60,0% соответственно).

Главными характеристиками опухоли является ее гистологическая форма и дифференцировка. При анализе экспрессии онкопротеина HER-2/neu в зависимости от гистологической структуры опухоли отмечено наличие гиперэкспрессии в аденокарциномах умеренной степени дифференцировки. В низкодифференцированных аденокарциномах наблюдалось 41,7% положительной экспрессии онкопротеина.

Следовательно, характеризуя опухоль в зависимости от экспрессии фактора роста C-erbB-2, можно сказать о тенденции к увеличению его выявления при увеличении возраста больных. В то же время наличие гиперэкспрессии рецепторов HER-2/neu в неопластической ткани при I стадии диктует необходимость применения дополнительных лечебных вмешательств для предупреждения прогрессирования процесса.

Проведен многофакторный корреляционный анализ рецепторного статуса и клинических данных. Для проведения анализа были рассмотрены основные факторы: возрастной период, стадия заболевания, гистологическая структура и степень инвазии опухоли в миометрий.

Обнаружена высокая прямая корреляционная связь между рецепторами эстрогенов и прогестерона (коэффициент корреляции по Пирсону 0,6; $p < 0,01$). Отмечена тенденция к снижению рецепторов прогестерона с увеличением инвазии в миометрий (коэффициент корреляции по Пирсону 0,2; $p < 0,05$).

Прослеживается тенденция к увеличению позитивных HER-2/neu рецепторов у больных старшего возраста. Полученное заключение подтверждено корреляционным анализом, при котором выявлена достоверная положительная слабой силы взаимосвязь исследованных признаков, коэффициент корреляции по Пирсону составил 0,2 при $p < 0,05$.

Таким образом, оценка состояния гормонального рецепторного статуса рака эндометрия выявила преобладание позитивных опухолей в основном за счет прогестероновых рецепторов. Имеется тенденция к снижению рецепторов эстрогенов с увеличением стадии злокачественного процесса. Положительный гормональный фенотип преобладал над чисто негативным и был связан большим количеством позитивных РП.

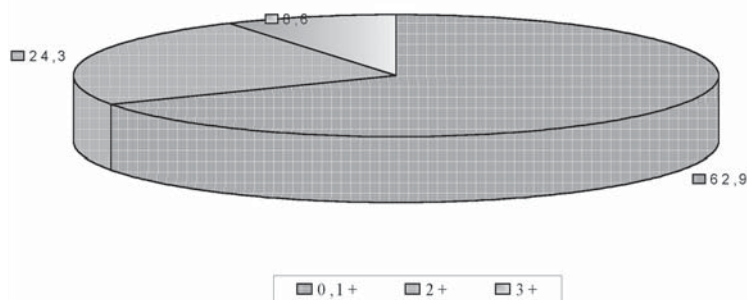


Рисунок 1 - Экспрессия онкопротеина HER-2/neu у больных раком тела матки

Литература

1. Бохман Я.В., Лившиц М.А., Винокуров В.Л. и соавт. Новые подходы к лечению гинекологического рака. Сп-б, 1993. с. 127-180.
2. Манжура Е.П., Вакуленко Г.А., Мицкевич В.Е. и соавт. Патогенетическое обоснование лечения агрессивных форм рака эндометрия. // Матер. V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент. – 2008. – с. 391.
3. Акимов А.А., Иванов С.Д., Хансон К.П. Апоптоз и лучевая терапия злокачественных новообразований. // Вопр. онкол. 2003; 49: 261–9.
4. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и соавт. Прогностическая значимость определения половых гормонов, их рецепторов и ферментов синтеза и метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия. // Вопр. онкологии, 2007. - Т. 53. - № 3. – с. 315-328.
5. Пожарисский К.М., Леенман Е.Н. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний. // Арх. патол. 2000; (5): 3–11.
6. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Ковалевский А.Ю. и др. Эндокринно-генотоксические переключения как промотор основных неинфекционных заболеваний. // Вестн. РАМН. -2008, -№ 1 -С 21-30.
7. Урманчеева А.Ф. Лекарственная терапия рака эндометрия. // Практ. онкол. – 2004. – Т. 5. - № 1. – 1-7 с.

Уровень сериновых протеаз в ткани опухолей яичников

Каирбаева М.Ж.¹, Никогосян С.О.², Кушлинский Н.Е.²

Казахстанский медицинский университет, Алматы¹

Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина, Москва²

Уровень сериновых протеаз в ткани опухолей яичников

Каирбаева М.Ж.¹, Никогосян С.О.², Кушлинский Н.Е.²,
Карапетян В.Л.²

Казахстанский медицинский университет, Алматы¹

Российский онкологический научный центр имени Н.
Н. Блохина, Москва²

Цель. Определить уровень сериновых протеаз в ткани доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников.

Материалы и методы исследования. Уровень сериновых протеаз определяли в ткани обоих яичников 95 больных, uPA – также в ткани большого сальника. Полученные результаты сопоставляли с данными гистологического исследования.

Результаты. Активатор плазминогена урокиназного типа обнаружен во всех образцах опухолевой ткани яичников и большого сальника. Его содержание колебалось в широких пределах: от 0,1 до 6,79 нг/мг белка. При

Мақсаты: Аналық бездің қатерлі ісігінің ерте кезеңіндегі емдеуден кейінгі нәтижелерін, оның сатысына, оta емінің көлеміне, гистологиялық құрылымына, ісіктің пісіп жетілуіне, химиотерапия жобасына сай сараптау.

Зерттеу нысандары: Аналық бездің қатерлі ісігінің бастапқы сатысына шалдыққан 90 науқастың емдеу нәтижелері зерттелді. Ісіктің таралуына орай I-сатысымен 63 науқас, ал IIa-сатысымен 7 науқас.

Нәтижелері: I- сатысымен жалпы бес жылдық өміршеңдігі 75,7±7,8% болса, IIa- сатысымен – 41,1±12,7% ($p < 0,00001$) болды. Осы бес жылдық өршуіс кезеңінің арақатынасы 60,4±9,0% және 38,7±10,7%. Радикальды oта емі жасалған науқастардың тобындағы бес жылдық өршуіс және өміршеңдігі 68,7% мен 68% болып шықты. Азға сақтаушы oта емінен кейінгі өміршеңдік көрсеткіштері 92% және 93,2% болды. Бесжылдық өршуіс өміршеңдігін сараптау көрсетуі бойынша, адьювантты монокимиотерапияны қолданғанда өміршеңдігі мынаған тең – 66,6%, CMF жүйесінде – 65,8%, платина препараттары жүйесінде – 75,1% ($p > 0,05$). Бес жылдық өршуіс өміршеңдігін сараптай отырып, ісіктің пісіп жетілуі дәрежесіне, ісіктің жоғары және әлсін дәрежелілігінің айғағына сай - өміршендік мынаған тең – 77,4%, төмен дәрежелі пісіп жетілуінде – 50,3% ($p = 0,002$). Аналық бездің қатерлі ісігінің бесжылдық өршуіс өміршеңдігі 54,8±11,4%, жыныс белдеуі байламы ісінде - 100%, гермиогенді құрылымды ісінде - 43,1±20,1% тең. Жалпы өміршеңдігінің арақатынасы 65,3±10,6%; 100%; 68,9±20% болды.

Біздің зерттеу мәліметтері бойынша, аналық бездің қатерлі ісігінің ерте кезеңіндегі емдеудің кейінгі нәтижелеріне әсер ететін қағидалар: ауру сатысы, ісіктің гистологиялық құрылымы, ісіктің пісіп жетілуі.

сравнении среднего уровня этого фермента в опухолях яичников и в нормальной ткани оказалось, что содержание uPA в цитозолях постепенно увеличивается по мере увеличения злокачественности опухолей. Подобная тенденция наблюдается и при изучении колебаний концентрации PAI-1 в зависимости от нарастания степени злокачественности опухолей.

Заключение: Данные проведенного исследования указывают на то, что сериновые протеазы определяются в ткани нормальных и опухолевоизмененных яичников. Самая высокая активность uPA констатирована в клетках злокачественных новообразований, независимо от гистологической структуры. Активность uPA нарастает по мере усиления степени злокачественности новообразований яичников, и может рассматриваться в качестве тканевого маркера при раке яичников (от 0,07 нг/мг белка ткань нормально яичника, доброкачественных опухолей – 0,16, пограничных – 0,25, первичного рака – 0,45 и метастатического рака – 0,70 нг/мг белка).

Serine protease level in tissue of ovarian cancer.

M.Zh.Kairbaeva¹, S.O.Nikogosjan², Kushlinsky H.E.²
The Kazakhstan Medical University, Almaty¹

The Russian Oncological Scientific Centre named by N.N.Blohin, Moscow²

The purpose. To define serine protease level in tissue of ovarian benign tumor, boundary and malignant ovarian tumors.

Materials and research methods. Serine protease level defined in tissue of both ovaries of 95 patients, uPA – also in tissue of the big epiploon. The received results compared with the data of histological research.

Results. The urokinase-type plasminogen activator was found out in all samples of tissue of ovarian tumors and the big epiploon. Its maintenance fluctuated largely: from 0,1 to 6,79 ng/mg of fiber. At comparison of an average level of this enzyme in ovarian tumours and in a normal fabric it has appeared that the maintenance uPA in cytosols gradually increases in process of increase tumors malignancy. The similar tendency is observed and at studying of fluctuations concentration PAI-1 depending on degree increase tumors malignancy.

The conclusion: the Data of the conducted research specifies that serine protease is defined in normal and tumor modified tissue of ovaries. The highest activity uPA is ascertained in cages of malignant new growths, irrespective of histological structure. Activity uPA accrues in process of degree strengthening malignancy new growths ovaries, and can be considered as tissue marker at ovarian cancer (from 0,07 ng/mg of fiber tissue of normal ovary, benign tumor – 0,16, boundary – 0,25, primary cancer – 0,45 and metastatic cancer – 0,70 ng/mg of fiber).

Злокачественные новообразования гонад относятся к числу агрессивных форм рака, отличающихся быстрым стихийным развитием путем имплантационного роста, возникновением гематогенных и лимфогенных метастазов. Соответственно большое внимание многими исследователями уделяется протеолитическим способностям злокачественных новообразований яичников к инвазии и метастазированию. В последние годы внимание многих онкологов привлечено к системе активации сериновой протеазы – плазмина [1,2]. Он ответственен за лизис тромбов и различных компонентов внеклеточного матрикса. В норме в сыворотке крови содержится эулобулин под названием пламиноген. В результате активации этого белка образуется плазмин. Превращение пламиногена в плазмин осуществляется протеазами двух типов: активаторами пламиногена урокиназного типа (uPA) и тканевого типа (tPA). Активность uPA и tPA регулируется в основном специфическими ингибиторами пламиногена – серпинами (название “серпины” произошло от сокращения *serpine* *proteinase inhibitor*, PAI). В настоящее время известны ингибиторы двух типов: PAI-1 и PAI-2. Считается, что эти ферменты играют особую роль в процессе разрушения субстратов внеклеточного матрикса и, следовательно, в процессе инвазии и метастазирования злокачественных опухолей. Клинические исследования указывают на высокую прогностическую значимость уровня uPA, tPA или их ингибиторов при раке желудка, молочной железы, легкого, колоректального рака [3,4,5,6]. Результаты предварительных исследований свидетельствуют, что изучение компонентов системы активации пламиногена при опухолях яичников весьма перспективно с клинической точки зрения [7,8,9].

Цель

Определить уровень сериновых протеаз в ткани доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников.

Материалы и методы исследования

Клинико-лабораторное исследование проведено 95 больными опухолями яичников, находившимся на обследовании и лечении в отделении гинекологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина с 1998 - 2002 годы. Возраст больных варьировал от 26 до 77 лет (медиана - 50). Уровень сериновых протеаз определяли в ткани обоих яичников, а uPA – также в ткани большого сальника. Концентрацию uPA, PAI-1 и tPA определяли иммуноферментным методом (ELISA). Определение проводили с помощью стандартных наборов реактивов. Полученные результаты сопоставляли с данными гистологического исследования. В качестве контрольной группы исследованы ткани гистологически неизмененных яичников 14 здоровых женщин, погибших от случайных причин.

Из 95 больных, включенных в исследование: 40 больных первичным и 13 метастатическим раком, 23 больных – пограничными и 19 – доброкачественными опухолями яичников. По микроскопической структуре как рак, так и пограничные и доброкачественные опухоли соответствовали ведущим формам эпителиальных новообразований. Так, серозная цистаденокарцинома была у 26, муцинозная цистаденокарцинома – у 3, эндометриоидная аденокарцинома – у 6. В 5 случаях опухоль исходила из полового тяжа. У 7 больных яичники были поражены метастазами рака желудка и толстой кишки, а у 6 – рака молочной железы.

Таблица 1. Концентрация uPA, PAI-1, tPA в ткани опухолей яичников (нг/мг белка, $M \pm m$, медиана, диапазон колебаний)

| Тип опухоли | Абс. число | Концентрация uPA, PAI-1, tPA | | |
|---------------------------------------------|------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | uPA | PAI-1 | tPA |
| Первичный рак яичников | 40 | 0,87±0,19 (0,45) 0,01 – 6,52 | 2,49±0,62 (3,07) 0,64 – 3,18 | 0,76±0,20 (0,77) 0,29 – 1,2 |
| Метастатический рак яичников | 13 | 0,67±0,19 (0,70) 0,30 – 0,99 | 1,84±0,15 (1,25) 0,25 – 2,48 | 1,35±0,12 (0,54) 0,23 – 1,44 |
| Пограничные опухоли | 23 | 0,33±0,13 (0,25) 0,15 – 0,58 | 2,30±0,38 (1,25) 0,34 – 3,03 | 2,43±0,48 (1,82) 0,35 – 3,41 |
| Доброкачеств. опухоли | 19 | 0,65±0,36 (0,16) 0,0 – 6,79 | 1,40±0,50 (1,40) 0 – 3,20 | 2,63±0,82 (2,20) 0,73 – 6,4 |
| Неизмененная ткань яичников (контр. группа) | 14 | 0,10±0,02 (0,07) 0,01 – 0,02 | 0,83±0,12 (0,63) 0,00 – 1,55 | 3,02±0,23 (3,0) 0,55 – 7,68 |

Таблица 2. Концентрация uPA в цитозолях злокачественных опухолей яичников в зависимости от гистологической структуры (нг/мг белка)

| Гистологич. структура опухоли | Абс. число | Концентрация uPA | | |
|--------------------------------|------------|------------------|---------|--------------------|
| | | $M \pm m$ | Медиана | Диапазон колебаний |
| Серозная цистаденокарцин. | 26 | 1,07±0,28 | 0,66 | 0,64 – 6,52 |
| Муцинозная цистаденокарцин. | 3 | 0,56±0,24 | 0,39 | 0,25 – 1,03 |
| Эндометриоидная аденокарцинома | 6 | 0,30±0,20 | 0,13 | 0,01 – 1,28 |
| Другие типы опухолей | 5 | 0,69±0,33 | 0,42 | 0,20 – 2,00 |

Примечание *: различия статистически недостоверны, $p > 0,05$.

Серозная пограничная опухоль была у 14 женщин, эндометриоидная пограничная опухоль – у 6 и муцинозная – у 3. В 11 случаях доброкачественная опухоль по гистологической структуре соответствовала серозной цистаденоме и в 8 – эндометриоидной кисте.

Активатор пламиногена урокиназного типа обнаружен во всех образцах опухолевой ткани яичников и большого сальника. Его содержание колебалось в широких пределах: от 0,1 до 6,79 нг/мг белка. При сравнении среднего уровня этого фермента в опухолях яичников и в нормальной ткани оказалось, что содержание uPA в цитозолях постепенно увеличивается по мере увеличения злокачественности опухолей (таблица 1). Эта корреляция более наглядно прослеживается при сравнении медиан. В этом случае различия значений уровня uPA статистически достоверны ($p = 0,006$; тест Крускала – Уоллиса). Обращает на себя внимание то, что самый высокий показатель медианы концентрации uPA (0,70 нг/мл белка) обнаружен в ткани метастатически пораженных яичников опухолями другого тканевого происхождения.

Подобная тенденция наблюдается и при изучении колебаний концентрации PAI-1 в зависимости от нарастания степени злокачественности опухолей. В отличие от uPA, концентрация PAI-1 у больных с пограничными и доброкачественными опухолями превышала норму в меньшей степени ($p > 0,05$), и разница между ними оказалась недостоверной. Уровень PAI-1 в цитозолях злокачественных опухолей превышал норму почти в 2 раза ($p < 0,05$). Наряду с этим концентрация tPA была самой низкой в цитозолях первичного рака и нарастала по мере уменьшения степени злокачественности опухоли. При этом его концентрация в цитозолях первичного рака не отличалась от метастатического ($p > 0,05$).

Статистический анализ не выявил заметной взаимосвязи между уровнем uPA и гистологической структурой злокачественных опухолей ($p > 0,05$) (таблица 2). Содержание

uPA в цитозолях серозной опухоли было в 1,5 – 3 раза выше, чем в опухолях другого гистологического строения, однако различия статистически оказались недостоверны.

Заключение

Данные проведенного исследования указывают на то, что сериновые протеазы определяются в ткани нормальных и опухолевоизмененных яичников. Самая высокая активность uPA констатирована в клетках злокачественных новообразований, независимо от гистологической структуры. Активность uPA нарастает по мере усиления степени злокачественности новообразований яичников, и может рассматриваться в качестве тканевого маркера при раке яичников (от 0,07 нг/мг белка ткань нормально яичника, доброкачественных опухолей – 0,16, пограничных – 0,25, первичного рака – 0,45 и метастатического рака – 0,70 нг/мг белка).

Литература

Andreasen P. A., Georg B., Lund L. R., Riccio A., Stacey S. N. Plasminogen activator inhibitors: hormonally regulated serpins. – *Mol. Cell. Endocrinol.* – 1990. – 68. – P. 1-19.
Duffy M. J., Maguire T. M., McDermott E. W., O'Higgins N. Urokinase plasminogen activator: a prognostic marker in multiple types of cancer. – *J. Surg. Oncol.* – 1999. – 71. – 2. – P. 130-135.
Hoffmann R., Lehmer A., Buresch M., hartung R., Ulm K. Clinical

relevance of urokinase plasminogen activator, its receptor, and its inhibitor in patients with renal cell carcinoma. – *Cancer.* – 1996. – 78. – P. 487-492.
Mulcahy H. E., Duffy M. J., Gibbons P., McCarthy P., Parfrey N.A., O'Donogue D. P., Sheahan K. Urokinase-type plasminogen activator and outcome in duke's B colorectal cancer. – *Lancet.* – 1994. – 344. – P. 583-584.
Cantero D., Friess H., Deflorin J., Zimmermann A., Bründler M-A., Riesle E. Enhanced expression of urokinase plasminogen activator and its receptor in pancreatic carcinoma. – *Br. J. Cancer.* – 1997. – 75. – 3. – P. 388-395.
Duffy M. J., Reilly D., Nolan N., O'Higgins N., Fennelly J. J., Andreasen P. Urokinase plasminogen activator, a strong and independent prognostic marker in breast cancer. – *Fibrinolysis.* – 1992 9 (suppl. 4). – P. 55-57.
Chambers S.K., Ivins C.M., Carcangiu M. L. Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent poor prognostic factor for survival in advanced stage epithelial ovarian cancer patients. – *Int. J. Cancer.* – 1998 – 79-5–P.449-54.
Van der Burg M. E. L., Henzen-Logmans S. C., Berns E. M. J. J., van Putten W. L. J., Klijn J. G. M. Expression of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-1 in benign, borderline, malignant primary and metastatic ovarian tumors. – *Int. J. Cancer.* – 1996. – 69. – P. 1-5.
Borgfeldt C., Casslén B., Liu C. L., Hansson S., Lecander I., Astedt B. High tissue content of urokinase plasminogen activator (u-PA) is associated with high stromal expression of u-PA mRNA in poorly differentiated serous ovarian carcinoma. – *Int. J. Cancer.* – 1998. – 79. – 6. – P. 588-95.

Правила оформления рукописей для журнала «Онкология и радиология Казахстана»

- Формат рукописи - А4.
- Текст должен быть написан в программе Word с использованием шрифта Times New Roman, кеглем 14, с пробелами полуторными.
- Статья подается на CD-диске со вкладышем, на котором обозначается имя автора и название статьи.
- Объем рукописи: научная статья - до 5 стр, случай из практики - 3-4 стр.; обзор, лекция - не более 8 стр.
- Список литературы - минимально необходимый.
- Рукопись визируется руководителем учреждения (кафедры), научным руководителем, скрепляется печатью.
- К рукописи прилагается резюме на казахском, русском, английском языках, ключевые слова, УДК.
- В конце рукописи - сведения об авторах: степень, должность, количество имеющихся публикаций.
- Адрес, телефоны (можно и мобильный), электронная почта.
- Рукопись подписывается лично автором как свидетельство полной аутентичности данных материала, ответственности автора за содержание рукописи.

Современные возможности химиотерапии рака желудка

Чичуа Н.А., Есентаева С.Е., Смагулова К.К.
Казахский НИИ онкологии и радиологии, Алматы
УДК: 616.33-006.6:615.277.3

Мақалада, колоректальды қатерлі ісікті (КРҚІ) таралған түрін дәрімен емдеудің жағдайы туралы мәліметтер келтіріледі. КРҚІ-не шалдыққан науқастардың 25%-ына дейін, алғаш рет дәрігерге жайылған түрімен қаралады. Осы жағдайда науқастардың емделуі паллиативті түрде жасалынып, бесжылдық өміршеңдігі 7-9%-дан артпайды.

КРҚІ жайылған түрін емдеудегі фторпиримидин туындыларымен – фторурацил мен капецитабин (кселода) қолданылуының салыстырмалы сараптамасы көрсетілді. КРҚІ-нің жайылған түрін емдеуде кселода ең ыңғайлы, улануын бақылауы және басқаруға ыңғайлылығы, амбулаториялық жағдайда қолдануға мүмкіндік береді.

КРҚІ шалдыққан науқастарды емдеудегі ең ыңғайлы химиотерапияның халықаралық зерттеулердің нәтижелері ұсынылып, жаңа дәуірдегі препараттармен – иринотекан мен оксалолатиннің қосылуымен жүргізілді. Әртүрлі режимдегі цитостатик-термен күрделене жүргізілген химиотерапиямен емдеудің нәтижелері, қалыпты емдеу схемалармен салыстырмалы сараптамасы көрсетілді.

Онкологиялық науқастарды жалпы өміршеңдігіне және емдеу нәтижелеріне әсер етуіне, молекулалық биологияның табыстары, оның таргентті терапия практикасына кеңінен енгізілуі кеңінен әсер етті. Осы кезде анықталғаны, таргентті терапияның нысаны болып эпидермоидты (EGFR) рецепторлары мен тамырлы-эндотелиальды өсу фактор-ларының (VEGF) болып тұр.

Осы уақытта КРҚІ емдеу үшін екі таргентті терапияның препараты тіркелді – бевацизумаб пен цетуксимаб. КРҚІ таргентті терапиясының клиникалық зерттеулердегі рандомизирленген зерттеу нәтижелері шолуда көрсетілді.

In the review the data on a condition of medicinal therapy extended colorectal cancer is cited. Approximately 25 % of patient's colorectal cancer is address for the first time to the doctor already with wide spread disease. In this case treatment palliative character and 5-year-old survival rate at the given contingent of patients usually has does not exceed 7-9 %.

Data of the comparative analysis wide spread colorectal cancer with use ftorpirymydin – ftoruracil and capecitabine (xeloda) is cited. Controllable and operated toxicity, high efficiency and possibility of out-patient application do xeloda by an ideal preparation for treatment of patients extended colorectal cancer.

Results of the international researches on working out of optimum modes of chemotherapy of patients colorectal cancer with inclusion of preparations of new generation-irinotecan

Современные возможности лекарственной терапии распространенного колоректального рака.

Смагулова К.К., Чичуа Н.А.

Казахский НИИ онкологии и радиологии, Алматы.

В обзоре приводятся данные по состоянию лекарственной терапии распространенного колоректального рака (КРР). Приблизительно 25% пациентов КРР впервые обращаются к врачу уже с диссеминированными процессами заболевания. В этом случае лечение обычно носит паллиативный характер и 5-летняя выживаемость у данного контингента больных не превышает 7-9%.

Приведены данные сравнительного анализа диссеминированного КРР с использованием фторпиримидинов – фторурацила и капецитабина (кселода). Контролируемая и управляемая токсичность, высокая эффективность и возможность амбулаторного применения делают кселоду идеальным препаратом для лечения больных распространенным КРР.

Приведены результаты международных исследований по разработке оптимальных режимов химиотерапии больных КРР с включением препаратов нового поколения – иринотекана и оксалиплатина. Показана эффективность указанных цитостатиков в различных режимах в комбинированной химиотерапии и дан сравнительный анализ со стандартными схемами лечения.

Успехи молекулярной биологии и широкое внедрение в практику таргетной терапии позволили улучшить результаты лечения и значимо повлиять на общую выживаемость онкологических больных. В настоящее время установлено что, мишенями для таргетной терапии являются рецепторы эпидермального (EGFR) и сосудисто-эндотелиального факторов роста (VEGF).

В настоящее время для лечения КРР зарегистрированы два таргетных препарата – бевацизумаб и цетуксимаб. В представленном обзоре освещены результаты рандомизированных клинических исследований таргетной терапии при КРР.

and oxaliplatin are resulted. Efficiency specified cytostatic in various modes in the combined chemotherapy is shown and the comparative analysis with standard schemes of treatment is given.

Successes of molecular biology and wide introduction in practice target therapies have allowed to improve results of treatment and significantly to affect the general survival rate of oncological patients. Now it is established that, targets for target therapies are epidermal receptors (EGFR) and vasculoendothelial growth factors (VEGF).

Now for treatment of colorectal cancer two are registered target preparation – bavacizymab and cetyximab. In the presented review results of randomize clinical researches of target therapies are shined at colorectal cancer.

Рак желудка продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости злокачественными опухолями. Ежегодно в мире регистрируется почти 800 000 новых случаев заболевания и 628 000 смертей от него. В Казахстане за последние 10 лет отмечается тенденция к снижению заболеваемости раком желудка, так в 1997 г. число первичных больных составило 3295, а в 2006 г. – 2898 [1,2]. Однако, несмотря на некоторое снижение заболеваемости, смертность от рака желудка остается очень высокой. На протяжении 20 лет рак желудка занимает 2 место в структуре смертности от онкологических заболеваний, и число умерших от данной патологии в 2006 г. составило 2290 человек [2].

Несмотря на улучшение качества диагностики и расширения ее возможностей, удельный вес больных с распространенными формами опухолей остается высоким. В 2006 г. только у 17,7% больных был выявлен ранний рак желудка, а доля больных с III-IV стадиями составила, соответственно 82,3%, т.е. основная масса больных к моменту диагностирования заболевания уже имела распространенные формы опухолевого процесса, не подлежащие оперативному методу лечения [2].

В настоящее время единственным адекватным методом, позволяющим надеяться на выздоровление больных раком желудка является хирургический. Однако он осуществим лишь при ранних формах заболевания, т.е. примерно у 20% больных. Традиционный метод лучевой терапии при раке желудка малоэффективен из-за исходной резистентности опухоли к лучевому воздействию. Таким образом, единственным методом лечения для больных с распространенными формами рака желудка остается лекарственный.

Однако еще 10-15 лет назад перед онкологами стоял вопрос: «Нужно ли вообще проводить химиотерапию у больных метастатическим раком желудка?». Известно, что рак желудка относится к химиорезистентным опухолевым процессам, и, как отметил Давид Келсен, опухоли данной локализации имеют исключительно плохой прогноз [3]. Только результаты рандомизированных исследований, в которых сравнивались эффективность химиотерапии и симптоматической терапии убедительно продемонстрировали тот факт, что лекарственная терапия увеличивает продолжительность жизни у больных метастатическим процессом с 3–5 мес. до 10–12 мес [4]. В таблице 1 представлена сравнительная эффективность различных схем химиотерапии и симптоматической терапии у больных метастатическим раком желудка.

Таблица 1 - Сравнение эффективности химиотерапии и симптоматической терапии у больных метастатическим раком желудка

| Вид лечения | Число больных | Продолжит. жизни |
|-----------------------------------------------|---------------|------------------|
| FAMTX (5-фторурацил, доксорубин, метотрексат) | 30 | 10 мес |
| Симптоматическая терапия | 10 | 3 мес |
| FEMTX (5-фторурацил, эпирубин, метотрексат) | 17 | 12 мес |
| Симптоматическая терапия | 19 | 3 мес |
| ELF (этопозид, 5-фторурацил, лейковорин) | 10 | 10 мес |
| Симптоматическая терапия | 8 | 4 мес |
| ELF (этопозид, 5-фторурацил, лейковорин) | 52 | 10,2 мес |
| Симптоматическая терапия | 51 | 5 мес |

За 30-40 лет при раке желудка было апробировано большое количество противоопухолевых препаратов, таких как 5-фторурацил, фторафур, митомин С, адриамицин, кармустин, цисплатин, этопозид и другие, но эффектив-

ность монокимиотерапии этими препаратами не превышала 15-20% [5,6]

До недавнего времени основным препаратом при химиотерапии рака желудка оставался 5-фторурацил, но в последние годы все больший интерес у онкологов вызывают таксаны (таксол, таксотер), ингибиторы топоизомеразы I (иринотекан, топотекан), а так же препараты из группы платины (элоксатин) и производные фторурацила, в частности капецитабин. К сожалению, эффективность новых препаратов в режимах монотерапии остается так же невысокой – частота объективного эффекта не превышает 30% (таблица 2).

Таблица 2 - Эффективность различных противоопухолевых препаратов у больных диссеминированным раком желудка [6]

| Препараты | Число больных | Объективный эффект % |
|---------------------------|---------------|----------------------|
| Антиметоболиты | | |
| 5-фторурацил | 416 | 21 |
| Метотрексат | 28 | 11 |
| Гемцитабин | 15 | 0 |
| УФТ | 188 | 28 |
| Антибиотики | | |
| Доксорубин | 211 | 30 |
| Эпирубин | 141 | 17 |
| Митомин С | 80 | 19 |
| Производные платины: | | |
| Цисплатин | 139 | 19 |
| Карбоплатин | 41 | 5 |
| Таксаны: | | |
| Паклитаксел | 98 | 17 |
| Доцетаксел | 123 | 21 |
| Ингибиторы топоизомеразы: | | |
| Иринотекан | 66 | 17 |
| Топотекан | 33 | 21 |

Комбинированную химиотерапию рака желудка начали применять с 1980-х годов, тогда наибольшей популярностью пользовалась комбинация FAM (5-фторурацил, доксорубин и митомин С), эффективность которой в первых исследованиях составила более 40% [7]. Но результаты рандомизированных исследований показали, что продолжительность жизни при использовании FAM и 5-фторурацила в монорежиме была одинаковой [7], а в более поздних исследованиях эффективность комбинации FAM уменьшилась до 9–25%. В настоящее время эта комбинация назначается крайне редко.

В начале 90-х годов после проведения рандомизированного исследования, ей на смену пришла комбинация FAMTX (5-фторурацил, доксорубин, метотрексат) [8]. Комбинация FAMTX считалась стандартной для проведения химиотерапии диссеминированного рака желудка.

В конце 90-х годов все чаще стали использоваться комбинации с включением платины. Одним из таких режимов является комбинация PF, в которой после введения цисплатина предусмотрена пролонгированная инфузия 5-фторурацила в течение 5 суток. При проведении исследований по сравнению трех комбинаций FAMTX, PF и ELF (этопозид, 5-фторурацил, лейковорин) был получен результат, разочаровавший исследователей: эффективность трех комбинаций не превышала 20% [9].

Тем не менее, режим ELF был предложен для лечения истощенных, ослабленных и пожилых людей из-за хорошей переносимости и возможности амбулаторного лечения. По данным разных авторов, эффект при данной комбинации наблюдается в 20-50%, медиана выживаемости – до 10 месяцев [5,7]

До настоящего времени широко в странах Европы назначается режим ECF (эпирубин, цисплатин,

Таблица 3 - Комбинированная терапия иринотеканом и цисплатином при раке желудка [13]

| Автор | Число больных | Общая эффективность | МВ (мес) |
|-------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Boku, 1999 | Всего 44 29 – 1-й линии 15 – 2-й линии | Всего 48% 59% - 1-линии 27% - 2-й линии | Всего – 8,9 0,6 – 1-й линии Не уст. – 2-й линии |
| Shirao., 1997 | Всего 24 4 – 1-й линии 20 – 2-й линии | Всего 42% 75% - 1-й линии 35% - 2-й линии | Всего 9,4 |
| Ajani, 1999, 2000 | Всего 45 30 – 1-й линии 15 – 2-й линии | Всего 53% 55% - 1-й линии 27,5% -2-й линии | Не уст. |
| Ison, 1999 | 11 | 18% | Время наблюдения недостаточное |

5-фторурацил), показавший более высокие результаты, по сравнению с комбинацией FAMTX в рандомизированных исследованиях, проведенных Webb A., Cunningham D., Scarffe J.F. et al (1997) [10]. Частота объективного эффекта при лечении по схеме ECF составила 46%, а при FAMTX – 21%, продолжительность жизни 8,7 мес. и 6,1 мес., соответственно. Недостатком этого режима является длительная непрерывная инфузия 5-фторурацила в небольшой дозе 200 мг/м² в сутки. Поэтому более популярной на сегодняшний день остается схема PF – цисплатин и инфузия 5-фторурацила.

Однако использование даже самых лучших режимов не приносит удовлетворения в связи с тем, что они обладают низкой частотой полных эффектов, высокой токсичностью и кратковременными ремиссиями.

Последние 5-6 лет развитие новых режимов лечения рака желудка шло в направлении интеграции новых противоопухолевых препаратов в комбинации с уже существующими известными противоопухолевыми лекарствами.

Одним из наиболее активно исследуемых цитостатиков последнего поколения является Таксотер. Несмотря на то, что эффективность его при раке желудка в монорежиме невысока и составляет всего 10-20%, включение его в состав лекарственных комбинаций оказалось более успешным. Результаты первого этапа показали, что трехкомпонентная комбинация TPF (таксотер 75 мг/м² 1 день, цисплатин 75 мг/м² 1 день, 5-фторурацил до 750 мг/м² в сутки в течение 5 суток, трехнедельный цикл) обладает более высокой эффективностью по сравнению с двухкомпонентной TP (таксотер 75 мг/м² 1 день, цисплатин 75 мг/м² 1 день каждые три недели): объективный эффект составил 54% и 32%, соответственно. При этом обе комбинации продемонстрировали приемлемую токсичность.

При сравнительном изучении эффективности комбинации TPF и стандартного режима PF (цисплатин, 5-фторурацил) в рамках рандомизированного исследования III фазы, было показано, что частота объективного эффекта была выше в группе больных, получавших трехкомпонентную схему TCF: 36,7% против 24,5%, разница статистически достоверна. При одинаковой средней продолжительности ремиссии, число больных с длительной ремиссией (более 9 мес) в два раза чаще фиксировалось в группе, получавших Таксотер (25,9% против 14,0%). Кроме того, включение Таксотера позволило увеличить продолжительность времени до прогрессирования с 3,7 мес в группе CF до 5,6 мес, уменьшив тем самым относительный риск прогрессирования на 32%, и общую выживаемость (2-летняя выживаемость – 18% против 9%, снижение риска смерти на 22,7%) [11, 12].

Таким образом, Таксотер стал первым препаратом, вызвавшим при раке желудка улучшение по всем основным критериям эффективности по сравнению со стандартным лечением [12]

Вторым противоопухолевым препаратом, вызывающим наибольший интерес в лечении рака желудка, является Кампто (иринотекан) – ингибитор топоизомеразы I. Rothenberg M.L. [13] считает, что иринотекан является одним из самых активных препаратов для монокимиотерапии рака желудка. В эксперименте были получены данные о синергизме иринотекана и цисплатина, поэтому в лечении рака желудка стала активно изучаться эта комбинация (таблица 3)

Как видно из представленных данных, комбинация иринотекан+цисплатин оказалась высокоэффективной (48-53%) у больных раком желудка [14].

Различные комбинации с иринотеканом изучаются как в 1-й, так и во 2-й линии. Так в рандомизированном исследовании, проведенном Dank M. и соавт. режим Камто 80 мг/м², лейковорин 500 мг/м² 2 часа, 5-фторурацил 2000 мг/м² 22 часа, еженедельно, 6 недель с перерывом 2 недели, сравнивался со стандартным режимом PF (цисплатин+5-фторурацил). В исследование было включено 333 больных. Время до прогрессирования в комбинации с Кампто было больше – 5,0 и 4,2 месяца, соответственно [15].

Аналогичное исследование было проведено Moehler M. и соавт. у 114 больных в 1-й линии химиотерапии распространенного рака желудка. Только в качестве стандартного режима была использована комбинация ELF (этопозид, 5-фторурацил, лейковорин). Эффективность составила 43% у больных, получивших Кампто, и 24% - при стандартной схеме ELF, время до прогрессирования – 4,5 и 2,3 месяца, соответственно [16, 17].

Известно, что в настоящее время не существует стандартного режима для 1-й линии химиотерапии диссеминированного рака желудка. На основании результатов рандомизированных исследований комбинация CPT-11+ФУ/ЛВ предлагается как альтернативный режим для 1-й линии, учитывая тенденцию к преимуществу по времени до прогрессирования по сравнению с комбинацией PF (цисплатин, 5-фторурацил) [18].

Интересны результаты исследования комбинации Кампто 100 мг/м² 1,8 дни и капецитабин 2000 мг/м² 1-14 дни [19]. Общая эффективность составила 51,4% время до прогрессирования – 7,1 месяцев, общая выживаемость – 24,8 месяцев.

Общая эффективность режима цисплатин 60 мг/м² 1 день, доцетаксел 25 мг/м² и Кампто 60 мг/м² 1 и 8 дни, равная 56%, представлена в исследованиях Font J.B. и соавт.[20].

В настоящее время у онкологов не меньший интерес вызывают такие противоопухолевые препараты, как оксалиплатин и капецитабин. Умеренная токсичность первого в сравнении с другими препаратами платины и уникальный механизм противоопухолевого действия второго позволяют включать их в рандомизированные исследования при химиотерапии опухолей различных локализаций.

На ASCO 2006 были доложены результаты проведенного в Великобритании крупного исследования REAL-2, в котором участвовало 1002 больных. Это исследование имело дизайн «дважды два»: половина больных получала вместо 5-фторурацила капецитабин (кселоду). Вторая половина больных - вместо цисплатина оксалиплатин (элоксатин). Основной вопрос, стоявший перед исследователями: что дает замена 5-фторурацила на капецитабин и цисплатина на оксалиплатин? Таким образом, больные были разделены на 4 группы, которые получали различные схемы химиотерапии:

1 группа - эпирубицин+цисплатин+5-фторурацил;

2 группа - эпирубицин+цисплатин+Кселода

3 группа - эпирубицин+Оксалиплатин+5-фторурацил

4 группа - эпирубицин+Оксалиплатин+Кселода

Предварительные данные, представленным на ASCO 2003, показали, что замена 5-фторурацила на кселоду приводит к увеличению частоты объективного эффекта с 28 до 54%, аналогичные данные были и в группах сравнения цисплатина и оксалиплатина. Однако окончательные результаты, доложенные в 2006 г. показали, что значимых различий между режимами по частоте достижения лечебного эффекта (41-48%) и развития негематологической токсичности III-IV степени (33-45%) не отмечено. Медиана годичной (40-47%) и общей выживаемости (10-11 месяцев) в случае применении указанных режимов достоверно не различались. Полученные результаты послужили основанием для вывода, что капецитабин является как минимум адекватной альтернативой фторурацилу, а оксалиплатин – цисплатину [21]

Высокие терапевтические результаты в 1-й линии рака желудка были достигнуты при применении капецитабина в дозе 2000 мг/м² 1-14 дни и цисплатина 20 мг/м² 1-5 дни трехнедельного цикла, всего 6 циклов. объективный эффект был отмечен в 36% случаев, медиана времени до прогрессирования составила 9 месяцев, а медиана общей выживаемости – 12 месяцев. Побочные эффекты III степени токсичности встречались менее чем в 5% случаев [22].

Несомненный практический интерес представляет амбулаторный режим 1-й линии химиотерапии местнораспространенного или/и метастатического рака желудка, включающий капецитабин 2000 мг/м² 1-14 дни, доцетаксел 75 мг/м² 1-й день каждого трехнедельного цикла. По предварительным данным, в 70% случаев у больных отмечен существенный регресс симптомов опухоли (оценены 38 пациентов). Объективный эффект достигнут в 55,3% случаев, стабилизация – в 36,8%. Медиана времени до прогрессирования составила 5,5 месяцев, общей выживаемости – 9,5 [23]

Оксалиплатин изучался в комбинациях с томудексом у 36 больных с местно-распространенным и метастатическим раком желудка. Общая эффективность составила 35,7% [24].

При включении оксалиплатина в дозе 100 мг/м² в комбинацию ELF получен общий эффект 51% у 39 пациентов с распространенным раком желудка. Время до прогрессирования – 5,8 месяцев, общая выживаемость – 8,2 месяца [25].

Необходимо отметить, что результаты III фазы рандомизированных исследований TAX 325 по изучению эффективности комбинации TPF (таксотер+цисплатин+фторурацил), о которых мы говорили ранее, и REAL-2, представленные выше, послужили основанием для начала новых исследований. На ASCO 2007 доложены предварительные данные по I-II фазе исследования комбинации D-FOX (доцетаксел+оксалиплатин+5-фторурацил), в которое вошел 41 больной с распространенным или рецидивным раком желудка. Получены многообещающие результаты: общая эффективность составила 43%, время до прогрессирования – 6 месяцев [26].

Не менее перспективны сочетания химиотерапии с таргетными препаратами у больных раком желудка, в частности с ингибиторами ангиогенеза. J.Fielding и соавт. продемонстрировали результаты рандомизированного исследования, в котором изучалась эффективность нового ангиогенного препарата из группы ингибиторов металлопротеиназ – маримастанта [27]. В исследовании приняли участие 369 больных диссеминированным раком желудка с объективными эффектами или стабилизацией болезни на момент окончания химиотерапии. В момент

прекращения химиотерапии им назначали плацебо или маримастант. Прием маримастанта достоверно увеличил время до прогрессирования со 135 дней в группе плацебо до 167 дней в группе маримастанта. Одногодичная выживаемость составила 14% и 20% соответственно.

Сочетание Кампто 65 мг/м², цисплатина 30 мг/м² и бевасизумаба 15 мг/кг в 1,8 дни (каждые 3 недели) при распространенном раке желудка изучено Shah M. и соавт. у 36 больных. Эффективность режима составила 63% [28].

Таким образом, результаты внедрения в практику новых комбинаций химиотерапии с включением таксанов, иринотекана, капецитабина и других препаратов у больных с распространенными формами рака желудка, убедительно показывают необходимость проведения лечения этой сложной группе пациентов.

На наш взгляд нельзя обойти молчанием роль адьювантной химиотерапии в лечении раннего рака желудка. Известно, что прогноз больных операбельным раком желудка определяется, в первую очередь, стадией заболевания. Более 80% больных с T1-2N0M0 выздоравливают после радикальных операций. Показатель 5-летней выживаемости падает до 50% при наличии T3 и составляет не более 20% при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы. С этих позиций не вызывает сомнений необходимость проведения адьювантной системной терапии у больных операбельным раком желудка [6].

Однако результаты исследований адьювантной химиотерапии на сегодняшний день весьма скромны. I. Panzini и соавт. представили результаты матаанализа 17 рандомизированных исследований, посвященных изучению роли адьювантной химиотерапии, в которые в общей сложности были включены 2913 больных с резектабельным раком желудка [29]. Использование химиотерапии в сочетании с хирургическим лечением уменьшило риск смерти на 14% по сравнению с оперативным лечением без химиотерапии. Эти результаты указывают на весьма скромное улучшение выживаемости в группе больных, получивших адьювантную химиотерапию.

Единственным исследованием, показавшим целесообразность адьювантной терапии после радикальной резекции желудка, является исследование SWOG Intergroup [30], включившим 603 больных аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного соединения Ib–IV стадий. Это исследование показало достоверное улучшение на 10% 3-летней выживаемости у больных, получивших адьювантную комбинированную химиолучевую терапию, за счет уменьшения числа рецидивов заболевания в оставшейся части желудка и прогрессирования за счет отдаленных метастазов.

В исследованиях по адьювантной химиотерапии использовали комбинации EAP, PF, с включением митомицина C, которые, как уже было показано ранее, обладают незначительным противоопухолевым эффектом при раке желудка. Небольшое число исследований адьювантных режимов не позволяет окончательно оценить перспективность адьювантной химиотерапии.

Несмотря на то, что успехи химиотерапии рака желудка еще скромны, включение в комбинации новых цитостатиков уже сегодня демонстрирует перспективность дальнейшего развития лекарственного метода лечения при опухолях данной локализации.

Список литературы

1. Абдрахманов Ж.Н., Позднякова А.П., Ермекебаева Б.Е., Калиев Б.А. Состояние онкологической помощи населению Республики Казахстан в 1997 г. Показатели онкологической службы РК за 1997 год // Стат. материалы, Алматы, Казахстан, -1997
2. Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Д., ахатаева А.Ж., Сейсенбаева Г.Т. Состояние онкологической помощи населению Республики

- Казахстан в 2006 г. Показатели онкологической службы РК за 2006 год // Стат.материалы, Алматы, 2007
3. Kelsen D. Cancer Reseach and Clinical Oncology. – 1989 – 5.
 4. Wils J. The treatment of advanced gastric cancer // Simin. Oncol. – 1996. – Vol. 23. – P. 397-403
 5. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая химиотерапия. М., 2005. с-220-226
 6. Karpeh M.S., Kelsen D.P., Tepper J.E. Cancer of the Stomch // Cancer. Principles and Practice of Oncology – NewYork; Lippincott Williams&Wilkins, 2001. – P. 1092-1126
 7. Macdonald J., Shein P., Woolley P. et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer // Ann. Intern. Med. – 1980. – Vol. 93. – P. 533-536
 8. Wils J., Klein H., Wagener D. et. al. Sequential high dose metotrexate and fluoroucil combined wiyh doxorubicin; A Stepp ahead in The treatment of advanced gastric cabcer – A trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cooperative Group // ibid. – 1991. – Vol. 9 – P.827-831/
 9. Vanhoefer U., Rougier P., Wilke H., Final results of a randomized phase III trial of sequential high dose metotrexate and fluoroucil and doxorubicin versus etoposide, leycovorin and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer; A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Cooperative Group// J. Clin. Oncol. – 2000.
 10. Webb A. Cunningham D., Scarffe J.F. et.al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, fluorouracil versus metotrexate and doxorubicin advanced esophagogastric cancer//ibid. – 1997/ - vol. 15. – 261-267.
 11. Moiseyenko V., Ajani j., Tjulandin S., et.al. Final results of randomized controlled phase III trial (TAX 325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) to CF in patients with metastaic adenocarcinoma (MGC). J.Clin. Oncol. 2005: 23:308s.
 12. Семенов Н.Н. Таксотер (доцетаксел): оптимальные режимы применения. Медцтннский журнал Фарматека. Онкология. №18 (133). – 2006 – с. 54-60.
 13. Rothenberg M.L. Иринотекан (CPT-11): новые данные и перспективы применения – колоректальный рак и другие злокачественные опухоли. The Oncologist, 2001:6:66-80.
 14. Орел Н.Ф. Возможности нестандартного использования Кампто у больных солидными опухолями. РМЖ Онкология. Том 13. № 23 (247)ю – 2005 – с. 1542-1546.
 15. Dank M. et.al. Randomized phase III trial of irinotecan (CPT-11)+5-FU/folinic acid (FA) vs CDDP+5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients. Proceedinc ASCO 2005, abstr.4003.
 16. Moehler M.et.al. Randomized phase II evolution of irinotecan plus 5FU and leucovotin (ILF) vs 5FU, leucovorin, and etoposide (ELF) in in-tread metastatic gastric cancer. Br J Cancer 2005; 92(12):2122-28.
 17. Семенов Н.Н. Кампто в химиотерапии злокачественных опухолей: результаты последних исследований. Фарматека. Онкология ASCO – 2005.
 18. Moehler M.et.al. CPT-11/FA/5FU vs ELF in chemonaive patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction: A randomized phase II study. Proc. ASCO 2004, №4064.
 19. Ahn J.-B et al. Phase II trial of irinotecan and capecitabin in patients with advanced colorectal cancer. Proceeding ASCO 2005, abstr. 3714.
 20. Font A, et/al/ Pyase trial of Cisplatin (CDDP), docetaxel (TXT) and CHN-11 in patients with advanced esophagogastric cancer. Proceeding ASCO 2005, abstr 4043.
 21. Cunningham D., Rao S. Et.al. Randomized multicentre phase III study comparing capecitabine with 5FU and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer. The REAL 2 trial Proc ASCO 2006; LBA 4017.
 22. Jin M., Shen L et.al. Mature data on cfpecitabine (X)+cisplatin (P) as 1st-line therapy in patients with advanced gastric cfcirnova (AGC) Proc ASCO 2006; 4075
 23. Thuss-Patinct Hc, Kretzschmar A et.al. Capecitabine and docetaxel for advanced gastric cancer Proc ASCO 2006; 4068.
 24. Chacyn Ji, et.al. Oxaliplatin (Ox) and raltitrexid (Ral) as 1st line treatment for locally advanced and metastatic gastric adenocarcinoma: Results of an ONCOPAZ phase II trial (OPHA 0141). Proc ASCO 2004. abstr. 4213
 25. Pan H-M, et al. A phase II study of oxaliplatin with ELF regimen in patients advanced gastric cancer Proc ASCO 2004, abstr. 4206.
 26. Jaffer A. Ajani, Alexandria T. Phan et.al. Phase I/II trial of Doct-taxel plus Oxaliplatin and 5-FU (D-FOX) in Pathients with Untreated, Advanced Gastric or Gastroesophageal Cancer. ASCO 2007.
 27. Fielding J., Scholefield J., et.al. randomized doubleKblind place-boKcontrolled study of marimastat in patients with inoperable gastric adenocarcinoma// Ibid–2000– Vol. 19. – Abstr. 929
 28. Shah M. et al. A multicenter phase II study of irinotecan (CPT), cisplatin (CIS), and bevacizumab (BEV) in patients with unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal (GEL) adenocarcinoma (NCI №6447). The world congress on gastrointestinal cancer, 2005, abstr. O -014.
 29. Panzini I., Gianni L. et al. Adjuvant chemotherapy and gastric cancer: metaKanalysis of 17 randomized trials. Program and abstracts of the 25th Congress of the European Society for Medical Oncology; October 13K17, 2000; Hamburg, Germany.- Abstr. 273.
 30. Macdonald J.D., Small S., Benedetti J. et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy and improves diseaseKfree survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma the stomach and GE junction: results of Intergroup Study INTK0116 (SWOG9008)/ Proc. ASCO. – 2000. – Vol. 19. – Abstr. 1.

Отдаленные результаты лучевого лечения при химической радиосенсибилизации рака шейки матки

Тельгузиева Ж.А., Досаханов А.Х., Филиппенко В.И.
Казахский НИИ онкологии и радиологии МЗ РК, г.Алматы
Национальный научный медицинский центр МЗ РК, г.Астана
УДК 31.618.146 – 006:616 – 036:615.849

Мақсаты: жатыр мойын қатерлі ісігін қосарлаған сәуле емін радиосенсибилизаторлар ЦОГ-2 (диклофенак, кетонал) және аз дозалы цитостатиктер (метотрексат, 5-фторурацил) қолданумен емделген (жалпы және рецидивсіз) үш жылдық өмір сүру саналды.

Материалдар мен әдістер. Жатыр мойын қатерлі ісігімен 120 науқасқа I топта (n-40) қосарланған сәуле емі ісік ішіне диклофенак (3,0мл x күн ары, №5) аз мөлшерде метотрексат (2,5мг x 1 рет күніне, №25) қосырлана қолдану. 2 топта (n-40) қосырланы сәуле емі ісік ішіне аз мөлшерде 5-фторурацил (250мг x күн ары, №5) және кетонал (50мг x 2 рет күніне) қосырланы. Салыстыру тобында (n-40) стандартты схема бойынша сәуле емі өткізілді.

Нәтижелер мен талқылау. Жатыр мойын қатерлі ісігін қосарлап ингибитор ЦОГ-2 (диклофенак, кетонал) аз дозалы цитостатиктер (метотрексат, 5-фторурацил) радиосенсибилизаторлар эффективтілігін анықтау. Салыстырмалы топпен салыстырғанда негізгі топта жалпы және үш жылдық көрсеткіш жақсырғаны анықталды. Негізгі топтарда жалпы өмірсүру көрсеткіші бірдей болды - $87,5 \pm 7,4\%$ және салыстырмалы топта - $77,5 \pm 6,5\%$ ($p < 0,05$). Үш жылдық рецидивсіз көрсеткіш негізгі топта $75,0 \pm 7,1\%$ (1-топ) және $80,0 \pm 6,3\%$ (2-топта) ал салыстыру тобында - $62,5 \pm 5,3\%$ ($p < 0,05$).

Введение

Радиосенсибилизация злокачественных опухолей является одним из важных направлений научного поиска в радиотерапии. Первые экспериментальные сообщения о возможности ослабления летального действия ионизирующих излучений при введении перед облучением в организм некоторых химических соединений (радиопротекторов) появились в начале 1950-х годов XX века, а сам процесс ослабления лучевого поражения стали называть химической (или) фармакохимической противолучевой защитой. Одновременно начался поиск средств, усиливающих лучевое поражение, так как радиорезистентность многих форм злокачественных опухолей не позволяла провести облучение в нужной дозе из-за опасно необратимого повреждения нормальных тканей, окружающих опухоль. Средства, снижающие радиорезистентность опухолевых клеток и тканей, называли радиосенсибилизаторами. Так появились радиомодифицирующие агенты, используемые при радиотерапии злокачественных опухолей для избирательного усиления повреждающего противоопухолевого действия облучения или ослабления её негативного влияния на нормальные ткани.

Усиление радиобиологического эффекта может дости-

Цель: анализ трехлетней выживаемости (общей и безрецидивной) больных РШМ, получивших СЛТ на фоне радиосенсибилизации путем комбинации ингибиторов ЦОГ-2 (диклофенак, кетонал) с малыми дозами цитостатиков (метотрексат, 5-фторурацил).

Материал и методы. 120 больных РШМ, которым проводилось лечение: 1-группа (n-40) - СЛТ на фоне интратуморального введения диклофенака (3,0мл x через день, №5) в комбинации с пероральным приемом малых доз метотрексата (2,5мг x 1р/день, №25); 2-группа (n-40) - СЛТ на фоне интратуморального введения малых доз 5-Фу (250мг x 1р/день, №5) в комбинации с пероральным приемом кетонала (50мг x 2р/день, №25); контрольная группа (n-40) - СЛТ по стандартной схеме.

Полученные результаты: Изучена эффективность радиосенсибилизации рака шейки матки при комбинации ингибиторов ЦОГ-2 (диклофенак, кетонал) с малыми дозами цитостатиков (метотрексат, 5-фторурацил). Отмечено достоверное улучшение показателей общей и безрецидивной трехлетней выживаемости среди больных основных групп по сравнению с контролем. Общая выживаемость в основных группах была одинаковой и составила $87,5 \pm 7,4\%$ против показателей контрольной группы - $77,5 \pm 6,5\%$ ($p < 0,05$). Расчеты трехлетней безрецидивной выживаемости соответствуют в основных группах - $75,0 \pm 7,1\%$ (1-группа) и $80,0 \pm 6,3\%$ (2-группа), тогда как в контроле - $62,5 \pm 5,3\%$ ($p < 0,05$).

гаться с помощью различных физических, химических, биологических агентов (радиомодификаторов). Химические соединения, используемых для модификации лучевой реакции клеток и опухолей отличаются по структуре и механизму действия. Известно, что радиочувствительность клеток в определенной мере зависит от фазы клеточного цикла. На этом основана идея синхронизации. Так, химиопрепарат 5-фторурацил (5-Фу) является синхронизирующим агентом, т.к. способствует одновременному вступлению клеток опухоли (находящихся в разных фазах клеточного цикла) в фазу S, являющейся наиболее чувствительной к ионизирующей радиации. При этом уменьшается количество опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя; уничтожаются бластные клетки, резистентных к облучению и находящихся в состоянии гипоксии. 5-Фу также оказывает воздействие на микрометастазы, находящихся за пределами зоны облучения [1,2]. Иначе говоря, при сочетанном применении противоопухолевого лекарства и ионизирующего излучения происходит усиление радиационного повреждения опухоли.

В последнее время исследуются возможности комбинированного применения цитостатиков с ингибиторами фермента циклооксигеназы-2 (ингибитор ЦОГ-2), который

усиливает катализ арахидоновой кислоты в простагландины. В тканях опухоли синтезируется преимущественно простагландин E_2 [3], а его гиперпродукция вызывает ускоренное развитие новых сосудов, необходимых для роста опухоли [4], при этом подавляется клеточный противоопухолевый иммунитет [5] и апоптоз в опухолевых клетках [6]. Индукции фермента ЦОГ-2 также способствуют медиаторы воспаления: воспалительные цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкин-2), факторы роста и митогены [7]. Ранее при ревматоидном артрите в качестве противовоспалительного средства широко использовались малые дозы метотрексата, механизм действия которого связан с подавлением выработки макрофагами и моноцитами противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли), являющихся индукторами ЦОГ-2 [7,8,9]. В эксперименте было выявлено, что при сочетании химиопрепаратов с индометацином, последний потенцирует цитотоксические возможности противоопухолевых препаратов (в частности 5-Фу и цисплатина). В то же время, индометацин оказывает иммуностимулирующее действие и тем самым более эффективно подавляется синтез простагландина E_2 [10,11,12,13,14,15].

Первые разработки по радиомодификации злокачественных опухолей в КазНИИОнР были начаты в 1986г. под руководством академика С.Б. Балмуханова. До настоящего времени продолжают исследования по изучению подходов к направленному моделированию радиочувствительности опухоли и нормальных тканей, в том числе и у больных раком шейки матки (РШМ).

Целью

настоящего научного исследования явилось изучение отдаленных результатов сочетанного лучевого лечения больных РШМ при радиосенсибилизации опухоли ингибиторами ЦОГ-2 (диклофенак, кетонал) с малыми дозами цитостатиков (метотрексат, 5-фторурацил).

Материал и методы

120 больным с гистологически подтвержденным диагнозом РШМ проводилось сочетанное лучевое лечение в отд. контактной лучевой терапии КазНИИОнР. Причем, 1-группу (n=40) составили пациентки, получившие радикальный курс сочетанной лучевой терапии (СЛТ) на фоне интратуморального введения диклофенака (3,0мл х через день, №5) в комбинации с пероральным приемом малых доз метотрексата (2,5мг х 1р/день, №25). Во 2-группу (n=40) были включены пациентки, получившие СЛТ на фоне интратуморального введения малых доз 5-Фу (250мг х 1р/день, №5) в комбинации с пероральным приемом кетонала (50мг х 2р/день, №25). В контрольную группу (n=40) вошли пациентки, получившие радикальный курс СЛТ по стандартной схеме. Интратуморальное введение лекарственных препаратов проводилось под УЗ-контролем (в режиме реального времени) и препарат вводился в «гипоксические» зоны опухоли. СЛТ (во всех группах) осуществлялось однотипно: ДЛТ на гамма-терапевтических аппаратах с источником ^{60}Co («Teragam», «Sirus») или линейном ускорителе («Clinac-600») в режиме динамического фракционирования: вначале РОД 4Гр х ч/день до СОД (т.А,т.В) 20Гр, далее РОД 2Гр (с блоком т.А, м/пузыря, прямой кишки) до СОД (т.В) 40-44Гр. Внутриволостное облучение проводилось на аппарате «Агат-ВТ» высокой мощности дозы (HDR) с автоматизированной подачей радиоактивного источника ^{60}Co (remout afterloading) в РОД 5Гр х 2 р/неделю до СОД(т.А) 40-50Гр или РОД 7Гр х 1 р/неделю до СОД(т.А) 42-49Гр.

Отдаленные результаты лечения были оценены по расчетам трехлетней выживаемости больных РШМ (общей

и безрецидивной) по методу Kaplan-Meier [16].

Результаты и обсуждение

Возраст женщин варьировал в 1-группе – 28-80 лет (медиана - 52,2±5,4 года), во 2-группе – 30-78 лет (медиана - 54,7±5,7 года), в контрольной группе - 27-74 лет (медиана - 50,6±5,3 года). По гистотипу преобладал плоскоклеточный неороговевающий рак: в 1-группе - 70,0±7,2%, во 2-группе и в контроле - 62,5±7,6%. Стадия опухолевого процесса была установлена по классификации FIGO, отмечено преобладание в 1-группе - РШМ II стадии (62,5%), во 2-группе - III стадии (70,0%), в контроле – II стадии (60,0%).

Важным критерием эффективности радиосенсибилизации РШМ, а также в оценке прогноза общего исхода лечения явились расчеты регрессии первичной опухоли шейки матки (таблица).

Таблица – Регрессия опухоли шейки матки на этапах лечения

| Группы больных | Стадия | Регрессия объема опухоли (%) | |
|--------------------|--------|------------------------------|---------------|
| | | при 20Гр | после лечения |
| 1-основная группа | II | 41,6% | 86,9% |
| | III | 48,4% | 90,7% |
| | Итого | 44,2% | 88,9% |
| 2-основная группа | II | 50,2% | 94,3% |
| | III | 59,4% | 95,8% |
| | Итого | 55,5% | 95,2% |
| Контрольная группа | II | 35,9% | 86,6% |
| | III | 34,6% | 86,8% |
| | Итого | 35,4% | 85,9% |

Наибольшая регрессия первичного объема опухоли наблюдалась во 2-группе и процент регрессии опухоли составил: при 20Гр - 50,2% (II стадия) и 59,4% (III стадия), после завершения лечения - 94,3% (II стадия) и 95,8% (III стадия). Итак, наибольшая положительная динамика отмечалась у больных РШМ, получивших СЛТ на фоне интратуморального введения 5-Фу в комбинации с пероральным приёмом кетонала (ингибитор ЦОГ-2). Индекс эффективности лечения во 2-группе был в 2,3 раза выше показателя 1-группы и в 2,9 раз - контрольной.

Результаты лечения были прослежены у всех 120 пациенток. Сроки наблюдения составили: в 1-группе - 9-43 мес. (медиана - 30,5±7,3 мес.); во 2-группе - 4-38 мес. (медиана - 32,4±7,4 мес.); в контроле - 2-44 мес. (медиана - 31,8±7,4 мес.). Расчет показателей трехлетней выживаемости показал, что в основных группах общая выживаемость больных была одинаковой и составила 87,5±7,4%, тогда как в контроле он был ниже - 77,5±6,5% ($p<0,05$). При сравнении результатов безрецидивной выживаемости видно, что показатели основных групп (СЛТ на фоне радиосенсибилизации) лучше аналогичных данных контрольной группы (соответственно – 75,0±7,1% и 80,0±6,3% против 62,5±5,3%).

Расчет выживаемости в зависимости от стадии злокачественного процесса показал, что во 2-группе у больных со II стадией РШМ при трехлетнем сроке наблюдения отмечалась 100% общая выживаемость, тогда как в 1-группе он составил 88,0±8,3%, а в контроле - 83,3±7,6%. При III стадии РШМ процент трёхлетней выживаемости был наиболее высок у больных 1-группы (86,7±7,8%), во 2-группе он составлял 82,1±7,4%, а в контроле – 68,7±6,4%.

Трёхлетняя безрецидивная выживаемость больных РШМ в целом составила при II стадии - 78,7±7,7%, при III стадии - 66,1±5,7%. При сравнении данных изучаемых групп оказалось, что выживаемость в основных группах была выше показателей контроля. Безрецидивная выжи-

ваемость составила при II стадии - 80,0% (1-группа) и 100% (2-группа), тогда как в контроле - 62,5%; при III стадии - 66,7% (1-группа) и 71,4% (2-группа), в контроле - 56,2%.

В анализируемый период времени в 1-группе было отмечено 5 случаев смерти больных РШМ (12,5%) в разные сроки наблюдения (от 9 до 31 месяца) после лечения. Причиной гибели пациенток явилось - рецидивирование и местное прогрессирование у 4 пациенток (10,0%), генерализация процесса у 1 пациентки (2,5%). У 1 пациентки (2,5%) через 23 месяца после лечения был выявлен внутриорганный солитарный метастаз печени и в нижней трети влагалища. К настоящему времени она находится в удовлетворительном состоянии под динамическим наблюдением после проведения противорецидивных курсов химиолучевой терапии. Среди больных 2-группы в течение 3-х лет наблюдения отмечено также 5 случаев смерти больных (12,5%) в сроки от 4 до 12 месяцев после завершения лечения. При этом двое из них (5,0%) погибли от декомпенсированных форм сопутствующих заболеваний: прогрессирующего злокачественного течения системной красной волчанки (n-1) и острой сердечно-сосудистой недостаточности (n-1). В контрольной группе количество умерших больных составило 9 женщин (22,5%) в сроки от 2 до 28 месяцев. Причиной смерти больных РШМ явились: рецидивирование и местное прогрессирование у 7 женщин (17,5%), генерализация процесса у 2 пациенток (5,0%). К тому же, у 3 больных (7,5%) диагностировано метастатическое поражение грудных, поясничных, пояснично-крестцовых отделов позвоночника (получили химиолучевую терапию, находятся под динамическим наблюдением); у 2-х (5,0%) выявлены множественные метастазы легких (получают курсы системной ПХТ); у 2 (5,0%) - метастатическое поражение печени (получают курсы системной ПХТ), у 3 (7,5%) - метастатическое поражение лимфоузлов малого таза и отдалённых лимфоузлов (забрюшинные, надподключичные); у 3 (7,5%) - солитарные метастазы во влагалище; у 2 (5,0%) - местное рецидивирование злокачественного процесса. Иначе говоря, среди больных контрольной группы отмечен более высокий процент смертности и случаев прогрессирования основного заболевания по сравнению с группами больных, получавших СЛТ на фоне радиосенсибилизации.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о наличии более выраженного положительного эффекта при облучении больных РШМ на фоне радио-

сенсибилизации опухоли ингибиторами ЦОГ-2 с малыми дозами цитостатиков. Отмечено улучшение показателей общей и безрецидивной трехлетней выживаемости среди больных основных групп по сравнению с контролем.

Литература

- Rose P.G. Locally advanced cervical carcinoma. The role of chemotherapy // *Semin Oncol* 1994; Vol.21(1): 47-53.
- Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки. // *Практ. онкология*, 2002. - 3(3).
- Brock T.G., McNish R.W., Peters-Golden M. Arachidonic acid is preferentially metabolized by cyclooxygenase-2 to prostacyclin and prostaglandin E2. // *J Biol Chem* 1999; Vol.274: 11660-6.
- Gately S. The contributions of cyclooxygenase-2 to tumor angiogenesis. // *Cancer Metastasis Rev* 2000; Vol.19. - №1(2): 19-27.
- Stolina M., Sharma S., Lin Y., et al. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 restores antitumor reactivity by altering the balance of IL-10 and IL-12 synthesis. // *The journal of immunology*, 2000; Vol.164: 361-370.
- Pyo H., Choy H., Amorino G.P., et al. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor, NS-398, enhances the effect of radiation in vitro and in vivo preferentially on the cells that express cyclooxygenase-2. // *Clinical cancer research* 2001; Vol.7: 2998-3005.
- Cronstein B.N. Cyclooxygenase-2-selective inhibitors: translating pharmacology into clinical utility. // *Cleve Clin J Med* 2002; Vol.69: 13-19.
- Cutolo M., Straub R.H. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis* 2001; Vol.60: 729-735.
- Chan E.S., Cronstein B.N. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases // *Arthritis Res* 2002; Vol.4(4): P.266-273.
- Cooper R.A., Wilks D.P., Logue J.P. et al. Tumor angiogenesis correlates with survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. // *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2795-2800.
- Ogino M., Minoura S. Indomethacin increases the cytotoxicity of cisplatin and 5-fluorouracil in the human uterine cervical cancer cell lines SKG-2 and HKUS by increasing the intracellular uptake of the agents. // *Int J Clin Oncol* 2001; 6(2): 84-9.
- Ferrandina G., Lauriola L., Distefano MG, et al. Increased cyclooxygenase-2 expression is associated with chemotherapy resistance and poor survival in cervical cancer. // *Journal of clinical oncology*, Vol.20, Issue 4 (February), 2002: 973-981.
- Камптова-Полевая Е.Б. Иммунотерапия рака молочной железы. // *Вестник ОНИ АМН России*, 1994. - 1, С.47-54.
- Kim B., Warnaka P. Indomethacin-enhanced immunotherapy of pulmonary metastases using IL-2- α and IFN- α . // *Surgery* 1989; 106: 248-256.
- Wahebo HJ, Riley T, Katz D. et al. Indomethacin sensitive suppressor-cell activity in head and neck cancer patients. // *Cancer*, 1988; 61: 462-474.
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. // *I Am Stat Assoc* 1958; Vol.(53): 457-481.

Непосредственные результаты паллиативных гастрэктомий при распространенном раке желудка

Бакиров Н.Д., Тайлаков Б.Б.

Национальный Центр Онкологии при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

УДК: 616.33-006.6-089:615.036

Кыргыз Республикасынын Денсаулык сактау Министрлигинин жанындагы Ұлттық Ғылыми Онкологиялық орталыгында 1984 жылдан 2005 жылдары аралыгында, асқазанның қатерлі ісігінің жайылған түріне шалдыққан 100 науқасқа жасалынған паллиативті гастрэктомияның кәдуелгі және кеңейтілген-күрделене оташылдық емнің тікелей нәтижелерінің салыстырмалы сараптамасы авторлармен ұсынылады.

Барлық науқастарға жасалған ота көлемі – гастрэктомия. Кәдуелгі ота көлемі өткізілгені – 41, ал кеңейтілген-күрделенгені 59. Паллиативті гастрэктомияның ота емінен кейінгі асқынулары іріңді қабыну, орталық немесе шеткері қан айналымының бұзылыстары, жіңішке немесе тоқ ішектерінің жыланкөздерінен кейінгі перитониттің дамуы авторлардың мәліметі бойынша 28 науқаста, ал пайыздық бойынша 28%-і тіркелді. Паллиативті гастрэктомиядан кейінгі осы асқынулары, кәдуелгі гастрэктомиядан кейін 23,7±5,5%, ал кеңейтілген отадан кейін 34,1±7,4% болды. Келтірілген мәліметтер бойынша асқынулардың айтарлықтай өзгерістері жоқ.

Оташыл емнен кейінгі 100 науқастан 8-і қайтыс болды, өлім көрсеткіші - 8% болды. Атап өтуге болатыны паллиативті ота емінен кейінгі өлім көрсеткіші радикалды ота жасалған науқастармен еш айырмашылығы жоқ. Оташылдық асқынулары жартысында өлімге әкелуі себебі болса, қалғандарында функционалды асқынулар.

Кәдуелгі паллиативті гастрэктомиядан кейінгі өлім көрсеткіші 4,9±3,4%, ал кеңейтілген-күрделенген 10,2±3,9%. Осы алынған мәліметтерді сараптай отырып, кеңейтілген-күрделенген ота емінен кейінгі өлім көрсеткіші, кәдуелгі гастрэктомиядан айтарлықтай айырмашылығы болмады.

Сонымен, арнайы клиникалар жағдайында өткізілген ота, кәдуелгі және кеңейтілген-күрделенген паллиативті гастрэктомиялар асқыну жиілігі мен өлім көрсеткіші құрылын өзгертпейді, өз-өзін ақтайды.

Непосредственные результаты паллиативных гастрэктомий при распространенном раке желудка

Н.Д. Бакиров, Б.Б. Тайлаков

Авторами приводится сравнительный анализ паллиативных гастрэктомий между стандартными и расширенно-комбинированными вмешательствами непосредственных результатов лечения 100 больных распространенным раком желудка оперированных в Национальном Центре Онкологии при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики за период с 1984 по 2005 гг..

Всем больным произведено оперативное вмешательство в объеме гастрэктомии. Операция в стандартном объеме выполнена 41 больному, расширенно-

Direct results of palliative gastrectomy at widespread gastric cancer.

N.D.Bakirov, B.B.Tajlakov

Authors show the results of comparative analysis of palliative gastrectomy between the standard and wide-combined interventions of direct results of treatment of 100 stomachs sick by a widespread cancer operated in the National Center of Oncology at Ministry of Health of the Kirghiz Republic from 1984 on 2005.

All patients make operative intervention in gastrectomy. Operation in standard volume is executed to 41 patients, wide-combined - 59. Postoperative complications at palliative gastrectomy a kind inflammatory, infringements of the central and peripheral blood circulation also it is intestinal fistulas with development of peritonitis according to authors were observed at 28 patients that has made 28 %. The given complications at palliative gastrectomy have made 23,7±5,5 % at standard gastrectomy and 34,1±7,4 % at the expanded. From the presented data it is visible that an essential difference in frequency of complications practically it is not revealed.

From 100 operated patients 8 have died, postoperative mortality has made 8,0 %. It is necessary to notice that postoperative mortality at palliative gastrectomy essentially does not differ from postoperative mortality considerably operated patients. The reasons of lethal outcomes in half of cases were surgical complications, in other cases functional complications.

Mortality after standard palliative gastrectomy has made 4,9±3,4 %, and after wide-combined - 10,2±3,9 %. Analyzing this data, it is possible to tell that the wide-combined operations are not accompanied by substantial growth postoperative mortality in comparison with standard gastrectomy.

Thus, standard and wide-combined palliative gastrectomy do not increase frequency of postoperative complications and mortality, do not change their structure that does justified performance such operations in the conditions of specialized clinics.

комбинированные - 59. Послеоперационные осложнения при паллиативной гастрэктомии виде воспалительной, нарушений центрального и периферического кровообращения и тонко-, толстокишечные свищи с развитием перитонита по данным авторов наблюдались у 28 больных, что составило 28%. Данные осложнения при паллиативных гастрэктомиях составили 23,7±5,5% при стандартных гастрэктомиях и 34,1±7,4% при расширенных. Из представленных данных видно, что существенной разницы в частоте осложнений практически не выявлено.

Из 100 оперированных больных умерли 8, послеоперационная летальность составила 8,0%. Следует отметить, что послеоперационная летальность при

паллиативных гастрэктомиях существенно не отличается от послеоперационной летальности радикально оперированных больных. Причинами летальных исходов в половине случаев являлись хирургические осложнения, в остальных случаях функциональные осложнения.

Летальность после стандартных паллиативных гастрэктомий составила $4,9 \pm 3,4\%$, а после расширенно-комбинированных – $10,2 \pm 3,9\%$. Анализируя эти данные, можно сказать, что расширенно-комбинированные

К настоящему времени хирургия остается ведущим методом лечения рака желудка и ей присущи большое количество нерешенных проблем. Важными задачами метода являются разработки рациональных методов лечения, снижающих частоту послеоперационной летальности и уменьшение числа осложнений, которые являются препятствиями внедрения в хирургическую практику расширенных и комбинированных операций, обеспечивающих, безусловно, большой радикализм по сравнению с рутинными резекциями. Вместе с тем, большие объемы и зачастую расширенный, комбинированный характер хирургического вмешательства, распространенность опухолевого процесса, в основном пожилой возраст больных и, как правило, наличие различных сопутствующих заболеваний обуславливает сложность обеспечения благоприятных непосредственных результатов. В тоже время, по мнению некоторых авторов, сужение показаний к операциям большого объема и большей радикальности неоправданно обрекает больных на гибель от прогрессирующего и рецидивирующего рака [3, 9, 10, 11].

Частота выполнения паллиативных гастрэктомий, по данным разных авторов [6, 7, 12, 15, 16], составляет от 2,5 до 48%. Такой разброс данных свидетельствует об отсутствии единого мнения в отношении паллиативных гастрэктомий. До сего времени вопрос о целесообразности таких операций остается спорным. Негативное отношение к расширению объема оперативных вмешательств связано с непосредственной опасностью и данными об отдаленных исходах. Анализ литературы показывает, что если у одних авторов отмечаются высокие проценты послеоперационной летальности, то другие имея удовлетворительные результаты, рекомендуют расширять показания к паллиативным гастрэктомиям. Послеоперационные осложнения при паллиативной гастрэктомии по данным этих авторов варьируют от 11 до 38%, а летальность от 3,5 до 13% [1, 2, 5, 8, 13, 14, 17].

Основной целью хирургического вмешательства при распространенном раке желудка является избавление больного от осложнений опухолевого процесса. Вторая цель операции заключается в уменьшении опухолевой массы (циторедукция) как для снижения симптомов опухолевой интоксикации и улучшения качества жизни, так и для более успешного проведения последующей лекарственной терапии. В-третьих, паллиативные гастрэктомии способствуют максимальному увеличению продолжительности жизни. Следует иметь в виду, что наличие отдаленных метастазов, как правило, сочетается со значительным местным и регионарным распространением опухоли, т.е. зачастую объем операции возрастает до комбинированного вмешательства с расширенной лимфаденэктомией. В то же время запущенный опухолевый процесс неизбежно связан с истощением больного, наличием анемии, гипопротеинемии, водно-электролитными нарушениями [4, 9, 11].

Таким образом, принятие решения о выполнении паллиативной гастрэктомии весьма сложны и ответственны для хирурга в связи с необходимостью учитывать как потенциальные преимущества, так и высокий риск развития после-

операции не сопровождаются значительным увеличением послеоперационной летальности по сравнению со стандартными гастрэктомиями.

Таким образом, стандартные и расширенно-комбинированные паллиативные гастрэктомии не увеличивают частоту послеоперационных осложнений и летальность, не изменяют их структуру, что делает оправданным выполнение таких операций в условиях специализированных клиник.

операционных осложнений, в том числе летальных.

Материалы и методы

В основу проведенных исследований положен анализ результатов лечения 100 больных раком желудка, оперированных в НЦО МЗ КР за период с 1984 по 2005 гг. Среди пациентов преобладали мужчины: 66 (66,0%) против 34 (34,0%) женщин, соотношение 1,94:1. Средний возраст больных составил $52,2 \pm 1,14$ года, возрастной диапазон – от 21 до 72 года.

Для стадирования опухолевого процесса мы использовали международную классификацию по системе TNM (1987). III стадия заболевания выявлена у 6 больных (6,0%) и IV – у 94 (94,0%). Локализация первичной опухоли в желудке была следующей: нижняя треть – у 15 больных, средняя треть – у 25, верхняя треть – 11, тотальное поражение – у 37 и опухоль, выходящая за пределы одного органа у 11. Выход опухоли на серозную оболочку желудка (T3) выявлен у 59 больных, прорастание в соседние органы (T4) – у 29, опухоль не выходила за пределы стенки желудка (T2) у 11 больных; случай поражения только слизистой (T1) было в одном случае. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах было подтверждено морфологическим методом у 91 больных. Паллиативный характер операции был обусловлен наличием отдаленных метастазов у 96 (96,0%) больных: гематогенных у 15 (15,0%), диссеминации по брюшине у 29 (29,0%), лимфогенных у 64 (64,0%).

Макроскопически в 88% наблюдений опухоль соответствовала III-IV типу по классификации Borrmann (1926). По морфологическому строению большинство опухолей было представлено низкодифференцированной аденокарциномой – 72%.

Всем больным произведена оперативное вмешательство в объеме гастрэктомии. Чрезбрюшинный доступ применен у 92 больных, левосторонний торакоабдоминальный – у 8. Операции в стандартном объеме выполнены у 41 больным, расширенно-комбинированные – 59. При выполнении комбинированных операций наиболее часто производили спленэктомию (30 больных), резекцию поджелудочной железы (13), печени (9), нижнегрудного отдела пищевода (8), толстой кишки (5), диафрагмы (4), тонкой кишки (2), удаление яичников (2), иссечение пупка (1), резекция надпочечника (1). У 23 больных был резецирован/удален один орган, у 17 – два и у 3 – три органа. При выявлении отдаленных метастазов в брюшной полости проводили максимальное удаление их за счет расширения оперативного вмешательства на путях лимфооттока, резекции смежных органов.

Результаты и их обсуждение

Из 100 больных, оперированных по поводу рака желудка в объеме паллиативной гастрэктомии, послеоперационный период протекал без осложнений у 72 ($72,0 \pm 4,5\%$), имелись те или иные осложнения у 28 больного ($28,0 \pm 4,5\%$).

Наши данные о характере осложнений в зависимости от объема оперативных вмешательств представлена в

Таблица 1 - Структура осложнений у больных раком желудка после паллиативных гастрэктомий в зависимости от объема операции

| Осложнения | Стандартная (n=41) | | Расширен., комбинирован. (n=59) | |
|---------------------------------------------------------|--------------------|----------|------------------------------------|-----------|
| | Кол-во | Летальн. | Кол-во | Летальн. |
| Несостоятельность швов анастомозов | 2 (4,9%) | 1(2,4%) | 1 (1,7%) | 1(1,7%) |
| Тромбоз брыжеечных сосудов с исходом в некроз кишечника | - | - | 2 (3,4%) | 1(1,7%) |
| Панкреатит и пакреонекроз | - | - | 2 (3,4%) | - |
| Перитонит, абсцесс без несостоятельности | - | - | 4 (6,8%) | 1 (1,7%) |
| Свищи (тонко и толстокиш.) | - | - | 3 (5,2%) | 1(1,7%) |
| Нагноение раны, эвентрация | 1 (2,4%) | - | 4 (6,8%) | 1(1,7%) |
| Кишечная непроходимость | - | - | 2 (3,4%) | - |
| Анастомозит | 1 (2,4%) | - | 3 (5,1%) | - |
| Плеврит, пневмония | 3 (7,3%) | - | 8 (13,6%) | - |
| Сердечно-сосудистая недостаточность | - | - | 2 (3,4%) | 2(3,4%) |
| Нарушение мозгового кровообращения | - | - | 2 (3,4%) | 2 (3,4%) |
| Всего | 7 (17,1%) | 1(2,4%) | 3 (5,9%) | 9 (15,3%) |

Таблица 2 - Структура послеоперационных осложнений у больных после паллиативных гастрэктомий при различных объемах оперативного вмешательства

| Стандартные (n=59) | | | | Расширенные (n=41) | | | |
|--------------------|------|------------------|------|--------------------|------|------------------|------|
| Стандартные (n=41) | | Комбинир. (n=18) | | Стандартные (n=12) | | Комбинир. (n=29) | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 8 | 19,5 | 6 | 33,3 | 5 | 41,6 | 9 | 31,0 |
| Всего | | 14 (23,7%±5,5) | | 14 (34,1%±7,4) | | | |

таблице 1.

Заметим, что у 100 оперированных больных диагностировано по два и более осложнения. Этим объясняется несоответствие между числом больных с осложнениями и количеством осложнений. Из таблицы видно, что наиболее многочисленна группа воспалительно-гнояных осложнений, реже наблюдается различные нарушения центрального и периферического кровообращения. К третьей группе относятся тяжелые осложнения, сопровождающиеся образованием тонко- и толстокишечных свищей и развитием перитонита.

Зависимость послеоперационных осложнений от объема оперативных вмешательств при паллиативных гастрэктомиях в наших наблюдениях представлена в следующем виде: при стандартных гастрэктомиях осложнения наблюдаются в 23,7%±5,5, а при расширенных – 34,1%±7,4 (табл. 2). Из представленных данных видно, что существенной разницы в частоте осложнений после стандартных и расширенных операций практически не выявлено.

Из 100 оперированных больных умерли 8, послеоперационная летальность составила 8,0%. Отметим, что послеоперационная летальность при паллиативных гастрэктомиях существенно не отличается от послеоперационной летальности радикально оперированных больных. Причинами летальных исходов в половине случаев явились хирургические осложнения в виде перитонитов различной этиологии; у части больных перитонит развивается вследствие ограниченного гнойного процесса в брюшной полости, нарушения трофики кишечника, кишечной непроходимости, в других в связи с недостаточностью швов, накладываемых при формировании анастомозов.

В остальных случаях причиной смерти явились функциональные осложнения в виде сердечно-сосудистой недостаточности и нарушения мозгового кровообращения (табл. 1).

Летальность после стандартных паллиативных гастрэктомий составила 4,9±3,4%, а после расширенно-комбинированных – 10,2±3,9% (p>0,05) (табл. 3). Анализируя эти данные, можно сказать, что расширенно-комбинированные операции не сопровождаются увеличением послеоперационной летальности по сравнению со стандартными гастрэктомиями.

Такими образом, стандартные и расширенно-комбинированные паллиативные гастрэктомии не увеличивают частоту послеоперационных осложнений и летальность, не изменяют их структуру, что и делает оправданным выполнение таких операций в условиях специализированных клиник.

Список литературы

1. Войновский Е.А., Ефименко Н.А., Сахаров А.И. // Материалы I Съезда онкологов стран СНГ.-М., 1996.-Ч.1.-С.304.

Таблица 3 - Послеоперационная летальность больных раком желудка после паллиативной гастрэктомии в зависимости от объема операции

| Операции | Кол-во (n) | Умерли из числа больных с осложнениями (n) | Летальн. (%) |
|----------------------------|------------|--------------------------------------------|--------------|
| Стандартные | 41 | 2 | 4,9±3,4 |
| Расширенно-комбинированные | 59 | 6 | 10,2±3,9 |
| Всего | 100 | 8 | 8,0±2,7 |

2. Галстян А.М. и соавт. // Материалы I Съезда онкологов стран СНГ.-М.,-1996.-Ч.1.-С.305.

3. Давыдов М.И. и соавт. К вопросу о роли хирургии в лечении местно-распространенного и диссеминированного рака желудка // Анналы хирургии.- 2002.-№2.-С. 33-41.

4. Давыдов М.И., Баймухамедов А.А., Стилиди И.С. и др. // Анналы хирургии.-1997.- №3.-С.46-49.

5. Давыдов М.И. и соавт. // Материалы I Съезда онкологов стран СНГ.-М.,-1996.-Ч.1.-С.306.

6. Звездин В.П. Паллиативные гастрэктомии в лечении рака желудка: Автореф. дис. канд. мед. наук.-М., 1982.

7. Кошуг Г.Д., Катринич В.П., Донская А.Е. // Материалы I Съезда онкологов стран СНГ.-М.,-1996.-Ч.1.-С.315.

8. Куликов Е.П., Бубликов И.Д., Головкин Е.Ю., Судakov И.Б., Зубарева Т.П. // Палл. медицина и реабилитация.-2002.-№2-3.-С.75.

9. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Хирургическое лечение распространенного рака желудка // Хирургия.-2004.-№11.-С. 30-35.

10. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Черноусов Ф.А. Хирургия рака желудка.- М., 2004.

11. Сигал М.З., Ахметзянов Ф.Ш. Гастрэктомия и резекция желудка по поводу рака.-Казань.1987.

12. Clark J.L., Saenz R.H., Nava H.R., Douglass H.O Jr. // Am Surg.- 1991-Vol. 57, N 8. - P. 496-501.

13. Kunisaki C. et. al. // Hepatogastroenterology.-2005-Vol. 52, N 61.- P.314-318.

14. Lehnert T, Buhl K, Dueck M, Hinz U, Herfarth C. // Eur J Surg Oncol.- 2000-Vol. 26, N 8. - P. 780-784.

15. Ohashi M, et. al. // Gan To Kagaku Ryoho.- 2004-Vol. 31, N 11. - P. 1891-93.

16. Ouchi K, et. al. // J Surg Oncol.-Vol. 69, N 1. - P. 41-44.

17. Vickery CW, Blazeby JM, Conroy T, Johnson CD, Alderson D. // Br J Surg.- 2000-Vol. 87, N 3.-P.-362-373.

Оптимизация сочетанной лучевой терапии рака шейки матки

Тельгузиева Ж.А., Досаханов А.Х., Филиппенко В.И., Кайрбаев М.Р., Ким С.И.

Казахский НИИ онкологии и радиологии, г.Алматы

Национальный научный медицинский центр МЗ РК, г.Астана

УДК 30.618.146-006.6:615.849

Мақсаты. Жатыр мойын қатерлі ісігін сәулемен емдеуде жақсарту үшін аз мөлшерде радиосенсибилизаторлар ЦОГ-2 ингибитормен (диклофенак, кетонал), аз мөлшерде (метотрексат, 5-фторурацил) жаңа комбинацияда қолдану ұсынылған.

Материалдар мен әдістер. Зерттеуге 120 науқас жатыр мойын қатерлі ісігімен алынды, олардың орташа жасы - $52,5 \pm 3,3$ ж., көптілікте аурудың II стадиясы кездесті - $50,8 \pm 4,6\%$, гистология бойынша - жалпақ тінді мейізденбетін қатерлі ісігі - $65,0 \pm 4,4\%$ анықталды.

Нәтижелер мен талқылау. Берілген мақалада жатыр мойын қатерлі ісігін сәулемен емдеуде дәстүрлі емес радиосенсибилизаторлар ЦОГ-2 ингибитормен (диклофенак, кетонал) қоса цитостатиктердің аз мөлшерлерімен (метотрексат, 5-фторурацил) оларды әр түрлі жолдармен емгізу нәтижесі көрсетілген. Негізгі топты салыстыртыру тобымен салыстырғанда қосарланған сәуле терапия нәтижесімен негізгі топта жоғары екені анықталды. Негізгі топта ісіктің толық регрессиясы $77,5 \pm 6,5\%$ (1 топ) және $82,5 \pm 6,0\%$ (2 топта) салыстың тобымен салыстырғанда $70,0 \pm 7,2\%$ ($p < 0,05$).

Цитологиялық зерттеуде IV дәрежелі жасуша патоморфозы 1-ші топта - $60,0\%$ (беткей жағынды), $57,5\%$ (пункциялық биопсия), 2-ші топта - $85,0\%$ (беткей жағынды), $82,5\%$ (пункциялық биопсия) салыстыру тобымен салыстырынды - $55,0\%$ (беткей жағынды және пункциялық биопсия), $p < 0,05$.

Aim of study: to evaluate the effectiveness of new combination of radiosensitizers – COG-2 inhibitors (diklofenak & ketonal) with low dose chemotherapy (metotrexate, 5-FU) in radiation therapy of uterine cervix cancer.

Materials and methods: 120 patients were included to current study. Median age was $52,5 \pm 3,3$ years. Most part of patients had FIGO II stage ($50,8 \pm 4,6\%$) and non-keratinizing squamous cell cancer diagnosed in $65,0 \pm 4,4\%$ of cases.

Results: we found significant increase in treatment effectiveness in main arm of patients. The rate of complete tumor regression was $77,5 \pm 6,6\%$ in first arm and $82,5 \pm 6,0\%$ in the second arm. According to cytological and morphological evaluation grade IV pathomorphosis was registered in 60% and $57,5\%$ accordingly at the first arm. The same tendency observed in the second arm – 85% and $82,5\%$ respectively. Which was significantly higher than in control arm – 55% ($p < 0,05$).

Введение

Лучевая терапия является ведущим методом лечения рака шейки матки (РШМ) и зачастую, в сочетании с химиотерапией, единственно возможной при III–IV стадиях в связи с невозможностью оперативного вмешательства [1,2,3]. По данным разных авторов, пятилетняя выживаемость среди больных РШМ, получивших облучение в качестве самостоятельного метода лечения, составляет при IIb стадии – $42-64,2\%$, при III стадии – $23-44,4\%$ [4,5,6,7]. Не менее 40% больных умирают в ближайшие годы после окончания первичного лечения от прогрессирования заболевания [4,5,6]. Поэтому повышение эффективности лечения больных РШМ, в первую очередь связано с совершенствованием именно лучевой терапии – ее технической оснащенности, улучшением пространственно-временного распределения

Цель: предложено использование новой комбинации известных препаратов - ингибиторы ЦОГ-2 (диклофенак, кетонал) с малыми дозами цитостатиков (метотрексат, 5-фторурацил) в качестве «нетрадиционных» радиосенсибилизаторов для оптимизации лучевого лечения больных раком шейки матки.

Материал и методы. В исследование вошли 120 больных РШМ, средний возраст - $52,5 \pm 3,3$ г., преимущественно II стадия процесса ($50,8 \pm 4,6\%$), гистологически - плоскоклеточный неороговевающий рак ($65,0 \pm 4,4\%$).

Полученные результаты. Установлено достоверное повышение эффективности СЛТ в основных группах больных по сравнению с контролем. Так, частота полной регрессии опухоли в основных группах достигла $77,5 \pm 6,6\%$ (1-группа) и $82,5 \pm 6,0\%$ (2-группа) в сравнении с показателем контроля - $70,0 \pm 7,2\%$ ($p < 0,05$). По результатам цитологических исследований в клетках патоморфоз IV степени выявлен в 1-группе - $60,0\%$ (поверхностные мазки) и $57,5\%$ (пункционная биопсия), во 2-группе - $85,0\%$ (поверхностные мазки) и $82,5\%$ (пункционная биопсия) в сравнении с контролем - $55,0\%$ (поверхностные мазки и пункционная биопсия), $p < 0,05$.

доз излучения, применением модифицирующих воздействий, комбинацией с другими методами лечения. Однако совершенствование физико-технического оснащения радиотерапии приводит к значительному повышению стоимости лечения [8], а использование комбинированных программ увеличивает продолжительность терапии и может быть расценено как неблагоприятный фактор [9,10], сочетанное использование нескольких факторов специфического воздействия может привести к учащению частоты и тяжести побочных реакций, осложнений и, соответственно, снизить качество жизни больных [11].

В последнее время заметные успехи в лучевой терапии РШМ обусловлены достижениями клинической радиобиологии. В Казахском НИИ онкологии и радиологии на протяжении многих лет проводятся разработки по изучению

новых подходов направленного моделирования радиочувствительности опухоли и нормальных тканей, в том числе и у больных РШМ. Многими зарубежными исследователями изучается противоопухолевая и превентивная активность ингибиторов фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Известно, что опухолевые клетки активно вырабатывают фермент ЦОГ-2, участвующего в синтезе простагландинов, а их гиперпродукция тормозит клеточный апоптоз, усиливает выработку факторов роста и локально подавляет активность иммунокомпетентных клеток. Неоангиогенез также является ЦОГ-2-зависимым механизмом, что приводит к бурной пролиферации опухолевой ткани и вызывает инвазивный рост. С гиперэкспрессией ЦОГ-2 связан активный синтез клетками опухоли тромбосана А₂, играющего важную роль в процессе метастазирования и фиксации опухолевых тромбов в здоровых тканях [12,13,14,15].

Таким образом, **целью** нашего исследования явилось повышение эффективности сочетанной лучевой терапии рака шейки матки путем радиосенсибилизации опухоли ингибиторами ЦОГ-2 (диклофенак, кетонал) в комбинации с малыми дозами цитостатиков (метотрексат, 5-фторурацил).

Материал и методы

В клиническое исследование включены 120 больных РШМ (с гистологически верифицированным диагнозом), находившихся на лечении в 2006-2009гг. в отделении контактной лучевой терапии КазНИИОнР. В зависимости от методик лечения все пациентки РШМ были разделены на 3 группы: *1-основная группа (n=40)* – больные, получившие сочетанную лучевую терапию (СЛТ) на фоне локального (внутриопухолевого) введения раствора диклофенака (3,0мл х ч/день, №5) и перорального приема малых доз метотрексата (2,5мг х 1 р/сутки, №25); *2-основная группа (n=40)* – больные, получившие СЛТ на фоне локального (внутриопухолевого) введения малых доз 5-фторурацила (250мг х ч/день, №5) и перорального приема кетонала (50мг х 2 р/сутки, №25); *контрольная группа (n=40)* – больные, получившие СЛТ по стандартной схеме. Рандомизацию групп осуществили «слепым» отбором метода «конвертов» [16].

Внутриполостное облучение (ВПГТ) осуществлялось на гамма-терапевтическом аппарате «Агат-ВТ» высокой мощности дозы (HDR) с радиоактивным источником ⁶⁰Со по методике remote afterloading. Дистанционное облучение (ДЛТ) проводилось на гамма-терапевтических аппаратах «Teragam», «Sirius» или линейном ускорителе «Clinac-600». В изучаемых группах СЛТ проводилось однотипно: вначале дистанционное облучение малого таза и зон регионарного метастазирования статическим или ротационным способом до СОД (в точках А и В) 20Гр, далее подключались сеансы ВПГТ с РОД в т.А 5Гр (ритм облучения - 2 р/неделю) до СОД (т.А) 40-50Гр или с РОД в т.А 7Гр (ритм облучения - 1 р/неделю) до СОД (т.А) 42-49Гр. Между сеансами ВПГТ продолжалось дистанционное облучение малого таза и зон регионарного метастазирования (с защитным экранированием области т.А, мочевого пузыря и прямой кишки) в РОД 2Гр до СОД (в т.В) 40-44Гр.

При оценке результатов лечения учитывались ультразвуковые и цитологические данные, полученные в динамике (до лечения, при 20Гр и после завершения облучения). Комплекс УЗ-методик состоял из двухмерного УЗИ в В-режиме, режима второй тканевой гармоник, pre- и postprocessing, амплитудной гистографии, трехмерного синтеза УЗ-изображения, цветового (ЦДК) и энергетического (ЭДК) доплеровского картирования, направленной тонкоигольной пункционной биопсии с предварительным моделированием трассы проведения иглы. Использовано УЗ-оборудование: SDU-1200, «Viking-2400» В/С и «Logic-7».

Цитологические исследования проводились на программном комплексе «Leica DMLS» (увеличение x400 и x1000) с окраской микропрепаратов по способу Романовского-Гимза и Паппенгейма. Изучались мазки, взятые с поверхности опухоли и пункционный материал, полученный при направленной тонкоигольной биопсии (под контролем УЗИ). Степень лечебного патоморфоза в клетках опухоли была определена согласно морфологической классификации Г.А. Лавниковой [17].

Результаты и обсуждение

Возраст больных РШМ (n=120) был в пределах 27-80 лет (в среднем - $52,5 \pm 3,3$ г.), из них наибольшую долю ($28,3 \pm 4,1\%$) составили женщины 40-49 лет, а наименьшую ($3,3 \pm 1,6\%$) - до 29 лет ($p < 0,05$). II стадия РШМ была установлена в $50,8 \pm 4,6\%$ (n=61), III стадия - в $49,2 \pm 4,4\%$ (n=59). Гистологически верифицирован в $65,0 \pm 4,4\%$ плоскоклеточный неороговевающий рак, а в $2,5 \pm 1,4\%$ - железисто-плоскоклеточная карцинома ($p < 0,05$). Смешанный рост опухоли был отмечен в $52,5 \pm 7,9\%$ (1-я и 2-основные группы) и в $42,5 \pm 7,8\%$ - в контроле ($p < 0,05$). Анализ указанных параметров по отдельным группам показал наличие в основном РШМ: в *1-группе* - у пациенток 40-49 лет ($37,5 \pm 7,6\%$), преимущественно II стадия процесса ($62,5 \pm 7,6\%$), морфологически - плоскоклеточный неороговевающий рак ($70,0 \pm 7,2\%$) и смешанный рост опухоли ($52,5 \pm 7,9\%$), $p < 0,05$. Во *2-группе* среди заболевших наибольшую долю составили женщины 40-49 лет ($35,0 \pm 7,5\%$), III стадия РШМ ($70,0 \pm 7,2\%$), плоскоклеточный неороговевающий рак ($62,5 \pm 7,6\%$) и смешанный характер роста ($52,5 \pm 7,9\%$), $p < 0,05$. В *контрольной группе* высокая частота РШМ наблюдалась у больных 50-59 лет ($32,5 \pm 7,4\%$), II стадия заболевания ($60,0 \pm 7,7\%$), плоскоклеточный неороговевающий рак ($62,5 \pm 7,6\%$) и смешанный тип роста ($42,5 \pm 7,8\%$), $p < 0,05$.

Эффективность способов радиосенсибилизации оценивалась по характеру изменений УЗ-параметров опухоли, наблюдавшихся в процессе лечения. Так, в динамике наблюдалось уменьшение среднего объема опухоли: в *1-группе* - с $53,2 \pm 7,9$ см³ до $29,7 \pm 7,2$ см³ (20Гр) и $5,9 \pm 3,7$ см³ (после ЛТ); во *2-группе* - с $63,2 \pm 7,6$ см³ до $28,1 \pm 7,1$ см³ (20Гр) и $3,0 \pm 2,7$ см³ (после ЛТ); в *контроле* - с $48,8 \pm 7,9$ см³ до $31,5 \pm 7,3$ см³ (20Гр) и $6,9 \pm 4,0$ см³ (после ЛТ), $p < 0,05$. Причем, после завершения лечения, более выраженное уменьшение объема опухоли наблюдалось в основных группах при III стадии РШМ: *1-группа* - с $94,7 \pm 3,5$ см³ до $8,8 \pm 4,5$ см³ (индекс эффективности - 10,8), *2-группа* - с $60,3 \pm 7,7$ см³ до $2,5 \pm 2,5$ см³ (индекс эффективности - 24,1). В *контроле* при II и III стадиях РШМ отмечалась практически одинаковая регрессия опухоли: II стадия - уменьшение опухоли с $41,8 \pm 7,7$ см³ до $5,6 \pm 3,6$ см³ (индекс эффективности - 7,5), III стадия - с $59,8 \pm 7,7$ см³ до $7,9 \pm 4,3$ см³ (индекс эффективности - 7,6), $p < 0,05$.

Наибольшее уменьшение в динамике первичного объема параметрального инфильтрата наблюдалось: в *1-группе* - с $12,2 \pm 5,2$ см³ до $1,7 \pm 2,0$ см³ (при поражении справа); во *2-группе* - с $11,8 \pm 5,1$ см³ до $0,4 \pm 0,9$ см³ (при поражении справа); в *контроле* - с $11,4 \pm 5,0$ см³ до $0,2 \pm 0,7$ см³ (при поражении слева).

Наличие положительной динамики лечения эхографически характеризовалось уменьшением размеров гипоехогенных (опухолевых) образований шейки матки, изменением ее экоструктуры, появлением более четких и ровных контуров шейки матки, уменьшением выраженности инфильтративных изменений, появлением множества гиперэхогенных включений линейной формы (фиброз). Перестройка структуры опухолевой ткани также характеризовалась изменением соотношения стромы и паренхимы в сторону усиления повреждения паренхи-

Таблица - Непосредственные результаты лучевой терапии больных РШМ с учетом способа лечения

| Группы больных | Этапы лечения | Результаты лечения (RECIST, 2009) | | | |
|--------------------|---------------|-----------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| | | Полный эффект | Частичный эффект | Стабилизация | Прогрессирование |
| 1-основная группа | 20Гр | 5 (12,5±5,2%)* | 15 (37,5±7,6%)* | 16 (40,0±7,7%)* | 4 (10,0±4,7%)* |
| | после ЛТ | 31 (77,5±6,6%)* | 7 (17,5±6,0%)* | 2 (5,0±3,4%)* | - |
| 2-основная группа | 20Гр | 30 (75,0±6,8%)* | 6 (15,0±5,6%)* | 2 (5,0±3,4%)* | 2 (5,0±3,4%)* |
| | после ЛТ | 33 (82,5±6,0%)* | 5 (12,5±5,2%)* | 2 (5,0±3,4%)* | - |
| Контрольная группа | 20Гр | 5 (12,5±5,2%)* | 11 (27,5±7,1%)* | - | 7 (17,5±6,0%)* |
| | после ЛТ | 28 (70,0±7,2%)* | 5 (12,5±5,2%)* | 4 (10,0±4,7%)* | 3 (7,5±4,2%) |

Примечание: * $p < 0,05$

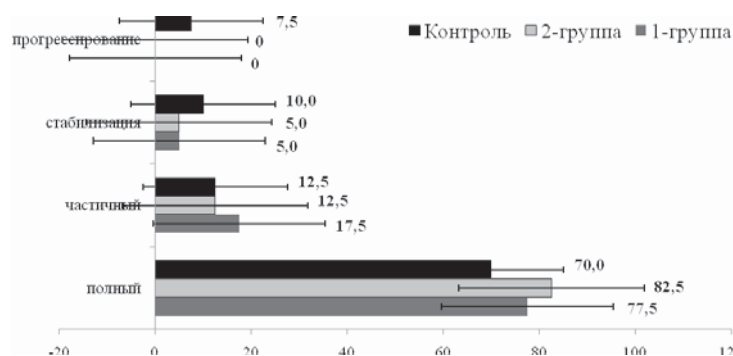


Рисунок – Непосредственные результаты лечения больных РШМ (оценка после завершения лечения)

мы (один из основных УЗ-критериев чувствительности опухоли к терапевтическому воздействию). При трехмерной реконструкции внутриопухолевой сосудистой сети в динамике наблюдалось снижение общего количества сосудов, отмечалось их более правильное ветвление, отсутствие хаотичности и прерывистости их хода. При использовании режима ЭДК положительный эффект лечения характеризовался уменьшением количества визуализируемых сосудов с повышением интенсивности сигнала, выражавшего степень фиброзных изменений и снижение степени васкуляризации. Ниже представлены непосредственные результаты лечения (таблица, рисунок).

Непосредственные результаты лечения у больных основных групп оказались достоверно лучше показателей контрольной группы и частота полного ответа опухоли после завершения облучения составила 82,5±6,0% (2-группа) и 77,5±6,6% (1-группа), тогда как в контроле - 70,0±7,2% ($p < 0,05$). Иначе говоря, применение радиомодификаторов на фоне СЛТ у больных основных групп повысило количество случаев 75-100% резорбции опухоли на 7,5% (1-группа) и 12,5% (2-группа). К тому же, в контроле в 7,5% случаев наблюдались признаки дальнейшего местного прогрессирования заболевания, чего не отмечалось в опытных группах.

Сопоставление данных УЗИ и цитологии показало, что степень регрессии опухоли прямо коррелирует с выраженностью терапевтического повреждения в клетках опухоли, что выражается в повышении процента патоморфоза III-IV степени (как в поверхностных мазках, так и в пункционном материале). Так, в 1-группе при наличии полного эффекта в 77,5% случаях, в клетках был выявлен преимущественно патоморфоз IV степени (поверхностные мазки - 60,0%, пункционный материал - 57,5%). Во 2-группе полный эффект в 82,5% случаях, а в клетках также преимущественно патоморфоз IV степени (поверхностные мазки - 85,0%, пункционная биопсия - 82,5%). В контрольной группе эти показатели оказались ниже, чем в основных. Так, при на-

личии полного эффекта у 70,0% больных IV степень патоморфоза была установлена лишь в 60,0% (поверхностные мазки) и 57,5% (пункционная биопсия).

Таким образом, выраженность изменений пространственных характеристик опухоли по данным УЗ-эхографии (объем опухоли, плотность, эхоструктура, характер и степень внутриорганный кровоснабжения, амплитудные сдвиги акустических параметров, инфильтративные и фиброзные изменения тканей малого таза) характеризуется соответствующей

степенью деструкции клеточных элементов злокачественной опухоли, обнаруженных в цитogramмах.

Выводы

Сравнительный многофакторный анализ показал достоверное улучшение непосредственных результатов лучевого лечения больных РШМ при радиосенсибилизации опухоли ингибиторами ЦОГ-2 (диклофенак, кетонал) с малыми дозами цитостатиков (метотрексат, 5-фторурацил). Частота полной регрессии опухоли в основных группах составила 77,5±6,6% (1-группа) и 82,5±6,0% (2-группа), тогда как в контроле - 70,0±7,2% ($p < 0,05$). По результатам цитологических исследований в клетках выявлен преимущественный патоморфоз IV степени в 1-группе - 60,0% (поверхностные мазки) и 57,5% (пункционная биопсия), во 2-группе - 85,0% (поверхностные мазки) и 82,5% (пункционная биопсия), тогда как в контроле - 55,0% (поверхностные мазки и пункционная биопсия), $p < 0,05$. Иначе говоря, чем выше степень деструкции в опухолевой ткани (по изменению УЗ-параметров опухоли), тем более выражена в цитogramмах степень повреждения клеточных элементов злокачественной опухоли.

Таким образом, использование новой комбинации известных препаратов, примененных в качестве нетрадиционных радиосенсибилизаторов, является одним из способов оптимизации лучевого лечения больных раком шейки матки.

Список литературы

1. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки. // Практическая онкология, 2002. - №3(3). - С.211-219.
2. Thipgen T. et al Carcinoma of the uterine cervix: current status and future directions. // Semin. Oncol 1994; 21(suppl.2):43-56.
3. Minagawa Y. et al. The outcome of radiation therapy in elderly patients with advanced cervical cancer. // In J Gyn Obst 1997; 58: 305-309.
4. Вишневская Е.Е., Протасеня М.М., Океанова Н.И. и др. Результаты и пути совершенствования методов лечения рака шейки матки. // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. - Минск, 2004. - С.192-193.
5. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. // С.-Пб. - «Изд-во Фолиант», 2002. - 350 с.
6. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. // С.-Пб., 2002. - с.544.
7. ESTRO Teaching course on modern brachytherapy techniques. // Lisbon, Portugal 2002; Vol.1:2.
8. Brahme A. Development of radiation therapy optimization. // Acta oncologica. - Stockholm, Sweden 2000; 39(5):579-595.
9. Coles C.E., Burgess L., Tan L.T. An audit of delays before and during radical radiotherapy for cervical cancer: Effect on tumor cure probability. // Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)) 2003; Vol.15(2):47-54.

10. Perez C.A. et al. Carcinoma of the uterine cervix. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.1995; Vol.32(5):1527-9.
11. Greimel E. et al. Quality of life in gynecologic cancer patients. // *Asian Pacific J Cancer Prev* 2002; Vol.8:591-592.
12. Brock T.G., McNish R.W., Peters-Golden M. Arachidonic acid is preferentially metabolized by cyclooxygenase-2 to prostacyclin and prostaglandin E2. // *J.Biol.Chem*.1999; Vol.274: 11660-6.
13. Gately S, Li WW. Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. // *Semin Oncol* 2004; 31(suppl.7): 2-11.
14. Grosch S., Maier T., Schiffmann S., Geisslinger G. Cyclooxygenase-2 (COX-2) independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors. // *J N Cancer Inst* 2006; 98(11): 736-47.
15. Pyo H., Choy H., Amorino G.P., et al. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor, NS-398, enhances the effect of radiation in vitro and in vivo preferentially on the cells that express cyclooxygenase-2 // *Clinical Cancer research*,2001; Vol.7: 2998-3005.
16. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина, 1985 – 144 с.
17. Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование. // *Вестник АМН СССР*. - 1976; №6. – С. 13–9.

Результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы

Жумакаев М.Д., Мусулманбеков К.Ж.

Карагандинская государственная медицинская академия.

Карагандинский областной онкологический центр.

УДК: 616.37-006.6-089:615.036

Ұйқы безінің қатерлі ісігіне шалдыққан науқастарды оташылдық жолмен емдеу, ұзақ өмір сүрудің жалғыз сенімді жолы болып тұр. Оташылдық емнен кейінгі ең жиі кездесетін асқынуы – диарея, ішектің денервациясының себебінен болып, ол бірнеше айға дейін жалғасып, науқастың жағдайын төмендетеді. Көптеген мақалаларда осы туралы көп жазылып, бұл патологияны емдеу әлі кезге шейін оташылдық емдеудің жолы әлі де жетілдіруді талап етеді.

Мақсаты – оташылдық емдеудің тікелей нәтижелерін жақсарту.

Ұйқы безінің басы, денесі және құйрығының қатерлі ісігіне шалдыққан 28 науқасқа оташылдық ем жүргізілді. Жасалған зерттеулерді сараптай отырып, оташылдық емнің көрсеткішін дұрыс реттеуі мен оташылдық үрдісін жетілдіру, оташылдық емнен кейінгі асқынуларды азайтуы бірталай жетістікке әкеледі. Өлімге әкеліп соғатын асқынулардың бірі панкреатоеюнальды жалғамның жарамсыздығы. Панкреатоеюнальды жалғамның ұсынылған инвагинациялық тәсілі осы асқынуларды біршама азайтуға мүмкіндік береді.

Результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы

Жумакаев М.Д., Мусулманбеков К.Ж.

Хирургическое лечение является единственной надеждой на длительную выживаемость больных раком поджелудочной железы. Самым частым послеоперационным осложнением является диарея, обусловленная денервацией кишечника, который может продолжаться несколько месяцев, что ухудшает качество жизни больных. Многочисленные публикации говорят о том, что лечение данной патологии требует дальнейшего совершенствования и поиска новых методов хирургической операции.

Цель – улучшение непосредственных результатов

По поводу рака поджелудочной железы выполнено хирургическое лечение 28 больным, из них 19 произведено панкреатодуоденальная резекция и 9 резекция тела и хвоста поджелудочной железы.

С целью профилактики недостаточности панкреатоеюнального анастомоза использован новый инвагинационный метод панкреатоеюнального анастомоза, что дало возможность снизить количество этого грозного осложнения.

Введение

Единственной надеждой на длительную выживаемость для больных раком поджелудочной железы представляется, по общему мнению, хирургическое лечение, однако возможность его, вследствие поздней диагностики, склонности опухоли к местной распространенности и отдаленному

Results of pancreatic cancer surgical treatment

Zhumakaev M. D., Musulmanbekov K.Z.

Surgical treatment is unique hope of long survival rate for pancreatic cancer patients. The most frequent postoperative complication is the diarrhea caused by denervation of intestines which can proceed some months that worsens patient's life quality. Numerous publications say that treatment of the given pathology demands the further perfection and search of new methods surgical operation.

The purpose of investigation was improvement direct results of surgical treatment.

28 patients with cancer of head, body and tail of pancreas were operated.

The conducted analysis of research shows that at correct development of indications to surgical intervention, improvement of technique of execution of operation it is possible to achieve certain success in decrease postoperative mortality. One of principal causes of mortalities is insufficiency of seams pancreatojejunal anastomosis. Developed pancreatojejunal invaginate anastomosis gives the chance to reduce quantity of such complication.

хирургического лечения.

Прооперировано 28 больных раком головки, тела и хвоста поджелудочной железы.

Проведенный анализ исследования показывает, что при правильной выработке показаний к хирургическому вмешательству, усовершенствовании техники исполнения операции можно достичь определенного успеха в снижении послеоперационной летальности. Одним из основных причин летальности является недостаточность швов панкреатоеюнального анастомоза. Разработанный инвагинационный панкреатоеюнальный анастомоз дает возможность уменьшить количество такого осложнения.

метастазированию ограничены [1].

История хирургии рака поджелудочной железы (РПЖ) известна чередованием успехов и разочарований, триумфов и забвения имен и методов.

Поворотным пунктом в истории РПЖ многие считают 1935 год. Описанная в этом году А. Whipple операция открыла новую эру в лечении РПЖ выполненного им в два этапа [1]. Автор к 1945 году осуществил 19 одноэтапных панкреатодуоденальных резекций (ПДР), стал анастомозировать культю поджелудочной железы (ПЖ) с тощей кишкой. Летальность при этом достигало 31 % [2].

В Харьковском НИИ клинической и экспериментальной хирургии, где наиболее активно осваивалась эта сфера хирургии произведены 103 ПДР с летальностью 29,5 %. В последующие 8 лет на 127 ПДР летальность удалось со-

кратить до 12 % [4].

А.С. Макоха привел результаты лечения 270 больных раком панкреатодуоденальной зоны, из них у 109 произведены ПДР, у 80 расширенные радикальные, у 24 экономные. Общая послеоперационная летальность составила 26,6 % [3].

Несмотря на постоянное совершенствование техники хирургического лечения РПЖ послеоперационные осложнения и связанная с этим летальность остается высокой и колеблется от 12 до 32 % [4, 5, 6, 7, 8, 10]. Однако, за последние годы отдельные авторы сообщают о летальности ниже 10 % за счет улучшения предоперационной подготовки, усовершенствования техники выполнения операции и повышения работы реанимационной службы (11, 12, 13).

По данным Т.Т. White с соавт [14], А.В. Гаврилина и А.В. Вукалова [15] наиболее частым послеоперационным осложнением является панкреатит встречающийся в 20-50 %. По их мнению они часто являются фактором риска развития несостоятельности ПЕА и одной из ведущих причин послеоперационной летальности.

Поиски профилактики недостаточности ПЕА привели к появлению множественных способов формирования анастомозов между поджелудочной железой, тонкой кишкой и желудком.

В последние десятилетия среди хирургов получило широкое применение формирование ПЕА и других анастомозов на единой петле тощей кишки.

Результаты стандартной ПДР во многих клиниках долгое время оставались неудовлетворительными. По проведенным обобщениям мировых данных из 4100 пациентов лишь 144 (3,5 %) пережили 5 лет [8].

Констатируя бесперспективность чисто хирургического лечения в виде стандартной ПДР, хирурги приступили к поиску более обширных, более радикальных методов хирургического лечения. Так J.G. Fortner [16] в США и позднее O. Ishikawa с соавт. [17] в Японии разработали расширенную ПДР. J.G. Fortner добился отдаленной выживаемости в 20 %, при послеоперационной летальности 23 %.

По данным В.А. Кубышкина [18] при расширенной ПДР удлинняется продолжительность операции от 290 до 640 минут, а также интраоперационная кровопотеря достигает от 1500 до 5000 мл., что является причиной высокого послеоперационного осложнения у 88-92 % больных. Самым частым послеоперационным осложнением является диарея обусловленная денервацией кишечника, который может продолжаться несколько месяцев, что существенно ухудшает качество жизни больных.

Не улучшилась выживаемость от выполнения сверх радикальных операций. Оказалось, что у больных с опухолями меньше 2 см. как после стандартной, так и после расширенной ПДР пятилетняя выживаемость составила 27 %, средняя продолжительность жизни также одинакова – 18 месяцев [19].

Таким образом, после долгих лет эволюции хирургии РПЖ говорить о хирургической победе над этим заболеванием отнюдь не приходится и лечение данной патологии требует дальнейшего совершенствования и поиска новых методов хирургической операции.

Цель

исследования улучшение непосредственного результата хирургического лечения рака поджелудочной железы.

Работа основана на клиническом материале Карагандинского областного онкологического центра за 11 лет (1995-2005 г.г.).

Материал и методы исследований

В основу работы положен анализ истории болезни 29 боль-

ных подвернутых хирургическому методу лечения по поводу рака головки, тела и хвоста поджелудочной железы.

Распределение больных по возрасту следующие: до 30 лет – 1, 30-39 лет – 2, 40-49 лет – 3, 50-59 лет – 9, 60-69 лет – 9, 70 лет и старше – 5 больных. Самому молодому 25, старшему 77 лет. Мужчин – 13, женщин – 16.

Из представленных данных видно, что среди оперированных наибольшую группу составили больные старше 50 лет.

Установлено, что в 10 случаях опухоль локализовалась в головке, в 6 – в фатеровом соске, в одном – в крючковидном отростке и в двух случаях опухоль дистального отдела желудка и восходящего отдела ободочной кишки с прорастанием 12-перстную кишку и головки поджелудочной железы. В 9 случаях опухоль в области тела и хвоста поджелудочной железы.

По стадиям процесса больные распределены следующим образом: 2 стадия – 11 (35,7 %), 3 стадия – 18 (64,3 %). Все больные (9) с локализацией опухоли в области тела и хвоста поджелудочной железы оперированы в 3 стадии заболевания.

В оценке стадии заболевания использована классификация злокачественных опухолей Международного противоракового Союза (1998 г.).

Среди оперированных встречались следующие сопутствующие заболевания:

1. Хронический пиелонефрит, вторичная артериальная гипертония – 5.
2. ИБС, аортакордиосклероз – 4.
3. ИБС, предсердная экстрасистолия, левосторонний гемипарез – 1.
4. Сахарный диабет, тип II, ИБС, аортакордиосклероз, пиелонефрит – 3.
5. Экссудативный плеврит – 2.

Таким образом, среди оперированных 15 (51,7 %) больных имели различного характера сопутствующие заболевания.

Больным произведены следующего объема операции:

При локализации опухоли в области тела и хвоста 9 больным произведена корпорокAUDАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ СО СПЛЕНЭКТОМИЕЙ.

С локализацией опухоли в области головки поджелудочной железы и фатерова соска 17 больным произведена панкреатодуоденальная резекция.

Двум больным произведена комбинированная панкреатодуоденальная резекция при прорастании опухоли соседних органов в головку поджелудочной железы, это опухоль печеночного угла ободочной кишки и опухоль дистального отдела желудка.

Ниже приводим выписки из истории двух больных подвергнутых комбинированной ПДР.

Пример 1.

Больная 3-о В.Т. 59 лет. История болезни № 3790, поступила 18.08.1999г. с жалобами на боли в правом подреберье и незаживающий свищ передней брюшной стенки.

Больной 14.01.99 г. в областной клинической больнице по поводу неоперабельного рака печеночного угла ободочной кишки наложен обходной илеотрансферзоанастомоз.

У больной имеется рана передней брюшной стенки размером 8 х 6 см., дном раны является петля кишечника с грануляционной тканью.

Установлен диагноз опухоль печеночного угла ободочной кишки T₄ N M₀, состояние после наложения илеотрансферзоанастомоза, послеоперационная грыжа брюшной стенки с эвентерацией.

Сопутствующее заболевание: ожирение II ст., варикозное расширение вен нижних конечностей.

После интенсивной подготовки, больная в удовлетворительном состоянии 18.08.1999 г. была взята на операцию. Иссечением края грануляционной раны произведена верхне

– срединная лапаротомия, острым путем рассечены множественный спаечный процесс. Ревизией обнаружена опухоль печеночного угла ободочной кишки с захватом илеотрансферзоанастомоза. С целью определения операбельности опухоли произведена мобилизация двенадцатиперстной кишки по Кохеру. При этом опухоль распалась с вскрытием просвета вертикальной части 12-перстной кишки за счет прорастания опухоли.

Дальнейшая ревизия показала, что опухоль прорастает крючковидный отросток и головку поджелудочной железы.

Произведена мобилизация правой половины ободочной кишки с правосторонней гемиколонэктомией и резекцией правой половины поперечной ободочной кишки с захватом илеотрансферзоанастомоза. По методу клиники наложен новый инвагинационный илеотрансферзоанастомоз в конец.

Произведена панкреатодуоденальная резекция с наложением инвагинационного панкреатоеюнального анастомоза по методу клиники. Операция завершена ликвидацией грыжи брюшной стенки. Послеоперационный период протекал без осложнений, выписана в удовлетворительном состоянии 30.09.1999 г.

Пример 2.

Больная 3-я Е.К. 52 года. История болезни № 5065 поступила во II хирургическое отделение 23.09.2002 г. с жалобами на боль в эпигастральной области, слабость и тошноту. Больна в течение 3* месяцев.

Состояние больной удовлетворительное со стороны сердечно-сосудистой и легких патологии не обнаружено. АД 110/80. пульс 74 уд. в 1', живот мягкий болезненный в эпигастральной области.

На R-скопии от 24.09.02 г. в антральном отделе желудка определяется округлой формы дефект наполнения с четкими неравными контурами размером 3х5 см.

Заключение: рак антрального отдела желудка.

Фиброгастроскопия от 23.09.02 г. в антральном отделе желудка обнаружена опухоль размером 4х5 см. смешанного характера роста. Взята биопсия.

Диагноз: рак антрального отдела желудка.

На УЗИ от 24.09.02 г. По ходу v. cavae inferior локализуется солидное образование размером 7 см., который в едином конгломерате с утолщенной стенкой малой кривизны желудка. Заключение: метастатический конгломерат опухоли брюшной полости.

С диагнозом рак антрального отдела желудка с метастазами в л/узлы ($T_3N_xM_0$) больная 30.09.02 г. взята на операцию. Произведена верхнесрединная лапаротомия. При ревизии обнаружена опухоль антрального отдела желудка размерами 10х15 см., прорастающая головку поджелудочной железы на протяжении 3х4 см.

Других изменений и метастазов в лимфоузлы не обнаружены. Решено произвести радикальную комбинированную операцию. Произведена субтотальная резекция желудка, резекция головки поджелудочной железы. При формировании панкреатоеюнального анастомоза использована новая методика разработанная в клинике. Дополнительно произведена лимфадиссекция на уровне D_2 .

Гистологическое заключение от 08.10.02 г. № 16061-77 – низкодифференцированная аденокарцинома с прорастанием поджелудочной железы. в лимфатических узлах метастазы не обнаружены. В послеоперационном периоде отмечено повышение билирубина в крови до 120 ммоль/л, появилась желтушность кожи и склер.

С диагнозом структура печеночного протока больная 08.10.02 г. повторно взята на операцию.

Релапаротомия и ревизия брюшной полости обнаружена инфильтрация печеночной связки и умеренное расширение

холедоха. Лагатура наложенная на культю холедоха расшита и при этом выделился желчь с напряжением. При дальнейшей ревизии обнаружена перетяжка пузырного протока спайкой, спайка рассечена и через культю в желчный проток введен дренаж Д – 0,2 см. и установлен наружный дренаж. Состояние больной нормализовалось и в удовлетворительном состоянии выписалась 30 октября 2002 г.

Обсуждение

Таким образом, проведенный анализ работы показывает, что при правильной выработке показаний к хирургическому вмешательству, усовершенствовании техники исполнения операции можно достичь определенного успеха в снижении послеоперационной летальности. Одним из основных причин летальности является недостаточность швов панкреатоеюнального анастомоза.

Разработанный в клинике Карагандинского областного онкологического центра инвагинационный панкреатоеюнальный анастомоз дает возможность уменьшить количество такого грозного осложнения как недостаточность швов панкреатоеюнального анастомоза.

Литература

1. Whipple A. Surgical treatment of carcinoma of the ampullary region and head of the pancreas //Amer. J. of Surg., 1938. 40.1 p. 260-283.
2. Whipple A. Excision of the head of the pancreas //Lancet. 1996. 6421-6430/
3. Макоха Н.С. – В. кн.: Заболевания печеночных желчных ходов и травма живота. Киев «Здоровье», 1979. с. 171-172.
4. Cbatelani D., Flejou J.F. Pancreatectomy for adenocarcinoma: prognostic factors, recommendations for pathological reports //Ann. Pathol., 2002, 4.22, №5. p. 422-431
5. Хирургическое лечение злокачественных новообразований панкреатодуоденальной зоны //Шалимов А.А., Шалимов С.А., Земсков В.С. и др. – Вестник хир. 1978. 7. с. 6-11.
6. Футорян Ч.С., Шубин Б.М. О выборе метода лечения при раке панкреатодуоденальной зоны //Вопросы онкологии, 1971. 6 с. 90-97.
7. Carcinoma of the body and the tail of the pancreas: is curative resection justified? //Dalton R.R., Saar M.G., van Heerden J.A. et al. – Surgery, 1992, v. III. p. 489-494.
8. Feduska J.J., Dent T.L., Lindenans S.M., Results of papillatome operation for carcinoma of the pancreas //Arch. surg., 1971, v. 103. p. 330-334.
9. Ryan D.P., Willet C.G. Management of locally advanced adenocarcinoma of the pancreas //Hematol. Oncol. Clin. North Amer., 2002, v. 16, №1. p. 95-103.
10. Trede M., Schwall A., Saeger H. Survival after pancreaticoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality //Ann. Surg., 1990. 211:447-458.
11. Платюшко Ю.И., Котельников А.Г. Рак поджелудочной железы: диагностика и хирургическое лечение на современном этапе //Анналы хир. гепатологии, 1998, Т.3. №1. с. 96-111.
12. Расширенная панкреатодуоденальная резекция //Платюшко Ю.И., Котельников Е.Г., Соколова И.Н. и др. – Хирургия, 2000, 6. с. 4-6.
13. Small carcinoma of the pancreas. Factors of prognostic relevance //Brik D., Fortnagel G., Formentini A. et al. – Hepatobiliary Pancreatic Surg., 1998, 5. p. 450-454.
14. White T.T., Morgan A., Hopton D. Postoperative pancreatitis //Ann. J. Surg., 1970, v. 120. p. 132-133.
15. Гаврилин А.В., Вукотов А.В. Послеоперационные осложнения рака поджелудочной железы //Рак поджелудочной железы. М., 2003. с. 301-302.
16. Fortner J.G., Technique of regional subtotal and total pancreatectomy //Amer. J. Surg., 1985, v. 150, №5. p. 590-600.
17. Practical usefulness of lymphatic and connective Tissue Clearance for the carcinoma of the pancreas Head //Ishikawa O., Ohigashi H., Sasoci V.O. et al. – Amer. Surg. 1988, v. 208. p. 215-220.
18. Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А. Заболеваемость. Этиологические предпосылки //Рак поджелудочной железы. Онкология, М. 2003. с. 13-15.
19. Surgical curability and prognosis for standard versus extended resections for T-1 carcinoma of the pancreas //Satake K., Nishiwaki H., Yokomatsu A. et al. – Surg. Gyn. Obst., 1992, 175: p. 259-265.

Анализ результатов лечения больных ранних стадий рака яичника

М.Ж.Каирбаева², В.В.Кузнецов¹, С.О.Никогосян¹, Карапетян В.Л.¹

¹Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина, Москва

²Казахстанский Медицинский Университет, Алматы

Анализ результатов лечения больных ранних стадий рака яичника

М.Ж.Каирбаева², В.В.Кузнецов¹, С.О.Никогосян¹, Карапетян В.Л.¹

¹Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина, Москва

²Казахстанский Медицинский Университет, Алматы

Цель: Провести анализ отдаленных результатов лечения больных ранними стадиями рака яичников в зависимости от стадии, объемов хирургического вмешательства, гистологического строения, степени дифференцировки опухоли, схем химиотерапии.

Материалы исследования: Изучены результаты лечения 90 больных ранними стадиями рака яичников. Распространенность опухоли соответствовала I стадии у 63 больных, IIa у 7 пациенток.

Результаты: Общая 5-летняя выживаемость больных с I стадией составила 75,7±7,8%, со II стадией – 41,1±12,7% ($p < 0,00001$). За этот период безрецидивная выживаемость была равна соответственно 60,4±9,0% и 38,7±10,7%. 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость в группе больных после радикальной операции составила 68,7% и 76%. Показатели выживаемости после выполнения органосохраняющих операций составили 92% и 93,2%. Анализ 5-летней безрецидивной выживаемости показал, что при применении адъювантной монохимиотерапии показатели выживаемости были равны – 66,6%, по схеме CMF – 65,8%, схем с препаратами платины – 75,1% ($p > 0,05$). При анализе 5-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от степени дифференцировки опухоли оказалось, что различия достоверны при высоко- и умереннодифференцированных опухолях – выживаемость равнялась 77,4%, при опухолях низкой степени дифференцировки – 50,3% ($p = 0,002$). 5-летняя безрецидивная выживаемость при раке яичников составила 54,8±11,4%, при опухолях стромы полового тяжа - 100%, при герминогенных структурах - 43,1±20,1%. Общая выживаемость была равна соответственно 65,3±10,6%; 100%; 68,9±20%.

По данным нашего исследования, наиболее значимыми факторами, влияющими на отдаленные результаты терапии при ранних стадиях рака яичника, оказались: стадия заболевания, гистологическое строение опухоли, степень дифференцировки опухоли.

Изучены результаты лечения 90 больных раком яичников I-IIa стадии, находившихся на лечении в отделении онкогинекологии Казахского НИИ онкологии и радиологии и гинекологического отделения ГУ РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина за период 1998-2002 годы. Установлено влияние гистологического строения опухоли, степени дифференцировки, адъювантной химиотерапии и объема хирургического лечения на безрецидивную и общую выживаемость при I и IIa стадиях рака яичника.

The analysis of results of treatment of early stages of ovarian cancer

M.Zh.Kairbaeva, V.V.Kuznetsov, S.O.Nikogosjan, Karapetyan V.L.

To carry out the analysis of the remote results of treatment of early ovarian cancer depending on a stage, volumes of surgical intervention, a histological structure, degree of a differentiation of a tumor, chemotherapy schemes.

The results of treatment of 90 ovarian cancer patients with early stages are studied. Prevalence of a tumor corresponded to I stage at 63 patients, IIa at 7 patients.

The general 5-year-old survival rate of patients with I stage has made 75,7±7,8 %, with II stage – 41,1±12,7 % ($p < 0,00001$). For this period the survival of relapse-free diseases rate was equal accordingly 60,4±9,0 % and 38,7±10,7 %. 5-year-old relapse-free and the general survival rate in group of patients after radical operation has made 68,7 % and 76 %. Indicators of survival rate after performance safety operations have made 92 % and 93,2 %. The analysis 5-year-old relapse-free survival rate has shown that at application adjuvant survival rate indicators were equal to monochemotherapy – 66,6 %, on scheme CMF – 65,8 %, schemes with platinum preparations – 75,1 % ($p > 0,05$). At the analysis 5-year-old relapse-free depending on degree of a differentiation of a tumor it has appeared survival rate that distinctions are authentic at high – and medium deferential tumors – the survival rate equaled 77,4 %, at tumors of low degree of a differentiation – 50,3 % ($p = 0,002$). 5-year-old relapse-free the survival rate at ovarian cancer has made 54,8±11,4 %, at tumors of genital cord stroma - 100 %, at germinogen structures - 43,1±20,1 %. The general survival rate was equal accordingly 65,3±10,6 %; 100 %; 68,9±20 %.

According to our research, the most significant factors influencing remote results of therapy at early stages of ovarian cancer have appeared: a disease stage, a histological structure of a tumor, degree of a differentiation of a tumor.

Results of treatment 90 patients with ovarian cancer I-IIa stages, were on treatment in branch oncogynaecology departments the Kazakh scientific research institute of oncology and radiology and Russian Academy of Medical Science of N.N.Blohin during 1998-2002 are studied. Influence of histological structure of a tumor, differentiation degree, adjuvant chemotherapy and volume of surgical treatment on relapse-free diseases and the general survival rate is established at I and IIa stages of ovarian cancer.

Мақсаты: Аналық бездің қатерлі ісігінің ерте кезеңіндегі емдеуден кейінгі нәтижелерін, оның сатысына, оta емінің көлеміне, гистологиялық құрылымына, ісіктің пісіп жетілуіне, химиотерапия жобасына сай сараптау.

Зерттеу нысандары: Аналық бездің қатерлі ісігінің бастапқы сатысына шалдыққан 90 науқастың емдеу нәтижелері зерттелді. Ісіктің таралуына орай I-сатысымен 63 науқас, ал IIa-сатысымен 7 науқас.

Нәтижелері: I- сатысымен жалпы бес жылдық өміршеңдігі $75,7 \pm 7,8\%$ болса, IIa- сатысымен – $41,1 \pm 12,7\%$ ($p < 0,00001$) болды. Осы бес жылдық өршуіс кезеңінің арақатынасы $60,4 \pm 9,0\%$ және $38,7 \pm 10,7\%$. Радикальды oта емі жасалған науқастардың тобындағы бес жылдық өршуіс және өміршеңдігі $68,7\%$ мен 68% болып шықты. Ағза сақтаушы oта емінен кейінгі өміршеңдік көрсеткіштері 92% және $93,2\%$ болды. Бесжылдық

өршуіс өміршеңдігін сараптау көрсетуі бойынша, адъювантты монокимиотерапияны қолданғанда өміршеңдігі мынаған тең – $66,6\%$, CMF жүйесінде – $65,8\%$, платина препараттары жүйесінде – $75,1\%$ ($p > 0,05$). Бес жылдық өршуіс өміршеңдігін сараптай отырып, ісіктің пісіп жетілуі дәрежесіне, ісіктің жоғары және әлсін дәрежелілігінің айғағына сай – өміршеңдік мынаған тең – $77,4\%$, төмен дәрежелі пісіп жетілуінде – $50,3\%$ ($p = 0,002$). Аналық бездің қатерлі ісігінің бесжылдық өршуіс өміршеңдігі $54,8 \pm 11,4\%$, жыныс белдеуі байламы ісінде – 100% , гермиогенді құрылымды ісікте – $43,1 \pm 20,1\%$ тең. Жалпы өміршеңдігінің арақатынасы $65,3 \pm 10,6\%$; 100% ; $68,9 \pm 20\%$ болды.

Біздің зерттеу мәліметтері бойынша, аналық бездің қатерлі ісігінің ерте кезеңіндегі емдеудің кейінгі нәтижелеріне әсер ететін қағидалар: ауру сатысы, ісіктің гистологиялық құрылымы, ісіктің пісіп жетілуі.

Занимая 3-е место по заболеваемости среди злокачественных опухолей женских половых органов, рак яичника является основной причиной смерти онкогинекологических больных [1]. По данным Арзыкулова Ж.А. и соавторов в республике Казахстан ежегодно регистрируется более 900 новых случаев заболевания. Эпидемиологические исследования показывают, что в последнее десятилетие отмечается стабильная тенденция роста заболеваемости этой патологией. Показатель заболеваемости злокачественными опухолями яичников в Казахстане в 2008 году составил $5,5\%$. Темп прироста составил $4,9\%$ [1]. Примерно у 20% больных рак яичников диагностируется в ранних стадиях. Под ранними стадиями рака яичников (FIGO I–IIa) подразумевается распространение опухоли в пределах яичников, фаллопиевых труб, полости матки, а также возможно наличие асцита, но исключаются опухолевые сращения с другими структурами малого таза [2]. Частота ранних стадий РЯ составляет приблизительно 30% от всех эпителиальных злокачественных опухолей яичников [3]. Риск рецидивирования заболевания даже при I–IIa стадиях составляет $30–40\%$. Общая 5-летняя выживаемость у больных с I стадией РЯ колеблется от 70 до 100% , при II стадии – от 50 до 95% [3–5].

Общепризнанным стандартным объемом хирургического вмешательства при злокачественных опухолях яичников считается экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника [2–5]. Возможно выполнение органосохраняющих операций при условии: рак яичников Ia стадии, гистологический тип опухоли: серозная, эндометриоидная, муцинозная цистаденокарцинома, высокая степень дифференцировки, фертильный возраст больной, желание больной в дальнейшем иметь беременность, возможность тщательного мониторинга. Органосохраняющий объем операции включает: одностороннюю аднексэктомию, клиновидную резекцию или биопсию контрлатерального яичника, удаление большого сальника, множественная биопсия париетальной брюшины и ревизия забрюшинных лимфоузлов, получение смывов или выпота из брюшной полости для цитологического исследования [2,4,6]. Органосохраняющий объем операции, не является радикальным, накладывает на хирурга большую ответственность, т.к. достаточно велико число диагностических ошибок на всех этапах наблюдения за больной и сопряжено с риском прогрессирования рака яичников. В связи с этим пациентка постоянно должна находиться под строгим контролем (УЗИ, СА125). Несколько последних исследований по изучению ранних стадий рака яичников с низким риском свидетельствуют о том, что при точном хирургическом стадировании в дальнейшем после

операции эти больные не нуждаются в дополнительном лечении. Пятилетняя выживаемость в этой группе пациенток превышает 90% [4,8].

При анализе прогностических факторов пациентки, имеющие ранние стадии заболевания, могут быть разделены на две группы: а) с низким риском рецидива заболевания и б) с высоким риском. В группу низкого риска включены: Ia и Ib стадии, высокая и умеренная дифференцировка опухоли (G1 и G2), несветлоклеточный гистотип опухоли. К группе высокого риска отнесены: Ic, IIa стадия и опухоли низкой дифференцировки (G3), светлоклеточного гистотипа Ia и Ib стадии [3–5].

Анализ хирургического лечения примерно 1200 больных ранним раком яичников показал, что степень дифференцировки опухоли является наиболее важным прогностическим фактором, предсказывающим прогрессирование заболевания [7]. Не менее важным прогностическим фактором является полнота выполнения всех необходимых диагностических мероприятий для установления истинной ранней стадии заболевания. Под этим подразумевается выполнение многочисленных биопсий диафрагмы, брюшины таза, брыжейки тонкой и толстой кишки, малого сальника и лимфоузлов таза и забрюшинного пространства. Так, при биопсии забрюшинного пространства у больных с предполагаемой I стадией рака яичника метастазы в забрюшинные лимфоузлы обнаружены у 15% пациенток [9]. Поэтому оправданы попытки проведения адъювантной терапии в группе высокого риска с целью снижения частоты рецидивов. При среднем сроке наблюдения $5,5$ лет в группе адъювантной терапии отмечено увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости на 11% (с 65% до 76% , $p = 0,001$) и общей выживаемости на 7% (с 75% до 82% , $p = 0,01$). Авторы другого исследования проследили судьбу больных I стадией рака яичников с рецидивом заболевания только после хирургического лечения [7]. Рецидив заболевания отмечен у 61 больной из 194 с I стадией. Средний интервал от момента постановки диагноза до момента прогрессирования составил 17 месяцев. Химиотерапию комбинациями с включением производных платины получили 56 больных с частотой объективного эффекта 47% . 3 и 5-летняя выживаемость составила 53 и 46% . Полученные результаты свидетельствуют, что прогноз больных I стадией с прогрессированием после хирургического лечения только аналогичен прогнозу больных III стадией рака яичников. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о пользе проведения адъювантной терапии у больных с высоким риском, тем более, что выигрыш отмечен у всех больных, получавших терапию независимо от возраста, стадии, гистологии или степени дифференцировки.

По рекомендациям Европейского медицинского онкологического общества (ESMO, 2001, 2002) адъювантной химиотерапией выбора являются 6 циклов монокимиотерапии карбоплатином AUC 5-6 или в комбинации с таксолом(паклитакселом)[2,10,11].

Цель

Провести анализ отдаленных результатов лечения больных ранними стадиями рака яичников в зависимости от стадии, объемов хирургического вмешательства, гистологического строения, степени дифференцировки опухоли, схем химиотерапии.

Материалы исследования

Изучены результаты лечения 90 больных ранними стадиями рака яичников, находившихся на лечении в отделении гинекологии Казахского НИИ онкологии и радиологии и в отделении гинекологии ГУ РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина за период с 1998 по 2002 г. Клинические исследования проводились у всех больных согласно стандартным методам и алгоритмам диагностики опухоли, степени ее распространенности (FIGO). После полного обследования приступали к выполнению основных этапов комбинированного лечения.

Результаты

Распространенность опухоли соответствовала Ia или Ib у 65 больных из 83 больных I стадией, 18 – Ic стадий. IIa стадия заболевания диагностирована у 7 пациенток. Радикальный объем оперативного лечения – экстирпация матки с придатками и удалением большого сальника выполнен 68 больным (из них 43 женщин с Ia и Ib стадиями, 18 – с Ic стадией, 7 пациенток со IIa стадией). Органосохраняющие операции были выполнены 22 больным с Ia стадией ввиду молодого возраста пациенток и настоящего желания сохранить способность к деторождению. В объеме – удаление пораженного яичника с маточной трубой, резекция контрлатерального яичника, удаление большого сальника.

У большей части больных по гистологическому типу опухоль соответствовала эпителиальному раку (62,2%): серозной, эндометриоидной, муцинозной и светлоклеточной аденокарциноме (таблица 1). Опухоли стромы и полового тяжа (гранулезоклеточная опухоль, текобластома, гинандробластома) представлены у 20%. Герминогенные опухоли (дисгерминома, опухоль желточного мешка, тератобластома) зафиксированы у 17,8% больных.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от гистологического типа опухоли

| Гистологический тип опухоли | I ст. | II ст. | Всего |
|--------------------------------|-------|--------|-------|
| Серозная аденокарцинома | 28 | 4 | 32 |
| Эндометриоидная аденокарцинома | 12 | 1 | 13 |
| Муцинозная аденокарцинома | 5 | | 5 |
| Светлоклеточная аденокарцинома | 5 | 1 | 6 |
| Гранулезоклеточная | 14 | | 14 |
| Текобластома | 1 | | 1 |
| Гинадробластома | 3 | | 3 |
| Дисгерминома | 6 | 1 | 7 |
| Опухоль желточного мешка | 6 | | 6 |
| Тератобластома | 3 | | 3 |

Большинство больных (n=80) после оперативного лечения получили курсы адъювантной химиотерапии. В среднем каждая пациентка получила 4 курса лекарственной терапии (от 1 до 6). Химиотерапия не проводилась 5 пациенткам из 68 после радикальной и 5 из 22 после органосохраняющей операции. Заболевание у этих пациенток соответствовало Ia стадии опухолевого процесса. Дополнительное лечение не было проведено в связи с отсутствием неблагоприятных факторов риска рецидивирования или отказом больных от дальнейшего лечения. Послеоперационную лекарственную терапию проводили по одной из следующих схем (таблица 2).

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от схем химиотерапии

| Схема химиотерапии | Кол-во больных |
|--------------------------------------------|----------------|
| CP (цисплатин+циклофосфан) | 39 |
| CAP (цисплатин+адриомизин+циклофосфан) | 7 |
| CC (карбоплатин+циклофосфан) | 2 |
| CMF (циклофосфан+метотрексат+фторурацил) | 16 |
| VIP (цисплатин+винбластин+ифосфамид+месна) | 12 |
| Таксол/таксотер+цисплатин | 2 |
| Монокимиотерапия (циклофосфан) | 2 |
| Всего: | 80 |

По степени дифференцировки опухоль соответствовала высокой у большинства больных как I (n=42) так и II (n=4) стадией (таблица 3).

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от степени дифференцировки опухоли

| Степень дифференцировки | I ст. | II ст. | Всего |
|-------------------------|-------|--------|-------|
| Высокая | 42 | 4 | 46 |
| Умеренная | 17 | 3 | 20 |
| Низкая | 12 | - | 12 |
| Разная | 12 | - | 12 |

Анализ выживаемости больных проведен в зависимости от стадии, объема хирургического вмешательства, гистологической структуры, степени дифференцировки опухоли и схем химиотерапии.

Общая 5-летняя выживаемость больных с I стадией составила 75,7±7,8%, со II стадией – 41,1±12,7% (p<0,01). За этот период безрецидивная выживаемость была равна соответственно 60,4±9,0% и 38,7±10,7%.

5-летняя безрецидивная и общая выживаемость пациенток с Ia и Ib стадией составила 61,3±10,9% и 76,6±9,1% и практически не отличалась от таковой у больных с Ic стадией: соответственно 56,8±16,1% и 69,4±15,7% (p = 0,6). Результаты лечения при IIa стадии: безрецидивная выживаемость составила 45,0±12,7%, а общая выживаемость – соответственно 58,5±12,1% (p=0,2).

Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость в группе больных, которым выполнили экстирпацию матки с придатками и удаление большого сальника, составила 68,7% и 76% соответственно. Показатели выживаемости после выполнения органосохраняющих операций составили 92% и 93,2%. Низкие показатели выживаемости у больных после стандартной операции можно объяснить тем, что в эту группу вошли больные более старшего возраста с прогностически менее благоприятными опухолями по гистологическому типу, также среди них реже встречалась Ia стадия заболевания.

Анализ 5-летней безрецидивной выживаемости показал, что при применении адъювантной монокимиотерапии показатели выживаемости были равны – 66,6%, при

лечении по схеме CMF – 65,8%, при использовании схем с препаратами платины – 75,1% ($p > 0,05$). Безусловно, более благоприятный прогноз был у больных, которым в составе полихимиотерапии применяли препараты платины. При анализе 5-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от степени дифференцировки опухоли оказалось, что различия достоверны при высоко- и умереннодифференцированных опухолях – выживаемость равнялась 77,4%, при опухолях низкой степени дифференцировки – 50,3% ($p = 0,002$). Показатели 5-летней общей выживаемости составили 84,6% для G1-G2; 79,2% для G3 соответственно ($p > 0,05$).

Выживаемость больных коррелировала с гистологической структурой опухоли. 5-летняя безрецидивная выживаемость при эпителиальных опухолях составила $54,8 \pm 11,4\%$, при опухолях стромы полового тяжа – 100%, при герминогенных – $43,1 \pm 20,1\%$. Общая выживаемость была равна соответственно $65,3 \pm 10,6\%$; 100%; $68,9 \pm 20\%$.

Таким образом, по данным нашего исследования, наиболее значимыми факторами, влияющими на отдаленные результаты терапии при ранних стадиях рака яичника, оказались: стадия заболевания (минимальная степень распространенности опухолевого процесса (Ia стадия), гистологическое строение опухоли (при опухолях стромы полового тяжа – 100%), степень дифференцировки.

Литература

- Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Д., Игисинов С.И., Махатаева А.Ж., Сейсенбаева Г.Т. Показатели онкологической службы республики Казахстан в 2007 году (статистические материалы). – Алматы, 2008. – с. 30.
- Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке яичников. Москва, 2003. С.21-24
- Горбунова В.А., Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Жордания К.И., соавторы. Комбинированное и комплексное лечение больных раком яичников. Пособие для врачей. – Москва, 2003. – с.40.
- Никогосян С.О., Жордания К.И., Кедрова А.Г., Паниченко И.В. Рак яичников. Лекции по онкогинекологии. – Москва, 2009. – С.260-287.
- Жордания К.И., Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е. Опухоли яичников. В кн.: Клиническая онкогинекология. Под ред. Козаченко В. П. М., 2005. с. 220-269.
- Орлова Р.В. Современное стандартное лечение больных раком яичников. Практическая онкология. 2000, №4. С.41-44
- Favalli G, Odicino F, Torri V et al. Early stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* January 1. 2001; 11: 12-9.
- Winter-Roach B, Hooper L, Kitchener H. Systematic review of adjuvant therapy for early stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 395-404.
- Munro E. G., Karnik Lee N., Cheung M. K. et al. The role of extensive lymphadenectomy in stage I ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006;24:272s. Abstract 5069.
- Урманчеева А.Ф. Таксаны в оптимальной химиотерапии рака яичников. Современная онкология. Том 04/№ 4/2002
- Урманчеева А.Ф. Современная химиотерапия рака яичников. – Практическая онкология, Т.3, № 4- 2002. – С. 295-304.

Современные возможности лекарственной терапии распространенного колоректального рака

Смагулова К.К., Чичуа Н.А.

Казахский НИИ онкологии и радиологии, Алматы

Современные возможности лекарственной терапии распространенного колоректального рака.

Смагулова К.К. Чичуа Н.А.

Казахский НИИ онкологии и радиологии, Алматы.

Мақалада, колоректальды қатерлі ісікті (КРҚІ) таралған түрін дәрімен емдеудің жағдайы туралы мәліметтер келтіріледі. КРҚІ-не шалдыққан науқастардың 25%-ына дейін, алғаш рет дәрігерге жайылған түрімен қаралады. Осы жағдайда науқастардың емделуі паллиативті түрде жасалынып, бесжылдық өміршеңдігі 7-9%-дан артпайды.

КРҚІ жайылған түрін емдеудегі фторпиримидин туындыларымен – фторурацил мен капецитабин (кселода) қолданылуының салыстырмалы сараптамасы көрсетілді. КРҚІ-нің жайылған түрін емдеуде кселода ең ыңғайлы, улануын бақылауы және басқаруға ыңғайлылығы, амбулаториялық жағдайда қолдануға мүмкіндік береді.

КРҚІ шалдыққан науқастарды емдеудегі ең ыңғайлы химиотерапияның халықаралық зерттеулердің нәтижелері ұсынылып, жаңа дәуірдегі препараттармен – иринотекан мен оксалолатиннің қосылуымен жүргізілді. Әртүрлі режимдегі цитостатик-термен күрделене жүргізілген химиотерапиямен емдеудің нәтижелері, қалыпты емдеу схемалармен салыстырмалы сараптамасы көрсетілді.

Онкологиялық науқастарды жалпы өміршеңдігіне және емдеу нәтижелеріне әсер етуіне, молекулалық биологияның табыстары, оның таргентті терапия практикасына кеңінен енгізілуі кеңінен әсер етті. Осы кезде анықталғаны, таргентті терапияның нысаны болып эпидермоидты (EGFR) рецепторлары мен тамырлы-эндотелиальды өсу фактор-ларының (VEGF) болып тұр.

Осы уақытта КРҚІ емдеу үшін екі таргентті терапияның препараты тіркелді – бевацизумаб пен цетуксимаб. КРҚІ таргентті терапиясының клиникалық зерттеулердегі рандомизирленген зерттеу нәтижелері шолуда көрсетілді.

In the review the data on a condition of medicinal therapy extended colorectal cancer is cited. Approximately 25 % of patient's colorectal cancer is address for the first time to the doctor already with wide spread disease. In this case treatment palliative character and 5-year-old survival rate at the given contingent of patients usually has does not exceed 7-9 %.

Data of the comparative analysis wide spread colorectal cancer with use fluoropyrimidin – fluorouracil and capecitabine (xeloda) is cited. Controllable and operated toxicity, high efficiency and possibility of out-patient application do xeloda by an ideal preparation for treatment of patients extended colorectal cancer.

Results of the international researches on working out of optimum modes of chemotherapy of patients colorectal cancer with inclusion of preparations of new generation-irinotecan

Современные возможности лекарственной терапии распространенного колоректального рака.

Смагулова К.К. Чичуа Н.А.

Казахский НИИ онкологии и радиологии, Алматы.

В обзоре приводятся данные по состоянию лекарственной терапии распространенного колоректального рака (КРР). Приблизительно 25% пациентов КРР впервые обращаются к врачу уже с диссеминированными процессами заболевания. В этом случае лечение обычно носит паллиативный характер и 5-летняя выживаемость у данного контингента больных не превышает 7-9%.

Приведены данные сравнительного анализа диссеминированного КРР с использованием фторпиримидинов – фторурацила и капецитабина (кселода). Контролируемая и управляемая токсичность, высокая эффективность и возможность амбулаторного применения делают кселоду идеальным препаратом для лечения больных распространенным КРР.

Приведены результаты международных исследований по разработке оптимальных режимов химиотерапии больных КРР с включением препаратов нового поколения - иринотекана и оксалиплатина. Показана эффективность указанных цитостатиков в различных режимах в комбинированной химиотерапии и дан сравнительный анализ со стандартными схемами лечения.

Успехи молекулярной биологии и широкое внедрение в практику таргетной терапии позволили улучшить результаты лечения и значимо повлиять на общую выживаемость онкологических больных. В настоящее время установлено что, мишенями для таргетной терапии являются рецепторы эпидермального (EGFR) и сосудисто-эндотелиального факторов роста (VEGF). В настоящее время для лечения КРР зарегистрированы два таргетных препарата – бевацизумаб и цетуксимаб. В представленном обзоре освещены результаты рандомизированных клинических исследований таргетной терапии при КРР.

and oxaliplatin are resulted. Efficiency specified cytostatic in various modes in the combined chemotherapy is shown and the comparative analysis with standard schemes of treatment is given.

Successes of molecular biology and wide introduction in practice target therapies have allowed to improve results of treatment and significantly to affect the general survival rate of oncological patients. Now it is established that, targets for target therapies are epidermal receptors (EGFR) and vasculoendothelial growth factors (VEGF).

Now for treatment of colorectal cancer two are registered target preparation – bvacizumab and cetuximab. In the presented review results of randomize clinical researches of target therapies are shined at colorectal cancer.

Лекарственная терапия в настоящее время является неотъемлемой частью комбинированного и комплексного лечения больных колоректальным раком II-IV стадии. Более чем у 70% пациентов с данной патологией химиотерапию используют на различных этапах лечения.

Приблизительно 25% пациентов колоректальным раком (КРР) впервые обращаются к врачу уже с диссеминированными процессами заболевания. В этом случае лечение обычно носит паллиативный характер и 5-летняя выживаемость у данного контингента больных не превышает 7-9% (3).

Как известно, в течение многих лет антиметаболит из группы фторпроизводных пиримидина - 5-фторурацил (5-ФУ) являлся одним из базовых препаратов для лечения рака толстой кишки. Хотя с момента синтеза фторурацила прошло более 45 лет, этот препарат не потерял своего значения и в настоящее время. Препарат способен вызвать объективное улучшение в среднем у 20% больных диссеминированным раком толстой кишки (РТК) с продолжительностью ремиссии - 4-5 мес (4).

Благодаря многочисленным исследованиям, к настоящему времени изучены различные режимы 5-ФУ и способы его введения. Метаанализ 9 рандомизированных исследований подтвердил преимущество использования 5-ФУ с фолиатом кальция перед одним ФУ, при режимах которых частота регрессии составила 23 и 11% соответственно. Однако статистически достоверных различий в показателях общей выживаемости не было отмечено (11,5 мес против 11,0 мес) (Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project, 1992).

Из-за более высокой активности комбинация 5-ФУ/ЛВ долгие годы оставалась стандартом лечения КРР. В США традиционно использовали режимы струйного введения препарата, в Европе – предпочтение отдавалось инфузионному введению как более эффективного и менее токсичного (5). Многолетние модернизации режима 5-ФУ/ЛВ привели к разработке следующих наиболее распространенных схем лечения диссеминированного КРР (1, 6, 7, 8)

- режим клиники Mayo: ЛВ 20мг/м² в/в струйно, затем 5-ФУ 425мг/м² в 1-5 дни, каждые 4 недели.
- режим Roswell Park: ЛВ 500мг/м² 2 часа+5-ФУ 500-600мг/м² в/в струйно через 1 час после начала инфузии ЛВ – 1 раз в неделю x 6 недель, каждые 8 недель.
- скандинавский режим: 5-ФУ 500-600мг/м² в/в струйно+через 30-40 мин ЛВ 60мг/м² в/в струйно в 1-2 дни, каждые 2 недели.
- Режим de Gramont: ЛВ 200мг/м² 2 часа, затем 5-ФУ 400мг/м² в/в струйно+ 600мг/м² 22-часовая инфузия в 1 и 2 дни, каждые 2 недели.
- режим AIO (Arbeitsgemeinschaft Internische Onkologie): ЛВ 500мг/м² x 2 часа+5-ФУ 2600-2000мг/м² x 24 часа 1 раз в неделю x 6 недель, каждые 8 недель.
- режим Ardan: еженедельное введение ЛВ 500мг/м² с одновременной инфузией 5-ФУ 2600мг/м² в течение 24 часов.
- режим Lokich: длительная постоянная инфузия 5-ФУ 300мг/м²/сутки в течение 10 и более недель.

Совершенствование методов лечения распространенного КРР связано с созданием таблетированных форм цитостатиков на основе фторурацила. В 1970-е годы первым из них был синтезирован фторафур (тегафур), который в настоящее время применяется для проведения 2 и 3 линии химиотерапии в амбулаторных условиях (1).

В литературе приведены результаты по использованию различных схем и режимов комбинированной химиотерапии при РТК. Так изучалась эффективность производных нитрозометилмочевины - BCNU, CCNU и Methyl - CCNU, диапазон эффективности которых в монорежиме составил от 10 до 15% с продолжительностью ремиссии до 4 мес.

Следующий этап в совершенствовании химиотерапии КРР – это применение современных препаратов - томудекса и УФТ. Препаратом близким по действию к

Таблица 1. Показатели эффективности кселоды и ФУ/ЛВ.

| Показатели | Кселода | Схема клиники Mayo (5-ФУ/ЛВ) |
|-----------------------------|---------|------------------------------|
| Частота ответа (%) | 25.7 | 16.7 |
| ВПЗ (мес.) | 4.6 | 4.7 |
| Медиана выживаемости (мес.) | 12.9 | 12.8 |

фторпиримидинам, является ралтитрексид (Томудекс) – прямой ингибитор тимидилат синтетазы. У больных распространенным раком толстой кишки противоопухолевая активность Томудекса сопоставима с комбинацией 5-ФУ/ЛВ в режиме клиники Mayo. Медиана выживаемости больных, получающих Томудекс, составил 9,7-10,9 мес и сопоставима с аналогичным показателем при использовании комбинации 5-ФУ/ЛВ -10-12,7мес (9, 10).

Препарат УФТ – комбинация урацила и тегафура в молекулярном соотношении 4:1. Добавление урацила повысило эффективность тегафура за счет конкурентного подавления фермента дигидропиримидиндегидрогеназы, что обеспечило абсорбцию тегафура и поддержание концентрации 5-ФУ в крови. Сравнительное рандомизированное изучение комбинации УФТ/ЛВ с режимом клиники Mayo показало их равную эффективность (11, 12).

Усовершенствование первой линии химиотерапии метастатического КРР началось в 1990-х годов после внедрения в клиническую практику нового антиметаболита – капецитабина, ингибитора топоизомеразы 1 иринотекана, производного платины третьего поколения – оксалиплатина, а также новых молекулярно-нацеленных (таргетных) препаратов – бевацизумаба и цетуксимаба (1, 7, 8, 13).

Создание препарата капецитабина, нового поколения фторпиримидинов, для перорального применения имело революционное значение в химиотерапии. Это объясняется с тем, что синтез таблетированных форм фторурацила длительное время была ограничена его быстрой инактивацией в кишечнике. Этот барьер преодолен при создании более устойчивой формы кселоды – нового поколения фторпиримидина, активирующегося в ткани опухоли и оказывающего на нее селективное цитостатическое воздействие. Превращение кселоды во фторурацил происходит при участии следующих ферментов: карбоксил эстеразы - в кишечнике, цитидин диаминазы - в печени, тимидин фосфорилазы - в опухолевых клетках. Учитывая, что в опухоли уровень тимидин фосфорилазы в 3-15 раз выше по сравнению с нормальными тканями, кселода избирательно воздействует именно на опухолевые клетки.

В рандомизированном исследовании Р. Hoff и соавт. (14), включавшем 605 больных распространенным РТК, показано достоверно большая эффективность и одинаковая выживаемость больных при монотерапии кселодой по сравнению с комбинацией 5-ФУ/ЛВ в режиме клиники Mayo (таблица 1)

При этом побочные эффекты кселоды III-IV степени тяжести в виде нейтропении (2,6%) и стоматита (3%) были менее выражены, чем у комбинации 5-ФУ/ЛВ (25,9% и 16% соответственно). Основной проблемой лечения кселодой оказался обратимый ладонно-подошвенный синдром, возникшей у 18% пациентов (14). Эффективность кселоды, его низкая обратимая токсичность, а также удобная таблетированная форма, позволяющая проводить лечение в амбулаторных условиях, привели к тому, что в настоящее время применяются комбинации кселоды с оксалиплатином и иринотеканом как альтернатива комбинациям с инфузионным режимом 5-ФУ/ЛВ.

Таблица 2 Эффективность различных режимов ХТ, включающих капецитабин (кселоду).

| Исслед. | схема | Эфф-ть, % | Время до прогресс-ния, мес. |
|---------|-------|-----------|-----------------------------|
|---------|-------|-----------|-----------------------------|

| | | | |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| E. Bajetta, 2004 | Иринотекан 240 мг/м ² в 1 д Капецитабин 2000 мг/м ² 2-15 д | 47 | 7,4 |
| Y. Patt, 2005 | Иринотекан 250 мг/м ² в 1-й д Капецитабин 2000 мг/м ² в 1-14 д | 57 | 7,6 |
| M.M.Bomer, 2005 | Иринотекан 70 мг/м ² 1, 8, 15, 22, 29 д. Капецитабин 2000 мг/м ² 1-14, 22-35 д | 34 | 7,2 |
| C.J. Twelves, 2005 | Оксалиплатин 130 мг/м ² в 1-й д. Капецитабин 2000 мг/м ² 1-14 д | 52 | 7,6 |
| P.Comella, 2005 | Оксалиплатин 130 мг/м ² в 1-й д. Капецитабин 2000 мг/м ² в 1-14д | 41 | 6,9 |
| Intergroup study № 9741 | FOLFOX4 | 40 | 7,2 |
| | IFL | 30 | 6,9 |
| | IROX | 30 | 6,7 |

Общий эффект кселодасодержащих схем у пациентов всех подгрупп составил 34-57%, время до прогрессирования – 6,9 - 7,6 мес, а схемы не содержащих кселоду приводили к объективному эффекту лишь в 30-40% случаев с показателями времени до прогрессирования заболевания - 6,7-7,2 мес (15).

В настоящее время более 1,5 млн. больных во всем мире с успехом применяют кселоду. Продолжается изучение эффективности препарата, а также возможность применения его в неоадьювантном как в монорежиме, так и в комбинации с оксалиплатином и/или лучевой терапией.

Одним из препаратов выбора для лечения РТК является иринотекан (Кампто, СРТ-11) – ингибитор топоизомеразы 1. Первые сообщения об эффективности монотерапии иринотеканом у больных РТК, резистентных к фторурацилу, появились в конце 1990-х годов. Исследования D. Cunningham и соавт. и P. Rougier с соавт. (16, 17) показали, что во 2 линии химиотерапии после 5-ФУ/ЛВ частота объективного эффекта при лечении иринотеканом составляет 20-30%, при этом препарат обеспечивает достоверное улучшение выживаемости больных по сравнению с адекватной симптоматической терапией или инфузионным введением 5-ФУ±ЛВ. Медиана выживаемости пациентов, получивших иринотекан (350мг/м² каждые 3 недели), составляет 9,2-10,8 мес., в то время как при лечении 5-ФУ±ЛВ не превышает 8,5 мес., при адекватной симптоматической терапии – 6,5 мес.

Дальнейшее изучение иринотекана в 1 линии химиотерапии РТК в крупных международных рандомизированных исследованиях вывело препарат на позиции лидера. Так комбинация иринотекана и 5-ФУ, воздействуя на разные клеточные популяции опухоли, достоверно повышает эффективность лечения, увеличивает время до прогрессирования заболевания и улучшает выживаемость больных. В 2000 году опубликованы первые результаты сравнения эффективности комбинации иринотекана/5-ФУ/ЛВ (IFL1), режима клиники Mayo и монотерапии иринотеканом (18, 19). По данным исследования Saltz L.B с соавторами (18), объективный эффект при лечении по схеме IFL, наблюдался чаще (39%), чем при использовании комбинации 5-ФУ/ЛВ (21%) и монотерапии иринотеканом (18%). Статистически достоверно выше была медиана времени до прогрессирования заболевания (7,0; 4,3 и 4,2 мес. соответственно) и медиана продолжительности жизни больных (14,8; 12,6 и 12,0 месяцев соответственно). В исследовании J.Y.

Douillard и соавторами (20), где иринотекан был включен в режимы FUFIRI-2 или FOLFIRI -3, объективный эффект лечения составил 35%, медиана времени до прогрессирования заболевания – 6,7 месяцев, медиана выживаемости больных – 17,4 месяцев. По токсическим профилем в исследованиях L.B Saltz и J.Y. Douillard лечение иринотеканом чаще сопровождалось диареей (14-23%) и рвотой (4-10%) по сравнению режимами клиники Mayo (13% и 14% соответственно) и de Gramont (6% и 2% соответственно). Результаты исследований L.B Saltz и J.Y. Douillard послужили основой для рекомендации иринотекана в комбинации со струйным или инфузионным введением 5-ФУ/ЛВ в качестве стандарта 1 линии химиотерапии распространенного рака толстой кишки в США и Европе в 2002 году.

Опубликованные в 2003 году результаты работы С. Kohne и соавт (21,22) и результаты метаанализа 4 рандомизированных исследований, подтвердили, что добавление иринотекана к инфузиям 5-ФУ/ЛВ улучшает эффективность 1 линии лечения распространенного РТК, а также свидетельствуют об удовлетворительной переносимости режимов больными в возрасте 70 лет и пациентами более молодого возраста. Большой интерес представляют опубликованные в последние годы результаты исследований комбинации иринотекана с капецитабином в 1 линии химиотерапии РТК. Имеется 2 варианта этой комбинации: XELIRI (иринотекан 225-250мг/м² в 1 день, трехнедельный цикл+кселода по 1000мг/м² два раза в сутки с 1-14 дни) и CAPIRI (еженедельное введение иринотекана в дозе 100-125мг/м² в 1 и 8 дни трехнедельного цикла+кселода по 1000мг/м² два раза в сутки в 1-14 дни или 2-15 дни или иринотекан по 70-80мг/м² в 1,8,15,22±29,35 дни+кселода в том же режиме). В работах ряда авторов объективный эффект режима XELIRI колеблется от 43 до 72%, медиана времени до прогрессирования - от 6,1 до 9,3 мес. Для режима CAPIRI аналогичные показатели составляют - 29-49% и 5,3-8,1 мес соответственно. (23, 24, 25, 26, 27).

При РТК активным препаратом из всех производных платины является представитель третьего поколения – оксалиплатин (элоксатин). В основе механизма действия препарата лежит способность образовывать внутри и межнитевые сшивки ДНК. Препарат не обладает перекрестной резистентностью с фторпроизводными, иринотеканом, платиновыми производными 1-2 поколения. В результате клинических исследований I-II фазы определены оптимальные режимы применения Элоксатина и профиль токсичности. В клиническую практику предложено два режима:

Элоксатин 130мг/м² 2-часовая инфузия 1 раз 3 недели

Элоксатин 85мг/м² 2-6-часовая инфузия 1 раз в 2 недели

Побочные эффекты Элоксатина существенно отличаются от других производных платины: препарат обладает низкой эметогенностью, минимальной миело- и нефротоксичностью и специфической нейротоксичностью.

Первые клинические данные об эффективности Элоксатина у больных РТК были представлены в конце 1990-х годов. Исследования группы D.Machover (28) показали, что во 2 линии лечения препарат эффективен у 10% больных, получивших 5-ФУ, при медиане выживаемости 8,2-9 мес. В рандомизированном исследовании III фазы de Gramont A. с соавт. (включены 420 больных) (29) доказали преимущество терапии в режиме FOLFOX-4 перед стандартным лечением в режиме Mayo. Добавление Элоксатина позволило увеличить безрецидивную выживаемость (9,0 против 6,2 месяца) и эффективность лечения (50,7 против 22,3%). Благодаря полученным данным Элоксатин в комбинации с 5-ФУ ЛВ был зарегистрирован как стандарт химиотерапии 1-й линии при метастатическом колоректальном раке (МКР) в Европе и Северной Америке. Комбинация Элоксатина и кселоды оказалась эффективной в 1-й линии лечения у 44-50% больных (30, 31).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы NO16966 (1401 больной) при сравнении общей эффективности режимов XELOX и FOLFOX-4 статистически достоверной разницы отмечено не было. Однако добавление бевацизумаба к терапии Элоксатином по сравнению со схемами Элоксатин+плацебо увеличило выживаемость без признаков прогрессирования на 37% (10,4 против 7,9 месяца) (32). Американские авторы (33) в исследовании N9741 сравнили эффективность режимов FOLFOX-4, IFL и IROX у 1691 больного МКР в 1-й линии химиотерапии. При медиане наблюдения 4,3 года отмечено статистическое достоверное улучшение эффективности лечения в группе больных, получавших режимы на основе элоксатина (FOLFOX-4 и IROX) в сравнении с IFL. Медиана времени до прогрессирования в группах FOLFOX-4, IROX и IFL составила 9,2 против 6,5 ($p=0,001$) и 6,0 месяцев ($p=0,001$) соответственно.

Эффективность применения Элоксатина и иринотекана сравнивались также в исследовании III фазы итальянских авторов SICO (Southern Italy Cooperative Oncology Group) при МКР (34). В 1-й линии лечение было проведено в режимах OXAFU и IRIFU. Общая эффективность режима OXAFU была достоверно выше, чем IRIFU. Медиана времени до прогрессирования составила 7,0 против 5,8 месяцев, а общая выживаемость – 18,9 против 15,6 месяца ($p=0,01$) соответственно.

В рандомизированном исследовании III фазы GERCOR De Gramont A. с соавт. (35) сравнивали эффективность лечения больных МКР в двух режимах (FOLFOX-7 и LV5FU2), используя тактику «stop-and-go», направленную на решение проблемы кумулятивной нейротоксичности элоксатина. Пациенты (202) получали химиотерапию в режиме OPTIMOX-1 (6 курсов в режиме FOLFOX-7, затем LV5FU2 до прогрессирования с последующей реиндукцией после прогрессирования FOLFOX-7) и OPTIMOX-2 (6 курсов FOLFOX-7, затем наблюдение до прогрессирования заболевания, возобновление химиотерапии FOLFOX-7). На ASCO-2007 были доложены окончательные результаты исследования. При сравнении 1-й и 2-й групп общая эффективность лечения (полная и частичная ремиссии) составила 63,0 и 61,0% соответственно, медиана времени до прогрессирования – 8,3 и 6,7 месяца, медиана общей выживаемости – 24,6 и 18,9 месяца, средняя длительность перерыва в лечении во 2-й группе – 4,6 месяца.

Таким образом, элоксатин является препаратом выбора в первой линии терапии МКР.

Исследование С. Tournigand с соавт. (36) GERCOR связано с проблемой выбора первой линии химиотерапии распространенного РТК. Исследователи проанализировали результаты использования двух лучших схем (FOLFIRI и FOLFOX6) лечения и их оптимальной последовательности. Результаты исследования показали равную эффективность изучаемых режимов в первой линии химиотерапии (FOLFIRI - 56% , FOLFOX-54%) при равной медиане выживаемости больных (21,1 мес и 20,6 мес соответственно). Во второй линии лечения режим FOLFOX6 позволил добиться объективного эффекта у 15% больных при медиане времени до прогрессирования 4,5 месяца, режим FOLFIRI – у 4% при медиане времени до прогрессирования 2,5 месяца. Низкая эффективность режима FOLFIRI во второй линии химиотерапии (не повлиявшая, однако, на выживаемость) позволило авторам предположить, что 5-ФУ не является обязательным компонентом 2 линии после FOLFOX, и возможна монотерапия иринотеканом.

Таргетная терапия

Успехи молекулярной биологии и широкое внедрение в практику таргетной терапии позволили улучшить результа-

ты лечения и значимо повлиять на общую выживаемость онкологических больных. В настоящее время наиболее перспективными мишенями представляются рецепторы факторов роста – эпидермального фактора роста (EGFR) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) их гиперэкспрессия в опухолях встречается сравнительно часто.

В последние годы для лечения КРП зарегистрированы два таргетных препарата – бевацизумаб и цетуксимаб.

Авастин (бевацизумаб) – рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые блокируют действие фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) – протеина, участвующего в процессе неоваскуляризации опухоли. Препарат обладает как цитостатическим, так и цитотоксическим эффектами, что приводит к замедлению роста опухоли и увеличению медианы общей выживаемости и времени до прогрессирования заболевания.

Авастин прошел необычный путь в лечении РТК. В отличие от других препаратов, которые последовательно доказывают свою эффективность в третьей, второй и лишь затем в первой линии терапии, бевацизумаб сразу завоевал позиции в первой линии. Так, в двух исследованиях добавление бевацизумаба к болюсному 5-фторурацилу/лейковорину (37) и режиму IFL (иринотекан и болюсный 5-фторурацил еженедельно) (38) позволило существенно повысить частоту объективного ответа (26% по сравнению 15% и 44,8% против 34,8%, соответственно) и медианы времени до прогрессирования (9,2 мес по сравнению 5,5 мес. и 10,3 мес по сравнению 6,2 мес, соответственно). Следующим шагом стало подтверждение эффективности бевацизумаба во второй и третьей линиях терапии.

На ASCO 2005 были сообщены результаты исследования ECOG3200, в котором пациенты, получавшие ранее иринотекан-содержащий режим (в основном IFL), были рандомизированы на 3 группы: FOLFOX4, FOLFOX4 + бевацизумаб и монотерапия бевацизумабом (39). В данном исследовании использовались высокие дозы бевацизумаба (10 мг/кг каждые 2 недели вместо обычных 5 мг/кг). Этот выбор был обусловлен экспериментальными данными, свидетельствующими о дозозависимом эффекте бевацизумаба. Добавление бевацизумаба к стандартному FOLFOX достоверно повысило частоту объективного ответа и показатели выживаемости (табл. 3). Монотерапия бевацизумабом оказалась малоэффективной.

Результаты исследований BOND-2 показали, что бевацизумаб не только усиливает эффективность химиотерапии, но также обладает синергизмом с другим таргетным препаратом – цетуксимабом (40). Как известно, препарат обладает способностью восстанавливать чувствительность к иринотекану. В ранее проведенном большом европейском исследовании BOND-1 больным с прогрессированием после иринотекана назначался цетуксимаб или цетуксимаб + иринотекан (41). Комбинированный режим удвоил частоту объективных эффектов и почти утроил длительность времени до прогрессирования.

В исследовании BOND-2 пациенты ($n=81$) метастатическим РТК, рефрактерные к иринотекану, были рандомизированы на две группы: бевацизумаб (5 мг/кг каждые 2 недели) + цетуксимаб (400 мг/м² и далее 250 мг/м² еженедельно) и бевацизумаб + цетуксимаб + иринотекан (в том же режиме, что пациент получал ранее). Кроме иринотекана, более 85% пациентов ранее уже получали и оксалиплатин. Добавление бевацизумаба позволило улучшить частоту объективных эффектов и времени до прогрессирования. Хотя трудно и недостаточно корректно сравнивать последовательные исследования II фазы, вероятнее всего, добавление бевацизумаба усилило эффективность одного цетуксимаба и его комбинации с иринотеканом по показателям непосредственной эффективности и,

Таблица 3 Результаты исследования ECOG 3200.

| | FOLFOX+bev | FOLFOX | Bevacizumab |
|-------------|------------|--------|-------------|
| N больных | 282 | 279 | 228 |
| ОЭ (%) | 21,8 | 9,2 | 3,0 |
| ВДП* (мес.) | 7,2 | 4,8 | 2,7 |
| ОВ (мес.) | 12,9 | 10,8 | 10,2 |

ОЭ – общая эффективность, *ВДП – время до прогрессирования.

даже более существенно, времени до прогрессирования. Последнее выглядит особенно весомо (5,6 мес.) в сравнении с мизерным 1,5-месячным временем до прогрессирования при монотерапии цетуксимабом. Сходный эффект наблюдается и группе цетуксимаб+иринотекан (4,1 мес. и 7,9 мес.). Несмотря на меньшую, по сравнению с исследованием E3200, дозу (5 мг/кг вместо 10 мг/кг), бевацизумаб сохранил свою эффективность.

Известно, что бевацизумаб способствует тромбообразованию и эмболии. С другой стороны, достаточное большое число пожилых больных длительно принимают аспирин как антиагрегант по поводу сопутствующей кардиальной патологии. С целью изучения безопасности одновременного применения бевацизумаба с аспирином был предпринят ретроспективный анализ результатов 3 рандомизированных исследований (42). Оказалось, что совместный прием двух препаратов не увеличивает риска кровотечений. Более того, в группе больных высокого риска (> 65 лет с тромбозами/эмболиями в анамнезе) наблюдался даже некоторый протективный эффект. Однако для окончательного ответа о пользе применения аспирина у больных, получающих бевацизумаб, необходимы дальнейшие наблюдения.

Результаты двух последовательных исследований TREE-1 и TREE-2 доложил Hochster H. с соавт. (43). Первоначально было инициировано исследование TREE-1, в котором сравнивалось три оксалиплатин-содержащих режима, включающих инфузионный 5-фторурацил (FOLFOX: оксалиплатин 85мг/м², лейковорин 350 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно с последующей 46-часовой инфузией 2400 мг/м², каждые 2 недели), болюсный 5-фторурацил (bFOL: оксалиплатин 85мг/м² 1, 15 дни, лейковорин 20 мг/м², 5-фторурацил 500 мг/м² болюсно, еженедельно) и капецитабин (CapOx: оксалиплатин 130 мг/м² дни, капецитабин 1000 мг/м² 1-14 дни, каждые 3 недели). После того, как FDA одобрила применение бевацизумаба в первой линии химиотерапии, он был добавлен ко всем трем режимам (в дозе 5 мг/кг каждые 2 недели или 7,5 мг/кг каждые 3 недели) и исследование продолжилось под литерой TREE-2. Из-за высокой частоты диарей в режиме CapOx+Bev суточная доза капецитабина была снижена до 1700 мг/м². Даже принимая во внимание сложность в сравнении последовательных исследований, можно констатировать, что добавление бевацизумаба к оксалиплатин-содержащим комбинациям позволило существенно повысить частоту объективного ответа без значимого усиления токсичности. Данные по выживаемости доступны лишь с исследования TREE-1. Общая выживаемость во всех трех режимах была идентична. Как и в исследовании из Германии обращает на себя внимание меньшее время до прогрессирования в группе CapOx (5,9 мес.), чем в FOLFOX (8,4 мес.), однако малое число больных не позволяет статистически сравнить эти результаты.

Таблица 4. Сравнительный анализ эффективности различных режимов химио-таргетной терапии (исследование TREE 1 и 2 (n=360)).

| Результат | FOLFOX | FOLFOX + авастин | CapOx | CapOx + авастин |
|-----------------------|--------|------------------|-------|-----------------|
| Общая эффективность % | 39,0 | 49,0 | 29,0 | 43,0 |

Авастин в настоящее время занимает прочную позицию в лечении колоректального рака, позволяет значительно увеличить общую выживаемость при диссеминированных процессах заболевания, в том числе и при резистентных к цитостатической терапии.

Цетуксимаб (эрбитукс) представляет собой химерические моноклональные антитела, связывающиеся с рецепторами эпидермального фактора роста (EGFR) на поверхности опухолевых клеток и блокирующие активацию внутриклеточных EGFR-зависимых тирозинкиназ, а также поступление в ядро сигнала к клеточной пролиферации.

Предклинические исследования выявили активность цетуксимаба в отношении РТК с гиперэкспрессией рецепторов EGFR и способность препарата потенцировать противоопухолевую активность иринотекана. В клинических исследованиях объективный эффект цетуксимаба у больных РТК, резистентным к иринотекану, составил 8,8-12% (41, 44, 45, 46).

Изучение совместного применения цетуксимаба и иринотекана во 2-3 линии химиотерапии при резистентности к иринотекану в рандомизированном исследовании Cunningham C с соавт. (41) BOND показало, что цетуксимаб способен восстанавливать чувствительность опухоли к иринотекану. Данные представленных исследований послужили основанием для утверждения комбинации цетуксимаба с иринотеканом в качестве стандарта 2-3 линии терапии РТК.

Наиболее крупным рандомизированным исследованием III фазы по определению роли Цетуксимаба в первой линии лечения диссеминированного рака толстой кишки является исследование CRYSTAL (включены 1217 больных) (47). Исследование посвящено изучению эффективности комбинации Цетуксимаба с режимом FOLFIRI в сравнении с эффективностью режима FOLFIRI в первой линии лечения метастатического РТК с экспрессией EGFR. Комбинация Цетуксимаба с режимом FOLFIRI достоверно повысило эффективность лечения с 38,7 до 46,9%, увеличила выживаемость больных без прогрессирования процесса, риск прогрессирования уменьшился на 15%, следствием чего явилось увеличение одногодичной выживаемости.

В крупном рандомизированном исследовании OPUS изучена эффективность комбинации Цетуксимаба с режимом FOLFOX 4 по сравнению с режимом FOLFOX 4 в первой линии лечения метастатического РТК с экспрессией EGFR (48). Комбинация Цетуксимаба с режимом FOLFOX 4 повышала частоту объективного ответа, хотя статистической достоверности в различии не получено. Не получено также различий между медианами выживаемости без прогрессирования болезни в обеих группах. Однако отмечено увеличение общей частоты резекций (с 3,6 до 6,5%) и увеличение частоты радикальных (с 2,4 до 4,7%) хирургических вмешательств на фоне комбинированного режима.

В последние несколько лет активно проводятся исследования по идентификации биомаркеров, способных предсказать ответ опухоли на специфическое лечение (предиктивные биомаркеры). Задачей предиктивных маркеров является определение чувствительности или резистентности злокачественного процесса к специфической противоопухолевой терапии. На сегодняшний день наиболее значимым предиктивным маркером при КРР является ген KRAS, мутации которого определяют резистентность к Цетуксимабу. Ген KRAS активируется на ранних стадиях канцерогенеза, мутация KRAS определяется у 40-45% больных КРР и предопределяет плохой прогноз. Исследование гена KRAS на наличие мутаций в 12-13 кодонах является обязательной процедурой перед назначением Цетуксимаба при РТК.

Для изучения роли обоих препаратов в первой линии химиотерапии КРР в настоящее время проводится рандомизированное исследование CALGB 80405, в котором

пациенты будут получать FOLFOX/FOLFIRI с цетуксимабом, бевацизумабом или с комбинацией обоих антител.

Литература

1. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных опухолей. М.: Агентство «Креатив-Менеджмент-Консалтинг». 2006, с. 100-141
2. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2006 году. Москва 2008
3. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10-30.
4. Delap RJ. Antimetabolic agents. In «currents cancer therapeutics» 1996; 50-6.
5. De Gramont A., Bosset J F., Milan C., et al Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808-815
6. Van Cutsem E., Sabine Tejpar S., Verslype Ch., Laurent S. Challenges in the Adjuvant Treatment for Patients With Stages II and III Colon Cancer. *Am Soc Clin Oncol Ed Book*, 42-nd ASCO Conference, 2006, pp. 179-186.
7. Горбунова В.А. Адъювантная химиотерапия рака толстой и прямой кишки. Ремедиум. 2006, спецвыпуск №2, с 2-7.
8. Тюляндин С.А. Адъювантное лечение рака толстой кишки. Новое в терапии колоректального рака. П/р Н.И.Переводчиковой. Москва. 2001, с. 74-82):
9. Cunningham D., et al Mature results from 3 large controlled studies with Tomudex. *Br J Cancer*, 1998; 77 (suppl 2): 15-21.
10. Maughan T., James R., Kerr D. et al. On behalf of the British MRC Colorectal Cancer Working Party. Preliminary results of a multicenter randomized trial comparing 3 chemotherapy regimens (de Gramont, Lokich and Raltitrexed) in metastatic colorectal cancer. *Proc. ASCO*, 1999, 262a, abs. 1007.
11. Carmichael J., Popiela T., Radsone D. et al. Randomized comparative study of ORZEL (oral uracil/tegafur (UFT) plus leucovorin (Lv) versus parenteral 5-FU plus Lv in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc. ASCO*, 1999, 18, abs. 1015.
12. Douillard J.Y., Hoff P.M., Skillings J. R et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer// *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 3605
13. Van Cutsem E., Sabine Tejpar S., Verslype Ch., Laurent S. Challenges in the Adjuvant Treatment for Patients With Stages II and III Colon Cancer. *Am Soc Clin Oncol Ed Book*, 42-nd ASCO Conference, 2006, pp. 179-186.
14. Hoff P.M., Ansari R., Batist G. et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study// *Clin. Oncol.* - 2001.- Vol. 19 – P.2282-92.
15. Tabernero J et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:133a (Abst 531).
16. Cunningham D., Pyrhonen S., James RD., et al. Randomised trial of Irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413-1418.
17. Rougier P., Van Cutsem E., Bajetta, et.al. Randomised trial of Irinotecan versus fluorouracil dy continuous infusion after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407-1412.
18. Saltz L.B., Cox J.V., Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group// New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol.343. – P. 905.
19. Knight R., Miller L., Pirota N. et al. First-line irinotecan, fluorouracil, leucovorin especially improves survival in metastatic colorectal cancer patients with favorable prognostic indicators. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2000, vol. 19, abstr. 991.
20. Douillard JY., Cunningham D., Roth AD., et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047.
21. Kohn C, Van Cutsem E, Wils J, et al. Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer: results of EORTC GI Group Study 40986. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003: 22-254a.
22. G. Folprecht., M. T Seymour, L.Saltz, JY Douillard, R J Stephens, E. Van Cutsem, P. Rougier, TS Maughan, CH Kohne, Irinotecan Meta-analysis Group Irinotecan/5-FU/FA (I-FU) vs 5-FU/FA (FU) first-line therapy in older and younger patients with metastatic colorectal cancer: Combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, № 1856 2007: 4071.
23. Fagnani D., Bertolini, E Menatti, M.Duro, G Luchena, A. Ardizzoia, L. Zavallone, V. Fillipazzi, POLONORD Group Cetuximab and irinotecan (CPTII) salvage treatment for colorectal cancer in progression after two or more chemotherapy lines: The POLONORD Group experience. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, № 185 (June 20 Supplement), 2007: 14575.
24. Buzaid A., C. de Cerqueira Mathias, F. Perazzo, S. Simon, L. Fein, J Hidalgo, A.M Murad, R Esser, A Loos, G. Lerzo/ Preliminary data from a phase II study of cetuximab with irinotecan in heavily pretreated patients with epidermal growth factor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: LABEL. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, № 185 (June 20 Supplement), 2007: 14521.
25. Cartwright T. H., P. Kuefler, a. Cohn, W. Hyman, M. Yoffe, R.A Boehm, D.Legbodu, L. Asmar Results of a phase II trial of cetuximab +XELIRI as first-line therapy of patients with advanced and/or metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, № 185 (June 20 Supplement), 2007: 4094.
26. Bennouna J., R. Faroux, E. Francois, C. Ligeza, C. El Hannani, H. Perrier, J Jacob, F. Desseigne, G. Perrocheu, J.Y. Douillard CETUFT-IRI, a new combination of UFT with leucovorin, irinotecan, and cetuximab as first-line treatment for patients with unresectable metastatic colorectal cancer: Preliminary results from a multicenter phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, № 185 (June 20 Supplement), 2007: 4087.
27. Tejpar S., Peeters, Y. Humblet, H/ Gelderblom, J. Vermorken, F. Viret, B. Glimelius, F. Ciardiello, O. Kisker, E. Van Cutsem Phase II study of cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and efficacy data. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, № 185 (June 20 Supplement), 2007: 4037.
28. Machover D, Diaz-Rubio e, de Gramont A, et al. Two consecutive phase II studies of Oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who resistant to previous treatment with fluoropyrimidines. *Ann Oncol* 1996; 7: 95-98.
29. De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-47.
30. Borner M, et al. *Proc ASCO* 2001: 20 abstr. 546.
31. Twelves C, et al. Capecitabine in combination with oxaliplatin as first line therapy for patients with advanced or metastatic colorectal cancer: preliminary results of an international multicenter phase II study. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl. 6): 272.
32. Saltz L, Clarke S, et al. Bevacizumab in combination with XELOX or FOLFOX-4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2007, abstr. 238.
33. Goldberg R, Sargent D, et al. N9741: Survival update and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for metastatic colorectal cancer. *ASCO* 2007: 25:185, abstr SCO 2007: 25:185, abstr. 4067.
34. Comella P, Massidda B, et al. Oxaliplatin plus high-dose folinic acid and 5-FU i.v bolus (OXAFAFU) versus irinotecan plus high-dose folinic acid and 5-FU i.v bolus (IRIFAFU) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a Southern Italy Cooperative Oncology Group phase III trial. *Ann. Oncol* 2005; 16:878-86.
35. De Gramont A, Maindrault-Goebel F, et al. Final results of OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer: A GERCOR study. *ASCO* 2007: 25:185, abstr. 4013.
36. Tournigand C., Andre T., Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004: 22:229-237.
37. Kabbinnar F, Schulz J, McCleod M, et al. Phase II, Randomized Trial Comparing Bevacizumab Plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) With FU/LV Alone in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, Issue 1 (January), 2003: 60-65.
38. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal

Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-2342.

39. Giantonio B. J., Catalano P. J., Meropol N. J., et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005;23:259s. Abstract 2.

40. Saltz L., Lenz H., Hochster H., et al. Randomized Phase II Trial of Cetuximab/Bevacizumab/Irinotecan (CBI) versus Cetuximab/Bevacizumab (CB) in Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005;23:259s. Abstract 3508.

41. Cunningham C, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:337-345.

42. Hambleton J, Skillings J, Kabbinnar F, et al. Safety of low-dose aspirin (ASA) in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005;23:259s. Abstract 3554.

43. Hochster H. S., Welles L., Hart L. et al. Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine (O/F)

regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TREE 1 & 2 Studies. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005;23:259s. Abstract 3515.

44. Saltz L., Meropol N.J., Loehrer P.J., et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201-1208/

45. Lenz H.J., Mayer R.J., Gold P.J., et al. Activity of cetuximab in patients with colorectal cancer, refractory to both irinotecan and oxaliplatin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:abstr 3510.

46. Van Cutsem E., Gascon Vilaplana P., Seitz J. et al. Cetuximab in a randomized phase II trial as a single agent or in combination with irinotecan in patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-expressing, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *Eur. J. Cancer Suppl.* 2003, vol. 1, №5, Ps325 (Abstr. 1086).

47. Van Cutsem E, Nowacki M., et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/Fa with or without cetuximab in the first line treatment of pts with metastatic colorectal cancer. CRYSTAL trial. ASCO 2007, abstr. 4000.

48. Boremyer C et al. ASCO 2007: Abstract №4035.

Роль Герцептина у больных раком молочной железы при гиперэкспрессии HER-2/neu

Кайбуллаев Б.А.

HER-2 жоғары экспрессиясы сүт безі рагымен ауыратындардың 20-30%-ында байқалатын өсу факторлары рецепторларының 1-тобынан емес. Бұл онкогенді өнімнің жоғары экспрессиясы ісік пен оның метастаздарының жедел қарқынмен өсуімен, қайталанбаушылығының және жалпы сау қалу мүмкіндігінің азаюымен байланысты. HER-2-оң ісікпен ауыратындар HER-2-теріс ісікпен ауыратын науқастармен салыстырғанда аурудың агрессивтілігі жоғарырақ болуымен сипатталады.

Герцептин (Трастузумаб) HER-2 гиперэкспрессиясы бар сүт безі рагын емдеуге арналған нәтижелі препарат болып табылады және науқастардың бұл санатын емдеуге қосымша мүмкіндіктер ашады.

Қазіргі заманғы цитостатиктерді қолдана отырып неoadъювантты химиотерапия жүргізу қайталанусыз кезең мен өмірді ұзартады және белгілі бір тұсқа таралған сүт безі рагын кешенді емдеудің құрамдас бөлігі болуы тиіс. Трастузумаб науқастардың қолайлы және жақсы көтеруімен ерекшеленеді. Ол сүт безінің метастатикалық рагы кезінде негұрлым ертерек қолданылса, клиникалық нәтижесі де солгұрлым жақсы болады. Әдетте, трастузумаб таксандар, винорельбин, платина туындылары сияқты ісікке қарсы препараттармен бірге тағайындалып, олармен бірге ісікке қарсы әсер синергизмі байқалады.

HER-2 is presented not out of first Group of family receptors as per the growth factors; it is the over expression, which occurs with 20-30% of patients, who have the breast cancer. The increased expression of oncogene product is associated with the accelerated rate of tumor growth and its metastases by shortening of recurrence - free and overall survival potential. Patients with HER-2-positive tumors are characterized by more aggressive course of disease in comparison with the patients, who have HER-2-negative tumors.

Herceptin (Trastuzumab) is effective preparation for the treatment of breast cancer with HER-2 over expression and gives the additional perspectives for therapy of such category

У больных распространенным раком молочной железы особенно актуальным является определение гормональной и лекарственной чувствительности опухоли, позволяющее индивидуально подобрать тот или иной вид лекарственной терапии [1,3]. С этой целью идентифицируются молекулярно биологические тканевые маркеры в опухолях. Большинство из них характеризуют определенные биологические особенности опухоли, специфику ее «поведения» – например, гормональную зависимость или способность к метастазированию [4].

У больных раком молочной железы в 20-30% случаев обнаруживается онкоген HER-2 из 1-й группы семейства рецепторов факторов роста c-erbB, являющийся одной из важнейших регуляторных систем передачи митогенного сигнала [5]. Повышенная экспрессия этого онкогенного продукта ассоциируется с ускоренным темпом роста опухоли

Повышенная экспрессия HER-2 ассоциируется с ускоренным темпом роста опухоли и ее метастазов, укорочением безрецидивной и общей выживаемости. Больные с HER-2-положительными опухолями характеризуются более агрессивным течением заболевания по сравнению с пациентами с HER-2-отрицательными опухолями.

Герцептин (Трастузумаб) является эффективным препаратом для лечения рака молочной железы с гиперэкспрессией HER-2 и открывает дополнительные перспективы для терапии у этой категории больных.

Неoadъювантная химиотерапия с использованием современных цитостатиков увеличивает безрецидивный период и продолжительность жизни и должна быть компонентом комплексного лечения местнораспространенного рака молочной железы. Трастузумаб характеризуется благоприятным профилем и хорошей переносимостью. Чем раньше он используется при метастатическом раке молочной железы, тем лучше клинический результат. Как правило, трастузумаб назначается в комбинации с такими противоопухолевыми препаратами, как таксаны, винорельбин, производными платины, с которыми отмечается синергизм противоопухолевого действия.

of patients.

Neoadjuvant chemotherapy with the implementation of modern cytostatic agents increases the recurrence - free period and lifetime. It should be the component of comprehensive treatment for locally advanced breast cancer. Trastuzumab is characterized by favorable and well transferability. As soon as possible it is used under the metastatical breast cancer then it will be better clinical result. As a rule the Trastuzumab will be prescribed in combination with anti-tumoral preparations such as taxanes, vinorelbine, derivative platinum, which have indicated the synergy of anti-tumoral actions.

и ее метастазов, укорочением безрецидивной и общей выживаемости [6,7].

Больные с HER-2 положительными опухолями характеризуются более агрессивным течением заболевания по сравнению с пациентами с HER-2 отрицательными фенотипом опухоли. Избыточная экспрессия HER-2/neu служит независимым маркером неблагоприятного прогноза, повышенного риска рецидива заболевания. По некоторым данным, у больных с гиперэкспрессией HER-2/neu этот риск в 3 раза выше даже при отсутствии метастазов в лимфатические узлы [1].

Особенно важное значение имеет определение HER-2/neu при небольших размерах опухоли. Анализ результатов лечения 324 больных раком молочной железы позволил установить, что у пациентов с гиперэкспрессией HER-2/neu этот риск в 3 раза выше даже при отсутствии метастазов в лимфатические узлы [1].

лимфоузлов, рецидив болезни наблюдались значительно чаще, чем у аналогичного контингента больных, но с отрицательными показателями онкобелка. Более того, если опухоль не вырабатывает в избыточном количестве HER-2/неи и не дает метастазов в лимфатические узлы, прогноз заболевания одинаково благоприятный при любом ее размере. Считается, что потеря экспрессии HER-2 связана с уменьшением гормональной регуляции и нарушением пролиферации [6].

Гиперэкспрессия онкобелка является также и предсказательным фактором, т.е. положительная реакция ассоциируется с резистентностью опухоли к химиотерапии, в том числе и к тамоксифену. При отсутствии реакции на Her-2/неи у больных после адъювантной терапии тамоксифеном 5-летняя выживаемость составила 75%, а при гиперэкспрессии эффективность снизилась до 13% [2].

В исследованиях, проведенных в Сан Франциско в 1989-98 гг, удалось получить гуманизированные моноклональные антитела к этому онкобелку, а позднее и лекарственную форму - трастузумаб (или герцептин). Герцептин - препарат, представляющий собой гомогенизированные антитела к белку p185 и предназначенный для лечения метастатического РМЖ, экспрессирующего этот белок [8]. Потенциальные механизмы действия герцептина многогранны, основными из них являются:

- противодействие сигнальным механизмам роста, свойственным системе HER-2;
- ускорение деградации рецепторных белков HER-2;
- мобилизация иммунных клеток на уничтожение опухолевых клеток-мишеней посредством антителозависимой клеточно-опосредованной реакции;
- уменьшение концентрации эндотелиального фактора роста и других ангиогенных факторов (рисунок 1).

Экспрессия HER-2 имеет определяющее значение для решения вопроса о назначении трастузумаба: эффективность этого препарата находится в прямой зависимости от степени повышения HER-2 и максимальна у больных с уровнем экспрессии 3+. В этой группе трастузумаб в монотерапии эффективен у 15% ранее леченных больных и у 26% больных, не получавших противоопухолевой терапии [2, 9].

Оценка эффективности монотерапии трастузумабом была только первым шагом в изучении этого препарата. Высокая эффективность трастузумаба у больных с метастатическим процессом стала основанием для использования препарата при проведении адъювантной терапии после выполнения мастэктомии [12]. По сравнению с группой наблюдения применение трастузумаба после завершения основного лечения (оперативного вмешательства с или без лучевой терапии, неoadъювантной или адъювантной химиотерапии) позволяло снизить риск развития рецидива опухоли, в первую очередь, риск развития отдаленных метастазов, приблизительно на 50% [13]. Исследования по адъювантной терапии Герцептином показали, что

критериями включения HER-2 позитивный (ИГХ 3+ / FISH+) явились:

- инвазивный РМЖ после лампэктомии / мастэктомии;
- состояние лимфоузлов - node позитивный (B-31) и node позитивный или высокий риск при node отриц. (N9831, HERA, BCIRG 006);
- не местнораспространенный РМЖ;
- отсутствие предшествующих или имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В дальнейшем были обнаружены его значительные возможности при совместном использовании с противоопухолевой терапией. В частности, показана высокая противоопухолевая активность трастузумаба в комбинации с наиболее важными в лечении рака молочной железы препаратами - таксанами, капецитабином, винорель-

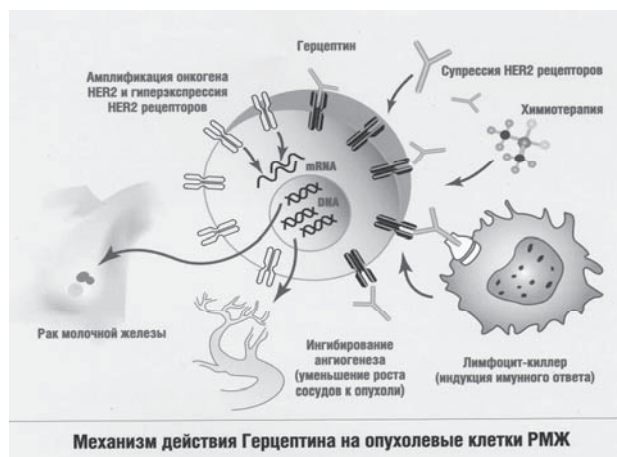


Рисунок 1 – Механизм действия герцептина на опухолевые клетки рака молочной железы.

бином, гемцитабином, производными платины [14 - 16]. Трастузумаб также продемонстрировал способность улучшать непосредственные и отдаленные результаты лечения и антрациклин-содержащими комбинациями [1, 17 - 21]. Частота объективных эффектов, их продолжительность и сроки жизни больных значимо выше при совместном применении химиотерапии и герцептина.

Монотерапия Герцептином переносится большинством пациентов относительно удовлетворительно. В качестве монотерапии трастузумаб позволяет достигать полной или частичной регрессии опухоли у 13-20% больных [7]. Анализ токсичности показал, что в целом хотя бы один побочный симптом развивается у 84% больных, но лишь у 14% осложнения достигли значительной степени. При применении герцептина только у 4% больных возникают такие типичные для химиотерапии осложнения, как алопеция, мукозиты, а также снижение показателей крови [8, 14]. Наиболее клинически значимым побочным эффектом герцептина является нарушение функции миокарда, которое описано при его применении как в монотерапии, так и в комбинации с химиопрепаратами, причем в последнем случае частота кардиомиопатии выше, чем при использовании этих же режимов без герцептина [10, 11]. Механизм повреждающего действия герцептина на миокард не совсем ясен. Возможно, в основе кардиотоксичности герцептина лежат перекрестные антигенные реакции, обусловленные экспрессией HER-2 на кардиомиоцитах.

Приняты ряд рекомендаций экспертами St. Gallen конференции (2005), касающимся HER-2 и терапии Герцептином.

Выводы

- Пациенты с HER-2-позитивным рРМЖ с высоким риском раннего рецидива имеют существенные преимущества от терапии Герцептином;
- Герцептин может назначаться с или после ХТ пациентам как со средним, так и высоким риском при подтвержденной HER-2 гиперэкспрессией, независимо от гормональной чувствительности опухоли.

Список литературы

1. Гнант М. Современная иммунотерапия рака молочной железы // Онкологическое обозрение. – 2006. - №2. – С.21-22
2. Goldirsch A., Glick J.H., Gelber R.D et al. Международный консенсус по первичной терапии раннего рака молочной железы: Ст.-Галлен, Швейцария, 2005 // Онкологическое обозрение. – 2006. - №2. – С.23-43
3. Летягин В.П., Высоцкая И.В. Современные возможности лекарственной терапии операбельного рака молочной железы (по материалам St.Gallen, 2005 // Современная онкология. – 2005.

– Том 7, № 3. – 22 с.

4. Семглазов В. Ф. Значение прогностических и предсказывающих факторов при выборе лечения у больных метастатическим раком молочной железы // Практическая онкология. – 2000. – №2. – С. 26-30.

5. Герштейн Е., Кушлинский Н. Клеточные маркеры и онкогены при раке молочной железы // Врач. – 2001. – № 9. – С. 40-41.

6. Голубев О. А., Абросимов С. Ю., Шистерова О. А. Морфометрические и иммуногистохимические маркеры прогрессии рака молочной железы // Архив патологии. – 2001. – №4. – С. 57-60.

7. Семглазов В. Ф. Значение прогностических и предсказывающих факторов при выборе лечения у больных метастатическим раком молочной железы // Практическая онкология. – 2000. – №2. – С. 26-30.

8. Стенина М. Герцептин (трастузумаб) в лечении рака молочной железы // Врач. – 2003. – № 10. – С.44-47.

9. Стенина М. Б. Перспективные направления развития лекарственной терапии рака молочной железы // Практическая онкология. – 2002. – том 3, №4. – С.262-272.

10. Ермилова В. Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы // Практическая онкология. – 2002. – № 3. – С. 15-20.

11. Aas T., Geisler S., Eide G.E. et al. Predictive value of tumor cell proliferation in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy // Eur.J.Cancer. – 2003. – № 39. – Abstr. 46. – P. 438.

12. Тюляндин С. А. // ASCO, 2005. Рак молочной железы.

13. Adjuvant (HERA) Trial study team // N.Engl.J.Med. – 2005. – Vol. 353, № 16.

14. Harris L.N., Harold J., Fiedman P. Предоперационная химиотерапия герцептином и винорельбином – хорошо

переносимый и активный режим для HER-2 +++/FISH II /III стадии рака молочной железы // Consilium Medicum. – репринт Современная онкология. – 2003. – Том 05, № 4.

15. Vahdat L., Bunnell C., Schwartzberg L. Ixabepilone is effective in combination with capecitabine in ER-, PR-, HER-2-negative (triple-negative) patients pretreated with taxanes and anthracyclines: final results from a breast cancer exploratory program // Roshe. – ESMO Congress, 2006. – Poster 256-P.

16. Летягин В. П., Тулеуов А. Е., Шайхиев Е. У. Актуальные вопросы лечения рака молочной железы // Астана мед.ж-л. – 2002. – №4. – С.53-56.

17. Slamon D.J., Leyland-Jons B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER-2 // N.Engl.J.Med. – 2001. – № 344. – P. 783-793.

18. Seidman A.D., Fornier M., Esteva F.J. et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by Her2 immunophenotype and gene amplification // J.Clin. Oncol. – 2001. – № 19. – Abstr. 95. – P. 2587.

19. Bines J., Murad Andr. O., Orgio S. Первичное лечение больных местно-распространенным раком молочной железы с повышенной экспрессией HER-2 в еженедельном режиме доцетаксела и герцептина // Consilium Medicum. – репринт Современная онкология. – 2003. – Том 05, № 4.

20. Yanmaz M.T., Ozguroglu M., Ozturk B. Trastuzumab beyond progression in metastatic breast cancer // Roshe. – ESMO Congress, 2006. – Poster 112-P.

21. Lybert W., Wildiers H., Neven P. et al. Multicentre phase II study of capecitabine + docetaxel + trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with locally advanced breast cancer: preliminary safety and efficacy results // Roshe. – ESMO Congress, 2006. – Poster 154-P

Случай первично-множественного (метахронного) рака желудка и пищевода

Дюсембеков С.Т., Койшыбаев А.К., Бегунов В.В., Реджабаева Л.Ш.

Западно-Казахстанская государственная медицинская академия им. М. Оспанова

Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО), или полинеоплазии, – одновременное (синхронное) или поочередное (метахронное) заболевание. Все они развиваются самостоятельно и независимо друг от друга в одном или нескольких органах человека. У лиц ранее перенесших злокачественное заболевание риск возникновения второй опухоли в 1,3 раза выше, чем у лиц ранее не болевших (1,2). В последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению вторичных опухолей, что по всей видимости связано с появлением более эффективных методов диагностики и лечения, которая позволяет дожить пациенту до возникновения второй и третьей опухоли. Частота ПМЗО в среднем встречается у 13-15% больных злокачественными опухолями (3). Работа над этой проблемой позволяет установить пациентов с повышенным риском появления второй злокачественной опухоли. Поэтому правильно поставленный диагноз позволяет провести специальное лечение, что в последующем улучшает качество жизни больного и продлевает его жизнь.

По данным (4) первично-множественные опухоли выявлены у 15 из 481 оперированных больных. Наиболее частыми локализациями были молочная железа 6 случаев и рак толстой кишки 3. По результатам (5,6) множественные опухоли пищевода составляют 6,8% от общего числа раком пищевода. Сочетание рака пищевода с опухолью желудка составляет 12-18% метахронных и 30% синхронных. Частота выявления метахронного рака желудка и пищевода составляет приблизительно 27,3%.

Исторически, в исследовании ПМЗО можно выделить три этапа: первый связан с открытием в 1793 году Дж.Пирсоном случая первично множественных злокачественных опухолей; второй, когда 1889 г. Бильрот предложил клинко-морфологические критерии первичных множественных злокачественных новообразований; третий период – с 70-х гг. XX столетия, когда появились когортные эпидемиологические исследования этой патологии с научным определением зависимости между первым и риском развития второго и последующих злокачественных заболеваний у больного.

Приводим пример: больной Х, 38 лет поступил в отделение общей хирургии ЦКМ ЗКГМА им.М.Оспанова в экстренном порядке 12.01.06 года с клиническим диагнозом: Острый панкреатит. Жалобы при поступлении на боли в эпигастрии, тошноту, рвоту, слабость. Из анамнеза заболел остро, когда стали беспокоить вышеперечисленные жалобы. В связи с ухудшением общего состояния доставлен «каретой» скорой помощи в отделение экстренной хирургии. При проведении диагностических мероприятий у больного выявлены следующие данные ФГДС от 13.01.06 г картина характерна для язвенной болезни пилороантрального отдела желудка с явлениями стеноза данной зоны. При контрастировании желудка у больного выявлен декомпенсированный стеноз выходного отдела. Со стороны лабораторных анализов патологических изменений не выявлено. При цитологическом и гистологическом исследовании биопсийного материала данных за малигнизацию не обнаружено. 18.01.06 года больному под

общей анестезией произведена лапаротомия, при ревизии обнаружена инфильтративная карцинома дистальной части желудка. Больному произведена гастропленэктомия с лимфодиссекцией в объеме Д2. Послеоперационный период протекал гладко. Гистограмма опухоли № 1266-79 недифференцированная аденокарцинома желудка с прорастанием до серозной оболочки. Метастазов в лимфоузлах не обнаружено. На 14 сутки выписан под наблюдение участкового врача и районколога.

В марте 2007 года вновь обратился к врачу по поводу дисфагии. При рентгенологическом исследовании в проекции среднегрудного отдела пищевода обнаружена инфильтративная карцинома протяженностью до 3 см. Эндоскопически на расстоянии 30 см имеется циркулярное сужение просвета пищевода. Гистограмма опухоли № 9438-64 низкодифференцированный плоскоклеточный рак пищевода. После предоперационной подготовки больному произведена операция субтотальной резекции пищевода с резекцией анастомозированных отделов тонкой кишки и пластика поперечным отделом толстой кишки с наложением концебокового, инвагинационного пищеводотолстокишечного анастомоза в правой плевральной полости, толстотонкокишечного и толстотолстокишечного анастомозов. Послеоперационный период протекал гладко.

Энтеральное питание начато на 5 сутки. Выписан из отделения на 14 сутки. Гистологическое заключение операционного материала: 6363-65 низкодифференцированный рак пищевода с прорастанием до мышечной оболочки. Метастазов в лимфоузлах не выявлено.

Таким образом, наличие в анамнезе злокачественной опухоли говорит о возможности возникновения второй опухоли в организме больного. В данном случае у больного в течении года возникло метахронное злокачественное заболевание желудка и пищевода. Хирургическое лечение не отличается от лечения солитарных опухолей тех же локализации и остаётся ведущим среди специальных методов лечения. Данный случай мы считаем интересным для клиницистов редкостью патологии и необычностью выбранной тактики лечения.

Список литературы

1. Newell G, Kremenitz E, Robertz J. Multiple primary neoplasms in blacks compared to whites. Further cancer in patients with cancer of the digestive organs. J Natl Cancer Inst 1975; 54: 331-4.
2. Schoenberg B. Multiple primary malignant neoplasms. The Connecticut experience. 1935-1964/ Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag.; 1977; 173.
3. Трапезников Н.Н., Поддубной И.В. Справочник по онкологии. Под ред. Акад. РАМН Н.Н. Трапезникова и проф. И.В. Поддубной. 1996; стр. 150-2.
4. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Черноусов Ф.А. Хирургия рака желудка. ИздАТ, 2004, с.102-104.
5. Пирогов А.И., Рындин В.Д., Джуманазаров М.С. Множественность злокачественных опухолей пищевода // Здравоохран. Казахстана. - 1981. - №1. - С.34-38.
6. Самсонов В.А. и др. Первично-множественные злокачественные опухоли при раке пищевода // Вопр.онкол., 1989. - Т.XXXV. - №3. - С.362-364.

Профилактика рефлюкс-эзофагита при гастрэктомии

Ельчибаев Б.М

Кафедра госпитальной хирургии

Семипалатинской государственной медицинской академии

УДК 616.33-006.6-089

Гастрэктомия кезіндегі рефлюкс-эзофагиттің алдын алу

Ельчибаев Б.М.

Асқазанның қатерлі ісгі әзірге дәрігерлік-әлеуметтік өзекті мәселелердің бірі болып, ғылыми зерттеулердің негізгі бағытын анықтаушы сала.

Оташылдық емнен кейінгі ерте және алыс кезеңдеріндегі асқынулары болдырмау немесе алдын алу мақсатында, өңеш пен ішек жалғауын құрау-дың тәсілі өзекті мәселе болып отыр.

Мақсаты - гастрэктомиядан кейінгі жақын және алыс кезеңдегі нәтижеле-рін жақсарту.

Асқазанның тұлғасы мен шеткерілік қатерлі ісігіне, өңешке таралмаған, шалдыққан 65 науқасқа оташылдық ем жасалынды.

Емдеу төмендегі жолмен жүргізілді – гастрэктомиямен лимфа бездерін сылынып алғаннан соң, ұлтабар тұқылы тігіледі. Көлденен тоқ ішектің шажырқайындағы саңлау арқылы, Трейтц байламынан 60 см қашықтықта жіңішке ішекті тұзақ арқылы өңешке тігіліп, бекіледі. Өңештің артқы қабырғасына жіңішке ішек бекінген соң, көк еттен 0,5-1,0 см қашықтықта өңеш пен ішекте саңлау жасалады. Жалғау бойы оралады. Ұсынылған өңеш-ішек жалғауы, гастрэктомиядан кейінгі өңеш-ішек жалғауының жарамсыздығын болдырмайды, сонымен қоса антирефлюкстік қасиеті басым, гастрэктомиядан кейінгі алыс кезеңдерінің нәтижелерін жақсартады.

Профилактика рефлюкс-эзофагита при гастрэктомии

Ельчибаев Б.М.

Рак желудка остается одной из наиболее важных медико-социальных проблем, определяющих стратегическое направление ведущих научных исследований.

Актуальной проблема является методики формирования пищеводно-кишечного соустья, которая позволит избежать или уменьшить число осложнений раннего и отдаленного послеоперационного периода.

Цель – улучшение ближайших и отдаленных результатов гастрэктомии.

Прооперировано 65 больных раком тела и проксимального отдела желудка без перехода опухолевого процесса на пищевод. Лечение осуществлялось следующим образом

Preventive maintenance a reflux-esophagitis after gastrectomy

Elchibaev B.M.

The stomach cancer remains to one of the most important problems defining a strategic direction of leading scientific researches.

Actual the problem is techniques of formation esophagointestinal anastomosis which will allow to avoid or reduce number of complications of the early and remote postoperative period.

The purpose – improvement of the nearest and remote results of gastrectomy.

65 patients with stomach body and upper third cancer without transition of tumor process was operated.

Treatment was carried out as follows – gastrectomy with lymph nodes dissections. Through a window of mesentery of transverse mesocolon in a duodenal stump the long loop of a lean gut on distance of 60 sm from a sheaf of Treitsa is made. After fixing of a loop of a small intestine, small intestine and gullet gleams on its back wall, offset 0,5-1 sm from diaphragms are opened. Then it is spent shroud the lines of generated anastomosis.

The offered way of formation esophagointestinal anastomosis in gastrectomy allows to exclude an inconsistency esophagus anastomosis which possesses expressed antireflux properties, considerably improving the remote results of the gastrectomy.

– производили гастрэктомию с лимфодиссекцией, культя 12-перстной кишки ушивалась. Через окно брызжеейки поперечно-ободочной кишки в культе пищевода производится длинная петля тощей кишки на расстоянии 60 см от связки Трейца. После фиксации петли тонкой кишки вскрываются просветы тонкой кишки и пищевода по его задней стенке, отступя 0,5-1 см от диафрагмы. Затем проводится окутывание линии сформированного анастомоза.

Предлагаемый способ формирования пищеводно-тонкокишечного анастомоза при гастрэктомии позволяет исключить несостоятельность пищеводного анастомоза, который обладает выраженным антирефлюксными свойствами, значительно улучшающий отдаленные результаты гастрэктомии.

Введение

Заболеваемость раком желудка по-прежнему сохраняет ведущее место в структуре онкологических заболеваний во всем мире. По статистическим данным в Республике Казахстан показатели заболеваемости раком желудка составляет 20,4 на 100000 населения и ежегодно регистрируется 3200 больных раком желудка, из них только 300 подвергаются радикальному хирургическому лечению, что составляет менее 10%. При этом пятилетняя общая выживаемость составила 18,7% [1]. Несмотря на многолетнее устойчивое снижение заболеваемости и смертности от РЖ, для многих стран, включая и Казахстан, это патология остается одной из наиболее важных медико-социальных проблем, определяющих стратегическое направление ведущих научных исследований. Улучшение ближайших и отдаленных результатов гастрэктомии остается весьма актуальной проблемой. Так, частота возникновения недостаточности швов пищеводно-кишечного анастомоза остается довольно высокой, и составляет 5–16,3% и более [2, 3, 4, 5]. Отмечено, что рефлюкс-эзофагит встречается у 8,2–95,3% оперированных больных, рубцовые стриктуры – в 6,5–22,4% наблюдений [6, 7, 8]. Возникая вследствие еюноэзофагеального рефлюкса, эзофагит существенно ухудшает результаты гастрэктомии. Медикаментозная терапия часто не дает стойкого положительного результата. Поэтому проблема разработки такой методики формирования пищеводно-кишечного соустья, которая позволит избежать или уменьшить число осложнений раннего и отдаленного послеоперационного, является актуальной.

Материал и методы

По разработанному нами способу пищеводно-тонкокишечного анастомоза за период 2003–2008 год в хирургических отделениях Медицинского центра СГМА, Семипалатинского ООД №2 и Республиканской соматической больницы Учреждения 156/15 гастрэктомия по поводу рака тела и проксимального отдела желудка без перехода опухолевого процесса на пищевод, была выполнена у 65 больных. Эффективность выполненной операции определяли как непосредственными результатами, так и функциональным состоянием пищеводно-тонкокишечного анастомоза.

Результаты и обсуждение

Возраст больных составил от 22 до 77 лет. Средний возраст наших пациентов составил 47,5 лет. Больных молодого возраста (до 50 лет) было 19 (29,2 %). Больных старшей возрастной группы было 46 (70,8)%. Среди 65 оперированных больных мужчин – 46 (70,8%), женщин – 19 (29,1%) . Преобладали пациенты мужского пола.

Лечение рефлюкс-эзофагита, это чрезвычайно сложная задача, поэтому наиболее актуален в настоящее время поиск методов их профилактики. По нашему мнению, решением данной проблемы является разработка модификации пластических приемов, применяемых для укрытия линии швов анастомоза. Успех объясняется тем, что просвет приводящего отдела тощей кишки полностью перекрывается резким перегибом петли кишки, образующий своеобразный заслон, препятствующий регургитации содержимого кишечника в просвет пищевода, обеспечивая профилактику анастомозита и эзофагита. Перечисленные выше требования легли в основу модифицированного и применяемого нами способа формирования пищеводно-тонкокишечного анастомоза.

Способ лечения осуществляется следующим образом. При установлении операбельности опухоли желудка после лапаротомии, производят гастрэктомию с объемами лимфодис-

секции D2-D3, культи двенадцатиперстной кишки ушивается.

Через окно брыжейки поперечно-ободочной кишки к культе пищевода подводится длинная петля тощей кишки на расстоянии 60 см от связки Трейца. После фиксации петли тонкой кишки 3 узловыми серозно-мышечными швами позади культи пищевода к диафрагме, вскрываются просветы тонкой кишки и пищевода по его задней стенке отступая на 0,5-1 см от диафрагмы. Затем накладываются однорядные узловые швы по четыре на заднюю и переднюю стенки с краевым захватом слизистой синтетической рассасывающейся нитью VYCRIL №3, завязывая узелки снаружки просвета анастомоза. Достоинством его является близкая к физиологическому шву адаптация сшиваемых слоев стенки пищеварительного тракта, сохранение хорошего кровоснабжения соединенных концов органа [4]. Затем проводится окутывание линии сформированного анастомоза, путем создания резкого перегиба приводящего отдела тонкой кишки в виде муфты, подшивая верхний край кишки узловыми швами к обнаженным краям диафрагмы у пищеводного отверстия. Отступая на 25 см от пищеводно-кишечного анастомоза между приводящей и отводящей петлями накладывается энтеро-энтероанастомоз, который фиксируется отдельными узловыми серо-серозными швами к краям разреза брыжейки поперечной ободочной кишки.

Ни в одном наблюдении после гастрэктомии, выполненной в нашей модификации, не отмечалось недостаточности швов пищеводно-кишечного анастомоза. Отсутствие этого грозного осложнения мы связываем формированием соустья на короткой культе (0,5-1 см) абдоминального отдела пищевода, обеспечивающий максимальную сохранность кровоснабжения и применением редких однорядных узловых прецизионных швов.

Продолжительность пребывания в стационаре после операции составила в среднем $13,4 \pm 2,6$ койко-дней.

Отслежены послеоперационные результаты от 3 месяцев до 5 лет. При обследовании пациентов применяли рентгенологическое и эндоскопическое исследование пищеводно-кишечного анастомоза, а также оценивали их общее клиническое состояние. Пациентов, не предъявляющих после операции жалоб диспептического характера и ликвидировавших дефицит массы тела в течение первого года, было 59 (90,8%). Их суточный пищевой рацион составляет 75-100% дооперационного объема при частоте питания от 3 до 5 раз в день. У 6 (9,2%) больных результаты оценены как удовлетворительные. У этих пациентов в разные сроки после операции отмечены: тяжесть в эпигастриальной области после приема пищи, демпинг-синдром легкой степени, не влияющий на активность больного, неоформленный стул до 5 раз в сутки. Дефицит массы тела у этих больных достигает на момент обследования около 10% дооперационной.

Всем пациентам в сроки 3, 6 месяцев, от 1 года до 5 лет после операции проводился рентгенологический контроль состояния пищеводно-кишечного соустья. При рентгеноскопии во всех наблюдениях пищеводно-кишечный анастомоз свободно проходим, поступление контрастной массы из пищевода в отводящую петлю тонкой кишки было порционным. Анастомоз раскрывался до 17-19 мм, смыкался полностью у 61 (95,3%) больных, у 4 (6,1%) полного смыкания анастомоза не наступало. При обследовании больных в положении Тренделенбурга частичный заброс контрастной массы в пищевод отмечен у 4 (6,1%) больных.

При эндоскопическом исследовании у 4 больных визуально выявлены признаки рефлюкс-эзофагита легкой степени. У всех пациентов анастомоз был свободно проходим для эндоскопа диаметром 11 мм.

При морфологическом исследовании биоптатов слизистой из дистального отдела пищевода в сроки от 1 года

до 5 лет после операции у 4 (6,1%) из обследованных больных отмечен катаральный рефлюкс-эзофагит, что проявлялось умеренной воспалительной инфильтрацией слизистого слоя нейтрофильными лейкоцитами и лимфоцитами, его отеком. Частота послеоперационного рефлюкс-эзофагита в отдаленные сроки после операции составила 6,1%. В остальных наблюдениях морфологическая картина слизистой пищевода соответствовал норме.

Выводы

1. Предлагаемый способ формирования пищеводно-тонкокишечного анастомоза при гастрэктомии позволяет исключить несостоятельность пищеводного анастомоза.
2. Анастомоз обладает выраженными антирефлюксными свойствами, значительно улучшающий отдаленные результаты гастрэктомии.

Литература

1. Арзыкулов Ж.А., Турекеев Б.А., Ижанов Е.Б. Современный стандарт лечения рака желудка // Мат. респ. научно - практич. семинара: «Совр. возм. клин. онкол.» –Астана, 2004.- С.181-184.
2. Шалимов А.А., Саенко В.Ф. Хирургия пищеварительного тракта издательство «Здоровье» Киев, 1987.
3. Щепотин И.Б., Эванс С.Р.Т. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. Киев 2000; -С.227.
4. Чибис О.А. и др. Основы теории и практики желудочно-кишечного шва. М., Издательство Университета дружбы народов, 1988,-С.10.
5. Жерлов Г.К., Зыков Д.В. Арефлюксные анастомозы в хирургии рака желудка. Томск 1996, -С. 172.
6. Иванов М.А. Сравнительная оценка вариантов пищеводно-кишечных анастомозов и возможности коррекции функциональных нарушений кишечника при гастрэктомии: Автореф. Дис. д-ра мед. наук. М.1999.
7. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка. Том 2. №1.2000. –С. 1-14.

Сравнительная оценка микробного пейзажа у больных с толстокишечной патологией при различных послеоперационных осложнениях

Абдужаппаров С.Б.

Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз, Ташкент

УДК:616.348-002.44-616.345-002.93-616-036

Тоқ ішектің әртүрлі ауруына шалдыққан 91 науқастың микробты көрінісі зерттелді, оның бақылау тобындағы 39 науқаста ота емінен кейінгі кезеңі жайлы өтті, ал 52 науқаста ота емінен соңғы әртүрлі асқынулары болды. Бақылау тобындағы науқастарда ота емінен кейінгі 7-8 тәулікте микробиологиялық зерттеулері қалыпты көрсеткішке жетті. Ота емінен кейінгі асқынулардың нәтижесінде, тоқ ішектің микрофлорасының облигантты өзгеріспен қосарлана факультативті және өзгерістері болды. Микроорганизмдердің түр аралық өзгерісімен қоса, туыс аралық шоғырлануы кездеседі. Осы өзгерістер анаэробты микрофлораны ғана емес, аэробты ішек таяқшаларына да қатысты. Ота емінен кейінгі перитонитте әсіресе микробты көрінісінің ерекше өзгеруі анық байқалуда, облигантты микрофлораның энтерококктар мен тоқ ішектің микрофлорасында факультативті *Протея* түрінің микробтарының санын артуы.

Антибактериальды емдеуді жүргізу үшін алынған микроорганизмдердің түрлік және туыстық қатынасы, осыған қоса перитонеальды сұйықтықтың қоюлануының дәрежесі маңызды.

Сравнительная оценка микробного пейзажа у больных с толстокишечной патологией при различных послеоперационных осложнениях

С.Б. Абдужаппаров

Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз, Ташкент

Изучали микробный пейзаж у 91 больного с различными заболеваниями толстой кишки, из них 39 больных – контрольная группа с благоприятным послеоперационным периодом и 52 – с различными послеоперационными осложнениями. В контрольной группе больных по прошествии 7-8 суток после хирургического вмешательства наблюдалась нормализация микробиологических показателей. При развитии послеоперационных осложнений происходят изменения как

Comparative estimation of the microbic landscape at patients with colon intestine pathology at various postoperative complications

Studied a microbic landscape at 91 patients with various diseases of a thick gut, from them 39 patients – control group with the favorable postoperative period and 52 – with various postoperative complications.

In control group of patients after the lapse of 7-8 days after surgical intervention normalization of microbiological indicators was observed. At development of postoperative complications there are changes both in obligatory, and in facultative and transitory to microflora of a colon. Are found out both specific, and interpatrimonial associations of microorganisms. These changes concern as anaerobe microflorae, and an aerobic intestinal stick.

The most expressed changes in a microbic landscape were observed at a postoperative peritonitis which prominent features the sharp increase in number of enterococcus in obligatory microflora and microbes of a sort of *Proteja* – in facultative microflora of a colon concerns. For carrying out of antibacterial therapy basic value has not only a patrimonial and specific accessory of the allocated microorganisms, but also degree bacterial contamination of peritoneal exudates.

в облигатной, так и в факультативной и транзитной микрофлоре толстой кишки. Обнаруживаются как видовые, так и межродовые ассоциации микроорганизмов. Эти изменения касаются как анаэробной микрофлоры, так и аэробной кишечной палочки. Наиболее выраженные изменения в микробном пейзаже наблюдались при послеоперационном перитоните, к характерным особенностям которого относится резкое увеличение числа энтерококков в облигатной микрофлоре и микробов рода *Протея* – в факультативной микрофлоре толстой кишки. Для проведения антибактериальной терапии принципиальное значение имеет не только родовая и видовая принадлежность выделенных микроорганизмов, но и степень бактериальной контаминации перитонеального экссудата.

В литературе приводятся неоспоримые доказательства сложности диагностики послеоперационных внутрибрюшных осложнений и постановки показаний к релапаротомии. Особенности клинического течения послеоперационных осложнений приводят к запоздалому проведению релапаротомии у 60,3% больных, которые повторно оперированы в стадию декомпенсации [1,4,7].

Слизистая оболочка толстой кишки населена множеством микроорганизмов и. все операции, которые сопровож-

даются вскрытием просвета ее, таят в себе скрытую угрозу развития послеоперационных осложнений. Проблемы до- и интраоперационной экстрадики микроорганизмов толстой кишки является одним из краеугольных моментов профилактики послеоперационных осложнений, в частности развития несостоятельности анастомозов и перитонита [3,6,8]. При этом вероятность послеоперационных осложнений возрастает, когда хирургическое лечение проводится на фоне тяжелой сопутствующей патологии или развившихся осложнений онкологического процесса [2,4,5].

Материалы и методы

Под наблюдением находились 91 больных, проходивших стационарное лечение в Республиканском научном центре колопроктологии (РНЦКП) с 1989 по 2006 гг. и в Республиканском онкологическом научном центре (РОНЦ) МЗ РУз с 2000 по 2006 гг. В контрольную группу вошли 39 больных, лечившихся в РНЦКП, которым было произведено оперативное лечение по поводу хронического толстокишечного стаза (ХТС) (27 больных) и неспецифического язвенного колита (НЯК) (12 больных) с благоприятным течением послеоперационного периода. В основную группу вошли 52 пациента с послеоперационными осложнениями, из них с перитонитом – в 37 случаях, некрозом и ретракцией низведенной кишки – 7 случаев и острой спаечной кишечной непроходимостью (ОСКН) – 8 случаев. В данной группе встречались следующие заболевания толстой кишки: рак – 25 больных, НЯК – 12, ХТС – 8, амебиаз – 4, болезнь Гиршпрунга – 3. Средний возраст больных составил 43,7 года, мужчин было 51 (56,0%), женщин – 40 (44,0%).

Микробиологическое исследование выполняли путем отбора экссудата у 40 больных во время первичной операции, а также на 7-8 сутки после хирургического вмешательства. Забор экссудата производили в стерильную посуду и исследовали не позже, чем через 2 часа с момента забора, при необходимости анализ повторяли. Исследование проводилось в отделе микробиологии Опытного Завода «Нихол» при РОНЦ МЗ РУз.

Целью исследования

явилось сравнительное изучение изменений микробного пейзажа у больных с толстокишечной патологией при развитии различных послеоперационных осложнений.

Результаты и их обсуждение

В контрольной группе больных без послеоперационных осложнений наблюдаются изменения облигатных видов микроорганизмов, как среди анаэробов – снижение числа бифидумбактерий до $24,3 \pm 1,0 \times 10^7$, так и аэробов – увеличение кишечной палочки (КП) со слабыми ферментативными свойствами до $21,0 \pm 0,7\%$, появление гемолизирующей КП – $3,1 \pm 0,1\%$. Также наблюдается появление представителя транзитной микрофлоры – грибов рода Кандида – $123,9 \pm 4,8 \times 10^2$. По прошествии 7-8 суток после хирургического вмешательства у данных больных наблюдалась не-

которая нормализация микробиологических показателей: небольшое увеличение бифидумбактерий до $37,6 \pm 1,4 \times 10^7$, снижение числа бактериоидов до $183,9 \pm 7,7 \times 10^9$, снижение КП со слабыми ферментативными свойствами до $14,4 \pm 0,5\%$, исчезновение гемолизирующей КП. В то же время число грибов Кандида несколько увеличилось до $141,0 \pm 5,4 \times 10^2$ (Таблица 1).

Наиболее выраженные изменения среди больных с послеоперационными осложнениями наблюдались при перитоните. Так, среди облигатных микроорганизмов резко снижается численность бифидумбактерий с $232,5 \pm 9,4 \times 10^6$ во время первичной операции до $183,7 \pm 7,8 \times 10^6$ через 7-8 суток. Также отмечается значительное увеличение числа бактериоидов с $15,0 \pm 2,7 \times 10^{10}$ до $73,4 \pm 2,6 \times 10^{10}$. Численность КП здесь превышает нормальные значения – $21,5 \pm 0,7 \times 10^9$ и $39,4 \pm 1,3 \times 10^9$. При этом уровень полноценной КП снижается с $73,2 \pm 3,1\%$ до $56,4 \pm 2,3\%$. Зато происходит значительное увеличение КП со слабыми ферментативными свойствами с $45,3 \pm 1,8\%$ до $95,0 \pm 4,3\%$. Появляется также гемолизирующая КП, которая в норме отсутствует – $11,2 \pm 0,5$ и $21,1 \pm 0,7\%$. Во время релапаротомии здесь обнаруживается увеличение количества энтерококков – $24,3 \pm 0,8 \times 10^{10}$. Из факультативной микрофлоры у больных перитонитом увеличивается число микробов рода Протея – с $10,5 \pm 0,4 \times 10^3$ до $41,0 \pm 1,3 \times 10^3$. Из транзитной микрофлоры мы наблюдали увеличение численности грибов Кандида – с $31,6 \pm 1,3 \times 10^3$ до $90,6 \pm 2,6 \times 10^3$ (Таблица 4).

У больных с послеоперационным некрозом и ретракцией низведенной кишки среди облигатных микроорганизмов – снижается численность бифидумбактерий с $15,3 \pm 2,1 \times 10^7$ до $12,7 \pm 0,4 \times 10^7$. Уровень полноценной КП снижается с $70,7 \pm 3,3\%$ до $62,5 \pm 2,7\%$. Наблюдается также увеличение КП со слабыми ферментативными свойствами с $27,8 \pm 0,9\%$ до $43,7 \pm 2,0\%$. У данной категории больных появляется также гемолизирующая КП – $4,6 \pm 0,2$ и $11,3 \pm 0,4\%$. Из транзитной микрофлоры мы наблюдали увеличение численности грибов Кандида – с $475,8 \pm 17,4 \times 10^2$ до $890,2 \pm 40,8 \times 10^2$.

У больных с послеоперационной острой спаечной кишечной непроходимостью среди облигатных микроорганизмов – снижается численность бифидумбактерий с $26,1 \pm 1,0 \times 10^7$ до $18,4 \pm 0,7 \times 10^7$. Уровень полноценной КП снижается с $68,3 \pm 3,0\%$ до $57,3 \pm 2,2\%$. Увеличивается численность КП со слабыми ферментативными свойствами с $33,4 \pm 1,2\%$ до $45,3 \pm 2,1\%$. Появляется гемолизирующая КП

Таблица 1 - Микробиологическое исследование на 7-8 сутки после первичной операции в группе больных с последующими послеоперационными осложнениями

| Группа больных | Микрофлора | | |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| | Облигатная | Факультативная | Транзитная |
| Контроль, n=39 | > бифидумбактерий; < бактериоидов; < КП со слабыми ферментативными свойствами; исчезновение гемолизирующей КП | – | > численности грибов рода Кандида |
| П/о перитонит, n=37 | резкое < бифидумбактерий; резкое > бактериоидов, КП*, КП со слабыми ферментативными свойствами; появление гемолизирующей КП; > числа энтерококков | > микробов рода Протея | > численности грибов рода Кандида |
| П/о некроз, n=7 | < бифидумбактерий; > КП со слабыми ферментативными свойствами; появление гемолизирующей КП | – | > численности грибов рода Кандида |
| П/о ОСКН, n=8 | < бифидумбактерий, > КП со слабыми ферментативными свойствами, появление гемолизирующей КП | – | > численности грибов рода Кандида |

Условные сокращения: *КП – кишечная палочка

– $5,1 \pm 0,2$ и $14,8 \pm 0,3\%$. Происходит увеличение численности грибов Кандида – с $320,5 \pm 14,0 \times 10^2$ до $710,9 \pm 33,4 \times 10^2$.

Заключение

Для проведения антибактериальной терапии принципиальное значение имеет не только родовая и видовая принадлежность выделенных микроорганизмов, но и степень бактериальной контаминации перитонеального экссудата.

Наши исследования показали, что при развитии послеоперационного некроза и ретракции низведенной кишки, а также послеоперационной острой спаечной кишечной непроходимости, в микробном пейзаже сохраняются и усиливаются первоначальные патологические изменения, которые в группе больных с благоприятным послеоперационным течением нормализуются к 7-8 суткам после хирургического вмешательства. В то же в группе больных с послеоперационным перитонитом уже при первичной операции наблюдается выраженный сдвиг в микрофлоре толстой кишки, к которому присоединяется резкое увеличение числа энтерококков в облигатной микрофлоре и микробов рода *Протея* – в факультативной.

Выводы

1. В контрольной группе больных с заболеваниями толстой кишки без послеоперационных осложнений, во время первичной операции наблюдается снижение числа бифидумбактерий, увеличение количества кишечной палочки со слабыми ферментативными свойствами, появление гемолизующей кишечной палочки, а также – появление представителя транзиторной микрофлоры – грибов рода Кандида. К 7-8 суткам после хирургического лечения происходит нормализация микробного пейзажа.
2. В группах больных с последующим развитием послеоперационного некроза и ретракции низведенной кишки,

а также послеоперационной острой спаечной кишечной непроходимости, в микробном пейзаже наблюдается усиление характерных для контрольной группы больных патологических изменений в микрофлоре толстой кишки.

3. Наиболее выраженные изменения в микробном пейзаже наблюдались при послеоперационном перитоните, к характерным особенностям которого относится резкое увеличение числа энтерококков в облигатной микрофлоре и микробов рода *Протея* – в факультативной микрофлоре толстой кишки.

Список литературы

1. Ашрафов Р.А., Давыдов М.И. Дренажное и лаваж брюшной полости, декомпрессия и лаваж полых органов желудочно-кишечного тракта в лечении перитонита // Хирургия. -2001. -№2. -С.56-59.
2. Зубков М.Н. Антибактериальная профилактика госпитальных хирургических инфекций // Фарматека, 2003, № 1, с. 62 - 67.
3. Куликов Е.П., Сажин В.П., Бубликов И.Д. и др. Сравнительный анализ различных вариантов тонкотолстокишечных анастомозов // Российский онкологический журнал.-2001.-№1.-С.29-32.
4. Савельев В.С. (ред.). 50 лекций по хирургии. -М.: Медиа Медика, 2003. - 408 с.
5. Султанов Г.А., Алиев С.А., Эфендиев М.А. Послеоперационные внутрибрюшные гнойно-септические осложнения как проблема абдоминальной хирургии // Мат. III конгресса ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова. -Москва. 15-17 октября 2001 г. -С.122-124.
6. Шапошников В.И. Способ передней резекции прямой кишки с формированием инвагинационного колоректального анастомоза // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. -2000. -№ 6. -С.64-66.
7. Bochud P.Y, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment // BMJ. -2003. -V.326. -P.262-266
8. Krobot K, Yin D, Zhang Q et al. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. -2004. -V.23. -N9. -P.682-687.

Кооперация научных исследований в клинической онкологии: американский опыт

Курманов Д.Т.

Южно-Казахстанская государственная медицинская академия

Перспективы развития медицинской науки в новом Казахстане предполагают не только развертывание новых и высоких технологий как таковых, но и внедрение наиболее эффективных методов организации научных исследований. Современные научные исследования в клинической онкологии во все большей мере проявляют тенденцию к кооперации ученых, работающих в этом направлении как в одной стране, так и в различных странах. Такая тенденция является ответом на растущие требования перед наукой добиться наиболее полного, точного, быстрого и по возможности не сильно высокоч затратного решения проблем, с которыми повседневно сталкивается практическая онкология. В представленной обзорной работе мы коснулись принципов и методов организации кооперированных научных исследований в области клинической онкологии, опубликованных в англоязычной литературе последних лет.

В течение последних десятилетий проспективные рандомизированные клинические испытания появились как база доказательной медицинской практики [1]. Их результаты легли в основу определения оптимальной лечебной тактики и оценки новых агентов, в частности для пациентов, пораженных раком. Многоцентровые испытания не только сделали возможным накопление адекватного клинического материала в приемлемой временной рамке, но и умножили надежду на появление новых методов лечения для многих пациентов.

Первое рандомизированное клиническое испытание предпринято в Великобритании 1948 г. и заключалось в оценке эффективности стрептомицина в лечении легочного туберкулеза [2].

В 1955 г. под эгидой Национального ракового института США была обоснована программа клинических испытаний в кооперированных группах [3, 4, 5]. 10 кооперированных групп, контролируемое CTEP (Clinical Trials Evaluation Program) от NCI (National Cancer Institute) в основном поддерживало терапевтические испытания с целью улучшения выживаемости и качества жизни пациентов. Дополнительными целями были накопление клинического и патогистологического материала для использования в исследованиях молекулярного механизма болезни, эпидемиологии и контроля распространения рака и установления методологии исследований. До середины 70-х в США были обоснованы несколько кооперированных групп для изучения эффективности мультимодальной терапии рака. Они были формированы по отдельным локализациям, например: Гинекологическая Онкологическая Группа, методом лечения: Группа Лучевой Терапии Рака, специальной экспертизы: Группа Детской Онкологии. И, наконец, в 1996 г. большинство действующих кооперированных групп объединились в American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG), чьей миссией явилась оценка эффективности хирургического метода в лечении солидных опухолей путем проведения проспективных клинических испытаний [3, 4, 5].

Хотя по другим медицинским дисциплинам клинические испытания начали проводиться с середины 50-х годов XX века, по хирургии первое рандомизированное клиническое

испытание было предпринято только в 1964 г. и посвящено сравнению эффективности различных методов хирургического лечения пациентов с дуоденальными язвами [6]. Несколько факторов препятствовало проведению многоцентровых клинических испытаний по хирургической тематике. Во-первых, слепой метод часто невозможен в хирургической практике, где хирург напрямую определяет тип операции для конкретного пациента. Во-вторых, плацебо-контроль как форма ложной хирургической процедуры является этически неприемлемым. В третьих, рандомизация требует сравнения с противоположными методиками, что часто конфликтует с хирургической культурой тех, кто принимает решение. В четвертых, индивидуальность хирургической техники, высоко ценяемая до сих пор, препятствует стандартизации и гарантии качества клинических испытаний по хирургическим тематикам. Поэтому, участие хирургов в клинических испытаниях по онкологической тематике с самого начала было делом индивидуальным. Активное и коллективное участие хирургов было редкостью, поэтому только в менее чем 20% клинических испытаний хирургический метод рассматривался как вариант лечения. Испытания ограничивались несколькими особо важными темами как NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) [7] и бывшая Группа Изучения Легочного Рака [8]. Кроме того, у большинства хирургов напряженный график работы и налоговые требования, как правило, слишком ограничивают временные и финансовые возможности для научных исследований. Наконец, можно предполагать, что годы становления хирурга посвящаются, в основном, развитию технических навыков и анализу рутинных лабораторных данных, не оставляя времени на изучение теории и освоения практики научных исследований [3, 4, 5, 6].

Тем не менее, возрастает понимание того, что участие практикующих хирургов в клинических исследованиях является критически важным для здоровья как пациентов, так и специальностей данного профиля. Всем известно, что большая часть публикаций хирургов посвящена казуистике и результатам лабораторных исследований и экспериментов. Однако, ответы на вопросы, возникающие при ретроспективных исследованиях, можно получить только путем проведения проспективных клинических испытаний.

Участие хирургов в онкологических испытаниях обусловлено несколькими причинами [6, 9]. Во-первых, пациент предстает перед хирургом в различных состояниях болезни, включая ранние стадии, местно-развитую фазу и с морфологически доказанными отдаленными метастазами. Во-вторых, хирург, консультирующий пациента на операцию, невольно входит в мультидисциплинарную команду онкологов и должен заранее обсудить возможности неoadъювантной и адъювантной терапии. В третьих, хирург имеет доступ к образцам патологического материала, который содержит молекулярную информацию о болезни, прогноза и возможном ответе на лечение. И, последнее, хирург, обслуживает широкий спектр пациентов с разнообразной патологией, поэтому его участие в многоцентровых испытаниях гарантирует дальнейшее широкое применение результатов таких испытаний [6, 9]. Итак, несмотря на

культурные и структурные трудности проведения клинических испытаний по онкохирургической тематике, участие хирургов в этих испытаниях привело к формированию ACOSOG [3, 4, 5].

К моменту планирования программ хирургических испытаний учтено, что при ACS (American College of Surgeons) функционирует Комиссия по Раковым исследованиям с обширной базой данных (National Cancer Database), что будет бесценным для новых кооперированных групп. Американский Колледж Хирургов (ACS) представляет собой самую обширную организацию хирургов в мире, включающую 64 000 последователей и большое число международных членов. ACOSOG вначале располагался при штаб квартире ACS в Чикаго (Иллинойс, США), а в 2001 г. обосновался в Duke University Medical Center, который и до этого имел широкие программы клинических исследований, где также располагался отдел статистики CALGB, старейшей кооперированной группы, основанной NCI [3, 4, 5].

ACOSOG является ответственным за мультидисциплинарную сеть, включающая 4 500 хирургов, онкологов и иностранных деятелей здравоохранения, посвятивших себя к клиническим онкологическим испытаниям. Сеть имеет 285 пунктов регистрации в 47 штатах, Канаде, Ирландии и Австралии. Больше половины членов и пунктов регистрации представлены частно-практикующими врачами и их группами, а остальные представляют собой академические центры и медицинский центр Администрации Ветеранов. Все это делает участие в проектах ACOSOG доступным для любого интересующего исследователя [3, 4, 5].

ACOSOG также напрямую финансирует, организует и контролирует до завершения новые клинические испытания. Члены его объединены в 4 группы по профессиональным интересам (Organ Site Committees - OSC): Рак молочной железы, Опухоли желудочно-кишечного тракта, Саркома и Торакальная онкология. Дальнейшее дробление идет по малым рабочим группам (Working Groups - WG): меланома, нейроонкология, уроонкология, опухоли головы и шеи. Каждая рабочая группа (OSC/WG) включает в себя хирургов по узкой специальности и смежных специальностей: медицинской онкологии, радиационной онкологии, патологии, лучевой диагностики, медицинской этики, базовых наук, качества жизни и популяционных исследований. Каждая новая идея представляется, обсуждается и доводится до проекта клинических испытаний в пределах OSC. Этот процесс позволяет проводить всестороннее, обновленное обсуждение экспертами всех специальностей, вовлекаемых в лечение ракового пациента [3, 4, 5].

Штаб-квартира ACOSOG является ресурсным центром по административной поддержке и статистических исследований, а также проводит повседневную координацию клинических испытаний. Координационный центр ACOSOG проводит централизованную рандомизацию, статистический анализ, гарантирует качество и регулярность, отслеживает неблагоприятные моменты через координаторов, аудиторов, менеджеров по набору материала и других персоналов поддержки. С момента регистрации первого пациента в протоколе ACOSOG в мае 1999 г. свыше 11 600 пациентов включены в 18 многоцентровых испытаний II и III фазы, проводимых под эгидой данной организации. На сегодняшний день ACOSOG завершил 7 испытаний, охватывавших 8 908 пациентов. 6 дополнительных испытаний с вовлечением 1 339 пациентов были закрыты из-за вялого, чем запланировано, набора материала [3, 4, 5]. В настоящее время проводится активное накопление пациентов в 6 испытаниях ACOSOG, перечень тем которых следует ниже [5]:

А. Использование протеомических анализов образцов сыворотки крови в определении немелкоклеточного рака

легкого.

В. III рандомизированная фаза изучения сублобарных резекций легкого у больных немелкоклеточным раком с высоким операционно-анестезиологическим риском, размером опухоли 3 см и меньше в сравнении с аналогичными больными с применением сублобарных резекций легкого плюс брахитерапии.

С. II фаза изучения интерферон – основанной адъювантной химиолучевой терапии у больных после резекции аденокарциномы поджелудочной железы.

Д. III фаза рандомизированного двойным слепым методом изучения адъювантной терапии препаратом STI571 (Gleevec) у больных после резекции стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта по сравнению с плацебо.

Е. III фаза рандомизированного изучения предоперационного облучения и хирургического удаления опухоли у больных с забрюшинными саркомами по сравнению с изолированной операцией.

Ф. Изучение лимфатического картирования и удаления сигнального лимфатического узла у больных плоскоклеточным раком полости рта с клинически не определяемыми лимфатическими узлами - T1N0M0 и T2N0M0.

В дополнение к ресурсному обеспечению проводимых испытаний ACOSOG делает возможным участие своих членов в изучении пациентов, вовлеченных в программы других кооперированных групп, финансируемых NCI. ACOSOG поддерживает (поощряет) 5 испытаний, первично спонсируемые NSABP, SWOG (Юго-Западная онкологическая группа) и RTOG (Радиотерапевтическая онкологическая группа). Члены ACOSOG участвуют в изучении этих пациентов через механизмы Интергрупп и CTSU (Отдел поддержки клинических испытаний). Наконец, ACOSOG организовал центральный банк биологических образцов. Ткани, полученные хирургами у согласных больных, включаются в различные протоколы и хранятся в Банке Тканей ACOSOG в университете Вашингтона в St. Louis. Это позволяет проводить биомедицинские исследования с целью понимания механизма болезней, определения потенциальных терапевтических целей и оценки прогноза [5].

Одна из важнейших и значимых функций ACOSOG – образовательная (обучающая). Испытания хирургической направленности требуют от хирургов совершенного владения техническими навыками, позволяющими участвовать в таких специфических работах. К тому же через своих пациентов, вовлеченных в программы ACOSOG, исследователи хирурги набираются опыта в этических и регуляторных аспектах гуманитарных исследований, в умении отбора пациентов, оценки их пригодности, аккуратности и приверженности к сохранению записей и ведению протоколов. Такие знания приобретаются не только в практике клинических испытаний, но и дидактических сессиях по планированию и проведению испытаний, предлагаемых во время полугодовых собраний ACOSOG групп и последипломных курсах во время ежегодных клинических конгрессов Американского колледжа хирургов (ACS). И, наконец, для обеспечения участия хирургов в клинических испытаниях в будущем ACOSOG учредил через NCI по всей стране T32-Training Grant для поддержки начинающих врачей и стажеров, решивших делать карьеру в клинических раковых исследованиях. Молодые хирурги через данный грант получают практический опыт по всем аспектам клинических испытаний, включая ведение протоколов, регуляторные требования, управление испытаниями и контроль гарантии качества. Они проходят дидактический обучающий курс по клиническим исследованиям в пути к степени магистра здравоохранения Дюкского университета [5].

Ясно, что хирурги играют интегральную роль в мультидисциплинарном подходе к онкологическому больному.

Перспективные многоцентровые испытания устанавливают более строгий подход для определения оптимального варианта лечения и, в конечном счете, является, чтобы коллективы хирургов в целом доброжелательно встречали такие программы. Несмотря на предыдущие опасения в отношении трудностей и неудобства приложения хирургических испытаний, ACOSOG не только обосновал инфраструктуру поддержки, но и создал возможность хирургам возглавлять развитие и проведение этих испытаний. Если хирург устоялся в программе ACOSOG, то коллективное обязательство увеличивать участие является решающим. Участие и лидерство хирургов в NCI спонсируемых исследовательских программах является жизненно важным для будущего как пациентов, так и хирургов [5].

Хирургическое лечение рака в значительный период XX века базировалось на результатах ретроспективных исследований и казуистических наблюдениях. В последние годы хирургическая онкология вошла в ряд дисциплин доказательной медицины и лечебная тактика чаще стала предопределяться результатами рандомизированных клинических испытаний. Также важно, что рандомизированные испытания способствуют лучшему пониманию естественной истории рака и форсирует медицинское сообщество отказаться от многих старых догм.

Литература

1. Miller A.B. *Design of cancer screening trials/Randomized trials for evaluation of cancer screening*. World J. of Surg., 2006, v.30, n.7, p. 1152-1162.
2. <http://www.healthandage.com> Accessed Jun 2007.
3. Wells S.A.Jr. *Clinical research in surgery: the role of the American College of Surgeons Oncology Group*. J. Surg. Oncol. – 2003.- v.84.- p. 181-184.
4. Poster K.E., Wells S.A.Jr. *The future of surgical research: the role of the American College of Surgeons Oncology Group*. Eur. J. Surg. Oncol. – 2005.- v.31.- p. 695-701.
5. You Y.N, Wells S.A. *Clinical trials in surgery: the role of the American College of Surgeons Oncology Group*. World J. of Surg. 2006, v.30, n.7, p.1147-1151.
6. McCulloch P., Taylor I., Sasako M. et al. *Randomized trials in surgery: problems and possible solutions*. BMJ, 2002, v.324, p. 1448-1451.
7. Wickerham D.L., Costantino J.P., Mamounas E.P., Julian T.B. *The landmark surgical trials of the National surgical adjuvant breast and bowel project*. World J. of Surg., 2006, v.30, n.7, p. 1138-1146.
8. Black W.C. *Lung cancer*. In Kramer B.S., Gohagan J.K., Prorok P.C., editors. *Cancer screening: theory and practice*. New York, Marcel Dekker, 1999.- p. 327-377.
9. Horton R. *Surgical research or comic opera: questions, but few answers*. Lancet, 1996, v.347, p. 984-985.