

УДК 616-006.04-033.2-076-079.4036.8: 615.277.3

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

Сергей Викторович Зинченко^{1*}, Андрей Николаевич Рудык¹, Рустем Шамильевич Хасанов^{2,3},
Рафаэль Фаридович Еникеев², Эльдар Рамазанович Тикаев³

¹Республиканский клинический онкологический диспансер, ²Приволжский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Казань, ³Казанская государственная медицинская академия

Реферат

Проведено сравнение результатов лечения больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага с учетом вероятной локализации первичной опухоли. Оценивалась выживаемость пациентов трех групп: с выявленным первичным очагом и терапией, адаптированной к характеристикам обнаруженной опухоли (1-я группа), леченных с учетом предполагаемого первичного очага (2-я) и без выявленного или предполагаемого первичного очага, получавших неспецифическое лечение (3-я).

Ключевые слова: метастазы без выявленного первичного очага, полихимиотерапия, лучевая терапия.

THE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CANCER METASTASIS OF UNKNOWN PRIMARY FOCUS

S.V. Zinchenko^{1*}, A.N. Rudyk¹, R.Sh. Khasanov^{2,3}, R.F. Enikeev², E.R. Tikaev³

¹Republican Clinical Oncological dispensary, Kazan, ²Volga region branch of Oncological Scientific Center named after N.N. Blokhin, Kazan, ³Kazan State Medical Academy

Summary

Conducted was a comparison of treatment results in patients with metastatic cancer without an identified primary tumor, taking into account the likelihood of the primary tumor localization. Evaluated was the survival of patients in three groups: with a diagnosed primary focus and treatment adapted to the characteristics of detected tumors (group 1), treated according to the most likely probability of the primary tumor localization (group 2) and without diagnosed or suspected primary tumor source, receiving nonspecific treatment (group 3).

Key words: metastases without an identified primary tumor, combined chemotherapy, radiation therapy.

Проблема лечения больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага (cancer of unknown primary origin — CUP), доля которых составляет около 3–6% [8, 9] среди больных с впервые зарегистрированным диагнозом злокачественного новообразования (ЗНО), не решена до сегодняшнего дня. Несмотря на высокую распространенность данного типа опухолей [2, 9], отношение к ним со стороны большинства онкологов неоднозначно. Отсутствие общепринятой классификации, сложности диагностики и лечения пациентов с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага, а также в основном неудовлетворительные результаты лечения вызывают у большей части специалистов пессимизм в отношении прогноза данной группы больных. Внедрение в клиническую практику компьютерной и магнитно-резонансной томографии, позитронной эмиссионной томографии [5], иммуногистохимической диагностики значительно облегчили обнаружение первичной опухоли,

но до конца проблему не решили.

В рамках целевой программы под руководством Федерации центров рака Франции в отношении пациентов с метастазами без выявленного первичного очага предложены следующие категории больных, подлежащих лечению [3]: 1) с низкодифференцированным нейроэндокринным раком — по схеме EP (этопозид/цисплатин); 2) с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи — лимфодиссекция и/или лучевая терапия; 3) с метастазами аденокарциномы в подмышечные лимфатические узлы у женщин — терапия, как при раке молочной железы N+ (облучение молочной железы не рекомендуется); 4) с первичным папиллярным серозным раком брюшины у женщин — терапия, как при раке яичника. Все остальные группы пациентов, по мнению 81 независимого рецензента, поддерживавшего данные рекомендации, подлежат паллиативной химиотерапии в зависимости от состояния на момент установления диагноза.

Не разработаны методы воздействия на основную группу пациентов (85%) с неопределенным анатомо-морфологическим

* Автор для переписки: zinchenkos.v@mail.ru

Таблица 1

Локализация выявленного первичного очага у пациентов с метастазами ЗНО

Локализация	Частота обнаружения	
	абс.	%
Легкое, в том числе мелкоклеточный рак	65 (12)	35,9 (6,6)
Носо-рото-гортаноглотка	25	13,8
Молочная железа	24	13,3
Яичник	12	6,6
Почка	11	6,1
Ободочная кишка	10	5,6
Щитовидная железа, в том числе	6	3,4
медуллярный рак	(3)	(1,7)
папиллярный	(2)	(1,1)
фолликулярный	(1)	(0,5)
Желудок	5	2,8
Меланома кожи, в том числе беспигментная	5 (3)	2,8 (1,7)
Яичко, в том числе семинома	4 (2)	2,2 (1,1)
эмбриональный рак яичка	(1)	(0,5)
Предстательная железа	4	2,2
Печень	2	1,1
холангиоцеллюлярный рак	(1)	-0,5
гепатоцеллюлярный рак	(1)	-0,5
Эндометрий	2	1,1
Слюнная железа	2	1,1
Мягкотканая саркома кисти	1	0,5
Пищевод	1	0,5
Поджелудочная железа	1	0,5
Плазмоцитوما	1	0,5
Всего	181	100

потенциалом опухоли. До конца не отработаны схемы оптимальной химиотерапии для пациентов с метастатическим поражением в зависимости от морфологической принадлежности опухоли. Отсутствуют достоверные критерии и факторы прогнозирования, на основании которых может быть решен вопрос о необходимости и эффективности специального лечения.

Сравнение данных литературы [6, 7, 8, 11] показало, что средний прирост медианы выживаемости больных с метастазами рака в 2000–2008 гг. (9,1 мес.) в сравнении с 1983–1990 гг. (8,8 мес.) составил 0,3 мес. ($p=0,27$). При этом годовичная выживаемость оставалась в пределах 35–40%. Несмотря на определенный прогресс в лечении больных с метастазами без выявленного первичного очага, средняя совокупная выживаемость не превышает 9–11 месяцев [4].

Таблица 2

Локализация вероятного первичного очага, выявленного при помощи морфологических методов исследования

Локализация	Частота обнаружения	
	абс.	%
Меланома кожи, в том числе беспигментная	31 (6)	43 (8,3)
Нейроэндокринный рак, в том числе карциноид PNET	19 (3) (1)	26,3 (4,2) (1,4)
Молочная железа	8	11,1
Яичник	3	4,2
Яичко, в том числе эмбриональный рак яичка	2 (1)	2,8 (1,4)
Легкое	4	5,6
Почка	1	1,4
Желудок	1	1,4
Плазмоцитوما	1	1,4
Остеосаркома	1	1,4
Печень (ГЦР)	1	1,4
Всего	72	100

Целью настоящего исследования было сравнение результатов лечения пациентов со ЗНО, первичный очаг у которых был выявлен в процессе динамического наблюдения, а терапия была адаптирована к характеристикам обнаруженной опухоли (1-я группа), леченных с учетом предполагаемого первичного очага (2-я) и пациентов без выявленного или предполагаемого первичного очага, получавших неспецифическое лечение (3-я).

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 565 пациентов: 320 (56,6%) мужчин и 245 (43,4%) женщин в возрасте от 17 до 82 лет (в среднем $55,61 \pm 4,07$ года), леченных в РКОД МЗ РТ с 1996 по 2008 г. С 2000 г. велось проспективное исследование. При жизни первичный очаг был выявлен у 181 (32%) пациента (1-я группа) на сроках от 2 до 38 месяцев (в среднем $6,11 \pm 0,67$ мес.). Локализация первичных опухолей показана в табл. 1.

При идентификации вероятного первичного очага лечение проводилось по стандартам, принятым в терапии данного вида опухолей с известной локализацией первичной опухоли.

У 72 (12,7%) пациентов (2-я группа) первичный очаг был предположен с высокой долей вероятности после морфологического исследования метастазов (табл. 2). Лечение в данной группе также проводилось по стан-

Таблица 3

Распределение пациентов с метастазами ЗНО с выявленным, предполагаемым и не выявленным первичным очагом по характеру лечения

Лечение	Первичный очаг			Итого n=565
	выявлен n=181 (1-я группа)	предположен n=72 (2-я)	не выявлен n =312 (3-я)	
Комплексное	57	27	58	142
Хирургическое	13	16	20	49
Химиолучевая терапия	33	3	25	61
Полихимиотерапия	37	10	40	87
Дистанционная лучевая терапия	22	2	39	63
Симптоматическая терапия	19	14	130	163
Всего	181	72	312	565

Таблица 4

Выживаемость пациентов с метастазами ЗНО с выявленным, предполагаемым и не выявленным первичным очагом

Характер лечения	Медиана выживаемости, мес.			Итого
	выявлен	предположен	не выявлен	
Комплексное (n=142)	30,0±4,3 (21,5–38,5)*	33,0±15,7 (2,2–63,5)	37,0±6,9 (23,5–50,5)	33,0±3,7 (25,8–40,2)
Хирургическое (n=49)	17,0±1,9 (13,2–20,8)	28,0±3,7 (20,8–35,2)	10,0±5,6 (0–20,1)	19,0±2,0 (15,1–22,9)
Химиолучевая терапия (n=62)	16,0±1,4 (13,3–18,7)	11,0±2,4 (6,2–15,8)	16,0±1,2 (13,6–18,4)	16,0±0,9 (14,2–17,8)
Полихимиотерапия (n=87)	16,0±3,6 (9,0–23,0)	28,0±2,0 (24,1–31,9)	7,0±1,8 (3,6–10,4)	13,4±0,8 (11,3–14,7)
Дистанционная лучевая терапия (n=63)	9,0±2,2 (4,6–13,3)	5,0 –** –	14,0±3,6 (6,9–21,1)	12,0±1,7 (8,7–15,3)
Симптоматическая терапия	7,0±2,0 (3,0–10,9)	3,0±0,9 (1,2–4,8)	4,0±0,5 (3,0–5,0)	5,0±0,4 (4,2–5,8)

*В скобках указана минимальная и максимальная продолжительность жизни (лет), **недостаточно данных для статистической обработки.

дартам, принятым в терапии опухолей с известной локализацией первичной опухоли.

У 312 (55,3%) пациентов (3-я группа) первичный очаг не был определен или предположен, а лечение носило неспецифический характер и зависело от распространенности поражения и морфологической принадлежности метастазов (табл.3).

В табл. 4 представлена информация о выживаемости данных категорий больных с учетом проводимого лечения.

Наилучшие показатели выживаемости были отмечены в группе пациентов с морфологически установленным, но неподтвержденным клинически первичным очагом (21,0±4,6 мес.) в сравнении с таковыми у больных с выявленной первичной опухолью (16,0±0,9 мес.) и тем более без выявленного первичного очага (8,0±0,7 мес.). Таким образом, определение вероятной первичной опухоли у пациентов с СУР является ключевым прогностическим фактором. Назначение

специального лечения с учетом предполагаемой локализации первичного очага значительно улучшает показатели выживаемости пациентов.

ВЫВОДЫ

1. К настоящему времени достигнуто плато в улучшении выживаемости больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага.

2. Эффективность терапевтического воздействия с учетом предполагаемой первичной опухоли значительно выше, чем лечение без органной направленности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зинченко С. В., Хасанов Р.Ш., Рудак А.Н. К вопросу о классификации метастазов злокачественных опухолей без выявленного первичного очага //Казанский мед. ж. — 2010. — №91. — С. 246 — 248.
2. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. —

М.: Триада-Х, 2002. — 136 с.

3. Bugat R., Bataillard A., Lesimple T. et al. Standards, Options and Recommendations for the management of patient with carcinoma of unknown primary site // Bull Cancer. — 2002. — Vol. 89. — P. 869–875.

4. Giard R.W. Metastasis of an unknown primary tumor, management attuned to histopathology // Ned Tijdschr Geneesk. — 2002. — Vol. 146. — P. 1681–1684.

5. Kaufmann O., Fietze E., Mings J., Dietel M. Value of p63 and cytokeratin 5/6 as immunohistochemical markers for the differential diagnosis of poorly differentiated and undifferentiated carcinomas. // Am. J. Clin. Pathol. — 2001. — Vol. 116. — P. 823–830.

6. Munoz A., Fuente N., Barcelo R. et al. Prognostic and predictive factors of patients with cancer of unknown origin treated with a paclitaxel-based chemotherapy // Med. Clin. Barc. — 2004. — Vol. 122. — P. 216–218.

7. Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics // Annals of oncology. — 2003. — Vol. 14 3. — P. 11–18.

8. Pavlidis N., Briasoulis E., Hainsworth J., Greco F.A. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary // Eur. J. Cancer. — 2003. — Vol. 39. — P. 1990–2005.

9. Penel N. Diagnostic management of inoperable metastases // Presse Med. — 2003. — Vol. 32. — P. 990–1004.

10. Pouessel D., Culine S., Becht C. et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site // Cancer. — 2004. — Vol. 100. — P. 1257–1261.

11. Schneider B.J., El-Rayes B., Muler J.H. et al. Phase II study trial of carboplatin, gemcitabine, and capecitabine in patients with carcinoma of unknown primary site // Cancer. — 2007. — Vol. 110. — P. 770–775.

УДК 612.117.2: [616.366-089.87-089.5+616.65-002-089.87-089.5]

ВЛИЯНИЕ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ОПЕРИРУЕМЫХ БОЛЬНЫХ

Эльфия Фирзиновна Михайлова^{1,2*}, Альбина Мансуровна Бадертдинова²,
Ильнар Тахирович Юнусов², Ильдар Азатович Фахрутдинов²

¹Казанский государственный медицинский университет, ²Городская больница №9, г. Казань

Реферат

Изучены реологические показатели крови у 90 больных, оперированных по поводу аденомы предстательной железы и калькулезного холецистита в условиях регионарной анестезии. Установлено, что преганглионарная симпатическая блокада снижает вязкость крови как на этапах анестезии, так и в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: вязкость крови, регионарная анестезия, синдром повышенной вязкости.

THE EFFECT OF REGIONAL ANESTHESIA ON THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD IN OPERATED PATIENTS

E.F. Mikhaylova^{1,2*}, A.M. Badertdinova, I.T. Yunusov, I.A. Fakhrutdinov²

¹Kazan State Medical University, ²City Hospital № 9, Kazan

Summary

Studied were the rheological parameters of blood in 90 patients operated for prostate adenoma and calculous cholecystitis with the use of regional anesthesia. Established was the fact that preganglionic sympathetic blockade reduces blood viscosity at both the anesthesia stage and during the postoperative period.

Key words: blood viscosity, regional anesthesia, increased viscosity syndrome.

Особая значимость изучения реологических свойств крови у хирургических больных обусловлена тем, что и само заболевание, и его лечение оперативным путем являются факторами риска развития системных нарушений кровообращения и гемокоагуляции [1, 2]. По указанной проблеме имеются лишь единичные сообщения отечественных и зарубежных авторов [3]. В процессе течения жидкости, когда ее слои движутся параллельно друг другу с различной скоростью, можно установить градиент скорости — так называемую скорость сдви-

га (c^{-1}). Силой, необходимой для создания градиента скоростей, является напряжение сдвига (H/m^2). Вязкость определяется как соотношение напряжения сдвига к скорости сдвига и измеряется в пуазах. При скоростях сдвига $50 c^{-1} - 70 c^{-1}$ и более вязкость экспоненциально возрастает. При высокой скорости (свыше 100^{-1}) вязкость остается низкой, фактически постоянной. Указанные скорости сдвига характерны для сосудов крупного и среднего калибров. Значения скорости сдвига в капиллярном русле варьируют в широком диапазоне и могут быть перемежающимися, и поэтому вязкость крови необходимо определять так-

* Автор для переписки: antonov71@mail.ru