

академик АЛИЯКПАРОВ М.Т.

ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ

Анализ современного состояния и тенденций развития мировой и отечественной онкологии

В настоящее время проблема борьбы со злокачественными новообразованиями не только является одной из наиболее актуальных в медицине, но и затрагивает многие аспекты социальной жизни общества. Высокие показатели смертности от злокачественных новообразований и связанные с этим значительные социально-экономические потери позволяют обоснованно рассматривать борьбу со злокачественными новообразованиями как государственную проблему.

В 2000 году в мире по данным Международного Агентства против рака (Леон) было зарегистрировано более 10 млн. случаев заболевания злокачественными опухолями, а в 2020 годы число вновь выявленных случаев достигнет 16 млн. [1]. В Казахстане ежегодно регистрируется около 30 тысяч больных с онкологической патологией – размер небольшого города. И количество выявленных первичных больных остается неизменным в течение последних 10 лет, несмотря на значительные ресурсы, которые направляются на противораковую борьбу [2].

Очевидно, что успех в борьбе с онкологическими заболеваниями невозможен без существования фундаментальной и прикладной онкологической науки, тем более развитие ее в известных мировых центрах идет весьма быстрыми темпами.

Возможностям лучевой терапии злокачественных опухолей уделяется большое внимание в Российской Федерации, в частности, в Центральном научно-исследовательском институте рентгенологии и радиологии (проф. Корытова М.Е.), где изучаются вопросы лучевой терапии при системных заболеваниях, при опухолях головного мозга, и Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина (проф. Ткачев С.И.). В Онкоцентре (Москва) ведутся активные разработки методов конформной лучевой терапии злокачественных опухолей, возможностям интенсификации лучевой терапии в условиях гипертер-

мии, гипоксии и др. Из европейских стран можно выделить научные разработки Университетской клиники Гент (Бельгия) под руководством проф. М. Mareel. В этой клинике активно занимаются разработкой методов интенсивно-модулированной терапии, объемным облучением с учетом плотности тканей.

Лекарственная терапия злокачественных опухолей – стремительно развивающееся направление лечения злокачественных опухолей. Ведущими учеными Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина являются профессора А.М. Гарин, Н.И. Переводчикова. В этом центре ведутся разработки по изучению эффективности лекарственной терапии при опухолях женской репродуктивной системы, таргетной терапии. Большой частью используются русскоговорящей медицинской средой стран СНГ научные результаты, обзорные статьи, справочники и руководства этой клиники.

Активно также разрабатываются вопросы лекарственной терапии в клиниках Mayo (США), de Gramont (Франция), L. Saltz (Германия).

Отдельный и весьма большой вопрос – это хирургическое лечение солидных опухолей, где оперативное вмешательство является единственным наиболее радикальным способом, дающим возможность больному для излечения.

Наиболее значимые достижения в хирургическом лечении рака желудка представлены японскими учеными (M. Sasako, National Cancer Center, Tokyo). Внедрена скрининговая программа, которая способствовала выявить увеличение ранних форм рака желудка в стране до 60%, и, соответственно, к использованию малоинвазивных вмешательств при таких формах опухолей (эндоскопическая мукозэктомия, лапароскопическая резекция и др.). При распространенных формах рака желудка японскими хирургами разработана методика лимфодиссекции, значительно увеличивающая радикальность вмешательства.

Аналогичные исследования проводятся в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина под руководством академика РАМН М.И. Давыдова, в Университетской кли-

нике Мюнхена (Германия) под руководством проф. L. Rode и др.

В Казахстане базовым центром онкологической науки в Казахстане, бесспорно, является Казахский НИИ онкологии и радиологии, 50-летний юбилей которого будет отмечаться в 2009 году. Институт является одним из крупных научно-исследовательских, практических и организационно-методических центров страны по оказанию диагностической и лечебной помощи населению республики.

Основными направлениями научно-исследовательской работы института являются разработка и усовершенствование методов диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний различных локализаций, в частности:

– Изучение распространения онкологических заболеваний, их пространственно-временных распределений, половозрастных и этнических особенностей в некоторых регионах республики и состояния загрязнения окружающей среды токсическими, канцерогенными веществами.

– Разработка и апробирование методологии раннего выявления рака некоторых локализаций на различных этапах оказания медицинской помощи.

– Повышение эффективности лечения онкологических больных путем усовершенствования хирургического (радикальные операции с расширенной лимфодиссекцией, реконструктивно-пластические, функционально-сохраняющие, эндovидеоскопические), лучевого (динамические схемы фракционирования, применение радиомодификаторов), лекарственного (новые схемы химио-, иммуно-, гормонотерапии) компонентов комплексной и комбинированной терапии на основе:

- морфологических (качественная и количественная морфометрия; электронная микроскопия и др.);

- иммуногистохимических (Ki-67, ВсI-2, с-сегВ-2, Нег-2-ней, рецепторы гормонов и факторы ангиогенеза);

- молекулярно-генетических;

- иммунофенотипирования опухолевых клеток (лимфоидных, бластных и других биохимио-иммунологических);

- радиоиммунологических (опухолевые маркеры, гормоны и др.);

- лучевых (КТ, МРТ, УЗИ, радионуклидных и др.) характеристик опухолевых клеток и био-

логических особенностей организма опухоленосителей.

Один из известных опухолевых супрессоров – ген BRCA1, он был картирован в районе 17g21 в 1990г., соответствующий белок изолировали в 1994 году [3]. Сразу же появились сообщения ряда авторов о взаимосвязи между наследственными мутациями гена BRCA1 и возникновением и прогрессией рака молочной железы в 80%, рака яичников в 20-50% случаев [4]. У индивидов с мутациями в этом гене также наблюдался высокий риск развития рака толстого кишечника и простаты [4]. Идентифицировано более 100 мутаций гена BRCA1, значимых для возникновения и развития злокачественных опухолей молочной железы, яичников и злокачественных новообразований других локализаций.

В определении полиморфных вариантов гена BRCA1, значимых для его инактивации, ведущая роль принадлежит ПЦР и ее модификациям, как одному из самых чувствительных и надежных методов молекулярно-генетического анализа. Elizabeth M. Rohlefs (1997) где изучали сайт-специфический мутагенез рака молочной железы и рака яичников с помощью метода аллель-специфической ПЦР. В результате исследования были определены полиморфные локусы 185delAG, R1443X, значимые для РМЖ и РЯ [5]. Однако исследования по выявлению важных полиморфизмов онкосупрессора BRCA1 при раке желудка до сих пор не проводились и выявление генетически значимых в канцерогенезе злокачественных новообразований различных локализаций, в том числе злокачественных опухолей желудка, полиморфных локусов BRCA1 с помощью методов молекулярно-генетического анализа, остается актуальной задачей экспериментальной и клинической онкологии.

В ранней диагностике, контроле за лечением злокачественных опухолей и раннего обнаружения их метастаз в онкологии находят широкое применение радиоиммунный и иммуноферментный методы определения опухолевых маркёров – веществ белковой природы, присутствие которых в биологических жидкостях организма (кровь, моча, слюна и т.д.) свидетельствуют о наличии опухоли. Маркеры опухолевого роста – большая группа факторов, обнаруживаемая в злокачественных и ассоциированных со злокачественным ростом клетках [6].

Многочисленные исследования выявили ряд специфических антигенов на поверхности мембране и в цитоплазме опухолевых клеток, ассоциированных с раком молочной железы человека – антигены эпителиальных мембран (CA15-3, CA 15-5, CA19-9), муциноподобный ассоциированный антиген (MCA), тканевой полипептидный антиген (ТПА), гликопротидный антиген (ЛСА) и т. д. Динамика уровня других онкомаркеров (онкофетальные антигены – РЭА, ферритин, микроглобулин; гормонов – ХГГ и АКТГ и ферментов – фосфатазы, лактатдегидрогеназы) также позволяет сделать заключение о природе прогрессирования данного онкозаболевания [7, 8].

Проведение научно-исследовательских работ по получению и изучению иммунохимических и иммунобиологических свойств моноклональных антител к поверхностным антигенам клеток рака молочной железы обусловлено необходимостью использования стабильных, высококачественных иммунореагентов в разработке иммуноферментных тест-систем для диагностики рака молочной железы.

Моноклональные антитела сегодня – необходимый атрибут лаборатории, производящий современные диагностические тест-системы. Десятилетний опыт использования этих чувствительных и высокоспецифичных тестов в диагностике онкозаболеваний показал их высокую эффективность, повысил точность диагноза и облегчил работу онколога.

С 2001 года ЗАО «Вектор-Бест» [Россия] проводит разработку новых диагностических тест-систем для диагностики онкозаболеваний и приступил к выпуску набора реагентов «СА-ИФА-БЕСТ-стрип» для количественного иммуноферментного определения 125 раковых антигенов в сыворотке крови.

Мак Мабри с соавторами (1990), получили мышиные моноклональные антитела, специфически реагирующие с клетками карциномы. В присутствии с человеческим комплементом, полученные моноклональные антитела обладали высокой цитотоксичностью к клеткам карциномы (SCC). Трехкратное использование моноклональных антител вместе с комплементом резко повысило цитотоксическую активность до 90% в условиях *in vitro*.

Колхер Д. с соавторами (1991), провели слияние миеломной линии клеток мышей NS-1 с

селезёночными лимфоцитами мышей, иммунизированными препаратами, обогащенными мембранный фракции клеток грудной метастатической человеческой карциномы. В результате были получены гибридные клетки, продуцирующие иммуноглобулины, реагирующие в радиоиммунологических реакциях с клетками грудной метастатической карциномы, выделенные из печени, и не реагировали с нормальными клетками печени человека. В результате скринирования полученных моноклональных антител и последующего двойного клонирования культур клеток, были отобраны 11 штаммов гибридных культур, продуцирующих моноклональные антитела, реагирующие только с клетками карциномы груди [9].

Казахстан, по территории входящий в десятку самых крупных стран мирового сообщества, в настоящее время по всем параметрам относится к экологически более уязвимым [10,11,12]. В отвалах республики уже накоплено свыше 20 млр. т промышленных отходов, каждая десятая тонна является токсичной. В настоящее время при проведении мониторинга или экологохимических исследований действия различных химических соединений, в состав которых входят ПАУ, нитрозосоединения и др., изучается поведение приоритетных металлов, относящихся к числу наиболее опасных загрязнителей. В то же время список таких элементов непрерывно и быстро увеличивается. По рекомендации ведущих токсикологов в начале 90-х годов Агентство по защите окружающей среды США (EPA) значительно расширило список химических элементов, представляющих опасность для человека при увеличении их содержания в окружающей среде. В число наиболее токсичных элементов вошли также никель, свинец, кадмий и кобальт. Избыточное поступление вредных веществ, в том числе и ТМ, по биогеохимической пищевой цепи в организм живых существ нарушает процессы метаболизма, что приводит к различного рода серьезным заболеваниям, что научно доказано многочисленными исследованиями.

В таких развитых странах мира, как США, Италия, Англия, Германия, Япония заболеваемость злокачественными новообразованиями по стандартизованным показателям является высокой (364-228%ooo). Среди стран СНГ уровень заболеваемости злокачественными новообразо-

ваниями в нашей республике за последние годы (197,3%ооо) несколько ниже, чем в России (225,3%ооо) и в 2 и более раз выше, чем в республиках Среднеазиатского региона.

Одним из малоизученных и почти не освещенных в литературе вопросов являются особенности и динамика возрастной структуры онкологической заболеваемости. С точки зрения современных взглядов, тенденцию к повышению риска возникновения опухолей с возрастом можно объяснить простым увеличением продолжительности экспозиции к тем или иным канцерогенным агентам.

Таким образом, есть большая необходимость не только в наличии достоверных данных о заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, но и в исследованиях на различных территориях республики с выявлением особенностей распространения злокачественных новообразований среди различных групп населения (половозрастных, этнических и др.) [13,14,15,16,17,18].

Одним из ведущих методов лечения злокачественных опухолей по-прежнему остается лучевая терапия, которая занимает первое место по частоте и широте спектра применения. Она используется в самостоятельном виде, вместе и вместе с хирургическим лечением, в случаях, когда операция невыполнима и даже тогда, когда все другие средства помочь больным, в т.ч. и обезболивающие средства вплоть до наркотических, оказываются неэффективными.

Прогресс в области лечения онкологических заболеваний во многом связывают с успехами лучевой терапии. Это наглядно видно на примере экономически развитых странах, где лучевая терапия ежегодно используется у 60-70% онкологических больных (США, Германия, Япония) [19,20,21,22].

Казахстанская радиология имеет давние традиции и у истоков научных изысканий в лучевой терапии злокачественных опухолей стоят: академик НАН РК, доктор медицинских наук, профессор С.Б. Балмуханов, профессора Ж.Н. Абдрахманов, Н.А. Ажигалиев и др.

Доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной Академии наук, удостоенный Международной премии Мира им. Такаши Нагай (Япония), С.Б. Балмуханов является основателем казахстанской рентгенологии, радиологии и радиобиологии. Основные направления

его научных исследований посвящены применению электронного и тормозного излучения медицинских ускорителей при лечении различных злокачественных опухолях. Впервые в Советском Союзе с 1965 г. в широких масштабах им начато лечение злокачественных опухолей электронами высоких энергий. Им и его учениками были разработаны и внедрены принципы лучевой терапии злокачественных опухолей различных локализаций. Особенно высокие результаты лучевого лечения были достигнуты при использовании пучка быстрых электронных и тормозного излучения высоких энергий медицинских ускорителей. Так, на первом этапе внедрения и освоения бетатрона Б 15 Мэв были впервые в СССР апробированы и внедрены в практическую онкорадиологию методики облучения быстрыми электронами опухолей глаза, кожи, саркомы Капоши, меланомы, рака полового члена, вульвы, гортани, рака молочной железы, шейки матки.

Результаты проведенных совместных и кооперированных исследований со странами ближнего и дальнего зарубежья актуальны и сегодня. Так, наиболее значимыми исследованиями можно считать участие во всесоюзных программах по использованию оксигенации опухолей с применением барокамеры, программу «Модификатор по применению радиомодифицирующих агентов в лучевой терапии», в частности, использование радиосенсибилизаторов метрогила, гипертермии, химических и физических радиопротекторов; участие в совместном кооперированном исследовании (Япония, Россия) по изучению и внедрению нового радиосенсибилизатора гипоксических клеток АК-2123.

В настоящее время доказано, что в злокачественной опухоли имеются гипоксические зоны с наличием радиорезистентных клеток. Девитализация этих клеток требует подведения таких доз ионизирующей радиации, которые заведомо превышают толерантные значения для окружающих опухоль нормальных тканей.

Решением данной проблемы для многих авторов стало целенаправленное использование различных физических, химических и лекарственных агентов – радиомодификаторов. Избирательное повышение радиочувствительности опухоли путем применения радиосенсибилизаторов различного генеза стало несомненным прорывом в радиобиологии и радиационной онкологии.

Поэтому увеличение дифференциального ответа на облучение между опухолью и нормальными тканями, т.е. использование рациональных долговременных соотношений, химио- и биотерапии, радиомодификации, генной инженерии и т.д., остается актуальной для современной радиационной онкологии.

К настоящему моменту наиболее значимые достижения в онкологических исследованиях и, в частности, с лекарственной терапией злокачественных опухолей связаны с внедрением в клиническую практику молекулярно-нацелленной терапии. Это – новые эффективные таргетные препараты для лечения резистентных опухолей, таких как рак почки, рак молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu; хронический миелолейкоз, устойчивый к стандартной химиотерапии, а также опухоли головы и шеи [23, 24, 25, 26].

Огромное число фундаментальных исследований сфокусировано на поиске новых рациональных подходов к противоопухолевой терапии. Если до последнего времени лечение рака ограничивалось применением цитотоксических и гормональных средств, то с исследования молекулярно-генетических механизмов концептогенеза начинается этап прицельной терапии или targeting терапии. Конкретными мишениями этих препаратов являются рецепторы факторов роста, белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул (нерецепторные тирозинкиназы, белки семейства Ras, циклинзависимые киназы и др.), молекулы, контролирующие апоптоз и ангиогенез. Арсенал средств борьбы со злокачественными опухолями обогатился принципиально новыми подходами, преследующими цель инактивировать ключевые молекулярные звенья патогенетической цепи.

Терапевтические агенты нового поколения, создаваемые на основе знания молекулярных механизмов трансформации, действуют непосредственно на молекулярные мишени, вовлеченные в патогенез рака, и проявляют синергический эффект в сочетании с традиционными цитостатиками, антиметаболитами и модуляторами апоптоза. Они достаточно эффективны у больных с рефракторными к химиотерапии опухолями, пациентов с поздними и даже предтерминалными стадиями заболевания. Умеренная токсичность современных противоопухолевых препаратов, которая объясняется их специфичным летальным действием на опухолевые клетки, но не

на здоровые, позволяет оптимизировать дозы применяемых лекарств и добиваться максимального ингибирования молекул-мишеней.

Одно из новых направлений иммунотерапии рака связано с технологией получения рекомбинантных моноклональных антител. Рекомбинантные моноклональные антитела – Трастузумаб (герцептин), созданные для лечения метастазирующих опухолей РМЖ, направлены против трансмембранных гликопротеинового тирозинкиназного рецептора Her-2/neu.

Приоритетным направлением химиотерапии в Казахском НИИ онкологии и радиологии является разработка и совершенствование методов лечения наиболее распространенных форм злокачественных новообразований в республике – рака молочной железы, колоректального рака. Больные с указанными локализациями рака в связи со скрытым течением болезни чаще поступают с местнораспространенными процессами, что не всегда позволяет применить оперативные методы лечения.

Стремительное развитие химиотерапии за последние 10 лет значительно расширило арсенал принципиально новых противоопухолевых препаратов. Разработка терапевтических режимов на основе цитостатиков последнего поколения изменила возможности лечения опухолевых заболеваний.

Проведение химиотерапии в неоадъювантном и адьювантном режимах, применение лекарственного лечения в самостоятельном виде значительно улучшили результаты лечения онкологических больных.

Проведение неоадъювантных курсов химиотерапии дало возможность проведения хирургического лечения в полном объеме, а в ряде случаев выполнить органосохраняющие операции, что положительно повлияло на качество жизни пациентов. Дополнительное назначение в послеоперационном периоде адьювантных курсов химиотерапии у данного контингента больных позволило увеличить их выживаемость и продлить безрецидивный период болезни по сравнению с больными, получившими чисто хирургическое лечение.

К важному разделу теоретической и клинической онкологии относится изучение современных возможностей лечения неходжкинских лимфом с учетом данных иммунофенотипирования. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении злокачественных лимфом, заболе-

ваемость и смертность от данной патологии остается высокой. В Республике Казахстан ежегодно регистрируется около 500 первично диагностированных злокачественных лимфом, при этом средний возраст погибающих от данной патологии составляет 40-45 лет. Пятилетняя выживаемость составляет 48%.

Для онкологических больных надежда на излечение связана с удалением опухоли путем хирургического вмешательства. Хирургическое удаление опухоли является местно-регионарным методом лечения и наиболее эффективно при самостоятельном применении на ранних стадиях. Однако в настоящее время удельный вес больных со злокачественными опухолями I-II стадий среди ежегодно выявляемых больных в Казахстане колеблется в пределах 35-38% (при опухолях внутренних локализаций – 12-20%), а у основного контингента больных к моменту диагностики опухолевых процессов оказывается распространенным. В связи с этим наиболее часто хирургический метод применяется как компонент комбинированного и комплексного лечения в целесообразной последовательности.

Причиной неудовлетворительных результатов является довольно высокая частота возникновения рецидивов и метастаз в ближайшие 2 года. Использование только стандартного хирургического метода лечения не позволяет уменьшить число местных рецидивов болезни и снизить частоту отдаленного метастазирования. В связи с этим особую актуальность приобретают научные исследования, направленные на поиск новых комбинированных методов лечения рака этих локализаций [27,28,29]. Наиболее патогенетически обоснованным методом снижения отдаленного метастазирования является расширенная лимфодиссекция, которая в последние годы применяется при операциях по поводу рака данных локализаций. Авторы отмечают достоверное увеличение пятилетней выживаемости у больных с местнораспространенными формами рака [30,31,32].

В отделениях опухолей головы и шеи, опухолей костей и мягких тканей разрабатываются методы совершенствования комбинированной терапии опухолей кожи, мягких тканей, головы и шеи.

Органосохраняющее и функционально-泱дящее лечение становится приоритетным научным и практическим направлением в клиничес-

кой онкологии. Как известно, у значительной части онкологических больных выявляют III стадию опухолевого процесса, когда наиболее эффективным является комбинированное лечение, хирургический компонент которого заключается в широком иссечении опухоли [33,34]. Это приводит к образованию выраженного анатомо-функционального дефекта органа или ткани. Проводятся научные разработки, направленные не только на радикальное излечение больных от онкологического заболевания, но и обеспечивающие социальную адаптацию пациентов, улучшение качества жизни.

Анализ достижений и тенденций развития ведущих школ Казахстана и развитых стран мира

Отдельные научные разработки осуществляются на кафедрах онкологии медицинских академий республики – Казахский Национальный медицинский университет (Алматы), Казахстанский медицинский университет (Алматы), Южно-Казахстанская, Семипалатинская, Западно-Казахстанская (Актобе) и Казахская (Астана) государственные медицинские академии.

Кафедра онкологии Карагандинской государственной медицинской академии особое внимание уделяет изучению нового отечественного препарата Арглабин при лечении онкологических заболеваний. За цикл исследований сотрудники академии удостоены Государственной премии в области науки за 2007 год.

Кафедра онкологии Западно-Казахстанской государственной медицинской академии в плотную занимается методами совершенствования хирургического и комбинированного лечения рака пищевода и желудка регионов Западного Казахстана, где наиболее часто встречаются эти заболевания.

В Семипалатинской государственной медицинской академии проводятся исследования по распространенности и совершенствованию методов лечения рака щитовидной железы. Особое внимание уделяется особенностям течения этого заболевания с последствиями испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне.

На кафедре онкологии Казахской государственной медицинской академии совместно с лабораторией иммунохимии и иммунобиотехнологии Национального центра по биотехнологии Республики Казахстан проводятся исследования по

получению моноклональных антител при раке молочной железы.

В исследованиях лаборатории молекулярной биологии Казахского НИИ онкологии и радиологии объектом исследований являлся биопсийный материал, взятый от больных раком желудка до проведения комбинированного лечения; образцы опухолевой и прилегающей нормальной ткани из послеоперационного материала, кровь, полученная от больных раком желудка после проведения комбинированного лечения.

В процессе работы определялись полиморфные локусы гена BRCA1, степень метилирования CpG островков промоторной зоны гена WT1 и уровень его экспрессии в материале больных раком желудка до и после проведения комбинированного лечения.

Применялись методы выделения и очистки ДНК, полимеразно-цепная реакция (ПЦР), метилспецифичная ПЦР (МС-ПЦР), электрофорез продуктов ПЦР в агарозном и полиакриламидном геле, спектрофотометрический анализ содержания нуклеиновых кислот.

Результатом проводимой работы явилось то, что выявленные особенности изменений генома клеток злокачественных опухолей желудка позволяют использовать их в качестве эффективных генетических маркеров при определении предрасположенности и риска развития онкологических заболеваний и повысить специфичность диагностики онкопатологии.

Изученные полиморфные локусы, содержащие кодоны 356, 502, 1655 гена BRCA1, являются представителями общего популяционного полиморфизма и выступают в качестве эффективных генетических маркеров предрасположенности и риска развития онкологических заболеваний.

Начаты уникальные совместные научные разработки Казахского НИИ онкологии и радиологии совместно с Национальным центром биотехнологии РК. Эти разработки являются, безусловно, прорывными. Речь идет о получении моноклональных антител к маркерным антигенам рака молочной железы.

В результате проведенных исследований выявлено следующее:

1. Отработаны условия гибридизации при получении штаммов гибридных клеток производящих моноклональные антитела к поверхностным антигенам клеток рака молочной железы.

2. Получены гибридные клетки, производящие моноклональные антитела с высокой продуктивностью, *in vivo* до 16 мг/мл, *in vitro* 0,1 мг/мл.

3. Моноклональные антитела обладают высокой аффинностью к поверхностным антигенам клеток рака молочной железы.

4. Полиморфные локусы, содержащие кодоны 356, 502, 1655 гена BRCA1, являются представителями общего популяционного полиморфизма и могут выступать в качестве эффективных генетических маркеров предрасположенности и риска развития онкологических заболеваний.

5. Выявлена связь между уровнем метилирования промоторной области гена WT1 и уровнем его экспрессии. Отмечены различия в полиморфизме промоторной области в результате проведения метилспецифической ПЦР в разных типах по дифференцировке опухолевых тканей.

В результате выполненных научно-исследовательских работ проведена серия гибридизации лимфоцитов иммунизированных животных и миеломной линии клеток X63. Это дало возможность получить 3 клона гибридных клеток, производящих моноклональные антитела к поверхностным антигенам клеток рака молочной железы.

Изучение степени загрязнения объектов окружающей среды Северо-Казахстанской, Восточно-Казахстанской и Павлодарской областей токсическими и канцерогенными веществами и выявление их канцерогенности (мутагенности) в краткосрочном тесте Эймса, показало, что окружающая среда исследованных областей – вода, почва, растения, в том числе зерно и овощи, наиболее часто употребляемые в пищу: картофель, капуста, морковь – загрязнена канцерогенами ПАУ (БП) и тяжелыми металлами (кадмий, никель, свинец и кобальт). Выявление канцерогенности воды и экстрактов почвы СКО и воды, экстрактов почвы и растений ВКО на тесторных штаммах сальмонелл наряду с выявлением в них повышенного содержания канцерогенных ПАУ (БП) и ТМ свидетельствуют о возможном канцерогенном влиянии окружающей среды и его значения в повышении онкологической заболеваемости населения области.

В рамках научно-технической программы института изучено распространение злокачественных новообразований в Восточно-Казахстанской, Северо-Казахстанской и Павлодарской

областях по временными и половозрастным признакам. В онкоэпидемиологическом отношении эти области имеют максимальную заболеваемость по Казахстану. Несомненно, полученные данные позволяют не только получить количественные и качественные данные, но и планировать противораковые мероприятия, дифференцированно проводить финансирование, осуществлять скрининговые программы по приоритетным локализациям.

По Семипалатинскому региону ВКО анализ показателей заболеваемости ЗН и основных форм рака населения области показал, что уровень заболеваемости в 1,2 раза был выше, чем по РК. По Восточному региону ВКО: уровень заболеваемости ЗН области был в 1,7 раза выше, чем по РК. Заболеваемость мужского населения ($265,4 \pm 97,6\%$ ooo) в 1,1 раза была выше, чем женского ($242,3 \pm 69,2\%$ ooo). По Павлодарской области: показатели заболеваемости ЗН мужского населения ($253,6\%$ ooo), области были выше, чем у женщин ($239,9\%$ ooo) и в 1,3 раза выше, чем по РК. В структуре злокачественных опухолей у мужчин на первом месте рак легкого – 68,6%ooo, у женщин рак молочной железы – 47,6%ooo. По Северо-Казахстанской области: заболеваемость ЗН и основных форм рака населения области была в 1,3 раза выше, чем по РК.

Значительно увеличилось количество выявляемых случаев патологических изменений в шейке матки (предраковые заболевания: дисплазия легкой степени (CIN I), дисплазия умеренной степени (CIN II), дисплазия тяжелой степени (CIN III), подозрение на рак).

Анализ промежуточных результатов научной программы выявил, что по сравнению с 2005 годом за 9 месяцев 2007 года снизилась смертность от рака молочной железы – на 52% и от рака шейки матки – на 32%.

Пациенткам проведено органосохраняющее лечение в поликлиниках и специализированном учреждении.

Разработанный алгоритм скрининговых мероприятий, апробированный в некоторых районах исследуемых областей в 2006 году, в 2007 году внедрен в практику всех районов. Проведены семинары для главных врачей районов и руководителей территориальных органов здравоохранения, для районных онкологов и гинекологов, акушерок смотровых кабинетов лечебно-профилак-

тических учреждений республики, подготовлены методические рекомендации по организации и технологии цитологического скрининга, организовано выступления по радио, телевидению в печати о мерах профилактики рака шейки матки.

В настоящее время весьма перспективным представляется продолжение исследований по проблемам селективного управления радиочувствительностью тканей с помощью различных радиомодифицирующих агентов, одним из которых является применение радиосенсибилизации электроноакцепторными соединениями, создающими в опухолях эффект кислородного насыщения.

В Казахском НИИ онкологии и радиологии на протяжении 20 лет ведутся научно-исследовательские работы, направленные на преодоление радиорезистентности, путем использования электроноакцепторных соединений.

Для этого, прежде всего, была проведена экспериментальная работа для научного обоснования использования электроноакцепторных соединений: метронидазола и АК-2123.

Следующий этап – клинический, показал, что разработанный в институте метод комбинированного лечения больных с применением радиосенсибилизатора метронидазола и использованный для лечения больных раком шейки и тела матки, мочевого пузыря, пищевода, прямой кишки, имеет несомненную эффективность. Установлено, что радиосенсибилизация опухолей различных локализаций приводит к повышению эффективности лечения и увеличению продолжительности жизни этих больных (Получено 4 авторских свидетельства и 1 предварительный патент РК, опубликовано 10 статей).

Усовершенствование метода внутривенного, внутрипузырного, эндолимфатического и внутриопухолевого введения радиосенсибилизатора АК-2123 позволило существенно повысить эффективность лучевой и комбинированной терапии опухолей всех изученных локализаций, выживаемость больных в среднем повысилась на 20% (получено 6 предпатентов, опубликовано 12 работ).

Продолжаются научные исследования по изучению эффективности различных режимов и схем лучевой терапии при наиболее сложных локализациях злокачественных опухолей.

Ведутся активные разработки по повышению эффективности сочетанной лучевой терапии

местнораспространенных форм рака шейки матки путем применения с радиосенсибилизирующей целью цитостатиков. Последние усиливают лучевое повреждение опухоли за счет синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, наиболее чувствительных к лучевому воздействию; уменьшают число опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя и уничтожают резистентных к ЛТ опухолевые клетки, находящиеся в состоянии гипоксии. Кроме того, цитостатики воздействуют на микрометастазы, находящиеся за пределами зон облучения. Также известно, что цитостатик (антиметаболит) – метотрексат в малых дозах высокоэффективен при лечении ряда хронических воспалительных и дегенеративных процессов.

Проведенные научные исследования показывают, что разработанный и внедренный способ облучения РШМ на фоне внутриопухолевого введения раствора 5-фторурацила (цитостатик) в сочетании с пероральным приемом кетонала показывает некоторое повышение эффективности облучения в сравнении с традиционной методикой СЛТ. Так, регрессия опухоли шейки матки на 75-100% при данном методе лечения превышает аналогичный показатель среди лиц контрольной группы в 1,4 раза.

Лучевыми терапевтами института предпринимаются попытки повышения эффективности лечения злокачественных опухолей головного мозга у взрослых и детей старше трех лет, а также рака мочевого пузыря.

Проблемы опухолей головного мозга (ОГМ) остаются одной из сложных задач современной нейроонкологии. По данным различных авторов отмечено, что новообразования центральной нервной системы (ЦНС) встречаются с частотой от 3 до 7,5 случаев на 100 тыс. населения. При этом ОГМ составляют от 1,8% до 4,7% от общего числа злокачественных новообразований. Также имеется множество сообщений, указывающих на неуклонный рост пациентов с нейроонкологической патологией. Аналогичная тенденция прослеживается и в Республике Казахстан, где заболеваемость за последнее десятилетие возросла более чем на 60,0% с 2,3%_{ooo} в 1997 г. до 3,4%_{ooo} в 2006 г.

Поиск рационального подхода к лечению злокачественных внутримозговых опухолей до сегодняшнего дня остается актуальной задачей

многих научных исследований. Традиционно существенную, если не ведущую, роль в ведении пациентов с глиомами играет нейрохирургия. Операция приводит к уменьшению объема опухоли и разрешает проблемы, связанные с масс-эффектом, такие как симптомы внутричерепной гипертензии и неврологический дефицит, т.е. устраняет непосредственные причины угрозы жизни больного. Однако в силу инфильтративного характера роста этих опухолей, с одной стороны, и невозможности применения принципов аблэтической хирургии при операциях на головном мозге, с другой, удаление глиомы не обеспечивает надежного контроля роста этой опухоли.

Поэтому для улучшения показателей выживаемости с 70-х годов прошлого столетия стали сначала использовать лучевую терапию, а затем и химиотерапию в различных комбинациях. Кроме того, в некоторых случаях от удаления опухоли головного мозга приходится отказываться из-за ее глубинного расположения, распространенности или локализации в функционально значимых зонах мозга. Для таких пациентов лучевая терапия (ЛТ) и химиотерапия (ХТ) оказываются единственно возможными методами лечения.

Существующие стандартные подходы в лечении ЗОГМ не всегда приносят ожидаемый эффект, что и обуславливает поиск новых, более интенсивных методов воздействия на опухоль. А оптимизация методик лучевой терапии опухолей головного мозга остается по-прежнему актуальной задачей для современной клинической радиационной онкологии, нейроонкологии.

В Республике Казахстан заболеваемость раком мочевого пузыря (РМП) возросла за последние 5 лет на 20 %, составляя в 1999 г. 3,4%_{ooo}, или 512 больных, а в 2006 году 4,0%_{ooo}, или 623 больных.

Радикальная органоуносящая операция – цистэктомия в настоящее время не всегда находит широкое применение из-за большого процента послеоперационной летальности и трудного выбора рациональных способов деривации мочи. И в этих случаях методом выбора может служить ЛТ, которая по эффективности не уступает оперативному лечению.

Однако из-за анатомо-топографических особенностей расположения мочевого пузыря невозможно в полной мере реализовать план радикальной ЛТ, что связано с их тесным расположением

в малом тазу, близком месторасположении других органов (прямая кишка, матка и т.д.), у которых при подведении радикальных доз облучения могут возникнуть значительные лучевые реакции и повреждения.

Сегодня уровень развития лучевой терапии позволяет утверждать, что от паллиативного, в большинстве случаев, пособия ЛТ поднялась на качественно новый уровень радикального лечения; в ряде случаев стала альтернативой хирургическому методу. Совершенствование методик ЛТ связано, прежде всего, с широким внедрением современных линейных ускорителей электронов (ЛУЭ) с многолепестковыми или мультилифтными коллиматорами (МЛК). Их наличие в ЛУЭ позволяет проводить лучевое лечение на качественно новом уровне и еще ближе подойти к реализации основного постулата лучевой терапии: концентрации дозы в очаге поражения при минимальном облучении нормальных тканей. Также этому способствует использование режимов конформного облучения и интенсивной модуляции, позволяющих реализовать 3 и 4-Д планирование, системы обеспечения гарантии качества (портальная визуализация, синхронизация дыхания и т.д.), адекватная топометрия, включающая комплексный анализ данных КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, УЗИ, радиоизотопных и эндоскопических методов визуализации опухоли.

Таким образом, учитывая высокую актуальность вышеописанных проблем, в институте проводится научная работа, целью которой является повышение эффективности лечения злокачественных опухолей головного мозга у взрослых и детей, и рака мочевого пузыря путем совершенствования методик лучевой терапии в комбинации с арглабином или химиотерапией.

Анализ непосредственных результатов конформной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией или арглабином у больных злокачественными глиомами головного мозга, показал её высокую эффективность. Так, положительный объективный эффект при их проведении превышал на 30,0% и 20,0%, аналогичный показатель контрольной подгруппы, и, составляя соответственно в каждой подгруппе 10 (100%), 9 (90%), 7 (70%) больных. А количество полных ответов в этих подгруппах было выше на 50% и 30% показателей контрольной подгруппы, составляя соответственно 7 (70%), 5 (50%), 2 (20%) больных.

В результате проведенного исследования апробирована и внедрена в клиническую практику методика конформной лучевой терапии в комбинации с арглабином при раке мочевого пузыря.

Установлено, что конформная лучевая терапия рака мочевого пузыря в комбинации с арглабином позволила добиться положительного эффекта у 10 (100%), а полной регрессии у 6 (60%) больных, превышая аналогичные показатели контрольной подгруппы на 30% и 40% соответственно. При этом количество местных лучевых реакций в виде лучевых циститов, катаральных ректитов, сухих эпидермитов в 1-й подгруппе было меньше на 30,0%, 50,0% соответственно, аналогичным показателям 2-й подгруппы.

Известно, что лечение больных метастатическим раком молочной железы представляет одну из наиболее сложных проблем в клинической онкологии. Занимая по-прежнему одно из лидирующих мест среди злокачественных образований, рак молочной железы характеризуется самым высоким приростом заболеваемости. Особую настороженность вызывает тенденция в динамике смертности от опухолей данной локализации, темп прироста которой опережает аналогичные показатели заболеваемости. Как показывает анализ клинических наблюдений, две трети больных поступают с первично распространенными и запущенными формами заболевания, которым невозможно провести радикальное оперативное лечение.

За последние 30 лет при раке молочной железы апробировано большое количество противоопухолевых препаратов. В настоящее время применяется более 50 схем комбинированной химиотерапии, однако продолжающееся постоянное увеличение частоты рака молочной железы на фоне отсутствия каких-либо тенденций в замедлении динамики показателей смертности свидетельствует о недостаточной эффективности, применяемых на сегодняшний день лечебных воздействий на опухоль данной локализации и необходимости дальнейшего проведения клинических испытаний, направленных на индивидуализацию и оптимизацию системных методов лечения рака молочной железы.

Клинико-экспериментальными исследованиями последних лет показано, что при возникновении любого патологического процесса существенное значение имеет нарушение биологичес-

ких ритмов организма, в частности, развитие опухоли приводит к выраженной разбалансировке биоритмов организма, которые еще более могут усугубиться в процессе химиотерапии. Поэтому учет биологических ритмов и выбор оптимального времени суток для введения цитостатиков при лекарственном лечении позволит наиболее эффективно воздействовать на опухоль.

В Казахском НИИ онкологии и радиологии разработаны и внедрены в практику комплексные методы лечения ряда заболеваний, в частности, рака пищевода, желудка немелкоклеточного рака легких, рака молочной железы, опухолей головы и шеи, при которых химиотерапия предшествует оперативному лечению: при этом удается уменьшить массу опухоли, воздействовать на невизуализируемые микрометастазы и снизить стадию болезни.

Проведенные исследования у больных с диссеминированными формами рака молочной железы в отделении химиотерапии показали, что выбор индивидуального времени введения цитостатиков, основанный на изучении диурナルных ритмов активности акупунктурных точек организма позволяет повысить противоопухолевый эффект на 17,8% по сравнению с химиотерапией, проводимой рутинным методом, без увеличения числа и тяжести гематологических осложнений.

Рак молочной железы (РМЖ) является чувствительной к лекарственному лечению опухолью. Успехи в терапии этого заболевания – отражение всех направлений развития лекарственного метода. Совершенствование терапевтических возможностей распространенного (первично-диссеминированного и метастатического) РМЖ обусловлено внедрением в практику новых противоопухолевых препаратов и их комбинаций. Заметный прогресс был достигнут при использовании препаратов растительного происхождения – таксанов (паклитаксел, доцетаксел), винорельбина, также новых антиметаболитов – капецитабина и гемцитабина, которые убедительно продемонстрировали свою эффективность при раке молочной железы в качестве 1 линии, 2 и 3 линий – при развитии резистентности к антрациклином.

Хорошо известно, что эффективность терапии опухолей зависит главным образом от чувствительности клеток к различным противоопухолевым агентам. Несмотря на неоднозначность

результатов отдельных исследований, был сделан общий вывод о том, что статус Her-2/neu оказывает влияние на химиочувствительность клеток РМЖ. Клинические испытания показали, что высокая экспрессия Her-2/neu четко коррелирует с резистентностью к цитостатикам и гормональным агентам, метастазированием в лимфоузлы, отдаленные органы, а также высоким риском рецидивирования и пониженной общей и безрецидивной выживаемости. Однако нельзя не отметить, что существует немалое количество работ, где подобная зависимость не находит подтверждения.

Исследования проведены у больных с распространенными формами рака молочной железы и включали химиотерапию с применением современных цитостатических средств.

Отмечено улучшение показателей качества жизни, а показатели объективного эффекта при 1-й линии химиотерапии составляют 60% и более, при 2-3 линиях – 36-40%. Отличия в объективном эффекте между 1-й и 2-3-й линиями химиотерапии можно объяснить постепенным развитием резистентных клонов, являющихся причиной снижения показателей регрессии и уменьшения сроков ремиссии и продолжительности жизни.

Результаты исследований ИГХ, проведенных в Казахском НИИ онкологии и радиологии, показывают, что гиперэкспрессия рецепторов эпидермального фактора роста отмечается у 30% пациенток.

С включением герцептина в схемы химиотерапии удается достичь блокирования рецепторов онкогена Her-2/neu и тем самым воздействовать на пролиферативный пул опухоли, что приводит к прекращению ее роста, в дальнейшем – к увеличению сроков ремиссии и, в конечном счете, к улучшению показателей выживаемости больных.

При сопоставлении клинического течения болезни с показателями ИГХ-исследований выявлено, что высокая пролиферативная активность опухоли (Ki-67) и высокая экспрессия Her-2/neu в 70-80% случаев сочеталась с низкими показателями рецепторов стероидных гормонов. При агрессивной форме опухоли в основном отмечалась склонность к высокой пролиферации при отсутствии рецепторов стероидных гормонов. Медленная или благоприятная форма опухоли

характеризовалась высоким показателем апоптоза и положительными рецепторами гормонов.

В настоящее время в отделении аprobируется метод регионарной химиотерапии метастазов колоректального рака в печень с использованием препаратов последнего поколения – кампто и оксалиплатин в сочетании с 5-фторурацилом и лейковорином.

В Республике Казахстан процент метастатического колоректального рака колеблется в пределах 40,7-76,6 в отдельных регионах. Очевидно, что контингент больных, нуждающихся в противоопухолевой химиотерапии, весьма велик, что определяет актуальность проблемы лекарственного лечения этого заболевания. Примерно у 15-25% больных колоректальным раком на этапе первичной диагностики выявляются метастазы в печени, а после оперативного лечения первичного очага в течение 3 лет метастазы в печени обнаруживаются у 50% больных. При отсутствии лечения медиана выживаемости данной категории больных не превышает 3-4 месяца с момента выявления метастазов в печени, а после проведения системной химиотерапии увеличивается лишь до 9-12 месяцев. Проведение регионарной (внутриартериальной) химиотерапии по схеме, включающей оксалиплатин+5ФУ/Лв и иринотекан+5ФУ/Лв, приводят к субъективному улучшению и повышению качества жизни у 30% больных из каждой группы, к достижению терапевтического эффекта в 26,7% и 30% случаев и сроков ремиссии до 5,2 и 5,5 месяцев соответственно, увеличению продолжительности жизни до 15-17 месяцев.

Одной из важных проблем онкогематологии является разработка рациональной тактики лечения НХЛ, которая на сегодняшний день состоит, как правило, из различных схем лекарственной и лучевой терапии.

Безусловным шагом вперёд в разработке лечения ХЛЛ явилось быстрое накопление новых данных о биологии ХЛЛ и популяции клеток – предшественников В-лимфоцитов, дающих начало ХЛЛ, а также создание новых методик интенсивной терапии, включающих препарат флюдарабин.

Современные возможности иммунофенотипирования позволяют оптимизировать лечебную тактику и соответственно эффективность результатов лечения неходжкинских лимфом с использованием новых схем полихимиотерапии (R-

CHOP, флюдарабин+циклофосфан) на основании данных иммунофенотипирования. Выполняемая работа носит безусловно новаторский характер и предварительные полученные результаты вносят большой оптимизм. Так, применение monoclonalного антитела – мабтера в схеме R-CHOP для лечения CD20 позитивных неходжкинских лимфом позволило добиться полной ремиссии у большинства больных, и, кроме того, не было зарегистрировано случаев прогрессирования заболевания на фоне лечения по сравнению с традиционной схемой CHOP (5% пациентов с прогрессированием). Использование флюдарабина в схеме FC позволяет улучшить результаты лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом и НХЛ НС3 по сравнению с традиционной схемой СОР, на которой зарегистрировано 10% частичной ремиссии и 5% прогрессирования. Кроме того, ремиссии, получаемые при применении схемы FC, более длительные и стойкие.

В Казахском НИИ онкологии и радиологии ведутся научные разработки по усовершенствованию хирургического лечения основных онкологических локализаций как в самостоятельном варианте, так и в составе комбинированного и комплексного лечения.

Занимающее первое место в таблице рангов онкологической заболеваемости, рак легкого привлекает самое пристальное внимание онкохирургов [35, 36, 37, 38]. В отделении онкохирургии легких и средостения под руководством авторитетного хирурга, доктора медицинских наук, профессора А.А. Бейсебаева ведутся научные разработки по выбору оптимального варианта расширенно-комбинированных и эндоскопических способов резекций легких и сочетание их с иммунохимиотерапией при раке.

Предпосылкой для проведения подобных разработок явилось то, что до сих пор остается предметом изучения и дискуссий целесообразность проведения при раке легких операций с помощью эндоскопической техники. В литературе на сегодняшний день существуют единичные публикации, освещающие различные аспекты грудной хирургии с видеоподдержкой резекции легкого, которые недостаточны для проведения анализа и полного осмыслиения роли и места этого вмешательства в хирургии рака легких. Результатом проведенных научных разработок явилось то, что эндобронхиальная функциональная биопсия позволила в 100% достигнуть вери-

ификации процесса. При этом диагностико-хирургическое вмешательство одновременно позволило выработать оптимальные варианты эндовидеоторакоскопического доступа для выполнения операций резекций легкого, а также освоить эндовидеоторакоскопическую технику пневмолиза, аэрогемостаза, разъединение междолевых борозд, наложение клипсов, что в свою очередь способствовало у больных периферическими образованиями легких выполнить операции типа краевая резекция легких. В настоящее время изучаются технические возможности аппарата при выполнении таких сложных этапов резекции легкого, как обработка сосудов, в том числе интраперикардиально, сочетание эндовидеоторакоскопического доступа с так называемой малой торакотомией для выполнения резекций легкого.

Следующее весьма интересное и перспективное направление онкохирургии – индивидуализация комбинированного лечения больных раком пищевода, желудка и прямой кишки с расширенной лимфодиссекцией (научный руководитель – проф., академик РАМН Ж.А. Арзыкулов).

Актуальность лечения рака пищевода, желудка и толстого кишечника обусловлена неуклонным ростом числа больных, страдающих этими заболеваниями. Годовой темп прироста интенсивного показателя заболеваемости в Казахстане по раку пищевода составил 0,9%, желудка – 2,4%, ободочной и прямой кишки – 7,0 %.

Ведущим методом лечения рака этих локализаций признан хирургический. Вместе с тем на протяжении последнего десятилетия не наблюдается улучшения отдаленных результатов хирургического лечения при использовании его как самостоятельного метода (5-летняя выживаемость при раке пищевода составляет – 24,2 %, желудка – 22,6 %, при колоректальном раке – 36,5%).

Хирургический метод при распространенных стадиях заболевания в самостоятельном варианте не может обеспечить улучшения отдаленных результатов лечения. В связи с этим продолжаются поиски комбинированных и комплексных программ лечения. В последние годы появилось немало работ, показывающих стремление исследователей дополнить хирургический метод лечения рака пищевода, желудка и прямой кишки лекарственным воздействием на опухолевую ткань. Целесообразность применения

химиотерапии долгое время подвергалось сомнениям, так как исследователи отмечали низкую чувствительность плоскоклеточного и adenогенного рака к цитостатикам, что диктовало необходимость создания высоких концентраций препаратов в организме. Проводимые исследования подтверждают несомненную эффективность предоперационной химиотерапии препаратами последнего поколения (таксотер, иринотекан, кседода, оксалиплатин и т.д.). В настоящее время многостадийность онкогенеза не вызывает никакого сомнения и всесторонне изучается в клинике и в эксперименте. Ткани и клетки в процессе малигнизации претерпевают антигенную перестройку.

Предсказательные (predictive) факторы – клинические, патологоанатомические и биологические особенности, которые используют для оценки вероятности ответа на специфическую адьювантную терапию.

В качестве факторов при индивидуальной оценке биологических особенностей опухоли и составлении индивидуального прогноза часто используются различные иммуногистохимические маркеры.

Кроме использования расширенной лимфодиссекции и неoadьювантной химиотерапии при раке вышеуказанных локализаций в отделении онкохирургии желудочно-кишечного тракта исследуются иммуногистохимические маркеры, отражающие функциональное состояние опухолевых клеток, имеют значение в оценке особенностей течения и исхода онкологических заболеваний. Изучение этих параметров указывает на то, что после проведенной химиотерапии при раке пищевода и прямой кишки резко снижается экспрессия p53 и Ki-67. При раке желудка снижение уровня экспрессии было установлено только для белка p53. При сравнительном анализе литературных данных по исследуемой проблеме выяснилось, что современными направлениями в лечении рака пищевода, желудка, колоректального рака, помимо совершенствования хирургической техники, является все большее применение комбинированных и комплексных методов воздействия на опухолевый процесс как в неoadьювантном режиме, так и после операции.

Особую остроту в современной онкологии имеют злокачественные новообразования визуально доступных локализаций – рак кожи, опухоли полости рта и др. Несмотря на то, что по своей сути эти заболевания должны выявляться рано

и, соответственно, иметь хорошие результаты как в Казахстане, так и в других странах, доля больных с запущенными формами остается довольно высокой. Это диктует необходимость выполнения сложных реконструктивно-восстановительных операций, проведения лучевой и химиотерапии.

В результате научных разработок на основании экспериментальных и клинических исследований выявлены общие свойства кожно-фасциальных аутотрансплантатов: а) достаточно большая площадь при малой толщине и возможность моделирования по площади; б) активная васкуляризация из постоянных и достаточных для пересадки сосудов; в) незначительный функциональный и косметический ущерб донорской зоны. Определены глубина инфильтрации и степень васкуляризации путем иммерсионного ультразвукового исследования, что предопределяет методику хирургического вмешательства (выбор лоскута из донорской зоны). На основании автомотографических данных (экспериментальное исследование на трупах) в клинику внедрены кожно-фасциальные и мышечные лоскуты при опухоли кожи и мягких тканей.

Разработанные показания к проведению органосохраняющих хирургических вмешательств больным раком гортани после химиоиммuno-лучевой терапии и усовершенствование методики их проведения позволило сохранить гортань и тем самым улучшить качество жизни пациентам. Продолжается разработка оптимального курса химиолучевой терапии больным раком полости рта, позволившего улучшить непосредственные результаты лечения, сократить сроки лечения больных, улучшить качество жизни пациентов.

Выводы и рекомендации

Фундаментальные научные исследования являются базисными для любой отрасли науки, однако в силу объективных причин выполнение подобного вида работ в настоящее время сопряжено с определенными сложностями. С одной стороны, это заказной характер исследований, когда институт выполняет научно-техническую программу, исходящую из уполномоченного органа – Министерства здравоохранения Республики Казахстан. При этом задания имеют прикладной характер и направлены на решение конкретной задачи. И с другой стороны, довольно длительное недофинансирование эксперименталь-

ных лабораторий института в течение последних 15 лет привели к устареванию материально-технической базы, а естественная убыль и отсутствие притока молодых кадров – к нехватке подготовленных специалистов.

Объем финансирования на научно-техническую программу Казахского НИИ онкологии и радиологии «Онкозаболеваемость в Северо-Казахстанской области, загрязнение окружающей среды токсическими и канцерогенными веществами и состояние радиоэкологии», выполненную в 2005-2007 годах составил 34,05 миллионов тенге.

Объем финансирования на текущую программу «Разработка научно-обоснованных предложений по оптимизации онкологической службы и снижению смертности от онкопатологии в Восточно-Казахстанской, Северо-Казахстанской и Павлодарской областях» составляет за три года (2006-2008 гг.) примерно 175 млн. тенге. Половина этого бюджета составляет заработка платы научных сотрудников.

Таким образом, несмотря на постепенное увеличение бюджета, осуществляемое Министерством здравоохранения, на выполнение прикладных научных программ, объем финансирования остается несопоставимым по сравнению с научными центрами зарубежных стран.

Несмотря на это, институту удалось сохранить наиболее важные научные подразделения, в частности, лабораторию молекулярной биологии и канцерогенных агентов внешней среды. В лаборатории проводятся весьма перспективные и интересные научные исследования по двум направлениям – изучение структурно-функциональных особенностей генов при раке желудка и загрязнения объектов окружающей среды некоторых регионов Казахстана токсическими, канцерогенными веществами и выявление их канцерогенности.

Исследования молекулярных процессов, приводящих к онкологическим заболеваниям в Казахстане, носят единичный характер в рамках отдельных проектов и проводятся в основном в НИИ онкологии и радиологии. В последнее время все усилия были направлены на изучение полиморфизма, уровня экспрессии и механизмов ее регуляции отдельных генов, таких как p53, WT1, катенин, кадхерины, интегрины и т.д. Другим направлением, до настоящего времени развива-

ющимся на базе ИМБиБ, являлись вопросы иммунологических аспектов онкогенеза. В частности, влияние трех субпопуляций NK клеток (натуральные киллеры) на онкогенез. Еще одно направление, исследуемое на базе института, связано с получением химически модифицированных аналогов цитотоксических лекарственных препаратов, используемых при лечении онкологических заболеваний. Исследование направлено на снижение цитотоксического действия данных препаратов и увеличение специфичности действия такого препарата на опухолевую ткань. Однако не отработаны этические аспекты проведения подобных исследований. Нет консолидации усилий нескольких научных групп, работающих в одной области исследований. Практически нет междисциплинарных исследований и крупных проектов, выполняемых несколькими научными центрами.

Одной из проблем, препятствующих развитию молекулярных направлений изучения онкогенеза, является слабая материально-техническая база научных групп. Недостаточно финансовых средств, необходимых для выполнения крупных молекулярно-биологических исследований. При выделении финансирования на выполнение научных проектов не учитывается высокая стоимость расходных материалов при проведении молекулярных исследований. Слабое оснащение молекулярных лабораторий современным оборудованием. Имеющееся оборудование не только морально устарело, но и выходит из строя вследствие длительной эксплуатации. Недостаточно квалифицированных кадров, подготовленных для проведения подобных исследований. Недостаточная информационная обеспеченность, исследовательские группы не имеют доступа в Интернет, многие свежие публикации платные, в то время как статья оплаты и получения научных публикаций не предусмотрена в бюджете научных организаций. Практически нет возможности участия в международных конференциях, проводимых за пределами Казахстана.

Проводимые исследования по изучению загрязнения окружающей среды и влияния их на онкологическую заболеваемость, несомненно, актуальны и должны носить долгосрочный характер ввиду быстрого индустриального развития страны и, соответственно, усилениям загрязнения окружающей среды. Однако трехлетняя

научно-техническая программа завершена в 2007 году, с 2008 года работы свернуты ввиду завершения финансирования. Крайне необходимо продолжить выделение ассигнований на продолжение исследований.

В Казахстане динамично развивается один из ведущих методов лечения злокачественных опухолей – лучевая терапия. В настоящее время обновляется парк лучевых установок по всей республике, приобретается самое современное оборудование, которое устанавливается в каждый онкологический диспансер. Кардинальное переоснащение парка лучевых установок диктует необходимость скорейшей подготовки кадров – специалистов по лучевой терапии.

Молодые врачи после окончания медицинских академий неохотно идут в эту специальность из-за снятия некоторых льгот в оплате труда, неотрегулированности законодательной базы в оформлении пенсий, выплат по вредности и др.

Мощная материально-техническая база подразумевает проведение кооперированных научных исследований в различных лучевых центрах республики. Выполнение таких научных программ также затрудняется недостатком подготовленных специалистов.

Использованные источники:

1. Parkin D.M. Global cancer statistics in the year 2000 // Lancet oncol. – 2001.- vol. 2 Sept. – P. 533-543.
2. Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Д. Состояние онкологической помощи населению Республики Казахстан в 2006 году (Показатели онкологической службы РК за 2006 г.)// Стат. материалы.- Алматы, 2007.- 45 с.
3. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994;266:66-71.
4. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE, and the Breast Cancer Linkage Consortium. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Lancet 1994; 343:692-5.
5. Elizabeth M. Rohlefs, William G. Learning, Kenneth J. Friedman, Fergus J. Couch, Barbara L. Weber; et al. Direct detection of mutations in the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 by PCR-mediated site-directed mutagenesis Clinical Chemistry 43:1 24-29 (1997).
6. Абелев Г.И. Принципы иммунодиагностики опухолей //Иммунология 1982. №4. С. 5-12.
7. Sell S. Cancer markers of the 1990s. Comparison of the new generation of markers defined by monoclonal antibodies and oncogene probes to prototypic markers. //Clin. Lab. Med. 1990. V. 10. № 1. P. 1-37.
8. Таранов А.Г. Лабораторная диагностика опухолевых заболеваний (радиоиммунный и иммуноферментный методы анализа). Новосибирск, 1995. 123 с.

9. D. Colcher, P. Horan Hand, M. Nuti and J. Schlor. 1981. A spectrum of monoclonal antibodies reactive with human mammary tumor cells// Proc. Nati. Acad. Sci. USA, – Vol. 78. – №.5. – P.3199-3203.
10. Арыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Д. Заболеваемость женского населения Республики Казахстан злокачественными новообразованиями //Актуальные проблемы онкопатологии репродуктивной системы женщин. Сб.научн.тр.республ. научн-пр. семинара (22 сентября 2005 г, г. Алматы). Алматы.-2005.-С.14-18.
11. Быстрых В.В., Тиньков А.Н., Макианцев С.С. Металлы и канцерогенный риск для населения агропромышленного региона // Вест. Оренбург. гос. ун-та. -2004. - №4.Биозлементол. - С.21-22.
12. Василенко В.Н. Без соблюдения экологических приоритетов невозможно возрождение и устойчивое развитие Казахстана // Ноосфера.-1996. - №1. -С.334-335.
13. Авалиани С.Л., Ревич Б.А., Захаров В.М. Мониторинг здоровья человека и здоровья среды. Региональная экологическая политика // Центр экологической политики России. М., 2001.- 76 с.
14. Ревич Б.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения. //Введение в экологическую эпидемиологию. М.: Изд-во МНЭПУ, 2000.
15. Ревич Б.А., Быков А.А. Оценка смертности населения России от техногенного загрязнения воздушного бассейна // Проблемы прогнозирования. 1998. – №3.
16. Свинец в окружающей среде и здоровье населения. 5 лет российско-американскому сотрудничеству. Агентство США по международному развитию. Вашингтон. - М., 2000. – 32 с.
17. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. Л., 1974. – 211 с.
18. Применение методов статистического анализа: учебное пособие / Под ред. Кучеренко В.З. М.: ГЭОТАР. – Мед. 2004.- 188 с.
19. Тиглев Г.С., Олюшин В.Е. Злокачественные глиомы головного мозга. Проблемы диагностики и современные возможности комплексного лечения //Темодал – новый противоопухолевый препарат для лечения злокачественных глиом, мат. симп. – СПб., 2002. – С. 2-5.
20. Никифоров Б. М., Мацко Д. Е. Опухоли головного мозга. Серия “Краткое руководство”. СПб., 2003. – 311 с.
21. Кобяков Г.Л., Кривошапкин А.Л. Открытое многоцентровое исследование эффективности и безопасности препарата «Мистофран» при лечении неоперабельных злокачественных супратенториальных глиом (программа №IC4-10036-18-RU) // Современная онкология.-2005.- Т. 7. №7.- С.1-10.
22. Fine HA. The basis of current treatment recommendations for malignant gliomas. J Neuro-oncology 1994; 20: 111–20.
23. Seidman A., Berry D., Cirrincione C., et.al. CALGB 9840: Phase III study of weekly Paclitaxel via 1-hour infusion versus standard 3-hour infusion every third week in the treatment metastatic breast cancer,with trastuzumab (T) for Her- 2 positive metastatic breast cancer(MBC)and randomized for T in Her- 2 normal MBC // Proc. ASCO -2004.- 22:6s.- N512.
24. Сибаинский М.И. Некоторые пути повышения эффективности химиотерапии больных с диссеминированными солидными опухолями // Вопросы онкологии. - 2004.- Т.50, №2.- С. 237-242.
25. Ганышева И.П., Личиницер М.Р. Герцептин в адъювантной терапии рака молочной железы // Фарматека, 2005.- № 18.- С. 8-11.
26. Slamon DJ., Leyland-Jones B., Shak S. et all. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her-2 for metastatic breast cancer that overexpresses Her- 2 –neu. N. Engl. J.Med. 2001, 344, 783-792
27. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al.: Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. N Engl J Med 339 (27): 1979-84, 1998.
28. Моисеенко В.М. Возможности современного лекарственного лечения рака пищевода.: 6 российская онкологическая конференция. 2002.
29. Enzinger PC, Ilson DH, Kelsen DP: Chemotherapy in esophageal cancer. Semin Oncol 26 (5 Suppl 15): 12-20, 1999.
30. Ikeguchi M. Shun-Ichi O. Gomyo Y. Shun-Ichi T. Maeta M & Kaibara N Kusakura Y. Masashi F. Mochikuzi F. Kochi M & Kaiga T. Is there a benefit from pancreatico-splenectomy with gastrectomy for advanced gastric cancer? Am. J. Surg. 2000: 179: 237-242.
31. Maeta M. Yamashiro H. Saito H. Kalano K. Konda A. Tsujitani S. Ikeguchi M. Kaibara N. «A prospective pilot study of extended (D3) and superextended para-aortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3 or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy.» Surgery. 1999;125:325-331.
32. Onate-Ocana L.F. Aiello-Crocoglio Y. Mondragon-Sanchez R Jl: Ruiz-Molina JM. Survival benefit of D2 lymphadenectomy in patients with gastric adenocarcinoma, Ann. Surg. Oncol. 2000: 7:210-217.
33. Атиев М.Д. и соавт // IV съезд онкологов СНГ.-2006.- Баку.- С 38-41.
34. Решетов И.В., Чиссов В.И. Пластическая реконструктивная микрохирургия в онкологии. – М.: Медицина, 2001.
35. Трахтенберг А. Х. Клиническая онкопульмонология/ГЕОМ Ретард, 2000.
36. Клименко В. Н., Барчук А. С., Лемехов В. Г. Видеоторакоскопия в онкологической практике.//ЭЛБИ. С-Петербург, 2005. 143 с.
37. Massone PP., Lequaglie C., Macnani B., Conti B., Cataldo I. Significance of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis and staging of primary pulmonary neoplasms //Chir Ital. 2001 May-Jun;53(3):291-8.
38. Massone PP, Lequaglie C, Magnani B, Ferro F, Cataldo I. The real impact and usefulness of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis and therapy of clinical lymphadenopathies of the mediastinum //Ann Surg Oncol. 2003 Dec; 10(10):1197-202.