ՀՀ ԱՆ Վ. Ա. Ֆանարջյանի անվան ուռուցքաբանության ազգային կենտրոն
Национальный Центр Онкологии имени В. А. Фанарджяна МЗ РА
National Center of Oncology after V. A. Fanarjyan MH RA

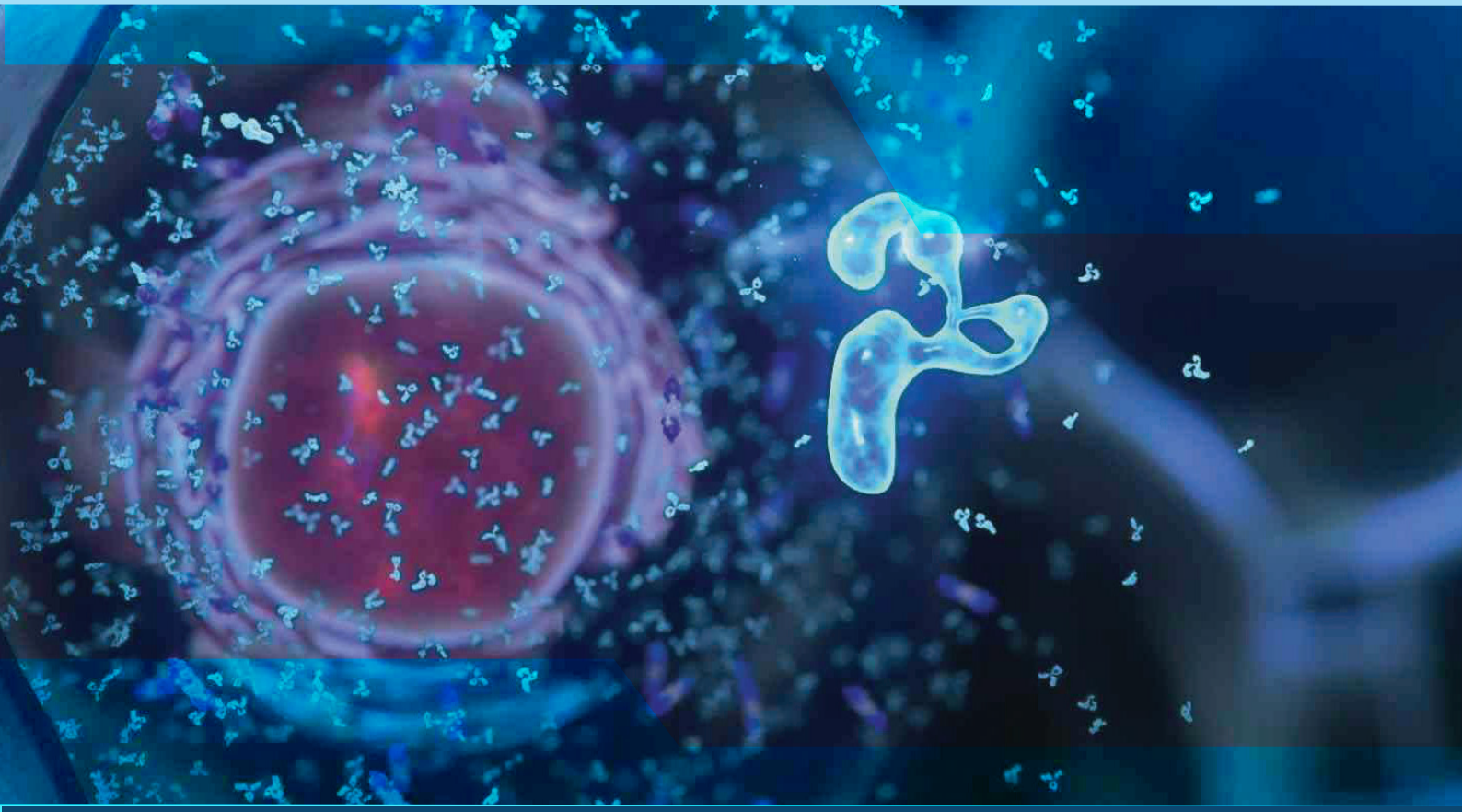
ՈՒՌՈՒՑՔԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ԵՎՐԱՍԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ

Eurasian Journal of

Oncology & Clinical Medicine

Евразийский журнал

Онкологии и клинической медицины



N1

ՈՒՌՈՒՑՔԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ
և կլինիկական բժշկության
Եվրասիական ամսագիր

Eurasian Journal of
ONCOLOGY
& Clinical Medicine

Евразийский журнал
ОНКОЛОГИИ
и клинической медицины

Գլխավոր խմբագիր Տանանյան Ա.Հ.
Բժշկական գիտությունների դոկտոր

Խմբագրական կոլեգիա

Տանանյան Ա. Հ.
Ալեքսանյան Ք. Ա.
Բաղալյան Գ. Խ.
Բազիկյան Գ. Կ.
Բախշինյան Է. Ռ.
Գալստյան Գ. Ա.
Համբարձումյան Գ. Ա.
Հայրապետյան Լ. Գ.
Ջիլավյան Գ. Ա.
Սարգսյան Ռ. Գ.
Տեր-Պողոսյան Զ. Ռ.
Քարամյան Ս. Կ.
Քարամյան Ն. Ս.

Խմբագրական խորհուրդ

Ավետիսյան Ա. Ա.
Գալստյան Ա. Հ.
Թամամյան Գ. Ն.
Կոստանյան Մ. Դ.
Հարությունյան Զ. Ս.
Մինասյանց Ա. Ս.
Մովսիսյան Է. Ա.
Շահսուվարյան Վ. Հ.
Պետրոսյան Հ. Է.
Սաղաթելյան Ռ. Ս.
Սեհնյան Ս. Գ.

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ

Հարգելի գործընկերներ,

Ձեր ձեռքին է ***Ուռուցքաբանության և կլինիկական բժշկության եվրասիական ամսագրի*** առաջին համարը:

Մենք նախաձեռնել ենք հայաստանյան բժշկական հանրության համար առաջին ուռուցքաբանական և կլինիկական բժշկության միջազգային գիտական ամսագրի հրատարակությունը: Այսպիսով, նախատեսում ենք պարբերաբար մեկ ժողովածուի կազմում Ձեր ուշադրությանը ներկայացնել ժամանակակից ուռուցքաբանական պրակտիկ ու գիտական միտքը:

Ուռուցքաբանությունը բժշկության ամենադինամիկ զարգացող ուղղություններից մեկն է: Հայաստանը անմասն չէ այդ զարգացումներից: Մեր երկրում ոչ միայն ներդրվում են համաշխարհային բժշկության փորձն ու մոտեցումները, այլ նաև մեր գիտնականների ջանքերով իրականացվում է գիտական հսկայածավալ աշխատանք, որը համամարդկային արժեք ու նշանակություն ունի:

Մենք պատրաստակամ ենք հարթակ տրամադրելու ռուցքաբանության, պրակտիկ կլինիկական բժշկության երիտասարդ, նաև՝ մեր երկրի առաջադեմ մասնագետներին՝ համատեղ ջանքերով ամբողջացնելու հայ բժշկական ու մասնավորապես՝ ուռուցքաբանական միտքը:

Ա. Հ. Տանանյան

Բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր
Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի տնօրեն

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

6-7
Г.К.Базикян , К.Г.Базикян
Злокачественные новообразования репродуктивных органов -заболеваемость и смертность в Армении (2004-2015 гг.)

8-10
В.А. Шахсуварян, В.В. Бадеян, В.М. Аракелян, К.А. Царукян, Л.Ю. Амбарцумян, Г.А. Манвелян
Резекция почек, как метод лечения, при двустороннем опухолевом поражении почек

11-19
Джилавян Ам.Г., Галстян А.М., Джилавян Г.А.
Особенности «феномена миграции стадий» у больных раком шейки матки

20-24
А .М. Галстян, Симонян А. Т., Минасянц А.С., Костанян М.Д.
Радикальная резекция как альтернатива радикальной операции у пациентов с мультифокальным раком верхнего латерального квадранта молочной железы размером менее трех сантиметров

25-27
Р.Г. Саргсян, А.Р Саргсян
Особенности лечения злокачественных опухолей кожи у пожилых больных

28-36
Амбарцумян Г.А. , Амбарцумян В.Г.
Оптимизация объемалимфодиссекции в хирургическом лечении рака желудка

37-38
Р.Г. Саргсян, А.Р Саргсян
Ошибки диагностики и лечебной тактики рака щитовидной железы

39-50
Галстян А.М., Айрапетян Л.Г.
Синдром лизиса опухоли (обзор клинических данных)

51-58
Тадевосян А.Г., Айрапетян Л.Г.
Комбинированная химиотерапия у больных НМРЛ в III и IV стадиях

59-62
Л.Р Арутюнян
Результаты комплексного лечения больных глиальными опухолями головного мозга с применением локальной химиотерапии

63-65
M.D. Kostanyan
Neurofunctional status of upper extremity after nerve-sparing axillary lymph node dissection in breast cancer patients

66-69
Сеинян А.С, Сеинян С.Г.
К вопросу о диагностике опухолей опорно-двигательного аппарата

70-71
адалян Г.Х., Карапетян Г.Г., Ованесян А.А.
Медикаментозная подготовка больных с запущенными формами рака для проведения паллиативной химиотерапии

Վերարտադրողական օրգանների չարորակ նորագոյացություններ – հիվանդացությունը և մահացությունը Հայաստանում (2004-2015թթ.)

Злокачественные новообразования репродуктивных органов -заболеваемость и смертность в Армении (2004-2015 гг.)

Malignant tumors of reproductive organs-incidence and mortality in Armenia (2004-2015 years)

Գ.Կ.Բազիկյան, Կ.Գ.Բազիկյան

Г.К.Базикян , К.Г.Базикян

G.K.Bazikyan, K.G.Bazikyan

Национальный Центр Онкологии им. В.А. Фанарджяна, г. Ереван, РА

Заболеваемость злокачественных опухолей в Армении с 2004 по 2015год выросла на 35 % в абсолютных цифрах составив в 2004 году – 6174, а в 2015 году – 8372 (интенсивный показатель соответственно составил - 2004г. -192.2, а в 2015г – 278.6).

По статистическим данным в Армении женское население составляет 52 %. Женская заболеваемость за исследуемые 12 лет увеличилась на 35% (2004г. – 3008, 2015г.-4081), соот-ветственно интенсивный показатель составил - 2004г – 180.6, 2015г – 259.8.

Доля злокачественных опухолей репродуктивной системы женщин (молочная железа, рак шейки матки, рак тела матки, рак яичников) за исследуемые годы колебалась от 45.2% до 48.1%, в среднем составив – 46.6% онкологической заболеваемости всего женского населе-ния.. При этом порциальный вклад каждой нозологии в общую заболеваемость различен.

Наибольший рост отмечен при раке тела матки – 46.3%, заболеваемость рака молочной железы выросла на 30.5%, рак яичников вырос на 11.6%, увеличение заболеваемости раком шейки матки составило 10.6%.

Структура заболеваемости органов репродуктивной системы женщин Армении в целом за последнее десятилетие выглядит следующим образом: Рак молочной железы занимает первое ранговое место с частотой 64,4%, далее следуют рак шейки матки (12,2%), рак тела матки (11,8%), рак яичников (10,7%).

Вклад опухолей репродуктивных органов женщин в общую онкологическую смертность населения Армении (для обоих полов вместе) за последнее 10 лет варьирует в пределах 15,3-18,3%. В абсолютных показателях отмечен рост смертности на 0,7% от рака репродуктивных органов женщин, а за тот же период общая смертность от всех локализаций выросла на 20,2%.

Таким образом, следует отметить, что заболеваемость раком женских репродуктивных ор-ганов растет и будет расти, как и во всем мире, но как отмечено в исследовании, благодаря онкологической настороженности первичного врачебного звена, появление большого числа сонографов и маммографов появилась возможность выявления рака на начальных стадиях, о чем свидетельствует небольшой рост смертности от 0.7% рака репродуктивных органов женщин к общей смертности от всех локализаций рака, которая составляет 20.2 % .

Վերարտադրողական օրգանների չարորակ նորագոյացություններ հիվանդացությունը և մահացությունը Հայաստանում

(2004-2015թթ.) Գ.Կ.Բազիկյան, Կ.Գ.Բազիկյան

Ամփոփում

Կանանց վերարտադրողական օրգանների չարորակ նորագոյացություններից հիվանդացությունը և մահացությունը աճում է ամբողջ աշխարհում, բայց ինչպես նշվում է հոդվածում, ի շնորհիվ բժշկական առաջնային օղակի ուռուցքաբանության զգոնությանը, մեծ քանակով սոնոգրաֆների և մամոգրաֆների ձեռքբերումը հնարավորություն է տալիս հայտնաբերել քաղցկեղը վաղ փուլում, ինչի մասին վկայում է վերարտադրողական օրգանների չարորակ նորագոյացություններից մահացության աճի ցուցանիշը՝ կազմելով այն 0.7% ի համեմատ բոլոր լոկալիզացիաների քաղցկեղից մահացության աճի, որը կազմում է 20.0%:

Malignant tumors of reproductive organs-morbility and mortality in Armenia

(2004-2015 years) G.K.Bazikyan, K.G.Bazikyan

Summary

The morbility of malignancy of female reproductive organs increases and will increase as in the world, but as it noted in the investigation, thanks to oncological vigilance of primary medical network (polyclinic services), a great number of ultrasound mammography devices it became possible to detect malignant tumours in the first stages, and as an evidence of that the mortality rate of malignant tumours of female reproductive organs was increased only by 0,7% in relation to general mortality rate of all cancer localizations, which composed 20,2%.

Злокачественные новообразования ре-продуктивных органов -заболеваемость и смертность в Армении *(2004-2015 гг.)*

Заболеваемость раком женских репродуктивных органов растет и будет расти, как и во всем мире, но как отмечено в исследовании, благодаря онкологической настороженности первичного врачебного звена, появление большого числа сонографов и мамографов появилась возможность выявления рака на начальных стадиях, о чем свидетельствует небольшой рост смертности от 0.7% рака репродуктивных органов женщин к общей смертности от всех локализаций рака, которая составляет 20.2 % .

Երիկամների մասնահատումը, որպես բուժման մեթոդ, երիկամների երկկողմանի ուռուցքային ախտահարման բուժման ժամանակ

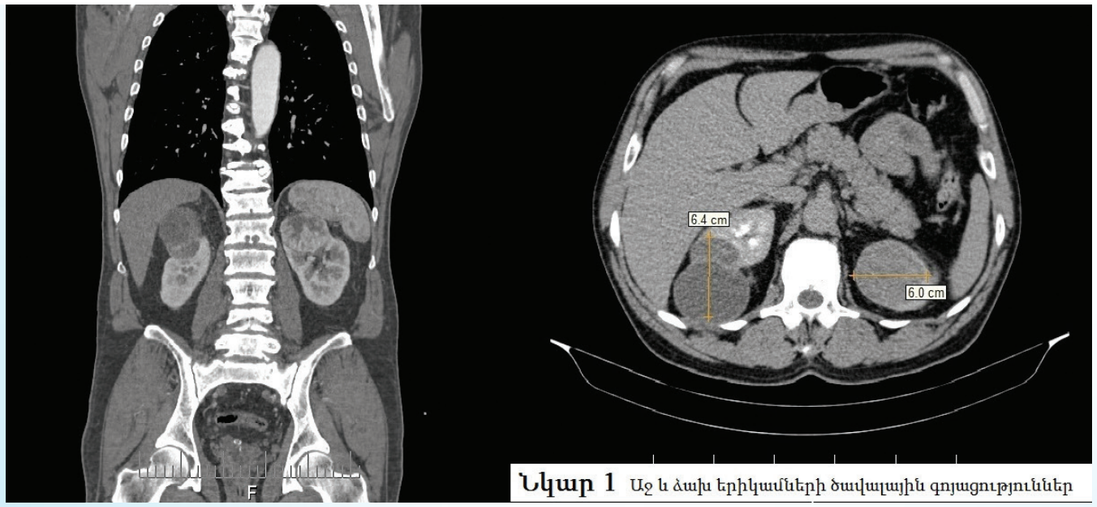
Վ.Հ.Շահսուվարյան, Վ.Վ.Բաղեյան,
Վ.Մ. Առաքելյան, Կ.Հ. Ծառուկյան, Վ.Ռ.Ղազարյան,
Լ.Յու. Համբարձումյան, Գ.Հ.Մանվելյան

Национальный центр онкологии Армении им. В.А. Фанарджяна

Ներածություն Երիկամների չարորակ ուռուցքները կազմում են բոլոր ուռուցքային հիվանդությունների 3% և մահվան դեպքերի 2% ԱՄՆ-ում (1): Երիկամների ուռուցքների շուրջ 85% կազմում են երիկամաբջջային քաղցկեղը: Նկատվում է հիվանդացության աճ՝ ի հաշիվ վաղաժամ հայտնաբերման (ուլտրաձայնային հետազոտության (ՈՒՁՀ) և համակարգչային շերտագրության(ՀՇ) լայն կիրառման շնորհիվ): Երիկամաբջջային քաղցկեղին առավել բնորոշ է միակողմանի ախտահարումը, սակայն 2-4% դեպքերում նկատվում է երկկողմանի ախտահարում՝ սինխրոն և մետախրոն տարբերակներով: Լոկալիզացված երիկամաբջջային քաղցկեղի դեպքում օրգանապահպան (ՕՊՎ) և ռադիկալ վիրահատական միջամտությունները ունեն նույն օնկոլոգիական արդյունքները: ՕՊՎ բացարձակ ցուցում է հանդիսանում անատոմիական կամ ֆունկցիոնալ միակ երիկամի ախտահարումը, էլեկտիվ ցուցում՝ կոնտրլատերալ առողջ երիկամ: Էլեկտիվ ցուցումների առկայության դեպքում T1a (մինչև 4սմ) փուլում կատարված օրգանապահպան և ռադիկալ վիրահատական միջամտություններն ունեն ապրելիության նույն օնկոլոգիական արդյունքները, T1b (4սմ մինչև 7սմ) դեպքերում կատարված միջամտությունների արդյունքները դեռևս վիճելի են:

Միակ երիկամի ախտահարումը, երիկամների երկկողմանի ախտահարումը և ծանր երիկամային անբավարարությունը համարվում են ցուցումներ օրգանապահպան վիրահատության՝ երիկամի մասնահատման համար:

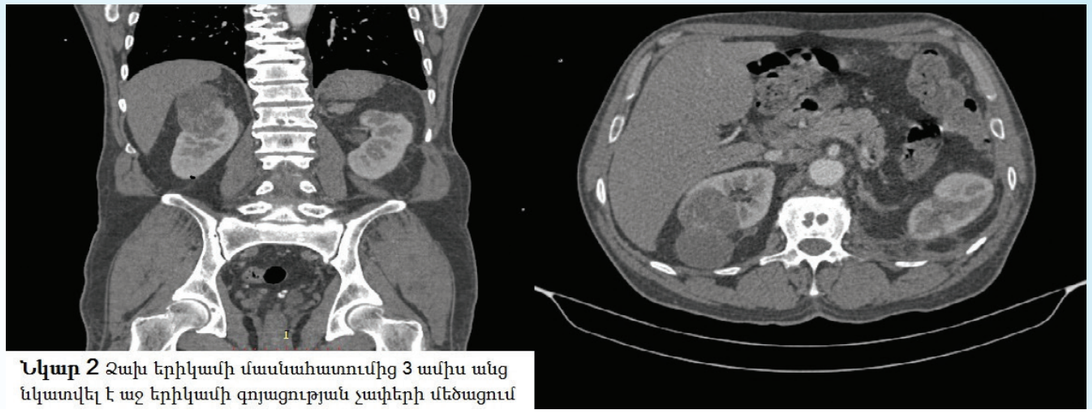
Կլինիկական դեպք 56 ամյա տղամարդուն գոտկային շրջանում բութ ցավերի կապակցությամբ կատարվել է ՈՒՁՀ, որի արդյունքում հայտնաբերվել են երիկամների երկկողմանի ծավալային գոյացություններ: Անամնեզում ծխում է վերջին 23տ. ընթացքում, ալկոհոլի օգտագործումը չափավոր, ժառանգական անամնեզը ծանրաբեռնված չէ: Կատարված ՀՇ տվյալներով հայտնաբերվել է ձախ երիկամի վերին հատվածի ծավալային գոյացություն մոտ 6սմ չափերի, պաթոլոգիկ հյուսվածքային կառուցվածքով, հստակ ուղիղ ուրվագծերով: Ինչպես նաև հայտնաբերվել է աջ երիկամի վերին հատվածում հանտելանման, ենթապատիճային և պարենխիմատոզ ծավալային գոյացություն մոտ 8.2x6.5սմչափերի (ներերիկամային հյուսվածքային կոմպոնենտ և արտաերիկակային հեղուկ խոռոչ հյուսվածքային կոմպոնենտով): Նկատվում է Հերոտի փակեղի հետին թերթիկի տեղային հաստացում ծավալային գոյացությանը սահմանակից հատվածներում: Հետորովայնամզային տարածության ավշահանգույցների ախտահարում, այլ օրգաններում մետաստատիկ ախտահարում չի նկարագրվում: *(Նկար 1):*



Նկար 1 Աջ և ձախ երիկամների ծավալային գոյացություններ

Ընդհանուր անզգայացման պայմաններում կատարվել է ձախ երիկամի մասնահատում լապարոսկոպիկ, այնուհետև բաց եղանակով: Հետվիրահատական շրջանում փայծաղի կապսուլայի վնասման կապակցությամբ կատարվել է սպլենէկտոմիա: Հետվիրահատական ընթացքը հարթ, վերքը լավացել է առաջնային ձգումով: Ախտահյուսվածքաբանական եզրակացություն՝ լուսավոր բջջային տիպի երիկամաբջջային քաղցկեղ, վիրաբուժական եզրերը բացասական են:

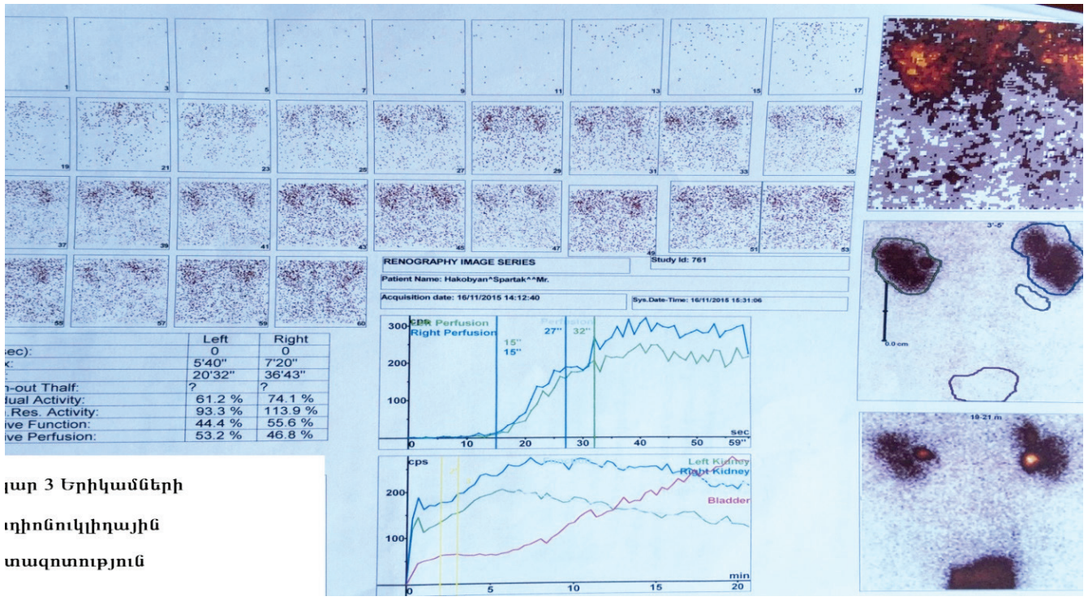
Առաջին վիրահատությունից 3 ամիս անց կատարված ՀՇ տվյալներով, մասնահատված ձախ երիկամի պատկեր՝ առանց օջախային ախտահարման, աջ երիկամի վերին հատվածում հանտելանման, ենթապատիճային և պարենխիմատոզ ծավալային գոյացություն մոտ 9x5.5սմ չափերի (ներերիկամային հյուսվածքային կոմպոնենտ և արտաերիկամկային հեղուկ խոռոչ հյուսվածքային կոմպոնենտ): *(Նկար 2)*



Նկար 2 Ձախ երիկամի մասնահատումից 3 ամիս անց նկատվել է աջ երիկամի գոյացության չափերի մեծացում

Կատարված երիկամների ռադիոնուկլիդային հետազոտության արդյունքներով ձախ երիկամի սեկրետոր, էվակուատոր ֆունկցիան պահպանված է, պարենքիմատոզ փուլում աջ երիկամի վերին բևեռում լցման դեֆեկտ: *(Նկար 3)*

Առաջին վիրահատությունից 3 ամիս անց կատարվել է երկրորդ վիրահատական միջամտությունը, ներվիրահատական զննման ժամանակ, չնայած գոյացության չափերին՝ մոտ 9x5.5սմ, հաշվի առնելով գոյացության տեղակայությունը, դիրքը, որոշում կայացվեց կատարել ՕՊՎ: Հետվիրահատական շրջանն ընթացել է հարթ, վերքը լավացել է առաջնային ձգմամբ: Ախտահյուսվածքաբանական եզրակացություն՝ լուսավոր բջջային տիպի երիկամաբջջային քաղցկեղ, վիրաբուժական եզրերը բացասական են: Երիկամների ֆունկցիան գնահատվել է շիճուկում կրեատինինի մակարդակի որոշմամբ, որը երկրորդ վիրահատությունից երեք շաբաթ անց կազմում է 1.1մգ/դլ:



լար 3 Երիկամների

ուդիոնուկլիդային

տազոտություն

Երկրորդ վիրահատությունից վեց ամիս անց կատարված ՈւՁՀ և ՀՇ քննությունների արդյունքում երկամներում և այլ օրգաններում ախտաբանական օջախային փոփոխություններ չեն հայտնաբերվել:

Եզրակացություն. *Երիկամների երկկողմանի քաղցկեղի դեպքում տեխնիկապես ճիշտ կատարված երկկողմանի օրգանապահպան վիրահատությունը հանդիսանում է բուժման լիարժեք մեթոդ:*

Резекция почек, как метод лечения, при двустороннем опухолевом поражении почек.

В.А. Шахсуварян, В.В. Бадеян, В.М. Аракелян, К.А. Царукян, Л.Ю. Амбарцумян, Г.А. Манвелян

Национальный центр онкологии МЗ РА им. В.А. Фанарджяна

При почечноклеточном раке в основном поражается одна почка. Однако, в 2-4% случаев наблюдается двустороннее поражение почек, в синхронном или метахронном варианте.

При локали-зованном почечноклеточном раке органосохраняющие и радикальные оперативные вмешательства имеют одинаковые онкологические показатели выживаемости. Показаниями резекции почек являются: поражение единственной (в анатомическом или функцио-нальном аспекте) почки, двустороннее поражение почек и тяжелая почечная недостаточность.

Renal resection (nephron-sparing approach) as a treatment modility in bilateral renal cancer

V.H. Shachsuvaryan, V.V. Badeyan, V.M. Arakelyan, K.H. Tsarukyan, L.Y. Hambartsumyan, G.H. Manvelyan

In renal cell carcinoma one kidney mainly involved. However, in 2-4% cases bilateral involvement encounters in synchronous ar metachronous variants. In local forms of Renal cell cancer nephron-sparing approach and nefrectomies have equivalent survival rates. Indications for renal resections are involvement of the Single kidny (in anatomical or functional terms), bilateral involvement and severe renal failure.

Особенности «феномена миграции стадий» у больных раком шейки матки

Արգանդի պարանոցի քաղցկեղով հիվանդների «փուլերի միգրացիայի» առանձնահատկությունները

The peculiarities of «migration of stages phenomenon» with cervical cancer patients

Джилавян Ам.Г., Галстян А.М., Джилавян Г.А.

Ջիլավյան Ամ. Գ., Գալստյան Հ.Մ., Ջիլավյան Գ.Ա.

Jilavyan Am.G., Galstyan H.M., Jilavyan G.A.

Национальный Центр Онкологии им. В.А. Фанарджяна МЗ РА.

Փուլերի փոփոխությունը մինչև բուժումը և բուժումից հետո կոչվում է «փուլերի միգրացիայի» ֆենոմեն: Վիրահատված 164 արգանդի պարանոցի քաղցկեղով հիվանդներից 89-ի (54,3%) մոտ նկատվել է փուլերի փոփոխություն: «Փուլերի միգրացիայի» ֆենոմենի պատճառների վերլուծությունը կատարվել է կապված ուռուցքի տեղակայումից, նրա աճի ձևից, կատարված նախավիրահատական հետազոտությունների ծավալից, ներվիրահատական զննման արդյունքներից եվ հեռացված պրեպարատի մորֆոլոգիական վերջնական արդյունքներից: Առավելապես հաճախ փուլավորման անճշտությունները հանդիպում են ցերվիկալ կանալում ուռուցքի տեղակայման դեպքում զուգակցված էնդոֆիտ աճով: Նշված կլինիկական վիճակը բժշկից պահանջում է առավելապես ուշադրություն և հիվանդի մանրակրկիտ հետազոտում: Փուլավորման անճշտությունները կարող են հանդիսանալ ինչպես օբյեկտիվ պատճառների հետևանք, որոնք վերջնականապես ճշգրտվում են միայն վիրահատութունից հետո, այնպես ել լինեն ոչ մանրակրկիտ հետազոտման արդյունք՝ սուբյեկտիվ պատճառներ: Արգանդի պարանոցի քաղցկեղով հիվանդների ախտորոշման և փուլավորման ընթացքում նշված սուբյեկտիվ պատճառները անհրաժեշտ է մաքսիմալ վերացնել:

The process of change of stages before and after the treatment was named «migration of stages phenomenon». From 164 performed operated of cervical cancer patients the stage changed with 89 (54,3%). The analyse of cases migration of stages was performed connected from tumors localization, form of growth, quantity performed of pre operation examinations, results of intra operation revision and final decision of morphological examination. In the most cases the mistakes of staging are found during the localization of tumor in cervical canal with endophyte growth. The present clinical situation demands from clinician the maximum attention and thoroughly examination of patient.The mistakes of staging can be just as results of objective cases, which are finally defined only after the operation, so too the cases of incomplete thoroughly examination (subjective cases). The subjective cases must be maximum deleted during the diagnostics and staging of cervical cancer patients.

Введение. Рак шейки матки все еще остается одной из наиболее распространенных форм новообразований, занимая 7-е место среди всех злокачественных опухолей и 3-е место среди раков у женщин (после рака молочной железы и рака толстой кишки) [1,7].

По аналитическим данным Республиканской онкологической статистической группы, функционирующей на базе НЦО МЗ РА, в Республике Армения заболеваемость раком шейки матки в 2007 году составила 14,4 на 100000 населения, а смертность – 7,7, в 2012 году эти показатели составили соответственно 15,4 и 9,1.

Планирование лечения онкологических больных вообще и онкогинекологических больных в частности основывается на правильном определении степени распространенности опухолевого процесса, т.е. стадии заболевания с обязательным использованием современных классификаций [4]. Наиболее широкое применение в гинекологической онкологии получили классификации по системе TNM и по стадиям Международной Федерации гинекологов и акушеров (FIGO) [8].

Не всегда стадия, установленная до начала лечения, соответствует стадии, выставленной после получения окончательных данных. Процесс изменения стадии до и после лечения получил название феномена «миграции стадий», который может иметь большое значение, как для правильного планирования дальнейшего лечения, так и для достоверной оценки полученных результатов [5,10].

Точное стадирование представляет собой сложный и многоэтапный диагностический процесс, при котором помимо традиционного клинического обследования включается целый комплекс дополнительных методов исследования (УЗИ, обследование желудочно-кишечного тракта, органов грудной полости, кольпоскопия, гистероскопия, КТ исследование, МРТ и ряд других исследований). Однако, даже применение современных методов диагностики, по мнению ряда авторов, имеет определенные возможности и пределы и допускает до 20% ошибочного определения стадии заболевания [2,6].

В онкогинекологической практике ошибки в диагностике касаются, в основном, метастазов в регионарных лимфатических узлах при раке шейки матки и тела матки, в большом сальнике, по париетальной и висцеральной брюшине, нижней поверхности диафрагмы - при раке яичников [3,9].

В повседневной практике мы убедились, что нередко до- и послеоперационные данные о распространенности опухоли расходятся, в результате чего численность больных с истинно ранними формами рака уменьшается, а контингент больных с более поздними стадиями расширяется. Здесь речь в основном идет о поражении лимфоузлов - часть больных ошибочно включается в группу No, тогда как при операции с последующим гистологическим исследованием устанавливается N1. Следовательно, «миграция стадии» влияет на постановку точного прогноза заболевания и на выживаемость больных в зависимости от стадии заболевания, а также на эпидемиологическую ситуацию онкогинекологических заболеваний в Республике Армения.

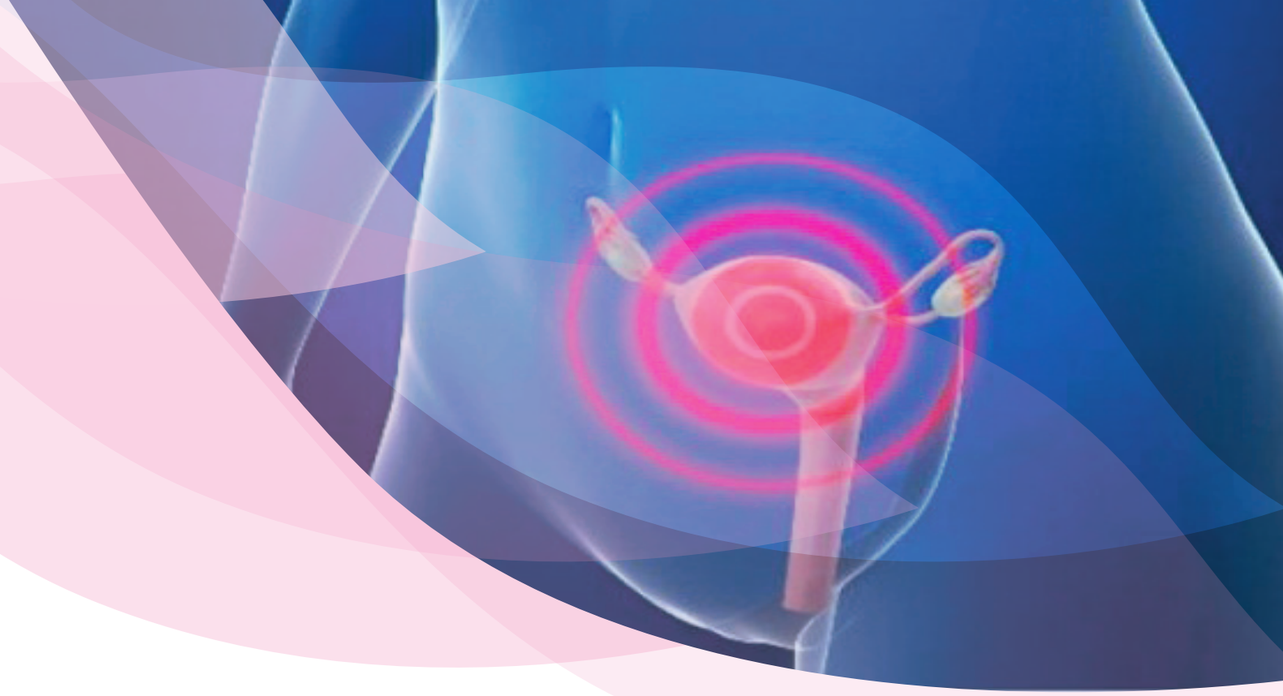
Исходя из вышеизложенного можно заключить, что исследования, направленные на выявление причин и особенностей феномена «миграции стадий» у больных раком женских гениталий, и в частности раком шейки матки, способствующие более точному стадированию и разработке адекватного плана лечения, безусловно, являются актуальными для современной онкогинекологии.

Целью настоящего исследования является определение частоты «миграции стадий» и разработка рекомендаций по оптимизации процесса адекватного стадирования больных раком шейки матки.

Для достижения указанной цели поставлены следующие задачи: выявить процент больных раком шейки матки, у которых после операции была изменена стадия заболевания («перемещение» пациентов из ранних в более поздние стадии и наоборот); установить причины, по которым стадия заболевания была изменена; выработать рекомендации, способствующие более точному стадированию у больных раком шейки матки.

Материал и методы и сследования.

Основным материалом для настоящего исследования послужили амбулаторные карты, клинические истории болезни, записи в операционных журналах и результаты собственного прослеживания 164 больных морфологически доказанным раком шейки матки, которым в период с 2007 по 2012 гг. в I онкогинекологическом отделении НЦО МЗ РА произведена операция Вертгейма.



Возрастная структура больных раком шейки матки выглядела следующим образом: из 164 исследуемых больных основная часть находилась в возрасте 40-49 лет (37,2%) и 50-59 лет (30,5%), наиболее низкий процент составили больные в возрасте до 30 лет и более 60 лет (соответственно 1,8% и 10,4%). Обращает на себя внимание высокий процент больных в возрасте от 30-39 лет (20,1%)

Основная часть больных раком шейки матки находилась в начальных стадиях процесса (127 из 164, или 77,4%), что неудивительно, поскольку исследуемые нами больные готовились к оперативному вмешательству, причем у большинства из них установлена IIa-IIb стадии (52,4% из всех анализируемых больных данной локализации). Процент больных с IIIa-IIIb стадией составил 21,3% - в основном это больные с наличием морфологически подтвержденных метастазов в регионарных лимфоузлах.

При анализе гистотипа исследуемых больных получены следующие данные. У основной группы выявлен плоскоклеточный ороговевающий рак - 90 больных или 54,9%. Плоскоклеточный неороговевающий рак наблюдался у 53 (32,3%), аденокарцинома наблюдалась у 14 (8,5%) и смешанные формы рака установлены у 7 больных (4,3%).

Что касается структуры сопутствующих заболеваний, то при анализе складывается следующая картина: ожирением страдало 17 (10,4 %) больных раком шейки матки; 14 (8,5 %) – различными сердечно-сосудистыми заболеваниями; 9 (5,5%) – различными эндокринными заболеваниями; 21 (12,8%) – болезнями желудочно-кишечного тракта. Остальные больные раком шейки матки страдали прочими болезнями (со стороны мочевыделительной, дыхательной и т.д. систем).

Стадирование больных проводилось согласно рекомендациям FIGO (2006 г.), по классификации TNM и FIGO. При определении

стадии заболевания применялись следующие методы: осмотр, пальпацию (гинекологическое исследование), кольпоскопию, выскабливание цервикального канала, гистероскопию, цистоскопию, ректороманоскопию, внутривенную урографию, рентгенографию грудной клетки и костей скелета, конизацию или ампутацию шейки матки. Применялись также такие методы дополнительного исследования, как сонография, рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта, в том числе, ирригоскопию, гастроскопия, колоноскопия, определение онкомаркеров, КТ и МРТ исследование.

Во всех случаях, когда стадия, установленная окончательно на основании вышеперечисленных данных отличалась от стадии, установленной до лечения, мы фиксировали изменение стадии и рассматривали этот процесс как «миграцию стадии». Подобная «миграция стадий» особенно актуальна у больных раком шейки матки, поскольку может влиять на правильный выбор больных для хирургического лечения данной патологии. Данный феномен обусловлен многими факторами, роль которых мы проанализируем в данной статье.

Результаты собственных исследований и обсуждение. Нами анализирована частота миграции стадии оперированных больных раком шейки матки.

Как видно из представленной таблицы 1,

Изменение стадии оперированных больных раком шейки матки

Стадия	Число больных	
	абс.	%
не изменилась	75	45.7
изменилась	89	54.3
Всего	164	100

Таблица 1

из 164 больных стадия изменилась у 89 (54,3%) и у 75 (45,7%) - она оставалась неизменной. Наличие довольно большого процента больных с измененной стадией заставило нас проанализировать этот факт в зависимости от таких факторов, как локализация опухоли, форма роста опухоли, объем проведенного дооперационного исследования, итраоперационных находок и окончательного морфологического исследования удаленного препарата.

В случаях изменения стадии мы проанализировали также частоту изменения символов «Т», «N» или «М» у данной группы больных. При этом мы учитывали случаи как самостоятельного(изолированного) изменения символа, изменение двух символов одновременно, так и изменение всего комплекса символов, которое наблюдалось у отдельных больных. При анализе частоты и характера символов TNM складывается следующая картина (таблица 2).

Изменение символа «Т» выявлено у 43 из 89 больных (48,3%). При этом, увеличение символа в сторону более поздних стадий зарегистрировано у 41 (46,1%) из общего числа больных с измененной стадией. У 2 больных (2,2%) из этого числа зарегистрировано изменение символа «Т» в сторону уменьшения значения (переход в более раннюю стадию). Изменение символа «N» отмечено у 26 (29,2%) из 89 больных, причем у всех них наблюдалось увеличение символа. Изменение символа «М» наблюдалось всего у 1 из 89 больных (1,1%). Изменение двух символов одновременно (TN-TM-MN) выявлено у 11 (12,4%) из 89 больных, и у всех них отмечена миграция в более позднюю стадию. Изменение всего комплекса символов (TNM) отмечено у 1 больной (1,1%) из общего числа больных с измененной стадией и тоже в сторону увеличения стадии. Таким образом, у основной части больных зарегистрирована миграция стадии в сторону ее увеличения.

Частота и характер изменения символов у 89 больных раком шейки матки

Стадия	Увеличение символа		Уменьшение символа	
	абс.	%	абс.	%
T	41	46.1	2	-
N	26	29.2	-	-
M	1	1.1	-	-
TN-TM-MN	11	12.4	-	-
TNM	1	1.1	-	-

Таблица 2

Нами анализирована частота интраоперационных находок, которые могли привести к изменению стадии у больных раком шейки матки (таблица 3). Из представленной таблицы 3 видно, что при интраоперационной ревизии у 89 больных, у которых наблюдалась миграция стадии, в 41 случае (46,1%) отмечался переход процесса на тело матки (в полость матки) из цервикального канала. В ряде случаев этот переход не визуализировался и был зарегистрирован лишь с помощью гистологического исследования операционного материал.

Из той же таблицы видно, что инфильтрация

Частота интраоперационных данных и результатов гистологического исследования операционного материала, влияющих на миграцию стадий у 89 больных раком шейки матки с измененной стадией

Стадия	Число больных	
	абс.	%
Переход на тело матки	41	46
Метастазы в яичники	1	1.1
Инфильтрация параметриев	25	28.1
Прорастание в моч.пузырь	1	1.1
Прорастание в кишечник	0	0
Метастазы в большой сальник	1	1.1
Метастазы в лимфоузлы	26	29.2
Метастазы в печень	0	0
Спайки	16	18.0

Таблица 3

по связочному аппарату и в параметральных областях была зарегистрирована у 25 больных (28,1%). Метастазы в регионарных лимфоузлах, которые были подтверждены при последующем гистологическом исследовании операционного материала, выявлены у 26 (29,2%) оперированных больных с измененной стадией. В одном случае выявлен метастаз в яичники, подтвержденный гистологически, в одном случае отмечено прорастание в мочевой пузырь и еще в одном наблюдении – метастаз в большой сальник, также подтвержденный гистологическим исследованием операционного материала. Случаев прорастания в кишечник, метастазов в печень в наших наблюдениях не выявлено. В данной таблице приведены данные и о 16 больных (18,0%), у которых интраоперационно выявлен выраженный спаечный процесс. Данный фактор лишь косвенно влиял на миграцию стадии заболевания, поскольку затруднял точное определение распространенности процесса при предоперационной оценки стадии.

При анализе зависимости «феномена миграции стадий» от локализации опухоли получены следующие данные (таблица 4). Как видно из представленной таблицы 4, из 164 больных раком шейки матки у 84 опухоль локализовалась во влагалищной части шейки матки и у 81 – опухоль располагалась в цервикальном канале.

При этом выявлено, что у больных, у которых стадия не изменилась, опухоль локализовалась в основном в области влагалищной части шейки матки - 57 (76.0%) больных, в то время как у большинства больных в группе с измененной стадией опухоль локализовалась в цервикальном канале – 63 (70,8%) больных.

Кроме того, как нам удалось выявить, форма роста опухоли также оказывает определенное влияние на изменение стадии (таблица 5).

Как видно из таблицы 5, из 164 больных у 89 (54,3%) наблюдалась экзофитная форма роста опухоли и у 75 (45,7%) диагностирована эндофитная форма роста. У основной части больных с измененной стадией наблюдалась эндофитная форма роста - 54 (60,7%) в то время, как у больных у которых стадия не изменилась основной была экзофитная форма роста – 54 (72,0%).

Таким образом, при расположении опухоли в цервикальном канале с эндофитным ростом, требуется наиболее внимательный и тщательный анализ со стороны врача для точной постановки стадии заболевания, поскольку именно в данной клинической ситуации наиболее часто мы сталкиваемся с возможностью неточного стадирования.

Изменение стадии в зависимости от локализации опухоли у больных раком шейки матки

Стадия	Число больных	Локализация			
		влагалищная часть шейки матки		влагалищная часть шейки матки	
		абс.	%	абс.	%
не изменилась	75	57	76.0	18	24.0
Изменилась	89	26	29.2	63	70.8

Таблица 4

Изменение стадии в зависимости от формы роста опухоли у больных раком шейки матки

Стадия	Число больных	Форма роста			
		влагалищная часть шейки матки		влагалищная часть шейки матки	
		абс.	%	абс.	%
не изменилась	75	54	72.0	21	28.0
Изменилась	89	35	39.3	54	60.7

Таблица 5

Для определения степени распространенности процесса, как было отмечено выше, нами применялись также дополнительные исследования. Объем проведенных исследований также может оказывать определенное влияние на последующую миграцию стадий.

Нами проанализирована частота применяемых дополнительных методов исследования отдельно в группах больных с измененной стадией и группой, в которой стадия после лечения не изменилась (таблица 6).

Как видно из представленной таблицы, при сравнительном анализе в группе больных, у которых отмечено изменение стадии удельный вес дополнительных исследований был явно ниже по сравнению с группой больных, где стадия не изменилась. Если процент таких общепринятых при раке шейки матки методов исследования, как кольпоскопия и сонография в обеих группах был примерно одинаков, то методы, позволяющие более точно определить степень распространенности процесса, чаще применялись в группе больных, у которых стадия в последующем не была изменена. Так, например, у больных этой группы КТ/МРТ проведена в 92% наблюдений, в то время, как в группе больных с измененной стадией данные исследования проведены всего лишь у 60,7%. Такие методы определения распространенности опухоли на смежные органы, как цистоскопия и ректоскопия в первой группе проведены у 54,7% больных, во второй группе лишь у 19,1%. Гистероскопия, позволяющая оценить переход процесса по полости матки, произведена у 18,7% больных со стадией, не измененной после лечения и всего лишь у 7,9% больных с измененной стадией.

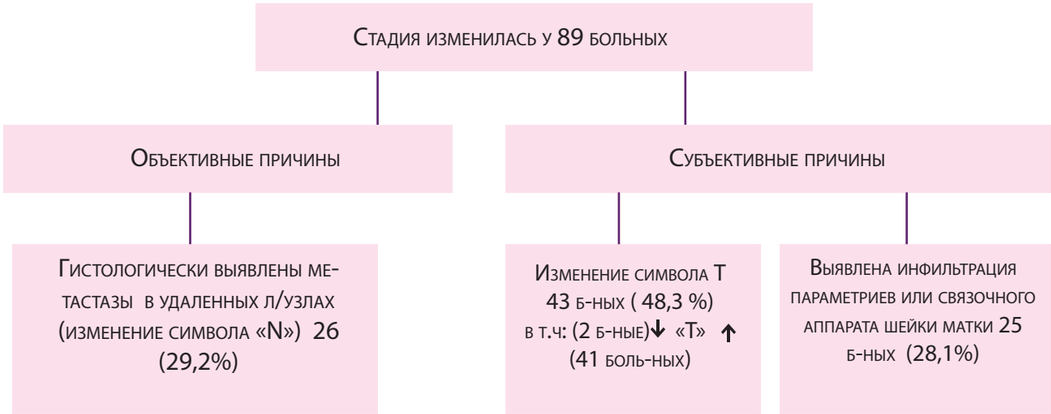
Процент проведенных исследований у отдельных групп больных раком шейки матки

Стадия	Число больных			
	не изменилась		изменилась	
	абс.	%	абс.	%
Всего больных	75	100	89	100
Кольпоскопия	75	100	86	96.6
Сонография	75	100	85	95.5
Цисто/ректоскопия	41	54.7	17	19.1
КТ/МРТ	69	92.0	57	60.7
Гистероскопия	14	18.7	7	7.9

Таблица 6

Суммируя основные моменты вышесказанного, можно представить следующую схему, позволяющую понять суть «феномена миграции стадий» у больных раком шейки мат-

Схема анализа причин миграции стадий у больных раком шейки матки



ки (рисунок 1).

Таким образом, причины, приводившие к изменению стадии у больных раком шейки матки, могут носить как объективный, так и субъективный характер. К объективным причинам могут быть отнесены случаи, где в основном речь идет о метастатическом поражении лимфоузлов, о котором мы можем судить лишь при гистологическом исследовании регионарных лимфоузлах, удаленных во время операции. По понятным причинам дооперационная диагностика данного фактора не представляется возможным и не зависит от врача. Следовательно, у части больных, отнесенных в группу No, возможно изменение стадии за счет изменения символа «N». В наших наблюдениях метастатическое поражение параметральных лимфоузлов зарегистрировано у 26 (29,2%) оперированных больных, у которых стадия изменилась.

К субъективным причинам относятся случаи, при которых в результате недостаточно адекватного анализа распространенности процесса на основании имеющихся данных происходит завышенная или, что происходит особенно часто, заниженная оценка символа «Т». К субъективным причинам могут быть отнесены и случаи недостаточной оценки степени распространенности процесса, в частности инфильтрации, по параметральным или парацервикальным пространствам. В наших наблюдениях изменение символа «Т» было зарегистрировано у 43 больных (48,3% больных с измененной стадией), причем только в 2 случаях мы имели дело с завышенной оценкой данного символа. В остальных 41 случаях символ «Т» оценивался ниже, чем это было на самом деле. Недостаточно адекватная оценка процесса в параметральных и парацервикальных областях имело место у 25 (28,1%) больных с измененной стадией. Приведенная схема позволяет понять механизмы и по возможности снизить частоту «миграции стадий» у больных раком шейки матки.

Резюме

На основании проведенного нами исследования можно сделать следующее заключение. Из 164 оперированных больных раком шейки матки стадия изменилась у 89 (54,3%) больных, а у 75 (45,7%) - она оставалась неизменной. Анализ причин миграции стадий проводился в зависимости от локализации опухоли, формы роста опухоли, объема проведенного дооперационного исследования, интраоперационных находок и окончательного морфологического исследования удаленного препарата.

Изменения в основном касались перемены символа «Т» до и после операции, причем из 43 больных с измененным символом «Т» лишь у 2 больных наблюдалась завышенная оценка данного символа. В остальных 41 случаях отмечена заниженная оценка символа «Т». Изменение символа «N» зарегистрировано у 26 (29,2%) больных из 89 с миграцией стадий. Символ «М» после операции изменился лишь у одной больной. Изменение комбинации символов (двух символов одновременно) (TN-TM-MN) выявлено у 11 (12,4%) из 89 больных. Комплекс символов (TNM) в послеоперационном периоде изменился лишь у 1 больной (1,1%) из общего числа больных с измененной стадией. В подавляющем большинстве случаев миграция стадий у больных раком шейки матки отмечена в сторону увеличения стадии.

Данные интраоперационной ревизии с последующим гистологическим исследованием операционного материала доказывают, что наибольшее значение в процессе миграции стадий имеет выявленное распространение опухоли по телу матки, гистологически доказанные метастазы в регионарных лимфоузлах, а также факт инфильтрации процесса по связачному аппарату шейки матки. Косвенно на точность определения распространенности процесса могут оказывать выраженные спайки (18%) больных, затрудняющие интерпретацию пальпаторных данных у больных раком шейки матки.

Наиболее часто неточности в постановке стадии наблюдаются при локализации опухоли в цервикальном канале с эндофитным ростом, поскольку в данном случае клиническое проявление заболевания не всегда выражено. Данная клиническая ситуация требует от клинициста максимального внимания и тщательного обследования больной.

При подготовке к операции больных раком шейки матки процент применяемых дополнительных методов обследования остается явно низким. Особенно удельный вес дополнительных методов низок в группе больных с неточно выставленной стадией. Необходимо более широкое применение современных методов исследования, тем более, что они имеются в наличии Национального Центра Онкологии.

Неточности при стадировании могут быть как результатом объективных причин, которые окончательно уточняются лишь после операции, так и следствием недостаточно тщательного обследования (субъективные причины). Последние должны быть максимально устранены в ходе диагностики и стадирования больных раком шейки матки.

Литература

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология - 2012 - 1 - с. 18-23

2. Винокуров, В.Л. Рак шейки, тела матки и яичников: итоги и перспективы исследований в ЦНИРРИ МЗ РФ / В.Л. Винокуров // Вопр. онкологии. – 2003. – Т.49, 5. – С. 656-663.

3. Голота В.Я. Гинекология / В.Я.Голота, В.А.Бенюк – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 408с

4. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / Под ред. чл.-корр РАМН проф. А.М.Гранова, проф. В.Л.Винокурова.- СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ» , 2002, - 352с.

5. Козаченко В.П. Опухоли женских половых органов: причины, диагностика, лечение, предупреждение //«Вместе против рака»- 4 -2015

6. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Баранов С.Б. Комплексное лечение рака шейки матки : методические рекомендации. – Санкт-Петербург : Н-Л, 2008. - 20 с.

7. Berrino F. Survay of cancer patients in Europe: the Eurocare-3. Study // Annals of Oncology : Oxford press. – 2003. – Vol. 14, Supplement 5.

8. FIGO committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. // Int J Gynecol Obstet.- 2009- 105- 103–104.

9. Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? // Gynecol. Oncol.- 2010- 116- 28–32.

10. Sormani, M. P.; Tintor, M.; Rovaris, M.; Rovira, A.; Vidal, X.; Bruzzi, P.; Filippi, M.; Montalban, X. (2008). "Will Rogers phenomenon in multiple sclerosis". //Annals of Neurology 64 (4): 428–433

Джилавян Ам.Г, Галстян А.М., Джилавян Г.А.
Ереван, ул. В Амбарцумяна 8 кв.23
тел: 091 425657, 091 212120, 010287011

Կրծքագեղձի բազմաօջախային քաղցկեղի վերին դրսային քառորդակի մինչև 3,0 սմ չափերով հիվանդների մոտ արմատական մասնահատումը որպես արմատական վիրահատության այլընտրանք

Радикальная резекция как альтернатива радикальной операции у пациентов с мультифокальным раком верхнего латерального квадранта молочной железы размером менее трех сантиметров.

Radical resection as an alternative to radical surgery in patients with multifocal breast cancer of upper lateral quadrant measuring less than three centimeters

Հ.Մ.Գալստյան, Ա.Թ.Սիմոնյան, Մի¬նա¬սյանց Ա.Ս., Կոս¬տա¬նյան Մ.Դ.
А .М. Галстян, Симонян А. Т., Минасянц А.С., Костанян М.Д.
H.M.Galstyan, A.T.Simonyan, A.S. Minasyanc, M.D. Kostanyan
Վ.Ա.Ֆանարջյանի անվան Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոն

Ներածություն

Կրծքագեղձի քաղցկեղը կանանց չարորակ հիվանդությունների ընդհանուր կառուցվածքում զբաղեցնում է առաջին տեղը: Ինչպես ամբողջ աշխարհում, այնպես էլ Հայաստանում, տարեց-տարի մեծանում է կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների թիվը. 2015 թ. հայտնաբերվել է կրծքագեղձի քաղցկեղի 1033 նոր դեպք: 21-րդ դարում ամբողջ աշխարհում ենթադրվում է ուռուցքային հիվանդացության խիստ աճ:

Կրծքագեղձի քաղցկեղի ընդհանուր հիվանդացության աճին զուգընթաց մեծանում է նաև բազմաօջախային (մուլտիֆոկալ–օջախների տեղակայում կրծքագեղձի նույն քառորդակում) և բազմակենտրոն (մուլտիցենտրիկ–օջախների տեղակայում կրծքագեղձի տարբեր քառորդակներում) ախտահարմամբ հիվանդների թիվը՝ կապված հետազոտության եղանակների կատարելագործման և զգայունության բարձրացման հետ [2], ուլտրաձայնային հետազոտություն, մամոգրաֆիա (նաև թվային՝ տոմոսինթեզի հնարավորությամբ) [1, 13, 19], մագնիսառեզոնանսային շերտագրություն (ՄՌՇ) [4, 5] և այլն:

Կրծքագեղձի բազմաօջախային քաղցկեղի հանդիպման հաճախականությունը տարբեր հեղինակների տվյալներով տատանվում է 13-75% սահմաններում [3]:

Կրծքագեղձի քաղցկեղի բազմաօջախայնության հայտնաբերումը (բազմաօջախային կամ բազմակենտրոն) կարևոր գործոն է համարվում բուժման գործընթացի ճիշտ կազմակերպման և առավել բարենպաստ ելք ակնկալելու համար:

Կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի վիրահատական բուժման մոտեցումները տարբեր են: Բուժման արդյունքների վերաբերյալ գրականության տվյալները հակասական են ու իրարամերժ, չկան միջազգային համաձայնագրեր [16]: Այսօր ամբողջ աշխարհում առկա է միտում կրծքագեղձի քաղցկեղի վիրահատական բուժման եղանակի ընտրություն հօգուտ օրգանապահպան վիրահատության [10, 12, 17, 18, 20, 23]: Հետազոտողների մի մասը կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի ժամանակ անթույլատրելի է համարում օրգանապահպան վիրահատու¬թյունը՝ հիմնա¬վորելով հիվանդության տեղային և հեռավոր ախտադարձի բարձր հավանականությամբ [15]: Մյուս մասը գտնում է, որ օրգանապահպան վիրահատությունը գրեթե չի ազդում բուժման հեռավոր արդյունքների վրա, իսկ մի երրորդ խումբ էլ՝ այն թույլատրելի է համարում բազմաօջախային քաղցկեղի և անթույլատրելի՝ բազմակենտրոնի ժամանակ [8]: Օրգանապահպան վիրահատություն պլանավորելու հարցում կրծքագեղձի բազմաօջախային քաղցկեղն ընդունվում է որպես հարաբերական, իսկ բազմակենտրոնը՝ բացարձակ հակացուցում [11, 21]: Սա պատճառաբանվում է նրանով, որ բազմաօջախային քաղցկեղի ժամանակ մեկ ընդհանուր սեկտորով հեռացվում են ուռուցքները և նրանց միջև գոյություն ունեցող ուռուցքային համալիրներով և էմբոլներով լցված ավշային և արյունա¬տար ուղիները, որը հնարավոր չէ կրծքագեղձի բազմակենտրոն քաղցկեղի ժամանակ՝ առանձին սեկտորներով կատարվող վիրահատության դեպքում [6, 9, 14, 22]:

Կրծքագեղձի արմատական մասնահատման ժամանակ կտրվածքը պետք է կատա-րել ուռուցքից 4-5 սմ հեռավորության վրա, քանի որ շատ կարևոր է նաև օրգանա¬պահ-պան վիրահատության ժամանակ մասնահատված եզրերի մաքրության գնահատումը, որով և պայմանավորված է հետագայում տեղային կրկնողության հավանականությունը: Նման սկզբունքներով կատարված վիրահատությունների ժամանակ արդյունքները լինում են ավելի գոհացնող [7]:

Մեր հետազոտության նպատակն է պարզաբանել կրծքագեղձի վերին դրսային քառորդակի մինչև 3,0 սմ չափերով բազմաօջախային քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ապրելիության համեմատական արդյունավետությունն ըստ կատարված արմատական վիրահատության՝ արմատական մասնահատում կամ արմատական հեռացում:

Հետազոտության նյութը և մեթոդները

Հետազոտության համար հիմք են հանդիսացել 2000-2010թթ. ՀՀ ԱՆ Բ. Ա. Ֆանարջյանի անվան Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնում բուժում ստացած կրծքագեղձի բազմաօջախային քաղցկեղով 82 հիվանդների տվյալները:

Բոլոր հիվանդների մոտ մեկից ավելի օջախների առկայությունը նախնական ախտորոշվել է սոնոգրաֆիկ և մամոգրաֆիկ հետազոտություններով:

Հիվանդներից 10-ի մոտ կատարվել է արմատական մասնահատում, իսկ 72-ի՝ արմատական հեռացում:

Մեր հետազոտվող նյութի մեջ հիվանդների տարիքային միջակայքը 31-ից 69 է, միջին տարիքը 50 տարեկան, ըստ դաշտանադադարի կարգավիճակի հիվանդները բաժանվել են հավասարապես՝ 43-ը (52,4%) գտնվել են նախադաշտանադադարի և 39-ը (47,6 %) հետդաշտանադադարի վիճակում, աջ կրծքագեղձի ախտահարում եղել է 33 (40,0%), իսկ ձախ՝ 49 (60,0 %) հիվանդների մոտ, 81-ի (98,8 %) մոտ եղել է միակողմանի և միայն 1-ի (1,2 %) մոտ՝ երկկողմանի ախտահարում: Մորֆոլոգիական քննությամբ. բջջաբանորեն 18 (22,0%) հիվանդների մոտ հայտնաբերվել են քաղցկեղային բջիջներ, 47-ի (57,3 %) մոտ ծորանային քաղցկեղ, 12-ի (14,6 %)՝ բլթակային, 1-ի (1,2%) մոտ լորձային և 4-ի (4,9 %) մոտ՝ ծորանաբլթակային քաղցկեղ: Հյուսվածաբանորեն 47 (57,3%) հիվանդների մոտ ախտորոշվել է ծորանային քաղցկեղ, 11-ի (13,4%)՝ բլթակային, 3-ի (3,7%)՝ լորձային, 20-ի (24,4 %)՝ ծորանաբլթակային և 1-ի (1,2%) մոտ՝ ծորանալորձային քաղցկեղ:

Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է SPSS 16.0 համակարգչային ծրագ րի օգտագործումով (SPSS Inc, IBM company, Chicago, Illinois, USA):

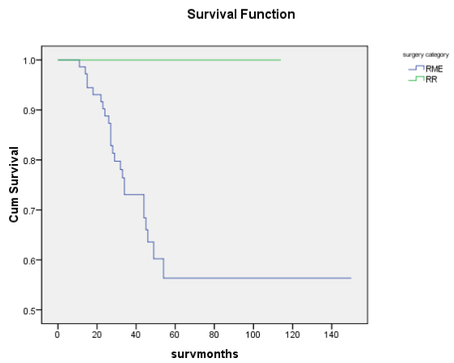
Արդյունքներ և վերլուծություն

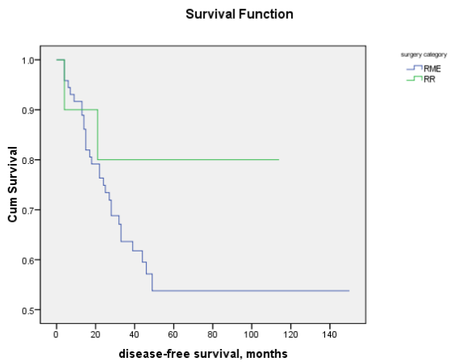
Կրծքագեղձի բազմաօջախային քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր եվ անախտադարձ ապրելիությունը կախված արմատական վիրահատության եղանակից

Արմատական վիրահատական եղանակ	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
Արմատական մասնահատում	10	100˚24,7*	113,0	80˚5,9†	113,0
Արմատական հեռացում	72	56˚4,1**	149,0	54˚3,8††	149,0

Աղյուսակ

** և ** տարբերությունը հավաստի է (p=0,024)*
†և ††տարբերությունը հավաստի չէ (p=0,33)





Գծապատկեր

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության վերլուծության արդյունքներն ըստ տոկոսային հարաբերության և ապրելիության մեդիանայի ամիսների ունեն հետևյալ տեսքը. կրծքագեղձի արմատական մասնահատում 100±24,7 % և 113,0 ամիս, արմատական հեռացում 56±4,1 % և 149,0 ամիս, 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության դեպքում համապատասխանաբար՝ 80±5,9 % և 113,0 ամիս, 54±3,8 % և 149,0 ամիս:

Առաջին հայացքից թվում է, թե արմատական հեռացված հիվանդների խմբում ապրելիության մեդիանայի արդյունքներն ավելի բարձր են, քան արմատական մասնահատված հիվանդների: Դա պարզապես բացատրվում է նրանով, որ մասնահատված խմբում հիվանդների փոքրաթիվության պատճառով առավելագույն դիտարկման ժամանակաշրջանը եղել է 113 ամիս, դրանից երկար դիտարկված հիվանդներ չեն եղել:

Կրծքագեղձի բազմաօջախային քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը կախված արմատական վիրահատության եղանակից:

Վիճակագրական վերլուծությամբ և նրա գրաֆիկական ներկայացմամբ կրծքագեղձի բազմաօջախային քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշներից երևում է, որ արդյունքները հավաստի բարձր են արմատական մասնահատում կատարված հիվանդների խմբում համեմատ արմատական հեռացվածի (p=0.024), իսկ անախտադարձ ապրելիության դեպքում տարբերությունները հավաստի չեն (p=0.33):

Եզրակացություն

Կրծքագեղձի վերին դրսային քառորդակի մինչև 3,0 սմ չափերով բազմաօջախային քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները հավաստի բարձր են օրգանապահպան վիրահատության՝ արմատական մասնահատման դեպքում, համեմատած արմատական հեռացման հետ (p=0,024), արմատականության առումով չի զիջում մաստէկտոմիային, և կարող է հանդիսանալ վիրահատության այլընտրանքային եղանակ:

Կարծում ենք, 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության արդյունքները նույնպես կարող էին լինել հավաստի, եթե արմատական մասնահատում կատարված հիվանդների խմբում տեղային ախտադարձով այդ մեկ հիվանդը, կատարված վիրահատական ծավալին համապատասխան, ստանար ցուցված ադյուվանտ ճառագայթային բուժում:

Ամփոփում

Կանանց մոտ չարորակ հիվանդությունների ընդհանուր կառուցվածքում կրծքագեղձի քաղցկեղը զբաղեցնում է առաջին տեղը, որի ընդհանուր հիվանդացության աճին զուգընթաց մեծանում է նաև բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի հարաբերակցությունը: Կրծքագեղձի վերին դրսային քառորդակի մինչև 3,0 սմ չափերով բազմաօջախային քաղցկեղով հիվանդների մոտ արմատական մասնահատումը արմատականության առումով չի զիճում մաստէկտոմիային և կարող է հանդիսանալ վիրահատության այլընտրանքային եղանակ:

Радикальная резекция как альтернатива радикальной операции у пациентов с мультифокальным раком верхнего латерального квадранта молочной железы размером менее трех сантиметров.

А .М. Галстян, Симонян А. Т.,
Минасянц А.С., Костанян М.Д.

Резюме

Рак молочной железы занимает первое место среди злокачественных заболеваний уженщин. Общему росту рака молочной железы соответствует увеличение мультифокальной/мультицентрической форм заболевания. Радикальная резекция при мултифокальном раке молочной железы в/латерального квадранта с размером опухоли до 3см не уступает по радикализму радикальной мастэктомии и может являться методом выбора оперативного лечения.

Radical resection as an alternative to radical surgery in patients with multifocal breast cancer of upper lateral quadrant measuring less than three centimeters

H.M.Galstyan, A.T.Simonyan, A.S. Minasyanc, M.D. Kostanyan

Summary

Breast cancer is the most common among all malignant neoplasms in women, and parallel to its prevalence increase there is a rise in proportion of multifocal/multicentric carcinoma. In patients with multifocal cancer of upper lateral breast quadrant with the size of less than 3 cm, radical resection is not inferior to mastectomy in terms of radicality and can serve as an alternative method of surgery.

Գրականության ցանկ

Barton M. Digital breast tomosynthesis may improve breast cancer detection rates. CA: A Cancer Journal for Clinicians. Volume 63, Issue 5, pages 291–292, September/October 2013

Bauman L, Barth RJ, Rosenkranz KM. Breast conservation in women with multifocal-multicentric breast cancer: is it feasible? Annals of Surgical Oncology. 2010 Oct;17(Suppl 3):325-9.

Bendifallah S, Werkoff G, Borie-Moutafoff C et al. Multiple synchronous (multifocal and multicentric) breast cancer: clinical implications. Surgical Oncology. 2010 Dec;19(4):e115-23.

Bozzini A, Renne G, Meneghetti L et al. Sensitivity of imaging for multifocal-multicentric breast carcinoma. BMC Cancer. 2008 Sep 30;8:275

Brennan M, Spillane A, Houssami N. The role of breast MRI in clinical practice. Australian Family Physician. 2009 Jul;38(7):513-9.

Fisher E. MD, Gregorio R. MD, Redmond C. SCD et al. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project. Observations concerning the multicentricity of mammary cancer. Cancer 35(1):247-54. 28 JUN 2006

Gatek J, Vrana D. et al. Significance of the resection margin and risk factors for close or positive resection margin in patients undergoing breast-conserving surgery. Department of Surgery, Atlas Hospital, Tomas Bata University in Zlin, Zlin, Czech Republic. J BUON. 2012 Jul-Sep;17(3):452-6.

Gentilini O.; Botteri E.; Rotmensz N.et al. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. Division of Breast Surgery, European Institute of Oncology, Milan, Italy. 113(3):577-83. 2009 Feb

Kapoor NS, Chung A, Huynh K, Giuliano AE. Preliminary results: double lumpectomies for multicentric breast carcinom a. John Wayne Cancer Institute, Santa Monica, California, USA; Cedars Sinai Medical Center, Beverly Hills, California, USA. Am Surg. 2012 Dec;78(12):1345-8.

Khan S.A. The many questions that surround multicentric and multifocal breast cancer. Breast J. 2010 May-Jun;16(3):219-21.

Ninkovic S; Ninkovic V; Cvetkovic A et al. Clinical Center Kragujevac, Multifocal and multicentric breast cancer: is breas t conserving surgery acceptable? Clinic for Surgery, Kragujevac, Serbia. Pub Date: 2012 Jan-Mar Source/Vol: Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology / 17(1):38-45.

Patani N, Carpenter R. Oncological and aesthetic considerations of conservational surgery for multifocal/ multicentric breast cancer. The Breast Unit, Elizabeth Garrett Anderson Wing, University College Hospital, London, United Kingdom. Breast J. 2010 May-Jun;16(3):222-32.

Pisano ED, Hendrick RE, et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. DMIST Investigators Group. 246(2):376-83. 2008 Feb

Schwartz G. MD, Patchesfsky A. MD, Feig S.MD et al. Multicentricity of non-palpable breast cancer. Amory B. Schwartz Summer Research Assistant, Breast Diagnostic Center. Cancer. 45(12):2913-6. 28 JUN 2006

Shaikh T., Tam TY. et al. Multifocal and multicentric breast cancer is associated with increased local recurrence regardless of surgery type. Department of Radiation Oncology, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania. Breast J. 2015 Mar-Apr;21(2):121-6.

Sobin LH, Greene FL. Multifocal/multicentric breast carcinoma. Cancer. 2004 Jun 1;100(11):2488-9; author reply 2489.

Tan MP., Sitoh NY, Sim AS. Breast conservation treatment for multifocal and multicentric breast cancers in women with small-volume breast tissue. Breast Surgery Department, MammoCare, Singapore. Royal Australasian College of Surgeons. ANZ J Surg. 2014 Dec 5.

Tan MP, Sitoh NY, Sitoh YY. Perspectives of Cosmesis following Breast Conservation for Multifocal and Multicentric Breast Cancers. Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Lower Kent Ridge Road, Singapore 119260. MammoCare, 38 Irrawaddy Road, No. 06-21, Singapore 329563.

Wendie A. Berg, MD, PhD and Patricia L. Gilbreath, MD. Multicentric and Multifocal Cancer: Whole-Breast US in Preoperative Evaluation. From the Department of Radiology (W.A.B., P.L.G.) and the Greenebaum Cancer Center (W.A.B.), University of Maryland, 22 S Greene St, Baltimore, MD 21201. From the 1998 RSNA scientific assembly. Received April 9, 1999; revision requested May 11; revision received June 10; accepted July 12.

White J., Achuthan R. et al. Breast Conservation Surgery: State of the Art. Int J Breast Cancer. 2011; 2011: 107981.

Woods R., K. A. Gelmon, S. Tyldesley et al. Impact of mulitfocal/multicentric versus unifocal breast cancer on local recurrence. British Columbia Cancer Agency, Vancouver, BC, Canada 2010 ASCO Annual Meeting Breast Cancer - Local-Regional and Adjuvant Therapy J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 514)

Yerushalmi R., Tyldesley S., Woods R. et al. Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality? Ann Oncol (2012) 23(4): 876-881 first published online August 2, 2011.

Zervoudis S., Iatrakis G., et al. Breast conserving surgery in multicentric breast cancer, preliminary data of our experience. Eur Journal of Gynaecol Oncol. 2014;35(5):530-4.

Մաշկի չարորակ ուռուցքներով տարեց ու ծեր հասակի հիվանդների բուժման առանձնահատկությունները

Особенности лечения злокачественных опухолей кожи у пожилых больных

Skin cancer in old age and elderly patients characteristics

բժշկ. գիտ.դոկտոր, պրոֆ. Ռ.Գ. Սարգսյան, Հ.Ռ. Սարգսյան

док.мед.наук, проф. Р.Г. Саргсян, А.Р Саргсян

Sargsyan R. G., Prof., MD. PhD, Sargsyan H.R.

ՀՀ ԱՆ Վ.Ա. Ֆանարջյանի անվ. Ուռուցքաբանության Ազգային Կենտրոն

Չարորակ հիվանդությունները հանդիսանում են առողջապահության առավել կարևոր խնդիրներից մեկը: Համաշխարհային առողջապահության կազմակերպության տվյալներով, որպես մահվան պատճառ նրանք սիրտ անոթային համակարգի հիվանդություններից հետո գրավում են երկրորդ տեղը:

Առողջապահության գերակա ուղղություններից են տարբեր տեղակայումների ուռուցքների կլինիկա-համաճարակաբանական առանձնահատկությունների ուսումնասիրումը, այդ թվում նաև արտաքին միջավայրի անբարենպաստ ազդակների աղդեցությունը, ռիսկի խմբերի որոշումը, ինչպես նաև վաղ ախտորոշման եղանակների կատարելագործումը և բուժման նոր, ոչ ինվազիվ եղանակների մշակումը:

Մաշկի չարորակ ուռուցքների առաջացման գործում իրենց դերը կարող են ունենալ բազմաթիվ էնդո- և էկզոգեն ֆակտորներ: Ենթադրվում է, որ տարբեր էկզոգեն կանցերոգենների ազդեցությունը ռեալիզացվում է որոշակի էնդոգեն նախադրյալների առկայության պայմաններում (արյան խումբ, ռեզուս ֆակտոր, ուռուցքային ախտահարման ընտանեկան բնույթ և այլ):

Մաշկի չարորակ ուռուցքները (տափակ բջջային և բազալբջջային քաղցկեղ) հիմնականում մեծահասակների հիվանդություն են, որոնց քանակը զգալի աճել է՝ կապված բնակչության կյանքի տևողության ավելացման հետ:

Այս հիվանդների բուժման տակտիկայի ընտրությունը պայմանավորվում է հիվանդության կլինիկական ընթացքի առանձնահատկություններով՝ տեղակայումով, աճի կլինիկական ձևով, չափերով, քանակով, բարդությունների առկայությունով և այլն: Բուժման ավանդական եղանակներն են ռադիոթերապիան, վիրահատական բուժումը, կրիոդեստրուկցիան և այլն: Վիրահատական բուժման կազմակերպ-

ման առանձնահատկությունները պայմանավորված են մի շարք գործոններով, որոնցից են՝ հաճախ հանդիպող ուղեկցող տարաբնույթ քրոնիկ հիվանդությունները, օրգանիզմի հարմարվողականության սահմանափակ հնարավորությունները և օրգանիզմի ցածր տոլերանտությունը վիրաբուժական միջամտության հանդեպ: Մինչդեռ, բուժման դիմող հիվանդների գերակշիռ մասի մոտ (60-70%) հայտնաբերվում է ուռուցքի զգալի տեղային և հեռավոր տարածվածություն, ինչը հաճախ լուրջ խոչընդոտ է վիրահատական բուժման կամ վերջինիս արմատականության ապահովման համար:

Վերջին 10 տարիների ընթացքում ՀՀ ԱՆ ՈՒԱԿ ընդհանուր ուռուցքաբանության բաժանմունքում հետազոտվել և բուժվել են մաշկի չարորակ ուռուցքներով (տափակ բջջային և բազալբջջային քաղցկեղ) 560 65 տարեկանից բարձր տարիքի հիվանդներ՝ տափակ բջջային քաղցկեղ-224 (40%) և բազալբջջային քաղցկեղ 336 (60%): 80% դեպքերում ուռուցքները տեղակայվել են գլխի և պարանոցի շրջաններում, ընդ որում բազալիոմաների 20%-ը ունեցել են բազմակի բնույթ: Հիվանդների 98% մոտ կիրառվել բուժման վիրահատական եղանակը, 2% - կրիոդեստրուկցիա:

Բազալբջջային քաղցկեղով հիվանդների մոտ կատարվել է ուռուցքի լայն հեռացում՝պլաստիկան տեղային հյուսվածքներով կամ ազատ մաշկային լաթով, իսկ տափակ բջջային քաղցկեղի պարագայում նաև շրջանային լիմֆոդիսսեկցիա՝ եթե առկա է եղել ավշահանգույցների մետասթատիկ ախտահարումը: Բոլոր հիվանդները վիրահատվել են ընդհանուր անզգայացման պայմաններում:

Այս տարիքային խմբի հիվանդների մոտ հաճախակի հանդիպող քրոնիկական հիվանդություններից գրանցվել են շաքարային դիաբետը, հիպերտոնիկ հիվանդությունը, վերջույթների թրոմբոֆլեբիտը, որոնց վրա հատուկ ուշադրություն է դարձվել նախավիրահատական նախապատրաստման շրջանում: Հիվանդները վիրահատվել են անզգայացման ռիսկը նվազագույնի հասցնելուց հետո:

Հետվիրահատական ընդհանուր բնույթի բարդություններ և մահվան դեպքեր չեն գրանցվել:

Այսպիսով հիվանդների տարիքը խոչընդոտ չի հանդիսանում մաշկի չարորակ ուռուցքների արմատական բուժմանը:

Особенности лечения злокачественных опухолей кожи у пожилых больных.

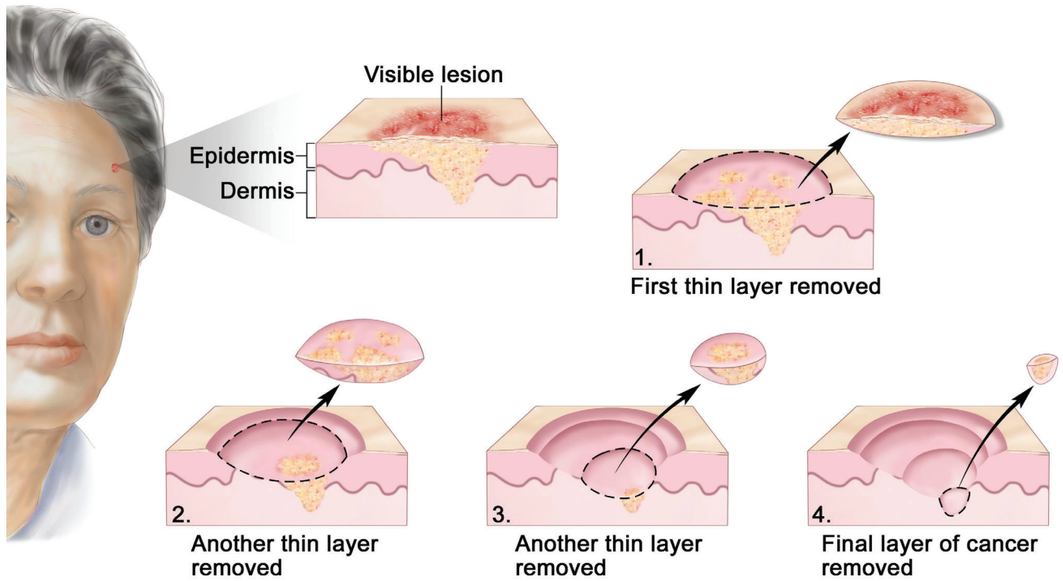
док.мед.наук, проф.
Р.Г. Саргсян, А.Р Саргсян
НЦО, г. Ереван, РА

За последные 10 лет в отделении общей онкологии НЦО МЗ РА проходили обследование и лечение 560 больных старше 65 лет (плоскоклеточый рак 224 (40%, базалноклеточный рак 336 (60%). У 98% больных применен хирургический метод лечения, у 2% - криодеструкцня. Из сопуствующих заболеваный часто встречались сахарный диабет, гипертоническая болезнь, тромбофлебит нижних конечностей. Послеоперационные осложнения общего характера и смертность не наблюдались. Таким образом возрасть не является противопоказанием для радикального лечения.

Skin cancer in old age and elderly patients characteristics

Sargsyan R. G., Prof.,
MD. PhD, Sargsyan H.R.
National Centre of Oncology MoH RA

During the past 10 years, in RA MH NCO at the Department of Oncology was examined and treated common malignant skin tumours (squamous cell and basal cell cancer) 560 patients 65 years of age, -224 squamous cell cell cancer (40%) and basal cell cancer in 336 (60%) patients 98% have used the method of surgical treatment, 2% - cryodestruction. All patients were operated under general anaesthesia. In this age group, patients were frequently encountered diabetes chronic disease, hypertension disease, limb tromboflebite on which special attention were paid to preoperative preparation among the general nature of postoperative complications and death cases were registered. Thus, in patients with malignant tumours of the skin age is not a barrier for curative treatment providing.



ОПТИМИЗАЦИЯ ОБЪЕМА ЛИМФОДИССЕКЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Амбарцумян Г.А. , Амбарцумян В.Г.

Национальный Центр Онкологии им. В.А.Фанарджяна, Армения

Проблема совершенствования хирургии рака желудка остается весьма актуальной, поскольку, в отличие от Японии, где более половины вновь зарегистрированных случаев относятся к раннему раку, в нашей стране большинство больных на момент установления диагноза имеют распространенную стадию (Галстян А.М. 2012г).

Хирургическое метод является основным в лечении рака желудка. Только хирургическое лечение получают более 76% операбельных пациентов (Давыдов М.И.2008., Кутуков В.В.2008). Принципы хирургического лечения рака желудка (РЖ) формируются на основе современных представлений о следующих аспектах этой проблемы: объеме лимфодиссекции при РЖ, эффективности комбинированных операций, в том числе спленэктомии, выборе хирургического доступа и метода реконструкции, роли паллиативных вмешательств, особенностях лечения РЖ у пациентов преклонного возраста.

В мире накоплен большой опыт расширенных (D2) и (D3) лимфодиссекций при злокачественных опухолях желудка. Однозначного мнения относительно лимфодиссекции в объеме D2 нет. Это объясняется тем, что результаты европейских и американских исследований по изучению эффективности D2 не всегда убедительны, при этом критики (Songun I.2010; Стилиди И.С. 2009; Янкин А.В. 2009; Sano T. 2004; Sasako M.2004) указывают на существенные недостатки в организации исследований и уровне технической подготовки хирургов (при анализе многоцентровых исследований выявлено, что во многих учреждениях выполнялось не более 10–15 операций в год). Несмотря на вышесказанное,большинство авторов рекомендуют лимфодиссекцию D2 (Ахметзянов Ф. Ш.,2010; Sawai K.,1994; Yokota T.,2003; Давыдов М.И.2001,2008). Сдерживающими факторами для повсеместного внедрения расширенной лимфодиссекции в качестве стандарта в большой мере служат отсутствие крупных исследований по прямому сравнению результатов D1-и D2-уровней лимфодиссекции, объективные технические сложности операции, малое количество школ и центров подготовки специалистов .Одним из аргументов противников выполнения данной операции является негативное влияние последней на течение послеоперационного периода и увеличение риска интраоперационных осложнений (Sano T .2004; Стилиди И.С.,2009; Adachi Y.2001). В связи с этим исследование переносимости больными лимфодиссекции D2 продолжает оставаться актуальной проблемой.

Цель исследования – оценить влияние объема лимфодиссекции на результаты лечения больных раком желудка и стадирование заболевания.

Материалом исследования послужил послужили результаты лечения 503 больных раком желудка, которые получали лечение в Национальном центре онкологии им.В.А. Фанарджяна Республики Армения в 1990-2007гг.

Проведен проспективный анализ результатов хирургического лечения больных раком желудка с объемами операций СДРЖ (157) ,ПРЖ (17) и ГЭ (143) с различными типами реконструкций и объемами лимфодиссекции D2 и парааортальной D3 (за период 2000-2007гг. – 317 больных).

Проведена сравнительная оценка полученных данных с ретроспективным материалом (1990-2000гг. – 186 больных): результатов хирургического лечения больных раком желудка с аналогичным объемом операций СДРЖ (139) ,ПРЖ (10) и ГЭ (37) с лимфодиссекцией D1. Из исследования исключены пациенты, получившие комбинированное лечение.

Для стадирования рака желудка мы использовали 6-ую редакцию системы TNM Международного Противоракового Союза (UICC) 2002 года.

Произведена оценка непосредственных, ближайшей трех- и 5-летней безрецидивной и общей выживаемости.

Статистическая обработка полученного материала произведена с использованием пакета Biostat для Windows и Dos IBM-RC с определением доверительных границ по Стьюденту. Анализ показателей безрецидивной и общей 5-летней выживаемости произведен с применением актуриального расчета моментным методом по Каплан-Мейеру, а оценка достоверности полученной разницы результатов-с применением лонграннгового теста.

Результаты исследования и их обсуждение. Всего выполнено 317 расширенных D2/D3 операций при раке желудка, результаты которых сравнивали с операциями, сопровождающимися стандартным объемом лимфодиссекции D1 (186 больных). Исследовали 317 препарата желудка с сальником, регионарными лимфатическими узлами и комбинированно резецированными смежными органами, удаленных во время радикальных операций по поводу рака желудка с 2000 по 2007гг. Во время операции и после нее отделялись лимфоузлы от основного препарата и маркировались в соответствии с номенклатурой, предложенной Японским научным обществом по изучению рака желудка.

Регионарное лимфогенное метастазирование рака желудка было изучено у всех 317 больных, которым произведена модифицированная лимфодиссекция в объеме D2/3. Исследовались удаленные препараты желудка с сальниками, регионарными лимфоузлами и комбинированно резецированными смежными органами. Изучалась частота обнаружения метастазов в каждом удаленном лимфоузле, а также зависимость метастазирования от локализации и других характеристик первичной опухоли.

Опухоли располагались в проксимальной трети желудка у 67 больных, в средней трети – у 90, в дистальной трети – у 160. У всех больных была аденокарцинома желудка различной степени дифференцировки: G1 – 15, G2 –152, G3 –128, G4 –22 случаях.

Рак был ограничен слизистой оболочкой в 34 случаях, мышечным слоем – в 104, субсерозой – в 96, прорастал серозную оболочку – в 83. У 155 (48.9%) больных не было обнаружено метастазов, от 1 до 3 метастазов были у 44 (13.8%) больных, и более 3 – у 138 (43.5%). Обнаружена явная зависимость частоты возникновения метастазов в лимфоузлы от глубины инвазии опухоли (таблица 1).

Зависимость частоты метастатического поражения лимфоузлов от глубины опухолевой инвазии желудка

(D2-3)

Глубина инвазии стенки желудка	Кол-во больных	N+	
		абс.	P±m
T1	34	4	11.8±5.5*
T2	104	40	38.5±4.8*
T3	96	59	61.5±4.9*
T4	83	59	71.1±4.9*
Всего	317	162	51.1±2.8*

** 95% (t>2 или p<0.05) статистически достоверные показатели.* *Таблица 1.*

Морфологическая характеристика рака желудка

Аденокарцинома	Кол-во	N+	
		абс.	P±m
G1	15	0	0
G2	152	62	40.8±3.9*
G3	128	82	64.1±4.2*
G4	22	18	81.8±8.2*
Всего	317	162	51.1±2.8*

** 95% (t>2 или p<0.05) статистически достоверные показатели.* *Таблица 2.*

При раке, ограниченном слизистой оболочкой, метастазы не были обнаружены ни в одном случае, при поражении мышечного слоя они выявлены у 38.5%, а при поражении серозного покрова – в 71.1% случаев. Наши исследования также подтвердили, что лимфоузлы поражаются метастазами с частотой, зависящей от дифференцировки рака (таблица 2): низкодифференцированный рак метастазирует чаще, чем высокодифференцированный.

Маркировку лимфоузлов производили в соответствии с номенклатурой, предложенной Японским научным обществом по изучению рака желудка (таблица3).

Количество удаленных и морфологически изученных лимфатических узлов в группе расширенных операций составляет от 16 до 27. Всего обследовано удаленных 3322 лимфоузла (21.3 лимфоузла на одного больного).

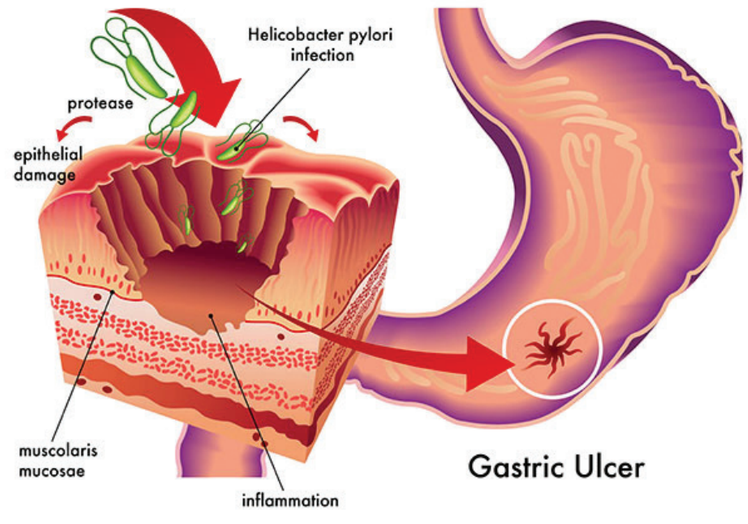
Частота обнаружения метастазов (%) в лимфоузлы при различных локализациях рака желудка.

Группы лимфоузлов	Антральный отдел	Тело желудка	Проксимальный Отдел
Пр. паракард. (№1)	6.2	15.0	38.0
Лев. паракард. (№2)	–	3.4	22.0
М. кривизны (№3)	40.9	44.8	45.1
Б. кривизны (№4)	34.2	26.8	14.5
В. препилорич. (№5)	10.5	14.6	6.8
Н. препилорич. (№6)	46.3	2.4	3.0
Лев. желуд.арт. (№7)	23.4	22.6	26.9
Общ. печ. арт. (№8)	24.5	11.0	10.2
Чрев. ствола (№9)	12.8	11.0	16.0
Ворот. селез. (№10)	–	11.9	17.4
Селезен. арт. (№11)	–	6.3	16.1
Гепатодуод.связки(№12)	9.0	1.6	2.5
Парааортальные (№16)	20.0	15.4	28.6

Таблица 3.

При дистальной локализации рака желудка наиболее характерным оказался «правый» тип лимфометастазирования. Часто поражаются метастазами узлы малой кривизны (№3)- 40.9% и надпривратниковой области (№5) – 46.3%, общей печеночной артерии (№8) 24.5% и левой желудочной артерии (№7) – 23.4%. При исследовании лимфоузлов большой кривизны (№4) обнаружено поражение только лимфоузлов, располагающихся вдоль правой половины (№4s) – 34.2%.

При раке тела желудка чаще поражаются метастазами лимфоузлы малой кривизны (№3)– 44.8%, лимфоузлы большой кривизны (№4)– 26.8% и вдоль левой желудочной артерии (№7) – 22.6%. Также часто содержали метастазы надпилорические лимфоузлы (№5)– 14.6% и правые паракардиальные лимфоузлы (№1) – 15%.



При раке верхней трети желудка наиболее часто поражаются лимфоузлы малой кривизны (№3) – 45.1%, правые паракардиальные (№1) – 38.0%, левые паракардиальные (№2) – 22.0%. Дальнейшее метастазирование проксимального рака проходило вправо: вдоль левой желудочной артерии (№7)–

Зависимость частоты метастатического поражения лимфоузлов от глубины опухолевой инвазии стенки желудка.

Глубина инвазии стенки желудка	Тип диссекции	Кол-во	N+	
			абс.	%
T1	D1	10	0	0
	D2-3	34	4	11.8±5.5*
T2	D1	70	17	24.2±5.1*
	D2-3	104	40	38.4±4.8*
T3	D1	93	43	46.2±5.2*
	D2-3	96	59	61.5±4.9*
T4	D1	13	6	46.2±13.8*
	D2-3	83	59	71.1±4.9*
Всего	D1	186	66	35.5±3.5*
	D2-3	317	162	51.1±2.8*

Таблица 4.

26.9%, к чревному стволу (№9) – 16.0% и влево в узлы ворот селезенки (№10) –17.4% и селезеночной артерии (№11) – 16.1%.

В группе стандартных операций D1 при морфологическом исследовании вместе с препаратом были изучены только перигастральные лимфоузлы (№1), при этом изучено количество пораженных лимфоузлов без маркировки лимфоколлекторов. Таким образом, в группе стандартных операций не был изучен лимфоколлектор N2. Общая частота метастазирования в группе D1 составила 35%, а в группе D2/3 – 51.1% (разница статистически достоверна p=0.001). На основании этих данных можно сделать вывод, что около 16.1% пациентов мигрируют в группу с большей распространенностью процесса.

Сопоставление частоты метастазирования в зависимости от глубины поражения стенки желудка в обеих группах представлено в таблице 4, из которой видно, что имеется прямая зависимость метастазирования в регионарные лимфоузлы, как от глубины поражения, так и от объема лимфодиссекции.

Таким образом, увеличение частоты лимфогенного метастазирования в группе расширенных операций является следствием более объективной оценки распространенности опухолевого процесса, т.е. более достоверного стадирования. На основании этих данных можно сделать вывод, что расширенная лимфодиссекция D2-3 повышает радикализм вмешательства.

В ближайшем послеоперационном периоде после 186 стандартных операций осложнения возникли у 31 (16.6%) больного, умерло 17 (9.,1%), после 317 расширенных операций осложнения наблюдались у 61(19.2%) с послеоперационной смертностью 31(9.7%) больных (разницы статистически не достоверны).

Таким образом, расширенные операции обеспечивают радикализм хирургического вмешательства, не увеличивают послеоперационную летальность (9.1% и 9.7%, соответственно).

Хирургические осложнения возникли после стандартных операций у 31 (16.6%) с летальностью – у 17 (9.1%) от общего количества операций; хирургические осложнения после расширенных операций возникли у 61(19.2%) с летальностью – у 31 (9.7%) больных, причем основное количество осложнений пришелся на период совершенствования техники расширенных вмешательств (2000-2001гг.). У остальных больных осложнения носили терапевтический, общесоматический характер.

Трехлетняя выживаемость (в %) при лимфодиссекции D1 и D2-3

Лимфо-диссекция	Кол-во больных	N-	N+	Общая трехлетняя выживаемость		Доверительный интервал с достоверностью 95% (t=2)
				абс.	P±m	
D2-3	317	48.9	51.1	221	69.7±2.6*	63.6-74.0
D1	186	64.5	35.5	90	48.3±3.7	40.9-55.7

Таблица 5.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость (в %) при лимфодиссекции D1 и D2/D3

Лимфо-диссекция	Кол-во больных	N-	N+	Общая трехлетняя безрецидивная выживаемость		Доверительный интервал с достоверностью 95% (t=2)
				абс.	P±m	
D2-3	317	48.9	51.1	206	64.9±2.7*	63.6-74.0
D1	186	64.5	35.5	78	41.9±3.6	40.9-55.7

Таблица 6.

Можно констатировать, что внедрение расширенной лимфодиссекции в практику не сопровождается ростом числа осложнений и летальности.

Ближайшие результаты хирургического лечения изучены у 317 больных раком желудка, которым выполнены радикальные операции в расширенном объеме. Оценивая ближайшие результаты операций, мы провели сравнение показателей трехлетней общей и безрецидивной выживаемости в обеих группах, изучались также показатели выживаемости для каждой стадии.

Три года после расширенных операций прожило 221 (69.7±2.6) больной, а после стандартных операций – 90 (48.3±3.7) (разница статистически достоверна p=0.006). Показатель безрецидивной выживаемости за данный период наблюдения значительно улучшился после расширенных вмешательств (65.9±2.7 (209 больных) при D2/3 и 41.9±3.6 (78 больных) при D1; p=0.001) во всех стадиях заболевания, что также свидетельствует о повышении радикализма и целесообразности выполнения расширенных операций в хирургическом при лечении рака желудка (таблица 4,5).

Частота локорегионального рецидирования после D2/D3 составила 34.1±2.1 (108 больных), между тем после D1 она составила 58.1±3.6 (108 больных).

При наличии метастазов в лимфоузлах 51.1% расширенные вмешательства улучшили 3-годичную выживаемость больных по сравнению со стандартными операциями на 23% (64.9% и 41.9%, соответственно).

Ближайшие результаты трехлетней общей и безрецидивной выживаемости проанализированы по стадиям заболевания (таблицы 6 и7). Анализ результатов продемонстрировал, что: при IA и IB стадиях наиболее хорошие результаты получены в группе расширенных операций (IA – 28 (100%) и IB – 74 (100%) больных) по сравнению со стандартным объемом (IA – 10 (90.9%) и IB – 42 (82.3%) больных), хотя разница результатов статистически не достоверна (p=0.8 с поправкой Йейтса z

Трехлетняя выживаемость больных (в %) при D1 и D2/3 лимфодиссекции в зависимости от стадии

Объем лимфо-диссекции	Кол-во больных	Стадия заболевания					
		IA	IB	II	IIIA	IIIB	IV
D2/3	317	100	100	89.5±3.7	60.8±5.7	24.3±6.7	21.1±7.1
D1	186	100	82.3±5.3	42.4±6.4	19.3±5.2	20.0±18.0	0

Таблица 6.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных (в%) при D2 и D1 лимфодиссекциях в зависимости от стадии

Объем лимфо-диссекции	Кол-во больных	Стадия заболевания					
		IA	IB	II	IIIA	IIIB	IV
D2/3	317	100	100	85.1±4.4	51.4±5.8	14.6±5.5	9.1±5.0
D1	186	90.9±8.7	82.3±5.3	40.7±6.4	19.3±5.2	0	0

Таблица 7.

= - 0.228 и p=0.06 с поправкой Йейтса z = 1.841, соответственно). Результаты безрецидивной трехлетней выживаемости также лучше в группе расширенных операций, но при этом статистическая достоверность разницы полученных результатов зафиксирована в IB стадии (p=0.03 с поправкой Йейтса z = 2.136).

При II стадии достоверно лучшие результаты трехлетней общей и безрецидивной выживаемости (p=0.002 с поправкой Йейтса z = 3.085 и p = 0.001 с поправкой Йейтса z = 3.289) отмечены при выполнении расширенных операций 89.5±3.7 (60 больных) и 85.1±4.4 (57 больных), соответственно, по сравнению с выполнением стандартной лимфодиссекции – 42.4±6.4 (25 больных) и 40.7±6.4 (24 больных).

При III стадии более чем двукратное улучшение трехлетней общей и безрецидивной выживаемости отмечено после расширенных операций по сравнению со стандартным объемом операций. Разница результатов достоверна в IIIA стадии (60.8±5.7 (45 больных) и 19.3±5.2 (11 больных), соответственно (p=0.000 с поправкой Йейтса z=4.229) и безрецидивная 51.4±5.8 (38 больных) и 19.3±5.2 (11 больных), соответственно (p=0.000 с поправкой Йейтса z=3.511). В IIIB стадии разница результатов общей выживаемости не достоверна (p=0.122 с поправкой Йейтса z=1.546), но при оценке безрецидивной выживаемости разница результатов достоверна p=0.045 с поправкой Йейтса z=2.008).

Данные о безрецидивной выживаемости свидетельствуют, что рецидив заболевания развился у 34.1±2.7 (108) больных в группе расширенных операций и у 58.1±3.6 (108) больных со стандартным объемом операций (p<0.001). По характеру рецидивирования в группе стандартных операций они были локорегионарными (по верхнему и нижнему краю поджелудочной железы, в гепатодуоденальной связке с развитием желтухи), а в группе расширенных операций рецидив представлен в виде дистантных метастазов и диссеминации по брюшине. Показатель безрецидивной выживаемости за данный период наблюдения значительно улучшился после расширенных вмешательств во всех стадиях заболевания, что также свидетельствует о повышении радикализма и целесообразности вылнения расширенных операций при хирургическом лечении рака желудка.

На нашем материале, в общей группе больных ЛД D2/D3 (32.2±2.6) привела к достоверному улучшению 5-летней выживаемости по сравнению с ЛД D1 (12.4±2.4) (табл.8).

5-летняя выживаемость (в %) при лимфодиссекции D2/D3 и D1

Лимфо-диссекция	Кол-во больных	N-	N+	Общая 5-летняя выживаемость		Доверительный интервал с достоверностью 95% (t=2)
				абс.	P±m	
D2-3	317	48.9	51.1`	102	32.2±2.6	27.0-37.4
D1	186	64.5	35.5	23	12.4±2.4	7.6-17.2

Таблица 8.

Заключение и выводы.

На наш взгляд, тенденция к росту выживаемости обусловлена достижением радикальности оперативного вмешательства путем удаления первичного очага с зонами возможного регионарного лимфогенного метастазирования, более полным локальным контролем в результате расширенных вмешательств и, как следствие, корректное определение истинной распространенности процесса (феномен миграции стадии составил 16.1%).

Таким образом, расширенные операции при раке желудка повышают радикализм хирургического вмешательства, обеспечивают точное стадирование заболевания, улучшают показатели 3-летней общей, безрецидивной и 5-летней выживаемости без ухудшения непосредственных результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ахметзянов Ф. Ш. ,Ахметзянов Ф.Ф. К расширенной лимфодиссекции при операциях по поводу рака желудка.// Материалы Международного конгресса, посвященного 90-летию со дня рождения М.З.Сигала. Казань 24-26 июня 2010г. Том 12 стр.36-39.*
2. *Галстян А.М., Базикян Г.К. Показатели роста заболеваемости злокачественными заболеванияминаселения Армении за 10 лет (2002-2011гг.)// Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Астана Республика Казахстан 5-7 сентября 2012г. стр.9-10.*
3. *Давыдов М.И. Актовая лекция «Современная онкохирургия». М: Издательская группа РОНЦ: 2008; 32 с.*
4. *Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н. и др. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения // Практическая онкология. 2001. №3. С. 18-24*
5. *Кутуков В.В., Круглова Т.С., Чернухин А.А. Результаты лечения рака желудка в зависимости от гистологической структуры опухоли. Онкохирургия 2008; 1: 43*
6. *Стилиди И.С., Неред С.Н..Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка. Практич. Онкология т.10,№ 1-2009.*
7. *Янкин А.В. Современная хирургия рака желудка. Практическая онкология 2009;1(10): 12–19.*
8. *Sano T, Sasako M, Yamamoto S,et.al. Gastric cancer surgery morbidity and mortality result from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymfadenectomy – Japan Clinical Oncology Group study 9501//J.Clin.Oncol.-*

2004.-Vol.22-P.2767-2773.
9. Sasako M, Sano T, Yamamoto S .D2 Lymphadenectomy Alone or with Para-aortic Nodal Dissection for Gastric Cancer. N Engl J Med. 2008;359(5):453-462.
10. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol. 2010;11(5):439-449.
11. G.A.Hambardzumyan, V.G.Hambardzunyan
12. Lymphodissection volume optimisation in surgical treatment of gastric cancer
13. National Center of Oncology after V.A. Fanarjyan, Republic of Armenia

ABSTRACT

Comparative assesment of results of surgical treatment of gastric cancer (2000-2007гг) has been done in this work.

Patients were divided in two groups: I group includes 186 surgeries with D1 lymph node dissection and II group-317 surgeries with D2/3 extended lymph node dissection without pancreato-splenectomy. Totally 503 radical surgeries were performed.

Postoperative complications were observed in 31 patients (16.6 %) of first group and in 61 patients of second group (19.2 %). The mortality was 9,1 % (17 patients) in the I group, and 9.7% (31 patients) in the II group. In D1 group the rate of lymph node metastasis were 35 %, whereas in D2/D3 group - 51.1 % ($p \leq 0.0001$). The three-year survival rate in D1group - 48.3±3.7, in D2/3 group - 69.7±2.6 ($p=0.006$). The 3 years diseases free survival was 41.9±3.6 in D1group and 64.9±2.7 in D2/3 group. The 5-years survival was 12.4±2.4 in D1group and 32.2±2.6 in D2/3 group($p<0.05$).

Conclusion: Gastric cancer surgery with extended lymphadenectomy provides locoregional control, improves the short term general and diseases-free, and 5-years survival rate without deterioration of direct postoperative results of treatment.

ՎԱՀԱՆԱՁԵՒ ԳԵՂՁԻ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԵՒ ԲՈՒԺԱԿԱՆ ՏԱԿՏԻԿԱՅԻ ՍԽԱԼՆԵՐԸ

ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

DIAGNOSTIC AND MANAGEMENT MISTAKES OF THYROID CANCER

բժշկ. գիտ.դոկտոր, պրոֆ. Ռ.Գ. Սարգսյան, Հ.Ռ.Սարգսյան
док.мед.наук, проф. Р.Г. Саргсян, А.Р Саргсян
Sargsyan R. G., Prof., MD. PhD, Sargsyan H.R.
НЦО МЗ РА г. Ереван, РА

Лечение рака щитовидной железы должно быть комплексным и оно представляет сложную задачу. Каждая форма рака щитовидной железы требует от врача обширных знаний в области эндокринологии, медицинской радиологии и патогистологии.

Принято считать, что все узловые образования в щитовидной железе следует оперировать. Однако, учитывая большое число дооперационных диагностических ошибок, следует при удалении узловых образований в щитовидной железе выполнять радикальную операцию - минимальный объем - гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка.

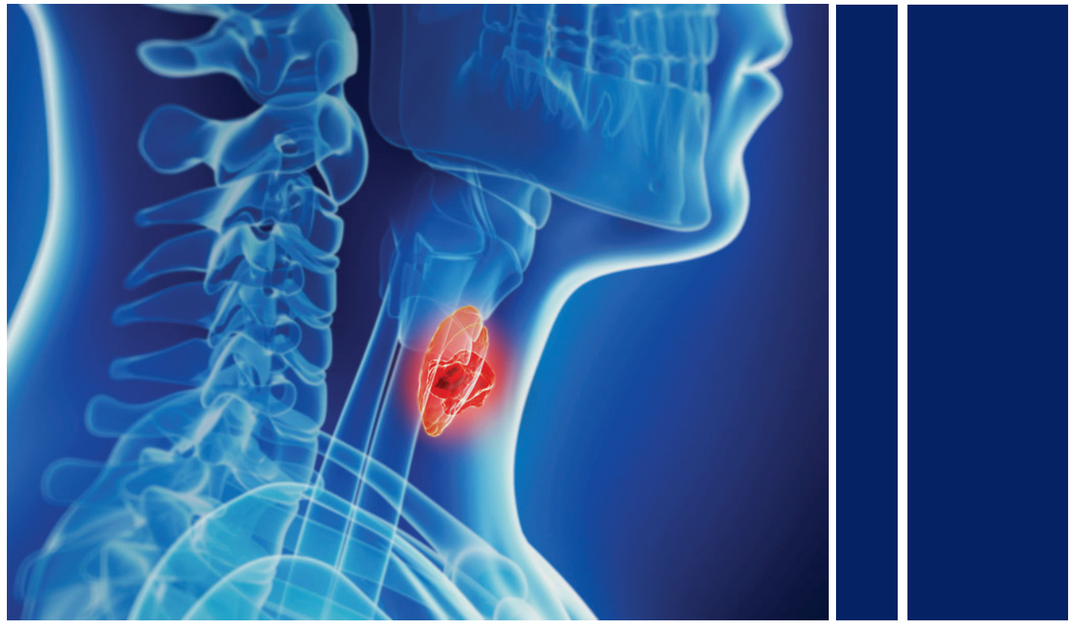
Неадекватные оперативные вмешательства (энуклеация, резекции доли или субтотальные резекции) выполняются в основном в хирургических и эндокринологических отделениях общего профиля, тогда как эти операции не являются адекватными даже при доброкачественных образованиях щитовидной железы.

В случае выявления рака щитовидной железы после вышеуказанных операций вместо того, чтобы выполнить повторную операцию, врач нередко совершает еще одну ошибку, назначая больным лучевое лечение, химио- или гормонотерапию.

Целью проведенной нами работы явилось выяснить состояние тактики лечения больных раком щитовидной железы в РА.

За последние 15 лет в НЦО МЗ РА проходили обследование и получили лечение 330 больных раком щитовидной железы (первичные-267(80,9%) и рецидивные 63(19,1%)).

Минимальным оперативным вмешательством являлся гемитиреоидэктомия.У всех больных диагноз подтвердился



гистологическим исследованием. В послеоперационном периоде в зависимости от гистологической разновидности опухоли, больным проведена либо гормонотерапия, либо радиотерапия.

63 больных поступили в НЦО по поводу рецидивного рака щитовидной железы. Они были прооперированы в других клиниках с диагнозом аденома щитовидной железы. У этой группы больных до операции диагноз не был верифицирован цитологическим методом исследования а объем операций ограничился только резекцией пораженной доли без последующего патогенетически обоснованного дополнительного лечения.

Таким образом, для разработки оптимальной тактики лечения больных раком щитовидной железы необходимо предоперационное компексное обследование, уточненный диагноз, онкологическая настороженность.

Վահանաձև գեղձի քաղցկեղի ախտորոշման և բուժական տակտիկայի սխալները

բժշկ. գիտ.դոկտոր, պրոֆ. Ռ.Գ. Սարգսյան,
Հ.Ռ.Սարգսյան
ՀՀ ԱՆ ՈՒԱԿ ք.Երևան

Վահանաձև գեղձի քաղցկեղով հիվանդների բուժման տակտիկան մշակելու համար անհրաժեշտ է նախավիրահատական հետազոտություններ, ճշգրտված ախտորոշում, ուռուցքաբանական զգոնություն:

Diagnostic and management mistakes of thyroid cancer

Sargsyan R. G., Prof., MD. PhD Sargsyan H.R.
NCO, Yerevan,Republic of Armenia

It is necessary multimodal preoperative investigations, confirmed diagnoses and oncological vigilance for the optimal management of thyroid cancer patients.

Синдром лизиса опухоли (обзор клинических данных)

Галстян А.М., Айрапетян Л.Г.
Национальный Центр Онкологии МЗ РА

Введение:

Синдром лизиса опухоли (СЛО) характеризуется рядом метаболических расстройств, вызванных массивным и резким высвобождением клеточных компонентов в кровоток вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток [1]. Чаще всего СЛО возникает при гемобластозах, таких как острый лимфобластный лейкоз и лимфома Беркитта, после начала цитотоксической терапии.

Гомеостатические механизмы могут не справиться с выбросом внутриклеточных метаболитов, включающих нуклеиновые кислоты, белки, фосфор и калий, что может привести к гиперурикемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии и уремии. Кристаллизация мочевой кислоты или фосфата кальция в почечных канальцах может нарушить функцию почек. В некоторых случаях СЛО ведет к острой почечной недостаточности и даже смерти.

Цель исследования.

Ключ к профилактике и лечению СЛО - это осведомленность о его причинах, физиологических последствиях и предрасполагающих факторах, а также выделение больных группы высокого риска.

Материалы и методы.

Оценены результаты СЛО в различных клиниках у 36.000 больных с различными опухолями, их коррекция, профилактика и лечение, оценены также данные НЦО.

Частота и факторы риска

СЛО чаще наблюдается у больных (Неходжкинской лимфомой) НХЛ и другими гемобластозами, особенно лимфомой Беркитта, острым лимфобластным лейкозом и острым миелоидным лейкозом [1]. Согласно данным одного исследования, в котором были проанализированы 102 случая поздних стадий НХЛ, причем лабораторный СЛО обнаружен был у 42% больных, хотя клинически значимые расстройства, включая опасные для жизни или требующие специфического лечения, отмечены только в 6% случаев. Во втором исследовании, которое включило 1791 больного НХЛ, участвующего в двух многоцентровых испытаниях, СЛО зарегистрировано у 78 (4,4%) детей [6]. В подгруппе, объединившей больных лейкозом Беркитта и лимфомой Беркитта, частота СЛО достигла 8,4%, а в подгруппе больных с лейкозом Беркитта – 26,4%, следовательно, риск данного синдрома при лейкозе Беркитта наивысший.

Третье, ретроспективное исследование, которое включало 788 больных (433 взрослых, 322 ребенка) с острыми лейкозами, было предназначено для оценки частоты гиперурикемии и СЛО [8]. Гиперурикемия была определена как содержание в крови мочевой кислоты, превышающее 6,5 мг/дл (371 мкмоль/л) у детей или 7-7,5 мг/дл (400-450мкмоль/л) у взрослых. Общая частота гиперурикемии и СЛО (лабораторный СЛО и клинический СЛО) составила 18,9 и 5% соот-

Таблица 1.Факторы риска синдрома лизиса опухоли [42]

Параметр	Фактор риска
Тип опухоли	Лимфома Беркитта Лимфобластная лимфома Диффузная крупноклеточная лимфома Острый лимфобластный лейкоз Солидные опухоли с высокой скоростью пролиферации и быстрым ответом на лечение
Масса опухолевых клеток/ Распространенность опухоли	Крупная опухоль (>10 см) Повышение ЛДГ (> 2*ВГН) Лейкоцитоз (>25 000/мкл)
Функция почек	Исходно существующая почечная недостаточность Олигурия
Исходное содержание мочевой кислоты	Содержание мочевой кислоты в сыворотке или плазме >450мкмоль/л
Эффективная и быстрая циторедуктивная терапия	Специфическая терапия определяется типом опухоли

Сокращение: ВГН – верхняя граница нормы

ветственно. У больных ОМЛ эти показатели были равны 14,7 и 3,4%, ОЛЛ – 21,4 и 5,2%, НХЛ – 19,6 и 6,1% соответственно. Среди взрослых и детей частота гиперурикемии составила 18,9%, в то время как частота СЛО – 4,8 и 5,3% соответственно.

Montesinos et al. в одноцентровом исследовании ретроспективно оценил частоту СЛО у 614 больных, получавших индукционную химиотерапию по поводу ОМЛ [9]. Профилактические мероприятия включали внутривенное введение жидкости и прием аллопуринола. СЛО развился у 101 (17%) больного: ЛСЛО – у 12%, КСЛО - у 5%. Корреляции между ЛСЛО и летальностью не обнаружено (21 *vs* 24% *p=0,51*), но КСЛО повышал летальность (83 *vs* 24% *p=0,001*) и в 14 случаях был признан основной причиной смерти.

При ретроспективном анализе данных 6137 больных с хроническим лимфолейкозом, получавших флударабин, СЛО заподозрен у 26 (0,42%) пациентов, а его клинические или лабораторные проявления отмечены в 20 (0,33%) случаях [15].

Кроме того, сообщалось о развитии СЛО у больных с НХЛ на фоне лечения ритуксимабом – моноклональным антителом к CD20 [16]. Согласно анализу, включившему 36 000 больных, получивших лечение с но-

ября 1997 года по май 1999 года, частота СЛО составила 0,04-0,05% [16,17].

Хотя данный синдром встречается редко, однако анализ литературы выявил 45 описаний случаев СЛО у больных с солидными опухолями, причем каждый третий из этих больных умер [18].

Риск развития СЛО повышают некоторые особенности опухоли: высокая скорость пролиферации клеток, большая масса опухоли, высокая чувствительность к химиотерапии и повышенная активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [6,10,18,21] .

К развитию СЛО предрасполагают и некоторые состояния, такие как имеющаяся уремия или гиперурикемия, сниженный диурез или кислая реакция мочи, обезвоживание, олигурия, анурия и почечная недостаточность [7,8,16,22,23].

Данная информация позволяет разделить больных на группы низкого, промежуточного и высокого риска. Разделение основано на типе злокачественной опухоли, содержании лейкоцитов и варианте лечения (табл.1). К группе низкого риска относятся больные с индолентными НХЛ или другими медленно растущими злокачественными опухолями. При диффузной крупноклеточной лимфоме и других быстрорастущих опухолях риск СЛО промежуточный. Группу высокого риска составляют больные лейкозом или лимфомой Беркитта, лимфобластной лимфомой. При ОЛЛ, ОМЛ и ХЛЛ при определении группы риска ориентируются на содержание лейкоцитов.

Патогенез развития СЛО

При высокой скорости пролиферации опухолевых клеток, большой массе опухоли и высокой чувствительности ее к химиотерапии введение цитостатиков, цитолитических антител и/или начало лучевой терапии могут вызвать быстрый распад опухолевых клеток с высвобождением в кровоток большого количества клеточного содержимого, включающего анионы, катионы, белки и нуклеиновые кислоты [2]. Высвобождение и последующий катаболизм нуклеиновых кислот может привести к гиперурикемии. Пуриновые нуклеотиды катаболизируются ксантиноксидазой до гипоксантина, затем ксантина и, наконец, до мочевой кислоты (рис.1) [1-4].

В обычных условиях мочевая кислота выводится почками со скоростью около 500 мг/сут, которая плохо растворима в воде [5]. Мочевая кислота имеет pKa 5,4-5,7. В дистальных канальцах и собирательных трубочках почек pH мочи составляет около 5,0; растворимость мочевой кислоты при таком pH – приблизительно 15 мг/дл [6]. При гиперурикемии, по мере того как повышается концентрация мочевой кислоты, возрастает вероятность ее кристаллизации и выпадения в осадок. Выпадение мочевой кислоты в канальцах почек может привести к почечной недостаточности.

При ретроспективном анализе данных 83 больных с неходжкинскими лимфомами (НХЛ), которые проходили лечение с 1995г. по 2000г. в Henry Ford Hospital, Cairo et al. [10] обнаружили связь между концентрацией мочевой кислоты и риском развития СЛО или нарушения функции почек. Причем под СЛО понимали одновременное отклонение от нормы содержания двух и более из следующих веществ: мочевая кислота, креатинин, фосфат, кальций и калий. Исследования показали, что при повышении концентрации мочевой кислоты на 1 мг/дл риск СЛО возрастает в 1,75 раза (p<0,0001), а риск нарушения функции почек в 2,21 раза (p<0,0012).

В клетках злокачественных опухолей концентрация фосфора может быть в 4 раза выше, чем в нормальных клетках, и быстрое высвобождение этих запасов может привести к гиперфосфатемии (≥2,1 ммоль/л у детей и ≥ 1,45 ммоль/л взрослых) [7]. Первым

реагируют почки, увеличивая экскрецию фосфора с мочой и уменьшая ее реабсорбцию в канальцах. Однако, в конце концов канальцевый механизм транспорта оказывается перегруженным, в результате чего концентрация фосфора в сыворотке начинает возрастать. При развитии почечной недостаточности (вследствие осаждения мочевой кислоты или других осложнений) гиперфосфатемия еще более усугубляется [11]. При повышении концентрации кальция и фосфора в несколько раз увеличивается риск осаждения кальция фосфата [7,12,13], усложняя течение почечной недостаточности, создавая порочный круг [14]. Следует так же отметить, что осаждение кальция может вызвать, в свою очередь, вторичную гипокальциемию с соответствующими клиническими проявлениями [7,12,13,14].

Рис.1. Катаболизм пуринов.

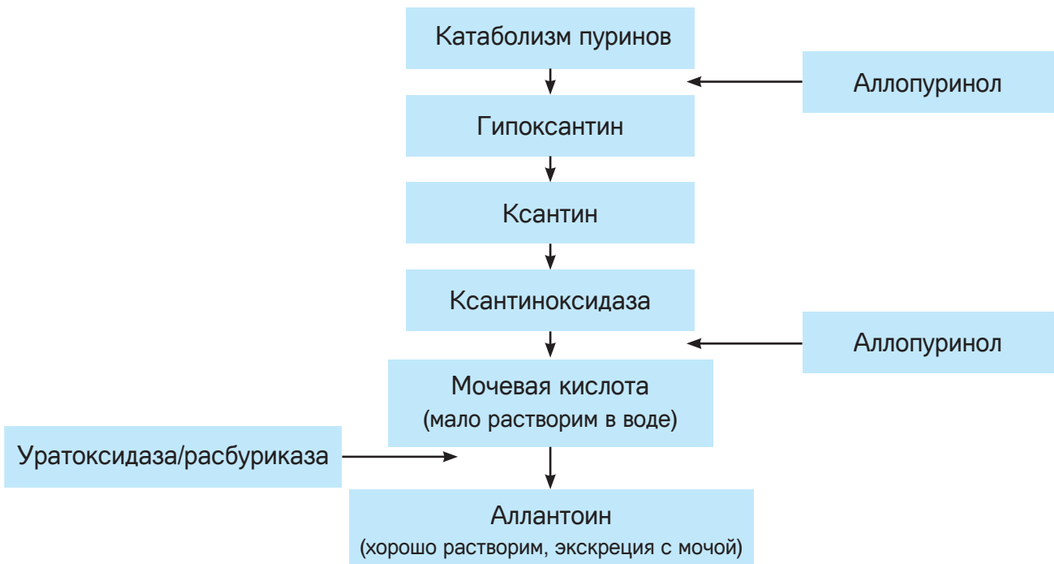
Пурины превращаются в гипоксантин ксантин с помощью ксантиноксидазы, которую ингибирует аллопуринол. Затем гипоксантин и ксантин трансформируются в мочевую кислоту – конечный продукт обмена пуринов у человека. Однако у большинства других млекопитающих имеется уратоксидаза, превращающая мочевую кислоту в более растворимый аллантоин. Расбуриказа представляет собой рекомбинантную форму уратоксидазы.

Классификация

Несмотря на общепринятое мнение относительно метаболических нарушений составляющих СЛО, тем не менее нет общепринятой классификации этого синдрома и разделения его на стадии.

Hande и Garrow разделили СЛО на лабораторный и клинический (ЛСЛО и КСЛО) [4]. Эта классификация позволяет отграничить больных, которым не требуется лечение от больных с клиническими нарушениями, опасными для жизни. Тем не менее упомянутая классификация не лишена недостатков. Во-первых, необходимым условием является нарушение лабораторных показателей на 25% по сравнению с нормой, при этом не учитывается исходно их аномальные значения. Во-вторых, классификация Hande и Garrow требует, чтобы изменения произошли в пределах 4 сут от начала лечения, это опять таки не учитывает больных поступивших с СЛО, а также тех, у кого СЛО развился до начала лечения или позднее 4 сут от его начала.

Чтобы преодолеть эти недостатки, Cairo и Bishop [5] разработали систему определения КСЛО и ЛСЛО на основе модифицированной классификации Hande-Garrow. В соответствии с критериями Cairo и Bishop, диагноз ЛСЛО устанавливается только в том случае, если при поступлении больного, содержание двух веществ и более (мочевой кислоты, калия, фосфата или кальция) выше или ниже нормы, или, если оно изменилось на 25% в пределах 3 сут до начала лечения, либо 7 сут после него (табл. 1). Для установления диагноза КСЛО требуется наличие ЛСЛО в сочетании, по крайней мере, с одним из следующих клинических состояний: почечная недостаточность, аритмия/внезапная смерть или эпилептический припадок. ЛСЛО не разделяют на степени тяжести (табл.1); тяжесть КСЛО определяют по максимально выраженному клиническому проявлению.



Клинические проявления СЛО

Клинические проявления СЛО включают тошноту, рвоту, диарею, снижению аппетита, спутанность сознания, отеки, перегрузку жидкости, гематурию, сердечную недостаточность, аритмии, эпилептические припадки, мышечные спазмы, тетанию обмороки и, возможно, внезапную смерть [1,15]. Перечисленные симптомы обычно проявляются через 12-72 ч после начала индукционной химиотерапии, но могут возникнуть и до ее начала. Осложнения СЛО могут снижать эффективность химиотерапии или препятствовать ее проведению [3].

Профилактика и лечение

Тяжесть осложнений СЛО диктует необходимость профилактики данного синдрома в группе высокого риска, а также быстрых лечебных мероприятий при проявлении симптомов.

Введение жидкости

Активное введение жидкости и поддержание активного диуреза составляют основу профилактики и лечения СЛО. Введение жидкости в сочетании с высокой скоростью диуреза способствует экскреции мочевой кислоты и фосфата за счет увеличения внутрисосудистой жидкости, почечного кровотока и клубочковой фильтрации [24-26]. Всем больным из групп высокого и промежуточного риска, а также пациентам с ЛСЛО и КСЛО показано введение большого количества жидкости, за исключением больных с почечной недостаточностью и олигурией. Важно добиться адекватного диуреза, т.е. выделение количества мочи, равного объему вводимой жидкости.

Объем вводимой жидкости должен превышать физиологическую потребность в 1-2 раза, а скорость диуреза составлять примерно 80-100 мл/м^2/ч. Причем ¼ вводимой жидкости должен составлять 0,9% раствор

Показатель	Уровень	Отклонение от исходного
Мочевая кислота	≥ 476 мкмоль/л, или 8мг/дл	Повышение на 25%
Калий	≥ 6 ммоль/л, или 6 мг/л	Повышение на 25%
Фосфор	≥ 2,1 ммоль/л у детей или ≥ 1,45 ммоль/л у взрослых	Повышение на 25%
Кальций	≤ 1,75 ммоль/л	Снижение на 25%

Таблица 2. Определение лабораторного синдрома лизиса опухоли по Cairo и Bishop [42]

Таблица 3. Определение клинического синдрома лизиса опухоли и его степени тяжести по Cairo-Bishop [42]

Осложнение	Степень тяжести					
Креатинин	0 ≤ 1,5 *ВГН	I 1,5*ВГН	II >1,5-3,0*ВГН	III 3-6*ВГН	IV >6*ВГН	V Смерть
Аритмия	нет	Вмешательство не показано	Показано не экстренное вмешательство	С клиническими проявлениями, не полностью устраняется, лекарственными средствами или устраняется аппаратом (например, дефибрилятором)	Угрожает жизни (например аритмия, сопровождающаяся сердечной недостат., гипотензией, обмороком, Шоком	Смерть
Эпилептические припадки	нет	нет	Один короткий генерализованный припадок; припадки хорошо поддающиеся лечению антиконвульсантами или нчастые фокальные моторные припадки, которые не мешют выполнять повседневные дела	Припадки с нарушением сознания; плохо контролируемые припадки; генерализованные припадки, возникающие несмотря на медикаментозное лечение	Затянувшиеся повторные или плохо поддающиеся лечению припадки любого вида (например, эпилептический статус, не под дающийся лечению эпилепсия	Смерть

Примечание. *Клинический синдром лизиса опухоли – это лабораторный синдром лизиса опухоли в сочетании, по меньшей мере, с одним клиническим осложнением*

Сокращение: ВГН – верхняя граница нормы

натрия хлорида, а остальное 5% раствор глюкозы. Из-за риска гиперкалиемии, гиперфосфатемии и/или выпадения осадка кальция фосфата, раствора для в/в введения поначалу не должны содержать калий, кальций и фосфат. Кроме того, необходимо следить, чтобы плотность мочи не превышала 1,010.

Ощелачивание

Ранее для профилактики и лечения СЛО вводили натрия бикарбонат для ощелачивания мочи (например, на фоне использования аллопуринола) [27]. Рациональное обоснование ощелачивания состоит в том, что при pH 5,0 растворимость мочевой кислоты составляет около 15 мг/дл, при pH 7,0 она возрастает примерно до 200 мг/дл [6]. Но хотя ощелачивание мочи облегчает экскрецию мочевой кислоты, оно мало влияет на растворимость ксантина и гипоксантина [19,20,24,25,27,28]. Кроме того, ксантин отличается довольно низкой растворимостью: 5 мг/дл – при pH 5,0, 13 мг/дл – при pH 7,0 [5]. В случаях, когда уровень этих метаболитов возрастает, например при лечении аллопуринолом, возможно выпадение кристаллов ксантина в каналаьцах почек, что может привести к острой почечной недостаточности. В экспериментах на крысах Conger et al. обнаружили, что повышение диуреза – это наиболее эффективная стратегия профилактики обструкции мочевых путей, вызываемой уратами [29]. Если диурез не повышен, увеличение pH мочи более 7,0 не позволяет предупредить кристаллизацию мочевой кислоты. Поэтому учитывая возможные осложнения ощелачивания, такие как метаболический алколоз и осаждение фосфата кальция, а также недостаток ясных свидетельств в пользу ощелачивания, использовать натрия бикарбонат для профилактики и лечения СЛО более не рекомендуется. На фоне лечения расбуриказой ощелачивание не требуется.

Аллопуринол

Аллопуринол для приема внутрь применяют с 1965г. Аллопуринол представляет собой аналог ксантина, который после превращения *in vivo* в оксипуринол действует как конкурентный ингибитор ксантиноксидазы, тем самым, блокируя биотрансформацию метаболитов пуринов в мочевую кислоту [30,31]. Показано, что он эффективно ингибирует синтез мочевой кислоты и снижает частоту обструкции мочевых путей, вызванную выпадением в осадок мочевой кислоты, у больных из группы риска развития СЛО [29,30,31]. В ретроспективном анализе, включившем 1172 больных, получавших аллопуринол в/в, продемонстрировано, что активность аллопурнола при в/в и пероральном введении сопоставима [32]. При в/в введении аллопуринол снижает повышенный уровень мочевой кислоты у 57% больных (среднее время до наступления эффекта – 5 сут) и стабилизирует этот уровень еще у 30% пациентов (среднее время до наступления эффекта – 2 сут). При назначении аллопуринола профилактически при угрозе развития СЛО он препятствует повышению уровня мочевой кислоты у 93% взрослых и 92% детей.

Несмотря на то, что аллопуринол эффективен в профилактике и лечении гиперурикемии и связанных с ними осложнений при угрозе развития СЛО, есть несколько обстоятельств, отграничивающих его использование.

Во-первых действие аллопуринол основано на ингибировании синтеза мочевой кислоты, поэтому препарат не снижает уровень мочевой кислоты, синтезированный до его введения. Следовательно, у больных с уже имеющейся гиперурикемией (≥450 мкмоль/л, или 7,5 мг/дл.) предпочтительно проводить лечение расбуриказой. Во-вторых, аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, тем самым блокируя катаболизм ксантина и гипоксантина, за счет чего уровень этих метаболитов возрастает [22,31]. В результате возможно выпадение кристаллов ксантина в почечных канальцах – ситуация, угрожающая развитием острой обструкции мочевых путей. В-третьих аллопуринол также замедляет выведение противоопухолевых средств – аналогов пурина, которые часто используются в лечение лейкозов (например,6-меркаптопурин и азатиоприн). В исследованиях было выяснено, что аллопуринол в отличие от уратоксидазы, снижал скорость выведения больших доз метотрексата вследствие ухудшения функции почек у этих больных [33]. Аллопуринол также нельзя сочетать с капецитабином [34]. Возможно также лекарственное взаимодействие с дикумаролом, урикозурическими средствами, тиазидными диуретиками, ампициллином/амоксациллином, циклофосфамидом и другими цитостатиками.

Аллопуринол назначают внутрь в дозе 100мг/м² внутрь каждые 8 часов, разделенные таким образом, чтобы обеспечить прием каждые 8 часов, максимальная суточная доза-800мг. Если больной не может принимать

аллопуринол внутрь, его можно назначить в/в в дозе 200-400мг/м²/сут, разделенные на 1-3 введения (максимальная суточная доза-600мг) [32,35,36,41]. Лечение аллопуринолом нужно начать за 1-2 дня до индукционной химиотерапии и продолжать в течение 3-7 дней, ориентируясь на риск СЛО.

Аллпуринол может вызвать аллергические реакции, в виде кожной сыпи и повышения температуры тела.

Нерекомбинантная уратоксидаза (урикозим)

Второй способ борьбы с гиперурикемией заключается в ускорении катаболизма мочевой кислоты. У большинства млекопитающих имеется фермент уратоксидаза, превращающая мочевую кислоту в аллантоин, который в 5-10 раз лучше растворяется в моче, чем мочевая кислота [39,40]. Учеловека этот фермент отсутствует. Нерекомбинантная форма уратоксидазы с высокой специфической активностью изначально была выделена из *Aspergillus flavus* [37,38]. Kissel et al. сообщили о результатах исследования I-II фазы, в котором учавствовали 61 взрослый: нерекомбинантная уратоксидаза в дозе 800 ЕД/сут снижала концентрацию мочевой кислоты в крови и увеличивала экскрецию аллантоина [39].

Однако следует также отметить, что у 4,5% больных после первого введения возникли аллергические реакции, вероятно за счет примесей в препарате уратоксидазы; у 1 больного развилась метгемоглобинемия.

Рекомбинантная уратоксидаза (расбуриказа)

В настоящее время ген *Aspergillus flavus,* кодирующий уратоксидазу, клонирован и экспрессируется модифицированным штаммом *Saccharomycts cerevisiae*, что позволяет производить очищенный рекомбинантный фермент (расбуриказу), тем самым снижая риск аллергических реакций на примеси [40]. Период полувыведения расбуриказы равен примерно 16 и 21 ч при использовании 0,15 и 0,2мг/кг соответственно.

Расбуриказа показана детям с гиперурикемией, связанной с ЛСЛО и КСЛО, а также для начального лечения больных с высоким риском СЛО. Больным из группы промежуточного риска расбуриказа рекомендуется, если гиперурикемия возникла, несмотря на профилактическое применение аллопуринола.

FDA США одобрило рекомендации по дозированию, согласно которым расбуриказа в дозе 0,15-0,2 мг/кг (табл.4.) вводится один раз в сутки в 50мл 0,9%аствора натрия хлорида в виде 30-минутной инфузии в течение 5 дней [40]. Важно регулярно определять содержание мочевой кислоты и использовать руководство по коррекции доз расбуриказы. Серьезные побочные реакции встречаются редко.

При комнатной температуре расбуриказа разрушает мочевую кислоту в пробах крови, тем самым снижая точность измерений. Поэтому пробу крови после взятия сразу помещают на лед и держат в таких условиях до завершения анализа, который желательно провести в ближайшие 4 ч от момента получения материала.

Однако FDA США не одобрило применение расбуриказы у взрослых и пожилых больных. Согласно данным Национального Центра Онкологии Армении, случаи регистрации СЛО малочисленные. В течение последних 15 лет зарегистрировано 5 случаев СЛО, из них у 3-х больных лимфомой Ходжкина (ЛГМ) и у 2-х с НХЛ в генерализованных стадиях. У 3-х больных ЛГМ в стадиях II°B(S), III°B(S) и III°A с массивными конгломератами в области шейных, подмышечных и медиастинальных лимфатических узлов после 1-го курса химиотерапии отмечалось резкое уменьшение объема лимфатических узлов. Сразу же больным был назначен аллопуринол, что привело к нормализации уровня мочевой кислоты, калия, кальция и других показателей, а также общего состояния больных.

У 2-х больных с НХЛ в стадиях II°B и III°B после 1-го и 2-го курсов химиотерапии соответственно отмечалось резкое уменьшение шейных, подмышечных, медиастинальных и забрюшинных лимфатических узлов. Высокая чувствительность к химиотерапии привела к резкому уменьшению опухолевых образований, снижению диуреза, обезвоживанию, вплоть до анурии и почечной недостаточности. Проведение активных профилактических мероприятий – введение жидкостей и поддержание адекватного диуреза, способствует экскреции мочевой кислоты и фосфора за счет увеличения объема внутрисосудистой жидкости, почечного кровотока и клубочковой фильтрации. Назначение аллопуринола перорально ингибирует синтез мочевой кислоты и снижает частоту обструкции мочевых путей, вызванную выпадением в осадок мочевой кислоты. Однако, все указанные мероприятия оказались неэффективными и закончились летальным исходом 2-х больных с НХЛ от острого СЛО, почечной и полиорганной недостаточности.

Риск СЛО	Исходное содержание		Доза мг/кг	Продолжительность
	ммоль/л	мг/дл		
Высокий	>7,5	450	0,20	Определяется содержанием мочевой кислоты в плазме
Промежуточный	<7,5	450	0,15	Определяется содержанием мочевой кислоты в плазме
Низкий	<7,5	450	0,10	Определяется по клиническим Признакам
Средняя продолжительность терапии составляет 2 дня, но может колебаться от 1 до 7 дней По меньшей мере, в одном из клинических исследований с успехом применялись более низкие дозы до 0,05 мг/кг				

Таблица 4. Рекомендуемые дозы расбуриказы

В этой связи для профилактики СЛО вполне обоснованно применение расбуриказы у больных высокого риска и регулярный мониторинг содержания мочевой кислоты и поддержка адекватного диуреза.

Рекомендации

Больным из группы высокого риска показано активное лечение; в группе низкого риска можно ограничиться наблюдением. Наилучшая стратегия борьбы с СЛО – это профилактика. Первоочередное значение имеет введение достаточного количества жидкости и поддержание адекватного диуреза. У больных из группы высокого риска на ряду с введением жидкости следует при-

менять расбуриказу. Кроме того, этих больных необходимо помещать в палаты интенсивной терапии. Необходимо уведомить также нефролога о том, что больному может потребоваться диализ. Отсрочка противоопухолевой терапии до тех пор, пока не будут выполнены эти условия, поможет предупредить СЛО и его осложнения, но вследствие агрессивной природы многих опухолей решение нередко приходится принимать индивидуально, основываясь на состоянии больного. У больных из группы промежуточного риска помимо введения жидкости можно применять аллопуринол в качестве начального гипоурикемического лечения.

Согласно решению группы экспертов, после лечения расбуриказой в последующем в применении аллопуринола нет необходимости. Однако, в настоящее время нет данных о том, улучшается или ухудшается исход лечения, если после использования расбуриказы назначается аллопуринол. Этот вопрос изучается в проходящем в настоящее время исследовании.

Tumor lysis syndrome (Literature referenses)

Galsyan H.M., Hayrapetyan L.G.
National center of oncology

Introduction

Tumor lysis syndrome decribed as a number of metabolic disorderswhich causes by a massive release cellular components into the blood circulation when the tumor is rapidly lysed after a cytostatic chemotherapy [1].More oftenthe reason found to be hemoblastosessuch as acute leukemia and Burkitt's lymphoma.Homeostatic mechanisms can not cope each time with amount of intracellular metabolites and nucleic acids, proteins, phosphorus and potassium.This may cause severe hypocalcemia, hyperphosphatemia and uremia.Crystallization of uric acid and calcium phosphate in renal tubules may impair functions of kidnes.In some rare cases it can cause torenal failure, and even a death.

Purpose of the study:

For prevention and treatment must be awareness of the reasons and physiological impacts, predisposing factors, also the selectionpatients at risk.

Materials and methods:

There were assessed the results of the TLS in various hospitals at 36000 patients with various types of tumors,their correction,prevention and treatment aspects .We also assessed datas from National Oncological Center in Armenia.

Статья взята из журнала
J.Clin Oncol 26:2767-2778@ 2008by American Society of Clinical Oncology,T2,N3 Bertrand Coiffier с соавторомии.

Список используемой литературы

1. *Seegmiller JE, Laster L, Howell RR: Biochemistry of uric acid and its relation to gout. N.Engl J Med 268:712-716, 1963*
2. Van den Berghe G: Purine and pyrimidine metabolism between millennia:What has been accomplished, what has to done? Adv Exp Med Biol 486:1-4,2000
3. Levine AM: Challenges in the management of Burkitt's lymphoma. Clin Lymphoma 3:S19-S25, 2002 (suppl)
4. Hande KR, Garrow GC: Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med 94:133-139, 1993
5. Cairo MS, Bishop M: Tumor lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. Br J Haematol 127:3-11, 2004
6. Wossmann W, Schrappe M, Meyer U, et al: Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. Ann Hematol 82: 160-165, 2003
7. Arseneau JC, Canellos GP, Banks PM, et al: American Burkitt's lymphoma: A clinicopathologic study of 30 cases-I.Clinical factors relating to prolonged survival. Am J Med 58:314-321, 1975
8. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, et al: Incidence, medical resource utilization and costs of hyperuricemia and tumor lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hofgkin's lymphoma in four European countries. Leuk Lymphoma 44:77-83, 2003
9. Montesinos P, Martin G, Perez-Sirbent M: Identification of risk factors for tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: Development of a prognostic score. Blood 106: 1843a,2005 (abstr)
10. Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, et al: Acute tumor lysis syndrome: A revew of 37 patients with Barkitt's lymphoma. Am J Med 68:486-491, 1980
11. McCroskey RD, Mosher DF, Spencer CD et al: Acute tumor lysis syndrome and treatment response in patients treated for refractory chronic lymphocytic leukemia with short-course, high-dose cytosine arabinoside, cisplatin, and etoposide.Cancer 66:246-250, 1990
12. Nomdedeu J, Martino R, Sureda A, et al: Acute tumor lysis syndrome complicating conditioning therapy for bone marrow transplantation in a patient with chronic lymphocytic leukemia. Bone Marrow Transplant 13:659-660, 1994
13. Boccia RV, Longo DL, Lieber ML, et al: Multiple recurrences of acute tumor lysis syndrome in an indolent non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 56:2295-2297, 1985
14. Gomez GA, Han T: Acute tumor lysis syndrome in prolymphocytic leukemia. Arch Intern Med 147:375-376, 1987
15. Cheson BD, Frame JN, Vena D, et al: Tumor lysis syndrome: An uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 16:2313-2320, 1998
16. Kunkel L, Wong A, Maneatis T, et al: Optimizing the use of rituximab for treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: A benefit-risk update. Semin Oncol 27:53-61, 2000 (suppl 12)
17. Rituxan Package Insert, Biogen Idec Inc and Genetech Inc, 2008
18. Beaksgaard L, Sorensen JB: Acute tumor lysis syndrome in solid tumors: A case report and review of the kiterature. Cancer Chemother Pharmacol 51:187-192, 2003
19. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, et al: Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: Report of an international compassionate use study. Cancer 98:1048-1054, 2003
20. Jeha S, Kantrajian H, Irwin D, et al: Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancyassociated hyperuricemia in pediatric and adult patient: Final results of a multicenter compassionate use trial. Leukemia 19:34-38, 2005
21. Navolanic PM, Pui CH, Larson RA, et al: Elitek-rasburicase: An effective means to prevent and treat hyperuricemia associated with tumor lysis syndrome – a Meeting Report, Dallas, Texas, January 2002.Leukemia 17:499-514, 2003
22. DeConti RC, Calabresi P: Use of allopurinol for prevention and control of hyperuricemia in patients with neoplastic disease. N Engl J Med 274:481-486, 1996
23. Landgrebe AR, Nyhan WL, Coleman M:Urinary – tract stones resulting from the excretion of oxypurinol. N Engl J Med 292:626-627, 1975
24. Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW: Tumor lysis syndrome: Pathogenesis and management. Pediatr Nephrol 9:206-212, 1995
25. Andreoli SP, Clark JH, McGuire WA, et al: Purine excretion during tumor lysis in children with acute lymphocytic leukemia receiving allopurinol: Relationship to acute renal failure. J Pediatr 109:292-298, 1986
26. Silverman P, Distelhorst CW: Metabolic emergencies in clinical oncology. Semin Oncol 16:504-515, 1989
27.Ten Harkel AD, Kist-Van Holthe JE, Van Weel M, et al: Alkalinization and the tumor lysis syndrome. Med Pediatr Oncol 31:27-28, 1998
28. Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ, et al: Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. Medicine (Baltimore) 60:218-229, 1981
29. Conger JD, Falk SA: Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. J Clin Invest 59:786-793, 1977
30. Krakoff IH, Meyer RL: Prevention of hyperuricemia in leukemia and lymphoma: Use of allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor. JAMA 193:1-6, 1965
31. Spector T: Inhibition of urate production by allopurinol. Biochem Pharmacol 26:355-358, 1977
32. Smalley RV, Guaspari A, Haase-Statz S, et al: Allopurinol: Intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. J Clin Oncol 18:1758-1763, 2000
33.Crews KR, Evans WE, Pui CH: Methotrexate pharmacokinetics following hyperuricemic treatment with allopurinol vs urate oxidase in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood 98:113a, 2001 (abstr 474)
34. Allopurinol Package Insert
35. Yeldandi AV, Yeldandy V, Kumar S, et al: Molecular evolution of the urate oxidase-encoding gene in hominoid primates: Nonsense mutations. Gene 109:281-284, 1991
36. Brogard JM, Coumaros D, Franckhauser J, et al: Enzymatic uricolysis: A study of the effect of a fungal urate-oxidase. Rev Eur Etud Clin Biol 17:890-895, 1972
37. Laboureur P, Langlois C:[Urate oxidase of Aspergil-

lus flavus. I.Isolation, purification, properties].Bull Soc Chim Biol (Paris) 50:811-825, 1968
38. Laboureur P, Langlois C:[Urate oxidase of Aspergillus flavus.II. Metabolism, inhibition, specificity] Bull Soc Chim Biol (Paris) 50:827-841, 1968
39. Kissel P, lamarche M, Royer R: Modification of uricaemia and the excretion of uric acid nitrogen by an enzyme of fungal origin. Nature 217:72-74, 1968
40. Elitek Package Insert, Sanofi-aventis, 2007
41.Feusner J, Farber MS: Role of intravenous allopurinol in the management of acute tumor lysis syndrome. Semin Oncol 28:13-18, 2001 (suppl 5)
42.Bertrand Coiffier, Arnold Altman, Ching-Hon Pui, Anas Younes, Mitchell S.Cairo: Recommendation to prevention and treatment tumor lysis syndrome at adults and children: clinical Material review.

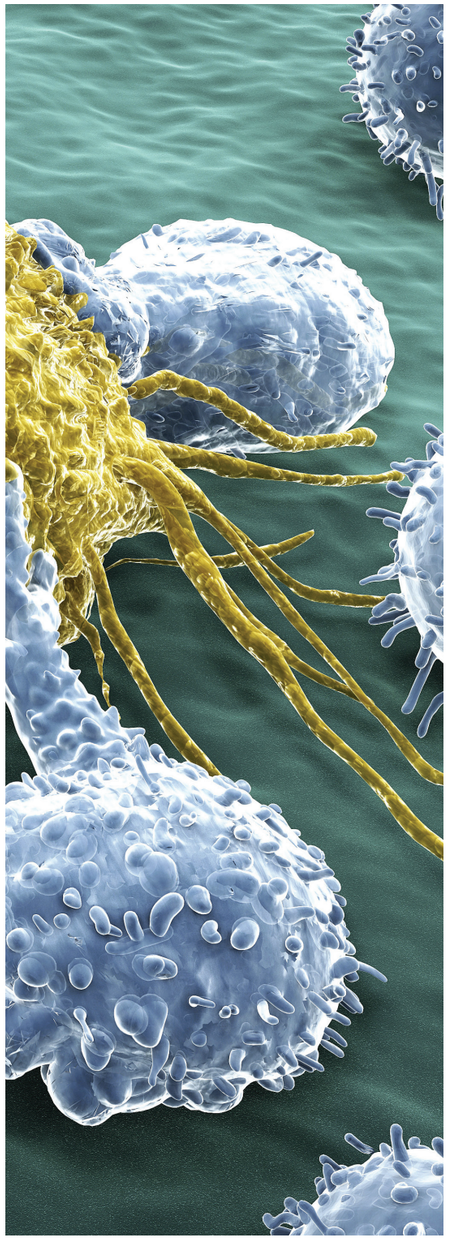
Սույն հոդվածում անցկացված է ուռուցքի քայքայման համախտանիշի վերաբերյալ այսօր եղած կլինիկական տվյալների տեսությունը: Դիտարկվել են համախտանիշի բուժման և կանխարգելման առանցքային պահերը: Հոդվածում ներկայացված են նաև Հայաստանի Ուռուցքաբանական Ազգային Կենտրոնի սեփական փորձի տվյալները:

В настоящей статье проведен обзор имеющихся на сегодня, клинических данных, относительно синдрома лизиса опухоли. Рассмотрены ключевые моменты в лечении и профилактике данного синдрома. В статье приводятся Также собственные данные Национального Центра Онкологии Армении.

In this article provides an overview of the currently available clinical data regarding tumor lysis syndrome. Considered key moments in the treatment and prevention of this syndrome. The article also contains its own data from the National Oncology Center of Armenia.

Тадевосян А.Г., Айрапетян Л.Г.
НЦО РА МЗ им. В.А. Фанарджяна, отделение химиотерапии

Комбинированная химиотерапия у больных НМРЛ в III и IV стадиях



Рак легкого занимает 1-ое место по частоте заболеваемости и смертности среди мужского населения Армении. Около 70% больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в Армении обращаются с распространенным опухолевым процессом в III и IV стадиях заболевания. Лишь 30-35% из них показано специфическое лечение. За последние годы появились ряд новых цитостатиков (таксаны, гемзар, алимта, ряд моноклональных антител), использование которых с платиновыми производными повысило как эффективность, так и выживаемость до года и более (1.2). Алимта (пеметрексед) - новый многоцелевой антифолат, ингибирующий ряд ферментов, которые являются ключевыми фолатзависимыми энзимами при биосинтезе тимидиновых и пуриновых нуклеотидов. Ингибируя синтез последних, пеметрексед вызывает гибель опухолевых клеток.

По данным литературы алимта в монорежиме у больных НМРЛ в III и IV стадиях показала эффективность у 21.2%, а медиана выживаемости составляла 3.8 месяцев (3), а при комбинации с цисплатином или винорельбином эффективность выше и составляла 39.0% и 45%, при медиане выживаемости 10.9 месяцев и 8.9 месяцев (4.5). Другое исследование показало достаточно высокую эффективность комбинации алимты и гемзара у 17% больных, стабилизацию процесса у 54.7 %, медиана выживаемости составила 11.3 месяцев (6). Клинически значимые преимущества в выживаемости_доказаны при аденокарциноме и крупноклеточном раке (алимта+цисплатин) при медиане выживаемости в 11.8 месяцев (7). Предварительный анализ данных отделения химиотерапии НЦО МЗ РА показали, что при комбинации алимта, цисплатин медиана времени до прогрессирования составила 8.9 месяцев при аденокарциноме и 5.5 месяцев - при плоскоклеточном раке(8).

Имеются и другие данные об эффективности алимты во II-ой линии только у 5% больных, при медиане выживаемости 6.4 месяцев (9).

Распределение больных НМРЛ при лечении по схеме GemCis и AlCis

Характеристика больных	Схемы лечения		Абс.число всего	Процент %
	GemCis(I гр)	AlCis(II гр)		
Мужчины	84	38	122	82.4%
Женщины	16	10	26	17.6%
Средний возраст (лет)	56.8	54.3	55.5	-
31-40	4	6	10	6.8%
41-50	18	12	30	20.3%
51-60	44	19	36	42.6%
61-70	27	7	34	23.0%
Старше 70-ти	7	4	11	7.4%
курящие	80	39	119	80.4%
некурящие	20	9	29	19.6%
Всего:	100	48	-	-

*GemCis- гемзар+цисплатин, AlCis- алимта+цисплатин

Таблица N 1

Распределение больных НМРЛ по стадии, морфологической форме и схеме лечения

Характеристика больных	Абсолютное число	%	Схема лечения	
			GemCis (I группа)	AlCis (II группа)
Стадия III° A	16	10.8%	12	4
Стадия III°B	44	29.7%	32	12
Стадия IV°	88	59.5%	56	32
Плоскоклеточный рак	65	43.9%	54	11
Аденокарцинома	67	45.3%	30	37
Крупноклеточный рак	6	4.05%	6	-
Прочие формы	10	6.8%	10	-
Всего	148	100%	100	48

Таблица N 2

Цель исследования

Имеющиеся данные литературы имеют большой разброс, в связи с чем для нас представлял интерес сравнительной оценки эффективности, выживаемости и токсичности комбинаций алимты и гемзара с цисплатином в I и II линиях химиотерапии при III и IV стадиях НМРЛ.

Материал и методы

Оценены результаты лечения в группе из 148 больных НМРЛ, получивших химиотерапию по схеме гемзар, цисплатин (100) и алимта, цисплатин (48) с установленным диагнозом по данным ряда клинических и параклинических методов исследования.

Распределение больных по полу, возрасту и схеме лечения показано в таблице N 1.

Как видно из таблицы N1 общий процент мужчин составлял 82.4%, женщин 17.6% с средним возрастом 55.5 лет, из них 80.4% были курящие и 19.6% - некурящие. Наибольшее число больных НМРЛ зарегистрировано в возрасте 51-60 лет (42.6%), причем в группе больных, получающих алимту, цисплатин 19 больных (из 48) имели возраст 51-60 лет, в то время как в группе гемзар, цисплатин 44 больных (из 100) были в этом возрасте, хотя при подсчете из общего числа пациентов в обеих грппах составляют почти половину. Несколько меньше (23%) составляли больные в возрасте 61-70 лет и 41-50 лет (20.3%), 6.8 % приходится на более молодую группу (31-40 лет). Распределение больных по стадиям заболевания, морфологической форме и схеме лечения показано в таблице N 2.

Как видно из таблицы N2 более половины больных (59.5%) имели IV стадию и 40.5% III°A и III°B стадии.

Во II группе больных, получивших химиотерапию по схеме AlCis, лишь 7 из 48 оперированы, а в I группе (GemCis) оперированы 14 больных (из 100). Химиотерапия в I-ой линии проведена 16 больным в II-ой группе и 70 больным в I-ой группе. Более половины пациентов (30 из 48) во II-ой группе получали лечение по II-ой линии, а в I-ой группе 25 из 100 больных. Комбинация алимта, цисплатин проведена в основном у больных, ранее получавших химиотерапию по схемам гемзар, цисплатин или этопозид, цисплатин и резистентных к этим комбинациям.

По III-ей линии химиотерапию получали незначительное число больных (2-ое из II-ой группы и 5 из I-ой группы). При этом при оценке эффективности лечения отмечены хорошие результаты, из 2-х больных аденокарциномой легкого при лечении по схеме алимта, цисплатин и увеличении продолжительности жизни.

Общее состояние 25 больных II-ой группы оценивалось до 80-90% по шкале Карновского (оценка1), а в I-ой группе у 50 больных.

У 20 и 39 больных общее состояние оценивалось до 60-70% в группах II и I соответственно (оценка2). Оценка 3 (40-50%) отмечена у 3-х и 2-х больных во II-ой и I-ой группах и требовали соотвествующей коррекции до начала химиотерапии. Из общего числа больных (148) 43.9% имели плоскоклеточную форму рака, причем 54 больных из I-ой группы и лишь 11 из II-ой группы, леченных по схеме AlCis. 45.3% имели аденокарциному, из них 30 в I-ой группе и 37 во II-ой группе.

При лечении 48 больных (II группа) по схеме AlCis центральная форма была зарегистрирована у 28 пациентов, а у 20-ти периферический рак, причем только 7 из них оперированы, остальные 13 поступили с метастазами в различные органы. У 68 больных I-ой группы выявлена центральная форма рака, а у остальных (32) периферический рак. У 3-х больных из II-ой группы и 3-х из I-ой группы имелись метастазы в го-

ловной мозг и продолжительность периода до прогрессирования заболевания составила 6,6 и 3 месяца и 3.4 и 6 месяцев соответственно. Общая продолжительность жизни этих больных составила 10, 13 и 6 месяцев и 5,7 и 10 месяцев соответственно во II-ой и I-ой группах.

В I-ой группе гемзар вводили в дозе 1000-1250мг/м^2 в 1-ый и 8-ой дни, цисплатин в этой комбинации вводили однократно в 1-ый день в дозе 70-75мг/м^2. Во II-ой группе пеметрексед (алимта) вводили в дозе 500мг/м^2 (700-800мг) в течение 10-15 минут в 200-250мл 0.9% раствора хлористого натрия, затем через 30 минут вводили цисплатин. Перед введением алимты проводилась предварительная подготовка больных витамином B_{12}, фолиевой кислотой (см. Материал и методы).

Результаты лечения

Эффективность лечения, медиана времени до прогрессирования, общая выживаемость больных НМРЛ по схеме GemCis и AlCis оценена у 148 пациентов и представлена в таблицах N 3 и 4. Предварительный анализ данных отделения химиотерапии НЦО МЗ РА показал, что при комбинации алимта, цисплатин медиана времени до прогрессирования составила 8.9 месяцев при аденокарциноме и 5.5 месяцев при плоскоклеточном раке(8).

При сравнительной характеристике общей эффективности лечения больных I-ой и II-ой групп установлено, что при лечении по схеме GemCis эффекты отмечены у 30% пациентов (13%+17%), а при лечении по схеме AlCis у 33.3 % (10.4%+22.9%), и стабилизация процесса одинакова в обеих группах 55% и 56.3% соотвественно. При этом полная и частичная регрессия в I-ой группе отмечена у 22% при плоскоклеточном раке и лишь у 7% при аденокарциноме, в то время как во II-ой группе эти показатели ниже 6.3% при плоскоклеточном раке и выше при аденокарциноме легкого и составляют 27.1% (10.4%+16.7%). Аналогичная тенденция прослеживается и при стабилизации процесса - 28% при плоскоклеточном раке, 13% при аденокарциноме (I-ая группа) и 12.5% при плосколеточном раке и 43.8% при аденокарциноме (II-ая группа). Ощая эффективность при лечении по схеме GemCis (30%) ниже, чем при лечении по схеме AlCis (33.3%), несмотря на то, что большая часть больных этой группы оперированы (14 из 100) по сравнению с группой II-ой (7 из 48). Эффективность лечения и стабилизация процесса в группе больных, леченных по схеме AlCis выше, за счет эффективности этой схемы при аденокарциноме. Более того во II-ой группе 30 больных (из 48) получали химиотерапию по II-ой линии, а в I-ой группе несколько меньше (25 больных из 100), чаще они получали лечение по I-ой линии химиотерапии (70 из 100). Больные ранее получавшие химиотерапию в комбинации с гемзаром в I-ой линии, в последующем отвечали на лечение комбинацией с алимтой при аденокарциноме легкого. Аналогичная картина прослеживается и при сравнении с контрольной группой больных, получивших химиотерапию комбинацией этопозид, цисплатин. Анализ данных медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости показан на таблице N5.

Как видно из таблицы N5 медиана времени до прогрессирования в I-ой группе составляла 12.1 месяцев и во II-ой группе несколько ниже (7.4 месяца) при плоскоклеточном раке. При аденокарциноме наоборот – выше (9.9 месяцев) во II-ой группе и 8.6 месяцев в I-ой группе. При крупноклеточном раке (6 больных) и прочих формах (10 больных) медиана времени до прогрессирования составляла 16 месяцев и 6.8 месяцев соответственно. Эти показатели, в частности, при крупноклеточном раке по-

Эффективность лечения в зависимости от морфологической формы больных НМРЛ при комбинации GemCis

Эффективность лечения	Абсолютное число % (I-группа)		Морфологические формы абсолютное число %							
			плоскокл.		аденокарц.		крупноклет.		прочие	
Полная регрессия	13	13%±0.87	9	9%	4	4%	-		-	
Частичная регрессия	17	17%±1.06	13	13%	3	3%	1	1%	-	
Стабилизация	55	55%±1.05	28	28%	13	13%	5	5%	9	9%
Без эффекта	15	15%±0.88	4	4%	10	10%	-		1	1%
Всего:	100	100%	54	54%	30	30%	6	6%	10	10%

P<0,05

Таблица N 3

Эффективность лечения в зависимости от морфологической формы больных НМРЛ при комбинации AlCis

Эффективность лечения	Общая эффективность Абсолютное число % III группа	Морфологические формы абсолютное число %	
		плоскоклет.	аденокарц.
Полная регрессия	5(10.4%)±0,82	0	5(10.4%)
Частичная регрессия	11(22.9%)±0,65	3(6.3%)	8(16.7%)
Стабилизация	27(56.3%)±1,18	6(12.5%)	21(43.8%)
Без эффекта	5(10.4%)±0,30	2(4.2%)	3(6.3%)
Всего:	48(100%)	11(23.0%)	37(77.0%)

P<0,05

Таблица N 4

Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость больных НМРЛ, леченных по схеме GemCis и AlCis в зависимости от морфологической формы (N148)

Морфологический вариант	Медиана времени до прогрессирования (мес.)		Общая выживаемость (мес.)	
	GemCis I-ая группа	AlCis II-ая группа	GemCis I-ая группа	AlCis II-ая группа
Плоскоклеточный рак	12.1±0.87	7.4±0.83	16.2±0.81	11.4±0.71
Аденокарцинома	8.6±0.75	9.9±0.64	14.0±0.86	15.9±0.76
Крупноклеточный рак	16.0±0.72	-	20.1±0.78	-
Прочие формы	6.8±0.76	-	9.9±0.74	-
Всего	10.9 мес.	8.7 мес.	15.1 мес.	13.7 мес.

P<0,05

Таблица N 5

вышены, поскольку двое больных из шести прожили 10 и 48 месяцев, что вероятно связано с медленным течением заболевания. Общая выживаемость при лечении по схеме GemCis (I-ой группы) составляла 15.1 месяцев, а при лечении по схеме AlCis (II-ой группы) - 13.7 месяцев, однако при аденокарциноме выживаемость больных была выше и составила 15.9 месяцев, а при плоскоклеточном не доходила и года (11.4 месяца), в 1.4 раза больше.

Таким образом пеметрексед эффективный цитостатик при лечении НМРЛ в III и IV-ой стадиях. Двое больных из этой группы III°A после операции (в 2010г.) и ад'ювантной химиотерапии (по схеме AlCis) живы более 4-х лет, еще один больной (III°B) также после операции (2012г.) и ад'ювантной химиотерапии (4 курса GemCis+2 курса AlCis) жив более 2-х лет. Зарегистрирована еще одна пациентка (III°B) в послеоперационном периоде получившая 6 курсов химиотерапии по схеме AlCis в I-ой линии и жива более 2-х лет без признаков рецидива заболевания. Все четверо больных имели железистую форму рака (аденокарциному).

После 3-х курсов ад'ювантного лечения (оперирована 01.2013г.) по схеме AlCis, больная с подозрением на метастазы в кости (ребра) переведена на химиотерапию по схеме EP (этопозид, цисплатин) с положительным эффектом и жива более 23-х месяцев (около 2-х лет). Еще 6 больных II-ой группы в IV стадии заболевания (схема AlCis) прожили 15 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, более 24-х месяцев и 23-х месяцев, лечившиеся с эффектом по II-ой и III-ей линии химиотерапии, которые ранее получали таксаны, схему EP, Гемзар/Цисплатин. Этот факт свидетельствует об отсутствии перекрестной резистентности между пеметрекседом и другими цитостатиками.

Химиотерапия по схеме GemCis проведена 100 больным в количестве 727 курсов, а по схеме AlCis 48 пациентам в количестве 310 курсов.

При лечении больных в группе GemCis (I) гематологические осложнения– лейкопения, тромбоцитопения, анемия были умеренными в I-ой степени 1.7% и 5.2% соответственно. III-ей степени лейкопения отмечена лишь у 2-х % (отсчет ведется от количества курсов) и требовала соответствующей коррекции. Лейкопения, тромбоцитопения и анемия при лечении по схеме AlCis (II-ой группы) была почти одинаковой 1.9, 2.3% и 4.5% соответственно I-ой степени, а II-ой степени несколько ниже (0.6%, 0.3% и 0.6% соответственно). Тошнота, рвота при лечении во II-ой группе были несколько выше и составляли 11.3%, 7.7% соответственно, по сравнению с первой группой (7.7% и 6.1%), что возможно связано с использованием препаратов платины. II-ой степени осложнения отемечены от 6(1.9%) и 5(1.6%) курсов лечения во II-ой группе и не требовали коррекции, кроме антиэметиков. Диарея была значительно выше (5.2%) при лечении по схеме с гемзаром, чем при лечении комбинацией с алимтой (1.3%). Кашель, кровохарканье отмечались чаще в II-ой группе – 8.1% (I-степени) и 1.3% (II-ой степени), по сравнению с группой I-ой 4.6% (I-ой степени) и 0.6% (II-ой степени) соответственно.

Кардиотоксичность и сосудистые изменения в обеих группах была почти одинаковой 8.0% и 6.2% I-ой и II-ой степени (14.2%) во II-ой группе и 13.3 в I-ой группе. Общие биохимические изменения отмечены от 16.1% курсов у больных, леченных по схеме AlCis и была незначительно выше, чем в группе GemCis – 15.7%. Аллергические реакции, в том числе бронхоспазм и сыпь были незначительны в обеих группах 25% (во II-ой группе) и 4% (в I-ой группе). Циститы были отмечены в I-ой группе 2.9% и не наблюдались вовсе во II-ой группе больных. Алопеция не отмечена ни в одном случае при лечении по схеме AlCis и у 1.2% при лечении по схеме GemCis, в отличие от контрольной группы, леченных по схеме EP, где алопеция отмечена от 95 курсов химиотерапии (14%), причем в основном II-ой степени.

Таким образом, обе комбинации эффективны при лечении больных НМРЛ, причем схема GemCis более эффективна при плоскоклеточном раке, а комбинация AlCis при аденокарциноме. Так при сравнительном анализе эффективности лечения и общей выживаемости установлено, что полная регрессия + частичная регрессия и стабилизация процесса при схеме GemCis составляли 7% и 28% и 14 месяцев соответственно при аденокарциноме, а при плоскоклеточном раке эти показатели выше и составляли 22% и 28% и 16.2 месяца соответственно. При лечении по схеме AlCis полная регрессия + частичная регрессия и стабилизация процесса и выживаемость при аденокарциноме были выше и составляли 27.1% и 43% и 15.9 месяцев, чем при плоскоклеточном раке (6.3% и 12.5% и 11.4 месяцев соответственно). Более года прожили больные в среднем 14 месяцев и 16.2 месяцев при лечении по схеме GemCis и 15.9 месяцев и 11.4 месяцев при схеме AlCis.

Необходимо отметить, что у большинства больных (143) в обеих группах качество жизни и общее состояние не ухудшилось в процессе и после химиотерапии. Лишь у 5-ти больных общее состояние оценивалось в 40-50% (оценка 3) и до начала химиотерапии проведены соответствующие коррегирующие мероприятия в улучшении сердечной, легочной, печеночной симптоматики.

Թոքի ոչմանր բջջային քաղցկեղի III-րդ և IV-րդ փուլերում կոմբինացված քիմիաթերապիան

Թադևոսյան Ա.Գ.,Հայրապետյան Լ.Գ.
ՀՀ. ԱՆ. Վ.Ա. Ֆանարջյանի անվան ՈՒԱԿ,
քիմիաթերապիայի բաժանմունք

Երկու համակցություններն էլ արդյունավետ են ԹՈՄՔ-ի ժամանակ, բացի այդ Գեմզար/Ցիսպլատին համակցությունը ավելի արդյունավետ է տափակբջջային քաղցկեղի ժամանակ, իսկ Ալիմտա/Ցիսպլատին համակցությունը՝ ադենոկարցինոմայի: Այսպիսով, բուժման արդյունքների և ընդհանուր ապրելիության վերլուծությունից հետո պարզվեց, որ լրիվ ռեգրեսիա + մասնակի ռեգրեսիա , պրոցեսի կայունացումը և ապրելիությունը Գեմզար/Ցիսպլատին համակցության ժամանակ կազմել է 7% և 28% ու 14 ամիս համապատասխանաբար ադենոկարցինոմայի դեպքում, իսկ տափակբջջային քաղցկեղի ժամանակ այս ցուցանիշները բարձր էին և կազմում էին 22% և 28% ու 16.2 ամիս համապատասխանաբար:

Ալիմտա/Ցիսպլատին համակցությունով բուժման ժամանակ լրիվ + մասնակի ռեգրեսիա, պրոցեսի կայունացում և ապրելիությունը ադենոկարցինոմայի ժամանակ ավելի բարձր էին և կազմում էին 27.1% և 43% ու 15.9 ամիս, քան տափակբջջային ձևի ժամանակ՝6.3% և 12.5% ու 11.4 ամիս համապատասխանաբար:Հիվանդները ապրել են ավելի քան մեկ տարի ՝միջինում 14 ամիս և 16.2 ամիս Գեմզար/Ցիսպլատին համակցությունով բուժման ժամանակ , և 15.9 ամիս ու 11.4 ամիս Ալիմտա/Ցիսպլատին համակցությունով բուժման ժամանակ:

Combination chemotherapy in patient NSCLC in III and IV stade

Tadevosyan A.G. , Hayrapetyan L.G.
National Center of oncology, chemotherapy department

We study combination two regime chemotherapy in patients NSCL C in III and IV stade – Gemzar and Cisplatin(I) and Alimta and cisplatin(II). I-combination the efficacy in scuamous cell cancer, but II-combination in adenocarcinoma. Objective effects scheme of Gemzar/cisplatin were in 7% (CR) and 28% (PR) (14 month survival) in adenocarcinoma, but scuamous cell cancer objective effect was better and around 22% (CR) and 28% (PR) (survival 16,2 month). Combination alimta/cisplatin more better in adenocarcinoma-27,1% (CR) and 43% (PR) (survival-15,9 mounth),but the results in scuamous cell cancer was 6,3% (CR) and 12,5% (PR) (survival 11,4 month) recspectively.

Kosmidis et al. ASCO, 2005

Treat et al. ASCO, 2005

Rusthoven J.J., Eisenhauer E., Butts C. et al. Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemo-therapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. National Cancer Insti-tute of Canada Clinical Trials Group // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17. N 4. P. 1194-1199.

Manegold C, Von Pawel J, Pirker R, et al. Front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with MTA and cisplatin: a multicenter phase II trial. Ann. Oncol. 2000;11:435-40.

Shepherd FA, Dancey J, Arnold A, et al. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted anti-folate, and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer (Phila) 2001;92:595-600.

Ettinger D.S., Monnerat C, Kelly K., et al. Phase II trial of pemetrexed plus gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer: importance of survival over response. Proc. Am. Clin. Oncol. 2002;21:1243.

Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. et al Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. N 21. P. 3543-3551.

Айрапетян Л.Г, Галстян А. М. Алимта при лечении немелкоклеточного рака легкого. “Вестник хирургии” Армении, Ереван. 2012. N 1 (77), стр. 62-69.

Smit E.F., Mattson K., von Pawel J. et al. ALIMTA (pemetrexed diso-dium) as second-line treatment of non-small-cell lung cancer: a phase II study // Ann. Oncol. 2003. Vol. 14. N 3. P. 455-460.

Результаты комплексного лечения больных глиальными опухолями головного мозга с применением локальной химиотерапии

Л.Р Арутюнян
Нциональный центр онкологии им.
В. А. Фанарджяна, Ереван, Армения

Գլխուղեղի գլիալ ուռուցքներով հիվանդների լոկալ քիմիոթերապիայի օգտագործմամբ համալիր բուժման արդյունքները

Լ.Ռ. Հարությունյան

Results of complex treatment patients with malignant brain tumours with used local chemotherapy

L.R. Harutyunyan

Մասնակի կամ տոտալ ուռուցքի հեռացումից հետո գլխուղեղի գլիալ ուռուցքներով հիվանդների մոտ լոկալ քիմիոթերապիայի նպատակով մեր կողմից օգտագործվել է պոլիմերային թաղանթ ներծծված մեթոտրեկսատով:

Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ լոկալ քիմիոթերապիայի օգտագործումը զգալի բարելավում է հիվանդների համալիր բուժման արդյունքները ոչ միայն ուռուցքի տոտալ, այլ նաև մասնակի հեռացումից հետո:

For the purpose of local chemotherapy among the patients with malignant brain tumors after tumors partial or total removal we used a polymer membrane with methotrexate.

The results of the studies have shown that the application of local chemotherapy gives much better results of patients’ complex treatment not only in the case of intracerebral tumors total removal, but also in the case of subtotal removal.

Введение

Внутримозговые, или глиальные опухоли составляют 50% всех опухолей центральной нервной системы

Несмотря на улучшение диагностики, летальность больных внутримозговыми опухолями остается высокой, а результаты

лечения неудовлетворительными.

Роль адъювантной химиотерапии до настоящего времени окончательно не определена.

Нами предпринята попытка решить проблему разработки наиболее оптимальных путей доставки химиотерапевтического препарата к частично удаленной опухоли, либо к области ранее удаленной опухоли головного мозга.

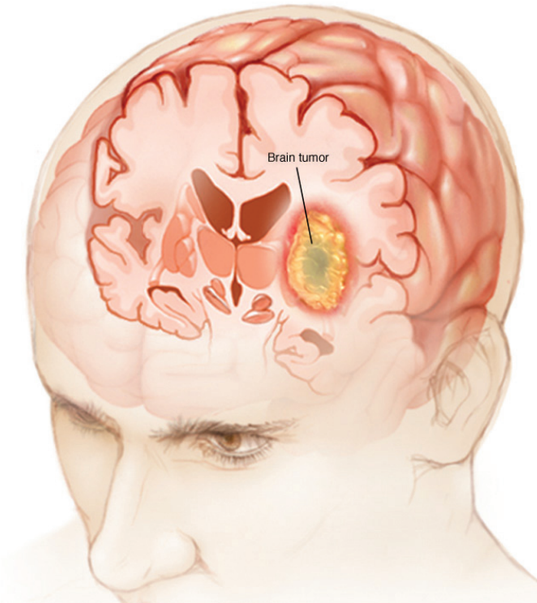
Наши исследования на экспериментальных животных указали на предпочтительную активацию механизмов апоптоза в препаратах с имплантированными пленками с метотрексатом, по сравнению с препаратами на которых имело место воздействие депонированной формы цисплатины.

Низкодифференцированные глиомы - группа злокачественных опухолей головного мозга нейроэктодермального происхождения. По классификации ВОЗ, к ним относятся: анапластические глиомы (анапластические астроцитома, олигоастроцитома и олигодендроглиома) и мультиформная глиобластома.

Лечение больных низкодифференцированными глиомами головного мозга остается на сегодняшний день одной из самых актуальных проблем нейрохирургии и онкологии. Несмотря на использование в комплексном лечении этого заболевания практически всего арсенала противоопухолевых методов хирургии и терапии, средняя продолжительность жизни больных низкодифференцированными глиомами головного мозга, как правило, не превышает 12 месяцев.

С позиции биологии опухолевого роста НГ представляют собой местный процесс, что обусловливает возможность широкого применения локальных методов противоопухолевой терапии при этом заболевании. Наиболее перспективна в этом отношении локальная химиотерапия.

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе представлен ряд публикаций, в которых был отражен клинический опыт использования растворов различных про-



тивоопухолевых препаратов для локальной химиотерапии, однако результаты опубликованных исследований были малоутешительны. В течение последних лет некоторыми исследователями предприняты попытки использовать для локальной химиотерапии недифференцированных глиом головного мозга полимер-лекарственные формы цитостатических препаратов, депонированных на рассасывающихся полимерах.

С целью проведения локальной химиотерапии у больных глиальными опухолями головного мозга после частичного или тотального удаления опухолей нами использована саморассасывающаяся пленка с метотрексатом. Пленка, благодаря своим свойствам, прочно приклеивается к раневой поверхности. Имея в своем составе химиопрепарат, с течением заданного времени, пленка рассасываясь непосредственно и дозированно влияет на пораженные ткани, играя роль своеобразного депо химиопрепарата.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 74 больных низкодифференцированными глиомами головного мозга, которым было проведено комплексное лечение, включающее в себя хирургическое удаление опухоли в пределах неизмененной мозговой ткани, или после субтотального удаления, с имплантацией на стенки послеоперационной мозговой раны депонированной формы метотрексата, с последующей лучевой терапией в СОД на ложе удаленной опухоли - 60 Гр. Больным контрольной группы, в количестве 80,было проведено стандартное комбинированное лечение (аналогичного характера хирургическая операция и лучевая терапия в СОД на область удаленной опухоли- 60 Гр).

По гистологической классификации опухолей больные распределены в следующие группы:

анапластическая астроцитома -30
анапластическая олигоастроцитома-14
анапластическая олигодендроглиома-9
глиобластома-21
Возраст больных от 10 до 78 лет
Средний возраст составил 50 лет.
Мужчин было 38, женщин 36

В исследуемой группе 48 больных получили комплексное лечение: хирургическое вмешательство с имплантацией в ложе тотально, или субтотально удаленной опухоли полимерной пленки с метотрексатом для локальной химиотерапии, а также адъювантный курс лучевой терапии. Остальным 26 больным было проведено только хирургическое лечение с имплантацией полимерной пленки с метотрексатом, а послеоперационный курс лучевой терапии не проводился. Из 74 исследуемых больных 23 были оперированы по поводу продолженного роста ранее удаленной злокачественной опухоли головного мозга. Эта группа составила большую часть больных, не получивших послеоперационный курс лучевой терапии, поскольку они прошли полный курс лучевого лечения после первой операции. Остальные 3 больных по тем или иным причинам отказались от лучевой терапии.

Оценка общего состояния больных при поступлении производилась по шкале Карноффского и колебалась от 40% до 80%.

Из сопутствующих заболеваний у 5 больных имел место сахарный диабет, у 4 –гипертоническая болезнь, у 4 – варикозное расширение вен нижних конечностей, у 2 гепатит С, у 1 калькулезный холецистит, у 1- сифилис.

Исследуемая группа составлена из тех больных, которые не имели каких-либо осложнений раннего послеоперационного периода, чтобы максимально объективно оценить сами методы лечения больных злокачественными опухолями головного мозга.

Операции производились под общим обезболиванием. Из 74 больных у 61 опухоль

Исследуемая группа

гистологическая структура опухоли	всего больных	безрецидивный период		
		менее 6 мес	менее 1 года	более 1 года
анапластическая астроцитома	30	6	7	17
анапластическая олигоастроцитома	14	1	2	11
анапластическая олигодендроглиома	9	*	*	9
глиобластома	21	1	2	18
	74	8 (10,8%)	11 (14,86%)	55 (74,3%)

таблица 1

Контрольная группа

гистологическая структура опухоли	всего больных	безрецидивный период		
		менее 6 мес	менее 1 года	более 1 года
анапластическая астроцитома	36	12	17	7
анапластическая олигоастроцитома	14	4	8	2
анапластическая олигодендроглиома	10	2	4	4
глиобластома	20	6	10	4
	80	24 (30%)	39 (48,7%)	17 (21,3%)

таблица 2

была удалена в пределах макроскопически видимых здоровых тканей, у 13 – субтотально.

Результаты и их обсуждение. Наши исследования показали, что больные глиальными образованиями головного мозга составляют 50% из числа всех нейроонкологических больных. Наиболее агрессивным в плане рецидивирования опухоли является анапластическая астроцитома.

Проведен сравнительный анализ безрецидивного периода между исследуемой и контрольной группами, который представлен в нижеследующих таблицах

Ретроспективный анализ результатов комплексного лечения больных глиальными опухолями головного мозга с применением локальной химиотерапии показал на значительное увеличение безрецидивного период у больных, которые подвергались, последовательно, хирургическому вмешательству, локальной химиотерапии и адъювантному курсу лучевой терапии.

Наши исследования показали, что применение локальной химиотерапии намного улучшает результаты комплексного лечения больных не только при тотальном удалении внутримозговой опухоли, но и при субтотальном удалении, а также у больных с продолженным ростом опухоли, когда нет возможности лучевого лечения.

Таким образом, нами исследованы результаты комплексного лечения больных глиальными новообразованиями головного мозга с применением метода локальной химиотерапии. Учитывая полученные результаты мы считаем весьма перспективными дальнейшие исследования в этом направлении.

Литература

Константинова М.М Современное состояние и перспективы химиотерапии злокачественных опухолей головного мозга.-Новое в химиотерапии 2002 том 4 N3

Колосов А.Е., Кощуг С.Д., Мельников Р.А., Современная классификация опухолей (гистологическая, цитологическая, клиническая).- Кишинев: Штиинца, 1990.-С. 152-156.

Ромоданов А.Л., Соснов Ю.Д. // Вестн. Акад. мед. наук СССР.-1974.- Том 29.-№ 11 -С. 83-86.

Boiardi A., Salmaggi Л., Pozzi A. et al. // J. Neurooncol.-1996.-Vol. 27-P. 157-162.

Brem H., Ewend M.G., Piantadosi S. et al. // J. Neurooncol.-1995.- Vol.26.-P. 111-123.

Olivi A., Barker P., Tatter S. et al. // Abstr. of Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.-1999.-P 143a.

Kong Q., Kleinschmidt-Demasters B.K., Lillehei K.O. // J. Surg. Oncol.- 1997-Vol. 64.-P. 268-273.

NEUROFUNCTIONAL STATUS OF UPPER EXTREMITY AFTER NERVE-SPARING AXILLARY LYMPH NODE DISSECTION IN BREAST CANCER PATIENTS

M.D. Kostanyan
ARMENIA, Yerevan
Phone +37491542165
e-mail MDKostanyan@yahoo.com
National Centre of Oncology named after V.A. Fanarjyan

Brief outline

Preservation of the intercostobrachial nerve during axillary lymph node dissection (nerve-sparing or functional ALND) produces minimal postoperative alterations in sensitivity significantly improving quality of life of operated patients.

Keywords: intercostobrachial nerve, nerve-sparingaxillary lymph node dissection.

Introduction

Management of axilla in patients with operable breast cancer is currently one of the most controversial areas in clinical oncology [Greco M, 2000; Gipponi M, 2006]. Now, there is little controversy about the use of breast-conserving surgical treatments in place of mastectomy, while the routine use of axillary lymph node dissection (ALND), has persisted [Henderson IC, 2006].

The main role of ALND in breast cancer patients is to provide staging and prognostic information, but it also improves loco-regional control and overall survival [della Rovere GQ, 2006; Konkin DE, 2006; Orr RK, 1999].

ALND is classically associated with a high rate of morbidity - lymphoedema (6-43%), intercostobrachial nerve syndrome – pain (12-51%) and sensory disturbances (58-81%), arm mobility restriction (impaired range of movements – 17-33%), stiffness/weakness of upper extremity (17-33%) [Arnaud S, 2004; Ivens D, 1992; Rietmann JS, 2003; Schijven MP, 2003].

Intercostobrachial nerve syndrome (post-mastectomy pain syndrome, post-axillary dissection pain syndrome) is the most frequent postoperative complication of ALND due to surgical inju-

ry (damage) of intercostobrachial (Hyrtl) nerve (ICBN) during ALND [Foley KM, 1987; Vecht CJ, 1989].

The ICBN arises as the lateral cutaneous branch of the ventral primary ramus of T_2 (lateral perforating branch of the second intercostal nerve) and supplies sensory fibers to the medial aspect of the upper arm, axillary skin, and upper lateral breast [Roses DF, 1999; Loukas M, 2006] (Figure 1).

Intercostobrachial neuralgia represents neuropapthic pain (deafferentation type pain) typically accompanied by remarkable sensory abnormalities in the distribution of the ICBN [Jung BF, 2003; Vecht CJ, 1989].

Aim and methods

We conducted a prospective study to evaluate the frequency, character and location of postoperative compications (primary end-point) in two consecutive groups (2 arms) of women who underwent level-2 ALND for operable breast cancer at National Centre of Oncology in the period of 2005-2010 years. The secondary end-point of our study was to evaluate nerve-sparing axillary lymph node dissection in the context of oncological safety.

In group I (nerve-preserved or experimental group - 110 patients) besides of motor nerves (long thoracic and thoracodorsal nerves) the ICBN was preserved (nerve-sparing or functional ALND). In group II (control, standard or nerve-sacrificed group - 110 patients) the ICBN was transsected (conventional ALND).

The ICBN was preserved in the absence of grossly involved nodes.

Tactile sensitivity was assessed after 3 months from the surgery by special questionnaire (subjective examination) and using standard neurological methods (pricking with a pin, objective examination). The mean age of the patients was 47.8±12. Patients' demographic characterstics were alike. The two groups (preserved and sacrificed) were well balanced for TNM, type of surgery, number of nodes dissected and positive, postoperative adjuvant treatment.

Statistical differences between the goups were calculated using Pearson chi-square test (c^2). A P value of < 0.05 was considered statistically significant.

The analyses of results showed, that prevalence rate of sensory disturbances of upper extremity was 12.7% (14/110) in the experimental group, which was significantly different from that of the control group (88.2%, 97/110, p<0.01).

In the nerve-preserved group sensory changes had character of hypesthesia (diminished sensitivity, 5/14) or paresthesia (numbness, 9/14). Meantime, in the control group, sensory changes had more severe character in the form of dysesthesia (painful paresthesia, 37/97) or anesthesia (loss of all types of sensitivity, 60/97), and in 5 patients the phenomenon of allodynia (painful response to innocuous stimulus) was observed.

A larger area of sensory deficit was measured in women with sacrificed nerves (group II) compared to preserved (group I).

Conclusion

Our study demonstrates, the preservation of the ICBN during ALND (nerve-sparing or functional ALND) produces minimal postoperative alterations in sensitivity significantly improving quality of life of operated patients.

Վերին վերջույթի նյարդաֆունկցիոնալ կարգավիճակը նյարդապահպան անութային լիմֆոդիսեկցիայից հետո կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների մոտ

Միեր Կոստանյան

Ամփոփում

Կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում անութային լիմֆոդիսեկցիան բացի հիվանդության ճշգրիտ փուլավորումից և կանխորոշիչ տեղեկատվությունից, ապահովում է նաև տեղային հսկողություն և զգալիորեն բարելավում է հիվանդների ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշը: Սակայն անութային լիմֆոդիսեկցիան ուղեկցվում է հետվիրահատական բարդությունների բարձր հաճախականությամբ:

Ինտերկոստոբրախիալ ներվալգիան անութային լիմֆոդիսեկցիայի ամենահաճախակի բարդությունն է (58-81%), որը պայմանավորված է վիրահատության ժամանակ կողամեջաբազկային ներվի պահպանումը (n. intercostobrachialis) վնասումով կամ հատումով: Այս համախտանիշը բնութագրվում է վերին վերջույթի շրջանում նեյրոպաթիկ ցավի ու զգացողական խանգարումների համակցությամբ: Այն սկսվում է վաղ հետվիրահատական շրջանում և ունի տևական բնույթ:

Մեր կողմից ուսումնասիրվել է կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների 2 համասեռ խմբերում՝ նյարդապահպան և նյարդահատված, անութային լիմֆոդիսեկցիայից հետո զգացողական խանգարումների հաճախականությունը, բնույթը և տեղակայումը: Յուրաքանչյուր խմբում ընդգրկված են եղել 110-ական հիվանդներ: Նյարդապահպան խմբում, ի տարբերություն հսկիչ խմբի, բացի անութափոսի շրջանի շարժողական ներվերից (nn. thoracodorsalis et thoracicus longus) պահպանվել է նաև զգացողական n.intercostobrachialis-ը:

Հետազոտության արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ անութային լիմֆոդիսեկցիայի ժամանակ կողամեջաբազկային ներվի պահպանումը (նյարդապահպան կամ ֆունկցիոնալ լիմֆոդիսեկցիա) առաջացնում է վերին վերջույթի նվազագույն հետվիրահատական զգացողական խանգարումներ՝ զգալիորեն բարելավելով վիրահատված հիվանդների կյանքի որակը:

Literature

1. *Arnaud S, Houvenaegel G, Moutardier V, et al. Patients' and surgeons' perspectives on axillary surgery for breast cancer. Eur J Surg Oncol 2004; 30: 735-743.*
2. *Foley KM: Pain syndromes in patients with cancer. Med Clin N Am 1987;71:169-84.*
3. *Gipponi M, Canavese G, Lionetto R, at al. The role of axillary lymph node dissection in breast cancer patients with sentinel lymph node micrometastases. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 143-147.*
4. *Greco M, Agresti R, Cascinelli N, et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biological analysis. Ann Surg 2000; 232(1):1-7.*
5. *Henderson IC. Axillary surgery: clinical judgment required. Journal of Clinical Oncology, Vol 24, No 3, 2006: pp 325-326.*
6. *Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, et al. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. Br J cancer. 1992 Jul; 66(1):136-8.*
7. *Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. Pain 2003; 104:1-13.*
8. *Konkin DE, Tyldesley S, Kennecke H, et al. Management and outcomes of isolated axillary node recurrence in breast cancer. Arch Surg. 2006; 141: 867-874.*
9. *Loukas M, Hullett J, Louis RJ Jr, et al. The gross anatomy of the extrathoracic course of the intercostobrachial nerve. Clin Anat. 2006 Mar; 19(20:106-11.*
10. *Orr RK. The impact of prophylactic axillary dissection on breast cancer survival – a Bayesian meta-analysis. Ann Surg Oncol 1999; 6 (1) 109-16.*
11. *Rietman JS, Dijkstra PU, Hoekstra HJ, et al. Late morbidity after treatment of breast cancer in relation to daily activities and quality of life: a systematic review. Eur J Surg Oncol 2003; 29: 229-238.*
12. *Roses DF, Brooks Ad, Harris MN, et al. Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. Annals of surgery 1999; 230(2): 194-201.*
13. *della Rovere GQ, Bonomi R, Ashley S, Benson JR. Axillary staging in women with small invasive breast tumours. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 733-737.*
14. *Schijven MP, Vingerhoests AJJM, Rutten HJT, at al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. Eur J Surg Oncol 2003; 29: 341-350.*
15. *Vecht CJ, Van der Brand HJ, Wayer OJM. Post-axillary dissection pain in breast cancer due to a lesion of the intercostobrachial nerve. Pain 1989; 38:171-176.*

К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

ՀԵՆԱՇԱՐԺԻՉ ԱՊԱՐԱՏԻ ՈՒՌՈՒՑՔՆԵՐԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՀԱՐՑԻ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ

TO THE QUESTION IF DIAGNOSING MUSCULOSKELETAL TUMORS

Сеинян А.С, Сеинян С.Г.
Սեինյան Ա.Ս., Սեինյան Ս.Գ.
Seinyan A., Seinyan S.

Национальный центр онкологии
МЗ РА им. В.А. Фанарджяна

Հենաշարժիչ ապարատի ուռուցքների վաղ ախտորոշումը չափազանց կարևոր է, քանի որ այսպիսով հնարավոր է բարելավել բուժման արդյունքները: Այս պաթոլոգիայի ախտորոշումը պետք է լինի համալիր՝ տարբեր մասնագետներից բաղկացած մուլտիդիսցիպլինար խմբի կողմից:

The question of early diagnosis in the treatment of tumors musculskeletal system is very acute, because timely diagnosis can greatly improve treatment outcomes. Diagnosis of this disease should be comprehensive. To this end, it formed a multidisciplinary group of specialists concerned.

В клинической онкологии особенно остро стоит вопрос о ранней диагностике опухолей, успех которой определяет квалифицированная работа не только онкологов, но и врачей общей лечебной сети. Ранняя и своевременная диагностика онкологических заболеваний в итоге является основной задачей, решение которой обусловит эффективность лечения. Однако, на ряду с первичной диагностикой, большое значение в этом принадлежит рациональной, уточняющей диагностике и адекватной лечебной тактике.

Общеизвестно, что ранняя и своевременная диагностика в частности опухолей опорно-двигательного аппарата имеет огромное значение для улучшения результатов лечения. Однако, необходимо отметить, что диагностика опухолей опорно-двигательного аппарата, во многих случаях, являет собой более сложную задачу, чем диагностика опухолей других локализаций. Именно поэтому обследование пациентов с опухолями опорно-двигательного аппарата должно быть проведено в соответствующих подразделениях специализированных клиник. Наибольшее количество диагностических ошибок, нередко судьбоносных, допускается в ортопедических, хирургических и даже в обще-онкологических отделениях.

Первое специализированное отделение костной патологии было основано в бывшем СССР, в 1957 г. проф. В.Я. Шлапоберским, и без преувеличения можно сказать, что костная патология в стране развивалась под влиянием его идей. Одной из важных высказанных им идей была следующая: клиницист не должен идти на поводу у рентгенолога или патолога, не должен принимать их заключения как абсолютные. Клиницист, центральная фигура в лечебном процессе, обязан сопоставлять клиническую картину с заключениями этих специалистов. Ссылки на неточные или неправильные заключения рентгенолога либо патолога несостоятельны и не могут быть оправданы. Поскольку обследование больных с опухолями опорно-двигательного аппарата имеет ряд существенных отличий, на наш взгляд диагностика новообразований опорно-двигательного аппарата требует комплексного участия нескольких специалистов (рентгенолога и патолога имеющих опыт работы с данным контингентом больных) и детального учёта клинических, радиологических, гистологических и некоторых других данных. По мнению одного из ведущих патологов современной онкологии, Ю.Н. Соловьёва, участие расширенного состава специалистов–онкоортопеда, рентгенолога, патолога, а иногда и молекулярного биолога и генетика–только на первый взгляд может показаться излишним. На наш взгляд к участникам состава, о котором говорит Ю.Н. Соловьёв, при обсуждении и интерпретации данных обследования необходимо привлечь так же нижеследующих специалистов: химиотерапевта, лучевого терапевта, реабилитолога, а при необходимости к этой группе присоединяются сосудистые и пластические хирурги. Таким образом формируется междисциплинарная группа. Именно такой комплексный подход, и точное диагностическое суждение позволяет избежать клинических ошибок и выбрать наиболее адекватную лечебную тактику в каждом конкретном случае (Сеинян С.Г., 2003г.).

Следует помнить, что мнение одного специалиста при диагностике опухолей опорно-двигательного аппарата может оказаться ошибочным, что подчас ведёт к назначению неадекватных методов лечения. Это особенно актуально и важно, поскольку позволяет выбрать наиболее точное диагностическое суждение в каждом конкретном случае, избежать клинических ошибок и неоправданно расширенных хирургических вмешательств или «калечащих» операций при лечении опухолей опорно-двигательного аппарата.

Все, кто участвует в диагностике и клиническом ведении больных с новообразованиями опорно-двигательного аппарата, должны обязательно располагать взаимодополняющей информацией о клинических проявлениях, радиологических данных (рентгенография в 2-х стандартных проекциях, УЗИ, КТ, МРТ), о гистологической картине поражённой зоны, а так же рядом лабораторных данных. Необходимо подчеркнуть, что каждый из перечисленных участников, т.н. междисциплинарной группы, должен быть готов к тому, что его мнение при обсуждении данных диагностики новообразований скелета может оказаться ошибочным и претерпит существенные изменения, когда будут учтены все данные обследования, полученные другими специалистами.

В связи с чрезвычайной редкостью опухолей опорно-двигательного аппарата, особенно костей, как в общей клинической, так и в онкологической практике большую роль играет опыт специалистов, участвующих в лечебно-диагностическом процессе. Как показывают наши многолетние наблюдения (особенно при анализе консультативного материала) именно отсутствие клинического опыта приводит нередко к ошибочной диагностике и назначению неадекватных лечебных мероприятий. Зачастую врачи не только первичного звена, но и госпитальных учреждений, недооценивают характер патологического процесса и склонны назначать на начальных этапах физиотерапевтические или иные процедуры, категорически противопоказанные этой категории больных. Не так уж редки и случаи гипердиагностики. В этих случаях хирурги, патологи и другие специалисты, только на основании деструктивных и продуктивных изменений и наличия костных и хрящевых структур в биопсийном материале из очага поражения

уверенно ставят диагноз остеосаркомы или хондросаркомы, хотя в действительности имеют место совершенно другие, не всегда опухолевые, патологические процессы. Чаще всего диагностические ошибки возникают именно при отсутствии опыта и комплексного подхода, а так же при неправильной стратегии диагностики поражений скелета.

Значение каждой специальности по вкладу в диагностику заболеваний опорно-двигательного аппарата может меняться. В первую очередь это зависит от природы поражений. Иногда учёт таких показателей, как возраст больного, локализация поражения и его рентгенологическая картина, являются достаточными для установления точного диагноза и последующего правильного лечения больного. В ряде случаев (костно-хрящевой экзостоз, метафизарный корковый дефект) заболевание при отсутствии осложнений может и не потребовать специального лечения. При поражении эпифизарных отделов длинных трубчатых костей, например остеобластокластомой или хондробластомой, лечение вполне может ограничиться широкой околосуставной резекцией или внутриочаговой резекцией с ауто- и/или аллопластикой, при условии доброкачественности процесса, не расширяя объёма вмешательства и не используя комбинированные методы терапии.

В тех случаях, когда предполагается радикальная хирургическая операция или химио- и/или лучевая терапия, до начала лечения абсолютно обязательна морфологическая верификация диагноза.

Однако известно, что существуют трудные для диагностики поражения, в которых обнаруживаются минимальные признаки гистологической атипии, например, пограничные хрящевые и параоссальные костеобразующие поражения, которым свойственна тенденция к местным рецидивам при неадекватном иссечении. Патологоанатом, если у него имеется хотя бы малейшее сомнение в правильности диагноза, обязан обсудить его со своими коллегами–клиницистами и рентгенологами. Если первоначальный радиологический диагноз (рентгенографический, данные КТ или МРТ) и гистологический диагноз совпадают, возможность диагностической ошибки минимальна.

Если гистологический диагноз соответствует одному из рентгенологических дифференциальных диагнозов, то вероятней всего гистологический диагноз по видимому является достоверным. Если рентгенолог не согласен с гистологическим диагнозом, то рентгенологическая информация должна быть пересмотрена и переоценена. Если рентгенологический и гистологический диагнозы не совпадают, то следует пересмотреть гистологический материал, оценив его репрезентативность (в количественном и качественном отношении) и решить вопрос о дополнительной биопсии для получения большего объёма материала из очага поражения.

Таким образом, при обследовании больных с опухолевой патологией опорно-двигательного аппарата необходим комплексный подход и рациональный алгоритм диагностической программы (С.Г. Сеинян 2003 г.), т.н. «стратегия диагностики», учитывающий как особенности клинического течения заболевания, так и эффективность уточняющих методов диагностики.

Публикуемый нами материал посвящённый диагностике опухолей опорно-двигательного аппарата мы подразделяем на три раздела: радиологическая диагностика, лабораторная диагностика и патоморфологическая диагностика.

Опухоли опорно-двигательного аппарата, особенно костей, имеют достаточно скудную и неспецифическую симптоматику. Диагностика опухолевых заболеваний опорно-двигательного аппарата очень сложна, в основе её лежат клинические, рентгенологические и патоморфологические методы исследования. Клинический метод исследования включает в себя тщательное изучение анамнеза жизни и течения болезни, локальных и общих проявлений заболевания. Больные отмечают боли, припухлость, нарушение или ограничение функции конечности или сустава. Со временем возникает отёк мягких тканей в зоне поражения, возможно местное повышение температуры тканей или усиление сосудистого рисунка, что всегда должно насторожить врача в подозрениях о возможности злокачественности процесса. Зачастую, больные с опухолями опорно-двигательного аппарата связывают начало заболевания с травмой. Однако, на наш взгляд, травма играет в основном проявляющую, правоцирующую роль и заставляет больного обратиться к врачу, когда при обследовании, в ближайшее время после травмы, выявляется опухоль. Припухлость, как симптом опухоли, появляется несколько позже, тогда как при доброкачественных опухолях именно она заставляет больного обратиться к врачу. При злокачественных новообразованиях–сначала боль, затем припухлость, которая довольно быстро увеличивается в размерах. Кожа, со временем, может приобретать мраморность, сетчатость за счёт усиленного венозного рисунка (симптом Эстландера). Лимфатические узлы могут быть несколько увеличенными, болезненными. При близком расположении опухоли к суставу, как правило, возникает его контрактура. Достаточно важным, на наш взгляд, клиническим признаком является возраст больного. Известно, что новообразования костей чаще встречаются во втором-третьем десятилетии жизни. У пациентов старше 45 лет, необходимо учитывать возможность вторичного (метастатического) поражения опорно-двигательного аппарата и по возможности исключить наличие первичной опухоли в других органах (молочная железа, почка, предстательная железа и др.).

Именно такой подход позволяет повысить точность диагностики и выбор адекватных лечебных пособий к одному из самых сложных и драматических разделов онкологии – злокачественных новообразований опорно-двигательного аппарата.

Продолжение следует.

Сеинян С.Г. с соавт. Современные подходы к лечению саркомы Юинга. Юбилейный сб.мат. II научн.-мед. конгресса «Здоровье человека”. Ереван 2003г. стр.142-143.

Քաղցկեղով հիվանդների ուշ փուլերում դեղորայքային նախապատրաստումը պալիատիվ քիմիաթերապիայի

Медикаментозная подготовка больных с запущенными формами рака для проведения паллиативной химиотерапии

Cancerpatients drug preparation for palliative chemotherapy on late (III and IV) stages of diseases

ԲադալյանԳ.Խ., ԿարապետյանՀ.Հ., ՀովհաննիսյանԱ.Ա.

Бадалян Г.Х., Карапетян Г.Г., Ованесян А.А.

Badalyan G., Karapetyan H., Hovhanisyan A.

ՀՀԱՆՎ.Ֆանարջյանի անվան
Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոն

Ներածություն.

Քաղցկեղը Հայաստանում հայտնաբերվում է հիմնականում բացիթողի վիճակում, III և IV փուլերում: Նման հիվանդների բուժումը ուռուցքաբանության ոլորտում բարդ-մարտահրավերներից մեկնէ, մնում է խնդրահարույց և արդիական: Քացկեղի բուժման ժամանակ կիրառվող հիմնական բուժական միջոցները՝ վիրաբուժական բուժումը, արդյունավետ ռեժիմով անցկացվող քիմիաթերապիան, ճառագայթային թերապիա կիրառել հնարավոր չէ: Այսդեպքում հիմնական բուժական միջոցը նման հիվանդների կյանքի որակը բարձրացնելու և կյանքի տևողությունը երկարացնելու համար, որպես սպեցիֆիկ բուժական միջոց մնում է պալիատիվ քիմիաթերապիան: Միաժամանակ քիմիաթերապիան, որպես բուժական միջոց բավականին տոքսիկ է, ռիսկային: Ունի կիրառման բացարձակ և հարաբերական հակացուցումներ: Այս առաձնահատկությունը հաճախ հանդիսանում սամանափակող գործոն, այն կիրառելու, որպես բուժական լիարժեք բուժական միջոց այն հիվանդների համար, որոնք արդեն գտնվում են ծանր վիճակում, պայմանավորված ուռուցքային ինտոքսիկացիայով և ուղեկցող պարանեոպլաստիկ համախտանիշներով: Այս խումբ հիվանդները կարիք ունեն ինդիվիդուալ ախտանշանային բուժման՝ հիվանդների ընդհանուր վիճակը, հեմոդինամիկ ցուցանիշները բարելավելու համար: Ինչը հնարավորություն կտա անցկացնել քիմիաթերապիան:

Նպատակը.

Հետազոտել և համակարգել անհրաժեշտ համալիր կոմպլեքսը ախտանշանային բուժման՝ ինչը թույլ կտա նման հիվանդներին հետագայում պալիատիվ քիմիաթերապիայի կուրսերին պատարաստելու համար:

Մեթոդները.

Հետազոտման մեջ ներգրավվել են 18 հիվանդներ, ովքեր ստացել են ախտանշանային բուժում Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի Պալիտիվ օգնության ծառայությունում 2013-2014թթ.: Ծառայությունը հինմադրվել է կենտրոնի բազայի հիմքի վրա 2011թ-ից, որտեղ ծավալված է 10 ստացիոնար մահճակալ: Բաժանմունքում տարեկան բուժում է ստանում մոտ 100 հիվանդ: Հիվանդները ընտրվել են տումոր-բորդում, քննարկումներից հետո բոլոր շահագրգիռ նեղ մասնագետների ներգրավվածությամբ: Հիվանդների տարիքը 26-71տ, 10-տղամարդ, 8 կին: Հյուսվածաբանորեն հաստատված ախտորոշված քաղցկեղի տարբեր տարատեսակներով, այդթվում՝ Թոքերի քաղցկեղ -3, Ստամոքսի քաղցկեղ -3, Ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղ -5, Հաստաղու քաղցկեղ -2, Ձվարանների քաղցկեղ- 3, Կրծքագեղձի քաղցկեղ-2:

Քիմիաթերապիա անցկացնելու համար հարաբերական հակացուցումները եղելեն՝ թոքային անբավարարություն -5(27,7%), սիրտ-անոթային անբավարարություն–5 (27,7%), ցավային համախտանիշ -12(66.6%), անեմիա-16 (88,9%):

Հիվանդներին անցկացվել է ինդիվիդուալ ինֆուզիոն-անաբոլիկ, դետոքսիկացիոն , հեմոխթանիչ (այդ թվում նաև արյան բաղադրիչների փոխներարկում), հակացավային և այլ անհրաժեշտ ախտանշանային բուժում :

Արդյունքները.

Ինդիվիդուալ ընտրված, անցկացված ախտանշանային թերապիայի արդյունքում ստացվել է հստակ դրական տեղաշարժեր՝ հիվանդներ ընդհանուր վիճակի բարելավմամբ, բոլոր հետազոտվող հիվանդների մոտ: Ցավային համախտանիշի նվազում կամ անհետացում – 18 հիվանդի մոտ, հեմոգլոբինի մակարդակի բարձրացում պերիֆերիկ արյան մեջ-12, հևոցի և սիրտ-անոթային անբավարության ախտանիշների նվազում 9 հիվանդների մոտ, արյան մեջ գլյուկոզայի մակարդակի նորմալացում -3: Մշակվել է նաև ալգորիթմեր արագ, օպերատիվ հոսպիտալացման, ստացիոնար պայմաններում հոսպիտալացման պահից, առաջին իսկ օրվանից կիրառվող բուժումների համար: Հոսպիտալացման միջին տևողությունը 5-7օր:

Եզրահանգում.

Այսպիսով անահատականացված ախտանշանային բուժումը մասնագիտացված ստացիոնար բաժանմունքում հիվանդներ մեծ մասի մոտ (16 (88.9%)) ընդհանուր վիճակի և հեմոդինամիկ ցուցանիշների լավացումը թույլ է տվել անցկացնել պլանավորված պալիատիվ քիմիաթերապիայի կուրսերը:

Քննարկում.

Քաղցկեղը ուշ փուլերում դատավճիռ չէ: Տվյալ պաթոլոգիային ցուցված սպեցիֆիկ պալիատիվ քիմիաթերապի անանցկացնելո ւհամար առկա հարաբերական հակացուցումները հիմնականում շտկելի են: Անկացվող արագ, օպերատիվ , ախտանշանային, անհատականացված բուժման պարագայում՝ մասնագիտացված բաժանմունքի հիմքի վրա, հնարավոր է անցկացնել հետագաս պեցիֆիկ բուժումը՝ պալիտիվ քիմիաթերապիան, ինչը թույլ կտա բարելավել նման հիվանդների կյանքի որակը և ավելացնել կյանքի տևողությունը:

Գրականություն.

1. *Management of cancer pain:ESMOClinical Practice Guidelines Ripamonti CL, Santini D, Maranzano E, Berti M and Roila F Ann Oncol 2012 , 23(Suppl 7), vii 139-154*

2. *Erythropoiesis-stimulating agentsin the treatment of anemia in cancer patients ESMO Clinical Practice Guidelines Schrijvers D, De Samblanx H and Roila FAnn Oncol 2010 , 21(Suppl 5), v 244-7*

3. *Онкология: национальное руководство / под ред. В.И Чиссова , М.И. Давыдова/2008 Паранеопластические синдромы А.Р. Геворков 547-551 стр.*

4. *Hui D, Mori M The lack of standart definations in sopportive and palliative oncoclogy J Pain Symptom Manage 2012, 43: 582-592*

5. *Ferris FD , Bruera E, Chemy N, Palliative cancer care ,accomplishments, the need the next , steps –ASCO J Clin Oncol 2009 , 27:3052-3058*

Վ. Ա. Ֆանարջյանի անվան
ուռուցքաբանության ազգային կենտրոն