

**УНИВЕРСИТЕТСКА СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА
АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО ОНКОЛОГИЯ – ЕАД**

ОБЗОРИ

СВЪРЗАНА С ХИМИОТЕРАПИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТ

НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ И ТУМОРАСОЦИИРАНИ МАКРОФАГИ

ЗНАЧЕНИЕ НА СЪСТОЯНИЕТО НА ЛИМФНИТЕ ВЪЗЛИ В ОНКОГИНЕКОЛОГИЯТА ЗА
ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ЛЕЧЕБНАТА ТАКТИКА И ПОДОБРЯВАНЕ НА ПРЕЖИВЯЕМОСТТА

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ЕТИОЛОГИЧНАТА СТРУКТУРА НА МИКРООРГАНИЗМИТЕ,
ИЗОЛИРАНИ В КЛИНИКАТА ПО ГИНЕКОЛОГИЯ НА УСБАЛ ПО ОНКОЛОГИЯ (2015–2016)

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ЕТИОЛОГИЧНАТА СТРУКТУРА НА МИКРООРГАНИЗМИТЕ,
ИЗОЛИРАНИ В КЛИНИКАТА ПО УРОЛОГИЯ НА УСБАЛ ПО ОНКОЛОГИЯ (2015–2016)

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

РАДИКАЛНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ СОЛИТАРЕН КОСТЕН ПЛАЗМОЦИТОМ С ПРОГРЕСИЯ
КЪМ I КЛИНИЧЕН СТАДИЙ МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

46, № 4, 2017

ОБЗОРИ**СВЪРЗАНА С ХИМИОТЕРАПИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТ***К. Костов, Г. Куртева, К. Мишовска, И. Панджарова, И. Димова***НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ И ТУМОРАСОЦИИРАНИ МАКРОФАГИ***П. Минков, М. Гълъбова, Е. Обретенов, Ю. Ананиев***ЗНАЧЕНИЕ НА СЪСТОЯНИЕТО НА ЛИМФНИТЕ ВЪЗЛИ В ОНКОГИНЕКОЛОГИЯТА ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ЛЕЧЕБНАТА ТАКТИКА И ПОДОБРЯВАНЕ НА ПРЕЖИВЯЕМОСТТА***Г. Чакалова, Ж. Даскалова***ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ****СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ЕТИОЛОГИЧНАТА СТРУКТУРА НА МИКРООРГАНИЗМИТЕ, ИЗОЛИРАНИ В КЛИНИКАТА ПО ГИНЕКОЛОГИЯ НА УСБАЛ ПО ОНКОЛОГИЯ (2015–2016)***С. Събчева, Б. Тодорова, Г. Чакалова, Ц. Дянкова, П. Костова, К. Ангелов, Р. Стоянов, В. Меламед***СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ЕТИОЛОГИЧНАТА СТРУКТУРА НА МИКРООРГАНИЗМИТЕ, ИЗОЛИРАНИ В КЛИНИКАТА ПО УРОЛОГИЯ НА УСБАЛ ПО ОНКОЛОГИЯ (2015–2016)***Б. Тодорова, С. Събчева, К. Нейков, В. Табаков, Б. Цингилев, Р. Симеонов, М. Тахчиев, Н. Кондов, Ж. Сироманов, Б. Тасев***КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ****РАДИКАЛНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ СОЛИТАРЕН КОСТЕН ПЛАЗМОЦИТОМ С ПРОГРЕСИЯ КЪМ I КЛИНИЧЕН СТАДИЙ МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ***Л. Маринова, И. Михайлова***РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ
НА СПИСАНИЕ „ОНКОЛОГИЯ“:****ПРОФ. С. КАРАНОВ – ГЛАВЕН РЕДАКТОР**
ПРОФ. Г. ЧАКАЛОВА – СЕКРЕТАР**ЧЛЕНОВЕ:** ПРОФ. Т. ШИПКОВ
ПРОФ. З. ДУДУНКОВ
ПРОФ. Д. ЦИНГИЛЕВ
ПРОФ. Р. БАЛАНСКИ
ПРОФ. З. ВАЛЕРИАНОВА
ПРОФ. П. ТРОЯНОВА
ПРОФ. В. ПЪРВАНОВА
ПРОФ. Г. КУРТЕВА**РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ:** ПРОФ. И. ЧЕРНОЗЕМСКИПРОФ. В. ДИМИТРОВ
ПРОФ. Е. ПЕЙЧЕВА
ПРОФ. Г. ГОРЧЕВ
ПРОФ. Т. ХАДЖИЕВА
ПРОФ. М. ЯНЕВА
ПРОФ. Н. НАУМОВ
ПРОФ. Е. ПИПЕРКОВА
ПРОФ. Н. ХАДЖИОЛОВ
ПРОФ. К. ТИМЧЕВА
ДОЦ. Т. КЪРЛОВ
ДОЦ. А. МИЛЕВ
ДОЦ. В. ТЕНЕВ
ПРОФ. И. ГАВРИЛОВ
ДОЦ. Г. КАЛАЙДЖИЕВ
ПРОФ. К. НЕЙКОВ
PROF. H. ABDEL-DAYEN (USA)
PROF. K. CHRISTOV (USA)
PROF. F. ROMEO (ITALY)

СВЪРЗАНА С ХИМИОТЕРАПИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТ

К. Костов, Г. Куртева, К. Мишовска, И. Панджарова, И. Димова

Клиника по медицинска онкология, УСБАЛО – ЕАД

CHEMOTHERAPY ASSOCIATED CARDIOTOXICITY

K. Kostov, G. Kurteva, K. Mishovska, I. Pandjarova, I. Dimova

Department of MO, University Specialized Hospital for Active Treatment of Oncology

Резюме

Прогресът в диагностиката и лечението на злокачествените заболявания доведе до значително намаляване на смъртността. Въпреки това химиотерапията може да е причина за усложнения от страна на сърдечно-съдовата система. Задачата на изследователите е да се намери баланс между ефектите на противотуморната терапия и рисковете за сърдечно-съдовата система.

Ключови думи: кардиотоксичност, сърдечно-съдова патология, химиотерапия.

Summary

Progress in diagnostics and treatment of malignancies has resulted in a considerable decrease in mortality. However, chemotherapy leads to cardiovascular complications. The objective of researches is finding a balance between the effect of antitumor therapy and risk for the cardiovascular system.

Key words: cardiotoxicity, cardiovascular pathology, chemotherapy.

Адрес за кореспонденция:

Д-р К. Костов,

Клиника по медицинска онкология, УСБАЛО – ЕАД

София, ул. „Пловдивско поле“ №6

Нарушенията в сърдечната функция след проведено химиотерапевтично лечение са известни още от 60-те години на миналия век след навлизането на антрациклиновите антибиотици в онкологичната практика. Познаването на този проблем е от важно значение за провеждането на ефективно лечение на пациентите с онкологични заболявания. През последните години няма голям научен форум на онколози и кардиолози, на който да не се разисква тази тема. Дори вече се говори за ново направление в медицината – онкокардиология. Целта на тази интегрирана медицина е да се намери баланса между ефективността на противотуморната терапия, риска от увреждане на сърдечно-съдовата система и евентуално влошаване на качеството на живот на пациента. Нека да си представим ситуация, при която сме постигнали контрол върху тумора, но това е за сметка на развитието на висок клас сърдечна недостатъчност, изискваща чести хоспитализации.

Свързаната с химиотерапия кардиотоксичност /СХКТ/ се определя понастоящем, без претенции за пълнота, като намаляване на фракцията на изтласкване на ЛК /ФИ ЛК/ с повече от 10% до стойности под 53%, потвърдено от повторни измервания, осъществени 2

до 3 седмици след първоначалното установяване на понижената стойност според EACVI и ASE (1).

Suter et Ewer (2) разделят СХКТ на два типа:

Тип I – характерна за антрациклиновите антибиотици, дозозависима, свързана с клетъчна апоптоза и е необратима на клетъчно ниво. Прогресираща до антрациклинова кардиомиопатия /КМП/ от дилатативен или рестриктивен тип, с клиника на застойна сърдечна недостатъчност /СН/;

Тип II – дозозависима, често е обратима. Характерна е за Трастузумаб. Не води до клетъчна апоптоза. Протича с клиника на застойна СН.

Кардиотоксичните прояви на антинеопластичните медикаменти могат да се разделят в 5 групи:

1. Директни цитотоксични ефекти с развитие на систолна дисфункция;
2. Индуциране на миокардна исхемия;
3. Поява на ритмично-проводни нарушения;
4. Поява на перимеокардит;
5. Смушения в реполяризацията.

СХКТ може да бъде остра – до 12 месеца след химиотерапия (ХТ), късна – от 12 до 48 месеца, и много късна – след 48 месеца от

последния курс ХТ.

Факторите, обуславящи кардиотоксичност, се разделят на две големи групи – фактори от страна на пациента: възраст, пол, предшестващи сърдечносъдови заболявания, съпътстващо метаболитно заболяване – дислипидемия, захарен диабет (ЗД), предшестваща лъчетерапия на медиастинума, генетични фактори. Фактори от страна на медикаментите: вид на медикамента, лекарствена форма, начин на въвеждане, скорост на инфузията, адювантна ХТ. С водеща роля са артериалната хипертония, захарният диабет, исхемичната болест на сърцето, лъчетерапия на медиастинума (3). Механизмите на кардиотоксичността не са напълно изяснени (3, 4). Повечето автори, работещи върху темата, говорят за хипотези. Кой са все пак по-важните патогенетични механизми, които се посочват:

- повишено ниво на свободни радикали;
- инхибиране на ензими в саркоплазмения ретикулум и митохондриите;
- повишена активност на тромбоцитите;
- повишена хистаминова секреция;
- С-13-ОН-метаболити I;
- освобождаване на TNF-алфа;
- нарушен метаболизъм на АТФ;
- освобождаване на Интерлевкин-2 → I;
- алкилиране на ДНК;
- клетъчна смърт.

Антрациклините (Доксорубин, Епирубин, Даунорубин, Идарубин, Митоксантрон) инхибират ДНК полимеразите и водят до фрагментация на ДНК, освобождаване на силно реактивни оксидативни радикали, атакуващи фосфолипидния слой на клетъчните мембрани с последваща апоптоза и клетъчна некроза. Това е хипотезата за оксидативния стрес (3, 4, 5). Съществува теория, свързана с дисфункция на саркоплазмения ретикулум и освобождаване на Ca^{2+} йони от него чрез директно въздействие на антрациклините към RyR2 рецепторите (Рианодинов рецептор) и към Калвесеквестрина (CSQ). Рианодиновите рецептори са тези, които медиат освобождаването на Ca^{2+} йони от саркоплазмения ретикулум, което е необходима стъпка към мускулната контракция (6).

При лица без предшестващо сърдечно заболяване при кумулативна доза на Доксорубин под 240 mg/m^2 рядко се наблюдава кардиотоксичност, но при кумулативна доза над 400 mg/m^2 кардиомиопатия се развива в около 25 % от пациентите, при Епирубин –

0,9-3,3% при дози над 360 mg/m^2 , според някои автори. Възможно ли е остро токсично увреждане на миокарда при приложението на антрациклини? При много високи единични дози, приложени за кратко време (под 30 мин.) са наблюдавани камерни и надкамерни аритмии, остра СН от застоен или хиподебитен тип, включително до разгънат кардиогенен шок и смърт. Някои автори препоръчват продължителни инфузии с инфузионни помпи – за 48–72 часа, като е отчетен щадящ ефект върху миокарда (7). При проучване от NCIC CTG се сравнява СХКТ на комбинацията FEC и CMF при жени с ранен рак на МЖ. След 6 месеца няма разлика във ФИ ЛК, но при 60 месеца проследяване при 5% от болните, лекувани с Епирубин, се отчита повече от 20% намаляване на ФИ, докато в другото рамо процента е 0,7% (8).

Хронично протичащата антрациклинова кардиотоксичност е по типа на дилатативна КМП или рестриктивна КМП. При ДКМП е налична дилатация на сърдечните кухини с намалена или нормална дебелина на камерните стени, вторична митрална и трикуспидална инсуфициенция, разнообразни ритъмно-проводни нарушения: предсърдно мъждене (много често), AV блок, бедрени блокове, камерни и надкамерни аритмии. Какво прави впечатление от прегледа – систолен шум от митрална или трикуспидална инсуфициенция, като систолният шум от МИ е с максимум на върха с пропация към лявата аксила, а трикуспидалният шум е с ПМ на ляв стернал ръб и се усилва при вдишване. Лечението се провежда от кардиолог с използването на диуретици, бета-блокери, ACE-инхибитори, АРБ, антиритъмни медикаменти (7). И все пак кои са предпочитаните? Карведилол-алфа и бета-блокер едновременно, намаляващ пред и след натоварването на миокарда, лечението се започва с възможно най-ниската доза, изискване – пациентът да е „сух“, без перикарден или плеврален излив (9, 10). Бизопролол – бета-блокер, който заедно с Метопролол сукцинат се превърна в „златен стандарт“ при лечението на ХЗСН, и не на последно място Лизиноприл в една доза от 20 мг дневно с невероятен ефект върху миокардната систолна дисфункция (10). През последните години от проведени проучвания се получават данни за добър ефект върху ЛК функция при приложението на Спиринолактон в препоръчителна доза от 25 мг

дневно и Ивабрадин, който е специфичен блокатор на f каналчетата от ритъмно-проводната система на миокарда (11,12). РКМП е свързана със значително влошена диастолна функция на миокарда – периода на пълнене на камерите. Налице е силно повишена неразтегливост и намален кърмплайънс. Като хемодинамика това води до голямо повишаване на теледиастолното камерно налягане и левопредсърдна хипертония със значима дилатация на предсърдието. Клиниката е на ЗСН. От прегледа – шумове от МИ и ТрИ (7).

Херцептин индуцирана кардиотоксичност

Бяха открити HER2 рецептори в кардиомиоцитите, като се доказва, че те участват в регулацията на сърдечния отговор при стресови ситуации. Когато тези пътища са блокирани, миокардът е възпрепятстван да реагира на стрес поради наличната дисфункция. След спиране на лечението нормалната функция се възстановява, т.е. кардиотоксичността е обратима. Честотата на Херцептин индуцираната кардиотоксичност е от 2% до 7% и нараства след 50-годишна възраст (13).

5-Флуороурацил и кардиотоксичност

Пациентите на високодозова терапия с 5-Флуороурацил могат да развият ендотелна дисфункция и коронарна тромбоза с последващ миокарден инфаркт. Повечето автори посочват като водещ патогенетичен механизъм спазъм на коронарните съдове. Рисковете от сърдечна исхемия варират от 1% до 68% при високодозова инфузия на 5-Флуороурацил. Рисков фактор е предшестваща ИБС (14). Ендотелният слой покрива вътрешната повърхност на кръвоносните съдове и вече се приема за орган, разпределен във всяка част на човешкото тяло, който играе ключова роля в съдовата хомеостаза чрез продукцията на вазоактивни медиатори: азотен окис (NO), простагландин I₂ (PGI₂) и Ендотелин-1. Това по същество са вазодилататори. При ендотелна дисфункция (ЕД) се получава дисбаланс с доминация на вазоконстриктори (Тромбоксан А₂, Ангиотензин II, Ендотелин констриктивен фактор). Понастоящем ЕД се приема като най-ранната фаза на съдово ремоделиране – „съдова болест“ (7).

Вазоспастични инциденти с ендотелна дисфункция са описани и при лечение с Етопо-

зид, Блеомицин, Винбластин, Бевацизумаб, Сорафениб и таксани (3). Нарушенията в реполяризацията с удължаване на QT-интервала е друга проява на кардиотоксичност, срещаща се повече при ТКИ. Тук рисковете са от отключване на ритъмно-проводни нарушения и по-специално камерна аритмия тип „Torsade du pointe“ – въртене около точката. Този тип кардиотоксичност може да бъде директен резултат от блокиране на йонния поток през каналчетата. Друга хипотеза ни насочва към промяна в чернодробния метаболизъм и клирънс на вещества и медикаменти, асоциирани с удължаване на QT интервала. Пример в това отношение може да бъде Иматиниб (Гливек), който потиска чернодробния метаболизъм на други медикаменти по пътя на CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19. Едновременно употреба на Гливек с хинолони, кетоконазол или фенотиазини може да доведе до прогресивно удължаване на интервала. Затова трябва да сме внимателни по отношение на лекарствените взаимодействия. Един друг интересен пример – доказва се увеличаване на кардиотоксичността при комбинацията Доксорубицин–Верапамил. Един от механизмите, който се предполага, се основава на способността на Верапамил да инхибира функцията на р-гликопротеина и по този начин да се увеличава вътреклетъчната концентрация на антинеопластичния агент. Друг възможен механизъм е влиянието на антрациклините върху освобождаването на Са йони от мехурчетата на саркоплазматичния ретикулум в кардиомиоцитите. При използването на Паклитаксел кардиотоксичност може да се развие в 30–35% от болните – брадикардия, надкамерни и камерни аритмии, проводни нарушения, миокардна исхемия до миокарден инфаркт. Паклитаксел потенцира кардиотоксичния ефект на антрациклините за сметка на намаляване на бъбречната екскреция и увеличаване времето на циркулация на антрациклините в плазмата. Алкилиращите агенти, и в частност Циклофосфамид, също потенцират кардиотоксичния ефект на антрациклините, а при високодозови режими – снижение на QRS комплекса, неспецифични СТ промени, тахикардии, безсимптомно снижение на ФИ ЛК, перимيوкардити, понякога хеморагични (3, 13). Пациентите със злокачествени заболявания се намират в състояние на хиперкоагулация и ХТ може да повиши риска от венозна

или артериална тромбоемболия. Например приложението на Цисплатин се явява причина за венозна тромбоемболия при 18% от пациентите. Сега се приема, че причината е прекия ендотелтоксичен ефект и върху системата на кръвосъсирване. Сходен риск от развитие на артериална тромбоемболия се наблюдава при прием на Сунитиниб, Сорафениб, Тамоксифен. Профилактика с антикоагуланти се препоръчва при пациенти с висок риск (хоспитализирани, след оперативно лечение, миелом). Понастоящем се провеждат проучвания с нискомолекулярни хепарини за профилактика на тромбоемболията при онкологично болни. При приложение на Цисплатин са наблюдавани още поява на ЛББ (ляв бедрен блок) и синусова брадикардия (15). Артериалната хипертония, индуцирана от ХТ, понастоящем се приема за свързана с прилагането на инхибитори на ангиогенезата. Тези медикаменти могат да влошат вече съществуваща хипертония или да доведат до нейното възникване. Сложно е да се определи реалната честота на индуцираната хипертония поради използването на различни методи за определяне на АХ и измерване на артериалното налягане. Метаанализът на някои проучвания с Бевацизумаб съобщава за заболяемост от АХ повече от 23%. Артериалната хипертония, свързана със Сунитиниб и Сорафениб примерно, е идентична, като по-висок риск имат пациенти с вече съществуваща хипертония или рак на бъбреците. Хипертония може да се развие на всеки етап от лечението. Усложненията включват СН, протеинурия с бъбречна тромботична ангиопатия, мозъчни кръвоизливи (нерядко с обратима задна левкоенцефалопатия). При повечето пациенти състоянието се подобрява, когато лечението с инхибитори на ангиогенезата приключи, но в някои случаи тежката хипертония се запазва (16).

Диагностика

Понастоящем метод на избор за оценка на сърдечната функция е ехокардиографията (ехоКГ). Изискването за измерване на ФИ ЛК трябва да бъде осъществено с възможно най-добрия метод, с който разполага ехокардиографският кабинет. При използването на двуразмерната ехоКГ се предпочита методът на Симпсън – дву- или четирикухинен образ от апикална позиция (модел на дисковете). С

курсора се очертава ендокарда на ЛК в края на диастолата и в края на систолата. По този начин ЛК се разделя на около 20 еднакво дебели елипсовидни диска, измерването на чийто краен диастолен и систолен обем става чрез прилагането на геометрични формули от софтуера на апарата (7). Поради отчетено несъответствие между ФИ ЛК и реалната миокардна функция като най-точен метод се приема speckle tracking ехоКГ с определяне на глобалния лонгитудинален стрейн (GLS). Отраженият от миокарда ултразвуков образ се състои от многобройни „петънца“ (speckle), които служат за естествени акустични маркери, проследяващи се от програмата offline. Стрейн е промяна в разстоянието между две петънца или точки, разделено на изходното разстояние. Стрейн рейт е скоростта на деформацията. Когато двете точки се движат в противоположна посока (удължаване на миокарда по време на диастола), стойностите на стрейн са положителни. В систола, когато точките се приближават, стрейн е отрицателен. Надлъжният стрейн е с най-голяма сензитивност за определяне на глобалната ЛК функция. Лонгитудиналните фибри са разположени в субендокарда и субепикарда, като субендокарда се засяга най-рано от увреждащите ноксии (17).

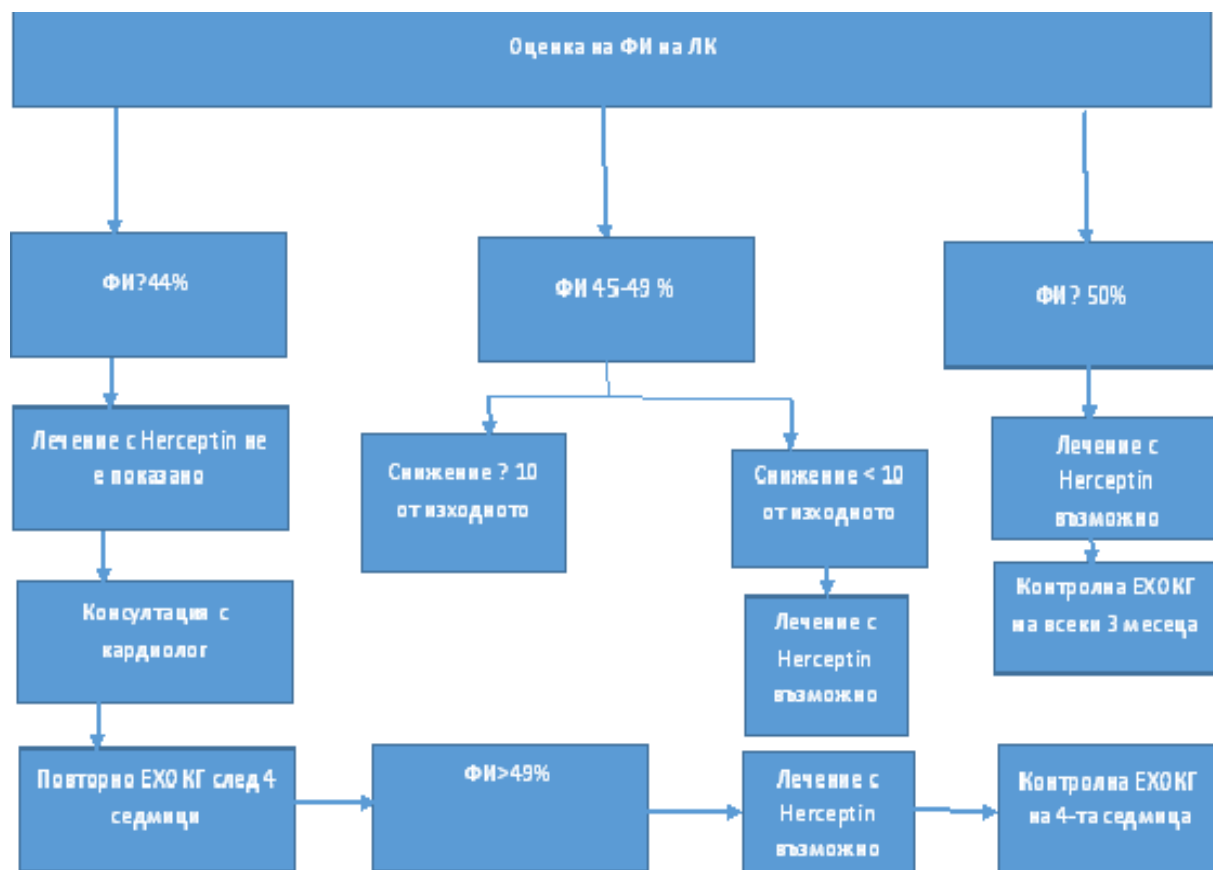
Може ли изследването на Тропонин I и Тропонин T да бъде алтернативен метод за ранното откриване на кардиотоксичност? В кардиологията завишените стойности на Тропонина се приемат като маркер за необратимо увреждане на миокарда, още повече откакто се въведе определянето на високосензитивния hs Tn I (7). Какви са изводите в резултат на проведените проучвания? При пациенти с позитивиране на Тропонина, което персистира в продължение на 1 месец след последното приложение на ХТ, съществува 85% вероятност за възникване на изяви на сърдечни проблеми в рамките на първата година от проследяването. Ранното увеличаване на Тропонин I може да предскаже най-малко 3 месеца преди появата на клинично значима дисфункция на ЛК, прогнозира се и тежестта на евентуална бъдеща ЛК дисфункция. Персистирането на негативен резултат е с предсказуема отрицателна стойност от 99%, т.е. това са пациенти с най-нисък риск от кардиотоксичност и най-вероятно няма да развият сърдечни усложнения през първата година от края на ХТ (18). По отношение на

другия биохимичен маркер, който беше изследван – pro-B-NP, понастоящем се приема, че той има отношение повече за оценка на големината на налягането на пълнене на ЛК, отколкото за оценка на СХКТ (18). През 2011 година на научна сесия на American Society of Echocardiography от Dr. Sawaya бяха показани резултатите от проучване за ролята на ехоКГ и биомаркерите като предиктори на развитието на СН, причинена от ХТ (19). Били са включени 43 жени с рак на гърдата, лекувани с антрациклини и Херцептин. Чрез ехоКГ са измерени ФИ ЛК, както и лонгитудиналният и радиалният стрейн. В кръвни проби са определяни нивата на Тропонин I и натриуретичния пептид. Изследванията са правени в началото на 3 и 6 месец в хода на ХТ. При 9 от пациентките (21%) е установена кардиотоксичност в рамките на 6 месеца от началото на ХТ, при един случай още на първия месец, а останалите 8 – на 6-ия месец. Обобщените данни сочат, че ФИ ЛК и стойностите на pro-B-NP не предсказват наличието на кардиотоксичност, но понижението в лонгитудиналния стрейн на 3-ия месец в сравнение с изходни-

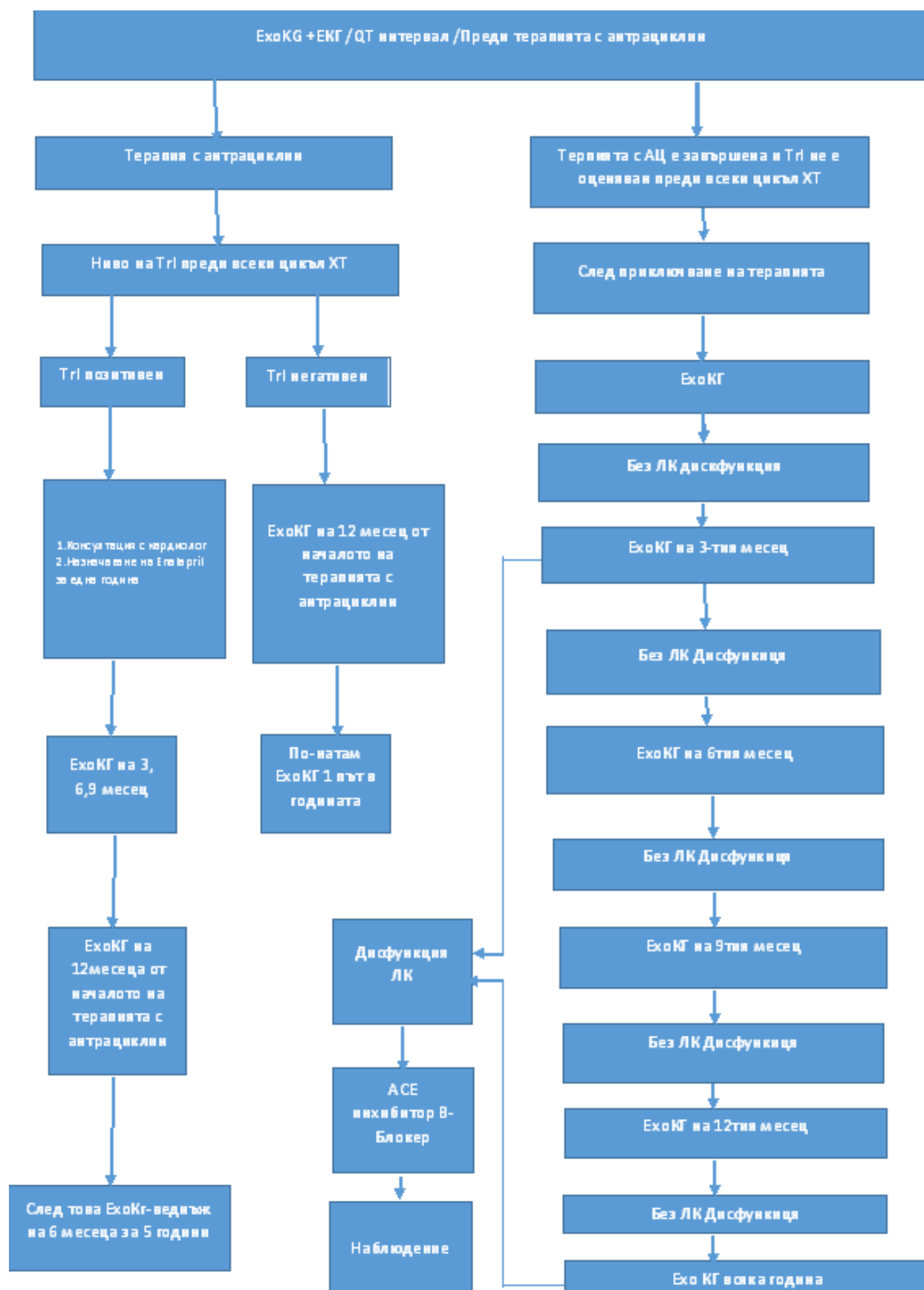
те стойности е независим предиктор за развитието на кардиотоксичност на 6-ия месец. При болните с понижен стрейн или с увеличен Тропонин е имало девет пъти по-голяма вероятност да се установи миокардна увреда от ХТ в сравнение с пациентите, при които тези показатели са били нормални. Нещо интересно за Тропонина – начално повишаване при лезия на кардиомиоцитите – 2–4-ия час, пикова концентрация – 36-ия час, нормализиране на стойностите – 6–8-ия ден. Някои некоронарни заболявания, водещи до покачване на стойностите на Тропонина – остра и хронична СН, остра и хронична БН, дисекция на аортата, аортен клапен порок, хипертонична криза, мозъчен инсулт (исхемичен или хеморагичен), БТЕ с тежка пулмонална хипертония, хипотиреоидизъм, сепсис, изгаряния (6). ФИ ЛК е често използван и лесно приложим показател за оценка на сърдечната функция, но той не може да установи ранните промени за по-нататъшното влошаване на функционалния капацитет на миокарда.

Ехокардиографското измерване на лонгитудиналния стрейн в комбинация с определя-

Фиг. 1. Примерен алгоритъм за диагностика и лечение на кардиотоксичност на фона на терапия с Herceptin в адювантен план (21)



Фиг. 2. Примерен алгоритъм за диагностика и лечение на кардиотоксичност на фона на терапия с антрациклини, съгласно рекомендациите от ЕСМО 2012 (21)



не нивата на Тропонин I ще помогне за идентифицирането на случаите с прояви на ранна кардиотоксичност, които биха имали по-добра преживяемост с алтернативна терапия (19).

Каква е ситуацията понастоящем с медикамента Дексразоксан, получил регистрация за употреба при антрациклинова кардиотоксичност (20)? Приложението му е ограничено до възрастни пациенти с РМЖ, които преди това са получили кумулативна доза от 300 мг/м² Доксорубицин или 540 мг/м² Епирубицин, когато се изисква допълнително лечение с антрациклини. Поради увеличен риск от вторични неоплазии, в частност остра миелоидна левкемия, миелодиспластичен синдром, солидни тумори при педиатрични пациенти, миелосупресия, се препоръчва намаляване на съотношението до 10:1 Дексразоксан към Доксорубицин или Епирубицин. Противопоказан е при деца и юноши до 18-годишна възраст.

Според препоръките на ЕСМО 2012 г. всички пациенти, провеждащи лечение с антинеопластични медикаменти, трябва да проведат изследвания, контролиращи функцията на сърдечносъдовата система (21) (фиг. 1 и 2).

При лечение в адювантен план с антрациклини и Трастузумаб мониторинг трябва да се прави преди лечението и на 3, 6, 9, 12 и 18 месец. По-чест контрол е възможен по клинични показания. Особено внимание – при пациенти над 60-годишна възраст. Определянето на Тропонина и натриуретичния пептид се препоръчва при пациенти с рискови фактори за кардиотоксичност, особено при лечение с антрациклини.

Оценка на функцията на сърдечносъдовата система се препоръчва на 4 и 10-ата година след терапия с антрациклини, ако кумулативната доза на Доксорубицин превишава 240 мг/м² и за Епирубицина – повече от 360 мг/м². При пациенти със субклинична кардиотоксичност I тип при увеличено ниво на Тропонина приемането на Еналаприл може да предотврати снижението на ФИ ЛК и свързаните с това събития (22).

Увеличената преживяемост на онкоболните и навлизането на нови антинеопластични медикаменти и режими, правят проблема кардиотоксичност още по-актуален, особено в светлината на основния принцип на медицината – *primum non nocere*.

Литература:

- 1/ Lang RM, Bierig M et al. Recommendation for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography guidelines and standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group developed in conjunction with the European Association of Echocardiography and branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiography, 2005 Dec, 18 (12) : 1440-63.
- 2/ Suter T, Ewer M. Cancer drug and the heart. European Heart J, 2013, 34 (15), 1102-1111.
- 3/ Георгиев Б., Гочева Н. Кардиотоксични ефекти на противотуморните медикаменти. Наука фармакология. 2011, 2 : 20-24.
- 4/ Singal PK, Iliscovic N et al. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. FASEB J 1997, 11(12) : 931-6.
- 5/ Vergely C, Delemasure S et al. Preventing the cardiotoxic effect of anthracyclines: from basic concept to clinical data. Heart Metab. 2007, 35: 1-7.
- 6/ Гочева Н., Георгиев Б. Кардиомиопатии. 2012, Арбилис ООД, 303-6.
- 7/ Григоров М. Кардиология. 2010, Таурис Адвертайзинг ЕООД, 154-60, 807-809.
- 8/ NCIC CTG - /[https:// www. ctg. queensu. ca](https://www.ctg.queensu.ca)
- 9/ Kalay MG, Ozkon M et al. Protective effect of nebivolol against anthracycline induced cardiomyopathy. J. Am. College Cardio. 2006, 48 (11) : 2258-62.
- 10/ Tallaj JA, Franco V et al. Response of Doxorubicin induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure. J Heart Lung Transplant, 2005, 24: 2196-201.
- 11/ Решина И. В., Калягин А. Н. Применение ивабрадина с целью купирования кардиотоксических эффектов у больных онкологическими заболеваниями, полученных полихимиотерапию. Cons.Med. 2010, 12(5): 110-3.
- 12/ Colak MC, O'Meara E et al. Therapeutic effect of ivabradine on hemodynamic parameters and cardiotoxicity induced by doxorubicin treatment in rat. Hum Exp. Toxicol, 2012, 31(19): 945-54.
- 13/ Anecita P. ed. Cardiac Complications of cancer therapy, 2013, Oncology Nursing Society. 13-19.
- 14/ Kleiman NS, Lehana DE et al. Prinzmetal's angina during 5-fluorouracil chemotherapy. Am J Med. 1987 Mar, 82(3): 566-8.
- 15/ Moore RA, Adel N et al. High incidents of thromboembolic events in patients treated with cisplatin based chemotherapy : a large retrospective analysis. J. Clin. Oncol. 2011 Sep 1, 29(25): 3466-73.
- 16/ Ranpura V, Pulipeti B et al. Increased risk of high grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a metaanalysis. Am J Hypertension. 2010, 23, 5, 460-8.
- 17/ Geyer H, Caraccilio G et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. J. Am. Soc. Echocardiography. 2010, 23: 351-69.
- 18/ Cardinale D, Sandri MI et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high dose chemotherapy. Circulation, 2004, 109 (22): 2749-54.
- 19/ Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients treated with Anthracyclines, Taxanes, Trastuzumab. Circ. Cardiovasc. Imaging 2012, 5(5), 596-603.
- 20/ Гершанович М.Л. Кардиотоксичность противоопулевых антибиотиков и возможности ее предупреждения кардиоксаном (дексразоксаном) в онкологической практике. Вопросы онкологии. 2001, 47(1) : 23-9.
- 21/ Curigliano G, Cardinale D et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, target agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. Ann Onco. 2012 Oct, 23 (suppl 7) : vii 155-66.
- 22/ Cardinale D, Colombo A et al. Prevention of high dose chemotherapy induced cardiotoxicity in high risk patients by angiotensin converting enzyme inhibition. Circulation. 2006; 114(23) : 2474-81.

НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ И ТУМОРАСОЦИИРАНИ МАКРОФАГИ

Пламен Минков¹, Мая Гълубова¹, Евелин Обретенков², Юлиан Ананиев¹

¹Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология и дерматовенерология

²Катедра по специална хирургия, Клиника по гръдна хирургия, Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора

NON-SMALL CELL LUNG CANCER AND TUMOR –ASSOCIATED MACROPHAGES

Plamen Minkov¹, Maya Gulubova¹, Evelin Obretenov², Julian Ananiev¹

¹Department of general and clinical pathology, forensic medicine and deontology, and dermatovenereology

²Department of surgery, Clinic of thoracic surgery, Medical Faculty, Trakia university, Stara Zagora

Резюме

Недребноклетъчният белодробен карцином продължава да бъде водещо злокачествено заболяване и се нарежда на първо място като причина за смърт сред неоплазмите. Различни клетъчни и молекулни фактори оказват влияние върху развитието му като например: тъканни медиатори, растежни фактори, клетки, формиращи туморното микроококръжение и др.

Туморасоциираните макрофаги са сред водещите клетки с главно участие в противотуморния имунитет. Добре изучени са част от маркерите им, механизмите на действие на някои техни фенотипове и част от ролята им в процеса на развитие на тумора.

Продължава да бъде дискусатилен обаче въпросът по отношение значението им за туморната прогресия и преживяемост при пациентите с този тип неоплазма.

Ключови думи: недребноклетъчен белодробен карцином, туморасоциирани макрофаги, туморна прогресия.

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) remains a leading cause for cancer related mortality. Different molecules and cell factors influence the development of NSCLC, for example: tissue mediators, growth factors, cells in the tumor microenvironment etc.

Tumor-associated macrophages (TAMs) play central role in antitumor immunity. Their phenotype, mechanism of action, markers and role in the process of tumor development, are well known.

Uncertain remain the question about the significance of TAMs in tumor progression and their influence of the survival of patients with NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer, tumor associated macrophages, tumor progression.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Пламен Минков

Катедра по обща и клинична патология,
Медицински факултет, Тракийски университет
ул. „Армейска“ №11, Стара Загора, 6000

Въведение

Белодробният карцином (БК) се утвърждава като най-честата причина за смърт, причинена от неоплазмено заболяване в света. Близо 160 000 смъртни случая в САЩ и около 1,6 милиона в световен мащаб от всички смъртни случаи, свързани с раково заболяване, се дължат

на него (1). Той се нарежда на челно място сред другите най-чести ракови заболявания като рак на простата, млечната жлеза, колона и панкреаса и е по-чест по смъртни случаи в сравнение с 4-те други, взети заедно (2). Причината за това са сравнително бързата прогресия на заболяването и липсата на скринингови методики, което

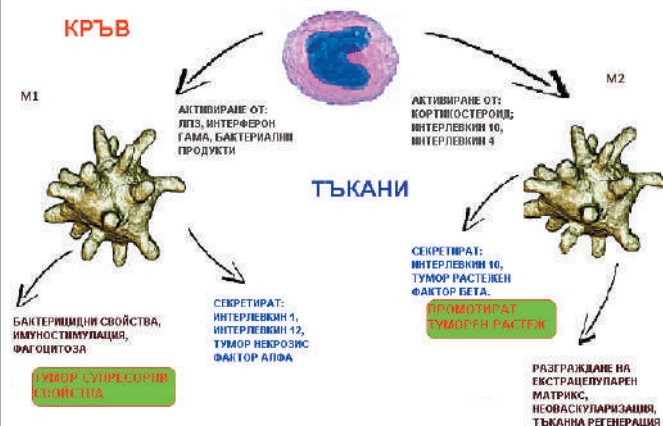
определя и късното му установяване. Важно е да се отбележи, че БК е заболяване, което се среща предимно при хора на възраст между 50 и 70 години, но достига пик при хора, които са над 70 години. Все пак в последните години се забелязва спад на нивата на заболяемост от БК в САЩ, което е свързано със спад на тютюнева консумация в тази страна (2). Много проучвания разглеждат генетичните механизми за възникване на БК. Известно е, че произходът му се свързва с наличието на мултипотентни стволови клетки в белодробния епител (3, 4). Тези клетки участват във възстановителните процеси на белодробната тъкан след причинени увреди и са разглеждани като вероятен източник на белодробни ракови клетки (5, 6). **Установено е, че за развитието на заболяването от огромно значение е възникващата реакция на организма, изразяваща се в струпване на имунни клетки, изграждащи специфична туморна микросреда, което от своя страна определя до голяма степен развитието и прогресията на заболяването (7, 8).** Туморната микросреда се изгражда от три основни компонента: ангиогенни съдови клетки, инфилтриращи имунни клетки и карцином асоциирани фибробластни клетки (9, 10). Тези три компонента са в непрекъснато взаимодействие помежду си, като по този начин допринасят за развитието, инвазията и метастазирането на раковите клетки. **Доказано е, че близо 60% от масата на тумора може да бъде изградена от имунни клетки (11, 12).** Основната част от имунните клетки е съставена от различни класове миелоидни и лимфоидни клетки (10). Типовете имунни клетки и тяхната активация е различна спрямо засегнатите тъкани, органи и от стадия на раковото заболяване (13, 14). При БК са установени много и различни имунни клетки като: **Т-лимфоцити, цитотоксични Т-клетки, Т-хелперни клетки, В-лимфоцити, макрофаги, мастоцитни клетки, мононуклеарни клетки, плазматични клетки, активирани Т-клетки и миелоидни клетки (15).** Основно място сред тях заемат макрофагите, които се означават като туморасоциирани макрофаги (ТАМ).

Туморасоциирани макрофаги (ТАМ)

Макрофагите са част от моноцито-макрофагеалната система, имат различна форма в тъканите, както и различни имена: хистиоцити, Купферови клетки, микроглия, алвеоларни макрофаги и т. н. (16). Те представляват хетерогенна популация миелоидни клетки, които произлизат от моноцитни прекурсори в кост-

ния мозък. От прекурсорите в костния мозък се образуват циркулиращи моноцити, които се разпределят и диференцират в тъканите, за да се образуват тъканни макрофаги, което се случва обикновено на места с налична тъканна увреда (17). **Макрофагите се срещат във всички тъкани и участват в разнообразни процеси, свързани със запазване на тъканната хомеостаза: участват в защитата срещу инфекции, заздравяване на рани и регулация на имунната система (18).** Макрофагите са част от моноцито-макрофагеалната система, имат различна форма в тъканите, както и различни имена: хистиоцити, Купферови клетки, микроглия, алвеоларни макрофаги и т. н. (18). Всяка от тези специфични функции се изпълнява от макрофаги с различен фенотип (19, 20). Точно определяне на популациите на макрофагите не може да се извърши, тъй като те се изявяват в различни фенотипове, демонстрират много висока пластичност – преминаване от един клас в друг, и имат множество интермедиерни фенотипове (21). Въпреки това за яснота се възприема хипотезата за макрофагиалния баланс (22). Според тази хипотеза макрофагите се разделят на два основни класа – M1 и M2, като малка част от макрофагите експресират маркери, характерни и за двата класа (23, 24). Макрофагите от двата класа имат и морфологични особености. M1 изглеждат кръгли, двойно сплеснати, докато M2 са елонгирани (25, 26) (Фиг.1.).

Фиг. 1. Структура и функционална активност на макрофагите



M1 макрофагите се означават още като класически активирани, защото обикновено се активират от бактериален ендотоксин липополизахариди в комбинация с Интерферон-гама, който се секретира от Т-лимфоцитите и TNF-алфа. Този тип произвеждат и голям брой

про-инфламаторни цитокини като IL-1, IL-12, TNF-алфа и азотен оксид синтетаза (iNOS), чрез които стимулират имунен отговор (22). Активираните M1 макрофаги участват в процесите на фагоцитоза, елиминиране на туморни клетки и антигенно представяне на Т-клетки за осъществяване на специфичен имунен отговор (23). **M2 макрофагите от своя страна се определят още като алтернативно активирани макрофаги (22). Те продуцират противовъзпалителни цитокини като IL-10, потискат експресията на iNOS, инхибират антигеновата експресия и пролиферацията на Т-лимфоцитите (27). Активираните M2 макрофаги участват в процесите на тъканно ремоделиране и заздравяване на рани – процеси, които включват разграждане на екстрацелуларен матрикс, неоваскуларизация и тъканна регенерация (28, 20). Макрофагите инфилтрират туморната тъкан, като са привлечени от некротизиращите туморни клетки и от тъканната хипоксия, където участват в процесите на хронично възпаление (29). Хроничното възпаление е един от отличителните белези на туморите, като то е определящо и за тяхното развитие, метастазиране и прогресия (30). В туморната микросреда макрофагите са способни както да промотират развитието на туморните клетки, така и да ги потискат (24). M1 макрофагите потискат раковото развитие и участват в отстраняването на туморните клетки (31). Въпреки това туморните клетки нарастват на брой и тяхното развитие не се преустановява. Това се дължи на имunosупресивните свойства на туморната микросреда (32). Важна роля в този процес играят M2 макрофагите, които придобиват този фенотип под въздействието на различни хемокини и цитокини, секретирани от туморните клетки (19). M2 макрофагите осъществяват своите ефекти по имунни и неимунни механизми (33).**

Неимунните механизми осигуряват инвазията на тумора в засегнатата тъкан чрез неоангиогенеза и разрушаване на тъканен матрикс. Известно е, че туморите не нарастват повече от 2-3 мм³ в отсъствие на нови кръвоносни съдове (34). Макрофагите се необходими за процесите на неоваскуларизация, които са белег на малигнените неоплазми (35). Опитни модели, при които се осъществява блок на хемотрактантите за макрофаги от туморни клетки демонстрират смутена ангиогенеза при развитието на неоплазмата (35). За образуване на нови кръвоносни съдове основно значение има хипоксията, която води до образуване на хипоксия индуциран фактор 2 алфа (HIF2alpha), който

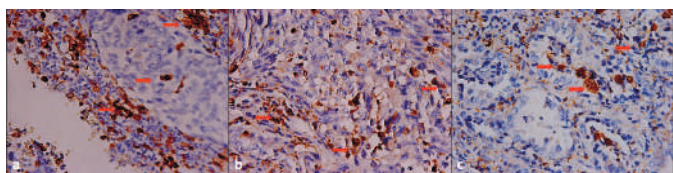
от своя страна е атрактант за макрофаги и стимулира образуването на съдово ендотелен растежен фактор (VEGF) (36). В допълнение TAM продуцират и други проангиогенни цитокини като TNF-алфа, MMP-9 (матриксна металопротеидаза-9), която стимулира образуването на VEGF от неговата неактивна форма в тъканния матрикс и участва в инвазията на тумора, IL-1, който стимулира образуването на HIF2alpha (11).

Имунните механизми включват елиминиране на имунния отговор, медиран от M1 макрофагите, стимулиране на Т-регулаторни клетки (T-reg), нарушаване на Т-клетъчната активация и загуба на антиген представящи способности (33). M1 макрофагите притежават противотуморни свойства, дължащи се на секреция на IL-12, който продуцират. Придобивайки M2 фенотип, макрофагите губят способността си да продуцират IL-12, който е необходим за осъществяване на техния антитуморен отговор чрез НК-клетки, Th1-клетки и цитотоксични Т-лимфоцити (33). Вместо това M2 клетките продуцират IL-10, който стимулира Th2-клетките (33). Th2-лимфоцитите от своя страна секретират IL-4, стимулиращ образуването на M2 макрофаги (37). Освен това високите нива на IL-10 поддържат имunosупресивните функции на Treg (38). В допълнение M2 макрофагите секретират и стимулират секрецията още на TGF-beta, цитокин, потискащ Т-клетъчната активация и антитуморната активност (39). M2 макрофагите експресират PD1-ligand1 (програмирана смърт-лиганд1), който чрез свързване със съответния рецептор предизвиква Т-клетъчна апоптоза. (40). Т-клетъчната популация се потиска и индиректно от секретираната от M2 клетките аргининаза, понеже аминокиселината аргинин е есенциална за Т-клетъчния растеж (41). При приемане на M2 фенотип макрофагите понижават експресията на MHC клас II молекулите и по този начин губят своята способност за съзвване с туморни антигени, както и своите антиген представящи свойства (42). Всичко това илюстрира основното място, което заемат TAM при развитието и прогресията на неоплазмите. От една страна, те участват в процесите на потискане на тумора, намиращи своето морфологично отражение в лицето на M1, а от друга страна – и в процесите на промотиране и развитие на тумора, осъществяващи се от M2 макрофагите. Определянето на наличието и вида на макрофагите в туморните ядра или в съседство на самия тумор може да предположи клиничната прогноза и активността на тумора. **Наличието на макрофаги в туморната стро-**

ма и в самия тумор, може да се докаже чрез методи като имунохистохимия (IHC), Western bolt или имунофлуоресценция (IF). При тези изследвания макрофагите се определят по характерните за тях маркери (43). Характерният маркер за M1 макрофагите е CD68+, докато M2 експресират най-вече CD163+. Тези методи позволяват не само да се определи присъствието на TAMs в микросредата и тумора, но също така да се установи разпределението на двата фенотипа, морфологията, както и значението им при проследяване прогресията на различните неоплазми (фиг. 2).

Фиг. 2. Разпределение на CD68-позитивни макрофаги в различни типове недребноклетъчен белодробен карцином:

- а) плоскоклетъчен карцином (x400);
- б) аденокарцином (x400);
- в) бронхоалвеоларен карцином (x400)



TAM и НДКБК

Инфилтрацията на туморната строма и на самия тумор от туморасоциирани макрофаги (TAM) е свързана с прогресията на тумора и преживяемостта на пациентите с недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК). От значение е и съотношението между степента на инфилтрация на стромата и на самия тумор.

Корелацията между изразена инфилтрация от TAM в близост до тумора, както и в самата туморна тъкан, и разликата в плътността на тези клетки в здрава тъкан е установена. Всички видове НДКБК, независимо от хистологичния вариант, са инфилтрирани в значителни количества от TAM в сравнение с незасегнатата тъкан (44, 45). Според някои проучвания високата плътност от TAM в тумора и туморната строма, независимо от техния тип, се свързва с прогресиращо заболяване (46, 47). Според други проучвания броят на макрофагите в самия тумор и съотношението им към макрофагите в стромата имат прогностична стойност за преживяемостта на пациентите с НДКБК (44). По-интензивна инфилтрация както в стромата, така и в самия карцином от макрофаги, експресиращи CD68, при пациенти с НДКБК се свързва с по-благоприятна прогноза (43). Прогнозата остава благоприятна дори при

тумори с високостепенна инфилтрация от M2 макрофаги (CD163+). Отношението M1/M2 при пациентите с по-добра прогноза е около 2 до 9 пъти по-високо в сравнение с тези с лоша прогноза (48).

Изводи за прогнозата на НДКБК се асоциират с локализацията на M1(CD68+) макрофагите. Инфилтрация предимно на стромата от CD68+ клетки определя по-лоша прогноза в сравнение с по-висока плътност на CD68+ в туморните ядра, където е свързана с благоприятна прогноза (44). Тези данни се потвърждават и в други проучвания (49, 50).

Инфилтрацията на тумора от M1(CD68+) при някои проучвания не е свързана с прогноза на заболяването (51). Инфилтрация както с голямо количество TAM, така и с високостепенна инфилтрация на НДКБК от CD163 експресиращи макрофаги е свързана с напреднало заболяване и с лоша прогноза (52).

В проучване на Chung и съавт. при пациенти с прогресиращо заболяване е наблюдавана високостепенна инфилтрация както от CD68, така и от CD163 (52). Голямо количество CD163+ клетки се установяват от редица проучвания и при пациенти с аденокарцином и налични лимфни метастази. Те имат и по-лоша прогноза (53, 54). В още едно проучване, проследяващо експресията на CD204 от макрофагит, се установява, че тумори с високостепенна инфилтрация от макрофаги, експресиращи CD204, са с лоша прогноза (55). Някои проучвания изследват плътността на CD68+ CD206+ M2 макрофаги при белодробен аденокарцином и свързват високата плътност с по-лоша прогноза в сравнение с по-ниската (54).

Заклучение

Туморното микрообкръжение продължава да бъде изключителен обект на интерес за много съвременни автори. Безспорни остават доказателствата за ролята на туморасоциираните макрофаги при проследяване развитието на тумора, неговото поведение и най-вече реакцията от страна на човешкия организъм. Остават обаче и въпросите за ролята на субкласовете от TAM, както и възможността те да повлияват отделни фази в развитието на недребноклетъчния белодробен карцином. Изясняването на фините механизми на действие на клетките на микрообкръжението, както възможността да се откриват нови маркери, определящи тяхната инфилтрация, би дало допълнителни възможности за въвеждането на нови авангардни терапевтични методи и по-екзактно проследяване прогресията на заболяването.

Библиография:

1. Cancer facts & figures 2014. Atlanta (GA): American Cancer Society. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf>. Accessed May 7, 2014.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013 Jan;63(1):11-30.
3. Hanna JM, Onaitis MW. Cell of origin of lung cancer. *J Carcinog*. 2013 Mar 16;12:6.
4. Giangreco A, et al. Stem cells are dispensable for lung homeostasis but restore airways after injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jun 9;106(23):9286-91.
5. Kreso A, et al. Self-renewal as a therapeutic target in human colorectal cancer. *Nat Med*. 2014 Jan;20(1):29-36.
6. Akunuru S, James Zhai Q, Zheng Y. Non-small cell lung cancer stem/progenitor cells are enriched in multiple distinct phenotypic subpopulations and exhibit plasticity. *Cell Death Dis*. 2012 Jul 19;3:e352.
7. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev*. 1989 Aug;8(2):98-101.
8. Wang K, et al. Tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2012 Sep;7(9):1457-61.
9. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2012 Mar 20;21(3):309-22.
10. Tlsty TD, Coussens LM. Tumor stroma and regulation of cancer development. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:119-50.
11. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2004 Jan;4(1):71-8.
12. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):883-99.
13. Mantovani A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):436-44.
14. Ruffel S, et al. Nitrogen economics of root foraging: transitive closure of the nitrate-cytokinin relay and distinct systemic signaling for N supply vs. demand. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Nov 8;108(45):18524-9.
15. Banat GA, et al. Immune and Inflammatory Cell Composition of Human Lung Cancer Stroma. *PLoS One*. 2015 Sep 28;10(9):e0139073.
16. Ovchinnikov DA. Macrophages in the embryo and beyond: much more than just giant phagocytes. *Genesis*. 2008 Sep;46(9):447-62.
17. Guillemins M, et al. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. *Nat Rev Immunol*. 2014 Aug;14(8):571-8.
18. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008 Dec;8(12):958-69. doi: 10.1038/nri2448. Review. Erratum in: *Nat Rev Immunol*. 2010 Jun;10(6):460.
19. Mantovani A, et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol*. 2013 Jan;229(2):176-85.
20. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*. 2010 May 28;32(5):593-604.
21. Edin S, et al. The distribution of macrophages with a M1 or M2 phenotype in relation to prognosis and the molecular characteristics of colorectal cancer. *PLoS One*. 2012;7(10):e47045.
22. Mantovani A, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol*. 2002 Nov;23(11):549-55.
23. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*. 2012 Mar;122(3):787-95.
24. Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol*. 2010 Apr;22(2):231-7.
25. Waldo SW, et al. Heterogeneity of human macrophages in culture and in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*. 2008 Apr;172(4):1112-26.

26. Jay SM, et al. Foreign body giant cell formation is preceded by lamellipodia formation and can be attenuated by inhibition of Rac1 activation. *Am J Pathol.* 2007 Aug;171(2):632-40.
27. Redente EF, et al. Tumor progression stage and anatomical site regulate tumor-associated macrophage and bone marrow-derived monocyte polarization. *Am J Pathol.* 2010 Jun;176(6):2972-85.
28. Heusinkveld M, van der Burg SH. Identification and manipulation of tumor associated macrophages in human cancers. *J Transl Med.* 2011 Dec 16;9:216.
29. Stix G. A malignant flame. Understanding chronic inflammation, which contributes to heart disease, Alzheimer's and a variety of other ailments, may be a key to unlocking the mysteries of cancer. *Sci Am.* 2007 Jul;297(1):60-7.
30. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646-74.
31. Eubank TD, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor inhibits breast cancer growth and metastasis by invoking an anti-angiogenic program in tumor-educated macrophages. *Cancer Res.* 2009 Mar 1;69(5):2133-40.
32. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell.* 2010 Apr 2;141(1):39-51.
33. Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol.* 2012 Mar 22;12(4):253-68.
34. Folkman J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res.* 1985;43:175-203.
35. Coffelt SB, et al. Elusive identities and overlapping phenotypes of proangiogenic myeloid cells in tumors. *Am J Pathol.* 2010 Apr;176(4):1564-76.
36. Franovic A, et al. Human cancers converge at the HIF-2alpha oncogenic axis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Dec 15;106(50):21306-11.
37. DeNardo DG, et al. CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages. *Cancer Cell.* 2009 Aug 4;16(2):91-102.
38. Murai M, et al. Interleukin 10 acts on regulatory T cells to maintain expression of the transcription factor Foxp3 and suppressive function in mice with colitis. *Nat Immunol.* 2009 Nov;10(11):1178-84.
39. Chong H, et al. Immunocytochemical localization of latent transforming growth factor-beta1 activation by stimulated macrophages. *J Cell Physiol.* 1999 Mar;178(3):275-83.
40. Kuang DM, et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1. *J Exp Med.* 2009 Jun 8;206(6):1327-37.
41. Rodriguez PC, et al. Arginase I production in the tumor microenvironment by mature myeloid cells inhibits T-cell receptor expression and antigen-specific T-cell responses. *Cancer Res.* 2004 Aug 15;64(16):5839-49.
42. Heusinkveld M, et al. M2 macrophages induced by prostaglandin E2 and IL-6 from cervical carcinoma are switched to activated M1 macrophages by CD4+ Th1 cells. *J Immunol.* 2011 Aug 1;187(3):1157-65.
43. Ohri CM, et al. Macrophages within NSCLC tumour islets are predominantly of a cytotoxic M1 phenotype associated with extended survival. *Eur Respir J.* 2009 Jan;33(1):118-26.
44. Welsh TJ, et al. Macrophage and mast-cell invasion of tumor cell islets confers a marked survival advantage in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 10;23(35):8959-67.
45. Wang R, et al. Tumor-associated macrophages provide a suitable microenvironment for non-small lung cancer invasion and progression. *Lung Cancer.* 2011 Nov;74(2):188-96.
46. Zaynagetdinov R, et al. A critical role for macrophages in promotion of urethane-induced lung carcinogenesis. *J Immunol.* 2011 Dec 1;187(11):5703-11.
47. Chen JJ, Lin et al. Tumor-associated macrophages: the double-edged sword in cancer progression. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 10;23(5):953-64.
48. Ma J, et al. The M1 form of tumor-associated macrophages in non-small cell lung cancer is positively associated with survival time. *BMC Cancer.* 2010 Mar 25;10:112.

49. Kim DW, et al. High tumour islet macrophage infiltration correlates with improved patient survival but not with EGFR mutations, gene copy number or protein expression in resected non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2008 Mar 25;98(6):1118-24.
50. Dai F, et al. The number and microlocalization of tumor-associated immune cells are associated with patient's survival time in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2010 May 20;10:220.
51. Toomey D, et al. Infiltrating immune cells, but not tumour cells, express FasL in non-small cell lung cancer: No association with prognosis identified in 3-year follow-up. *Int J Cancer*. 2003 Jan 20;103(3):408-12.
52. Chung FT, et al. Tumor-associated macrophages correlate with response to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Int J Cancer*. 2012 Aug 1;131(3):E227-35. doi: 10.1002/ijc.27403.
53. Takanami I, Takeuchi K, Kodaira S. Tumor-associated macrophage infiltration in pulmonary adenocarcinoma: association with angiogenesis and poor prognosis. *Oncology*. 1999;57(2):138-42.
54. Zhang B, et al. M2-polarized tumor-associated macrophages are associated with poor prognoses resulting from accelerated lymphangiogenesis in lung adenocarcinoma. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(11):1879-86.
55. Ohtaki Y, et al. Stromal macrophage expressing CD204 is associated with tumor aggressiveness in lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2010 Oct;5(10):1507-15.

ЗНАЧЕНИЕ НА СЪСТОЯНИЕТО НА ЛИМФНИТЕ ВЪЗЛИ В ОНКОГИНЕКОЛОГИЯТА ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ЛЕЧЕБНАТА ТАКТИКА И ПОДОБРЯВАНЕ НА ПРЕЖИВЯЕМОСТТА

Г. Чакалова, Ж. Даскалова

Клиника по гинекология, УСБАЛО – ЕАД

Резюме

Регионалните лимфни възли при злокачествените тумори на женските полови органи са ингвинофемуралните, тазовите и парааорталните. Състоянието на лимфните възли при болните с онкогинекологични заболявания е от огромно значение за определяне на индивидуалната лечебна тактика и са съществени прогностични фактори.

Ключови думи: регионални лимфни възли, гинекологичен рак.

Abstract

The regional lymph nodes in gynecological malignant tumors are inguinofemoral, pelvic and paraaortal. The condition of the lymph nodes in patients with gynecological cancer is of paramount importance for the determination of individual healing tactics and are essential prognostic factors.

Key words: regional lymph nodes, gynecological cancer.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Г. Чакалова,

Началник на Клиника по гинекология, УСБАЛО – ЕАД,

София, ул. „Пловдивско поле“ №6

e-mail: galiacha@abv.bg

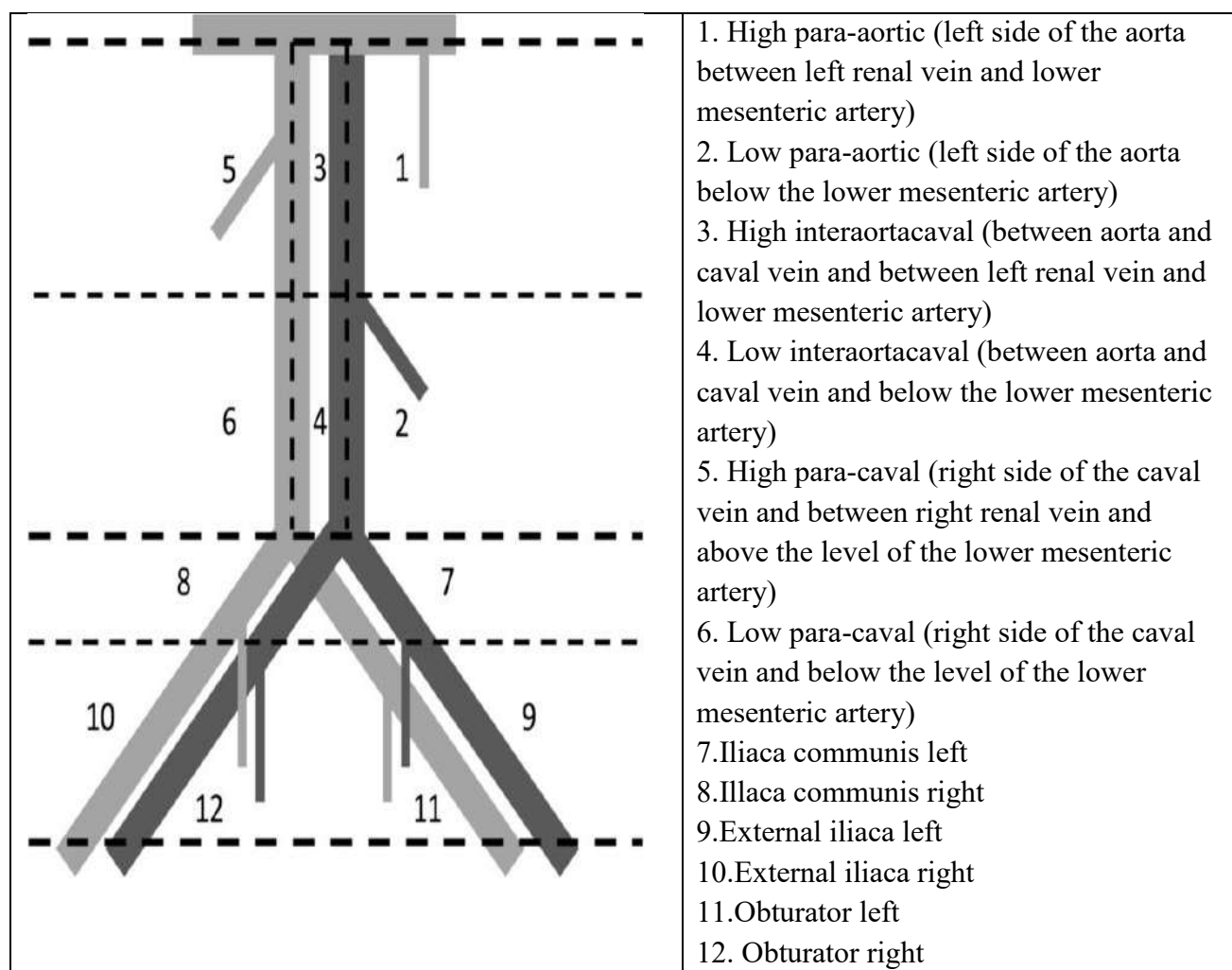
Онкогинекологичните заболявания се стадират съгласно TNM (TNM Classification of Malignant Tumours) и FIGO класификациите. От 01. 01. 2018 год. е в сила 8-мо издание на TNM, където са включени новите промени в стадирането (1). Те са съобразени с промените, направени от FIGO за стадирането на саркомите на матката (2), рака на вулвата, маточната шийка, ендометриума (3), рака на яйчника, фалопиевите тръби и перитонеума (4). Правилното стадиране е от значение за последващото лечение и протозата на пациентките. И в двете класификации състоянието на лимфните възли (ЛВ) е отразено и е от решаващо значение за определяне на стадия. Стадирането на онкогинекологичните заболявания според FIGO е хирургично, а според TNM е хистопатологично. Според TNM, ЛВ, за да бъдат определени като pN0, следва да бъдат изследвани 6 и повече регионални ЛВ (1), там са отбелязани и кои лимфни възли се определят като регионални. За карцином на вулвата регионалните лимфни възли са ингвино-фемуралните (Superomedial superficial inguinal, Superolateral superficial inguinal, Inferior superficial inguinal, Deep inguinal lymph nodes). За карцином на влагалището регионалните лимфни възли са: в долната 1/3 ингвино-фемуралните, а в горната 2/3 са тазовите лимф-

ни възли (obturator, internal iliac (hypogastric), external iliac). За карцином на маточната шийка регионалните лимфни възли са тазовите (paracervical, parametrial, hypogastric (internal iliac, obturator), common iliac, external iliac, presacral, lateral sacral). Парааорталните ЛВ не са регионални. За злокачествени тумори на тялото на матката регионалните лимфни възли са тазовите (hypogastric, obturator, internal iliac, common iliac, external iliac, parametrial, sacral) и парааорталните. За злокачествени тумори на яйчника и маточните тръби регионалните лимфни възли са тазовите (hypogastric, obturator, common iliac, external iliac, lateral sacral) парааорталните, ретроперитонеалните, както и интраабдоминалните. Ингвиналните ЛВ не са регионални (Фигура 1).

В TNM класификацията са определени и прогностичните фактори (1) (Таблица 1).

Съгласно последните публикувани данни на Българския национален раков регистър за заболяемост от рак в България 2014 и 2015 година (5) през 2015 година новозаболените от злокачествени заболявания на женските полови органи са 3320 жени, като при 442 (13,3%) не е определен стадият (таблица 2). Като се добавят болните с неуточнена локализация (матка с неуточнена локализация и други и неуточнени части на

Фиг. 1. Регионални лимфни възли при злокачествени тумори на женските полови органи



женските полови органи) – 48 жени, то през 2015 година 15% от новозаболените (490 жени) са били неправилно стадирани. За съжаление, в България акушер-гинеколозите все още не стадират достатъчно правилно онкогинекологичните заболявания и това води до по-лошите лечебни резултати.

Проучване, което включва 9842 новодиагностицирани болни със злокачествени заболявания на женските полови органи за периода 2011–2013 година, показва, че в България всяка трета болна е без правилно определен стадий. За болните с рак на вулвата те са 24,63 %, за болните с рак на влагалището са 22,10 %, за болните с рак на маточната шийка – 56,69 %, за болните със злокачествени заболявания на тялото на матката са 30,60 %, а за болните с рак на яйчника – 32,62 % (6). Ако към тези болни се добавят болните със злокачествени заболявания на тялото на матката и рак на яйчника, които по-често са оперирани без лимфна ди-

секция и са с неизвестен статус на регионалните лимфни възли, процентът на болните без правилно определен стадий най-вероятно ще се доближи до 50%. Това предположение се потвърждава от факта, че от 3320 новорегистрирани болни с онкогинекологични заболявания през 2015 година само 1391 са оперирани с лимфна дисекция (по данни на НЗОК за отчетени клинични пътеки). Тези резултати несъмнено се отразяват на лечебните резултати и преживяемостта на болните. За България 5-годишната релативна преживяемост за всички стадии през периода 2000-2007 година е по-ниска от средната за Европа (5) (Таблица 3).

От казаното дотук е видно голямото значение на правилното стадирание, включващо състоянието на регионалните лимфни възли при онкогинекологичните заболявания, от което се определя лечението и прогнозата на тези болни и се подобрява преживяемостта.

При рак на вулвата отстраняване на тумо-

Таблица 1. Прогностични фактори по локализации

Рак на вулвата			
Прогностични фактори	Свързани с тумора	Свързани с пациента	Свързани със заобикалящата среда
съществен	Метастази в лимфните възли: брой, размер и екстракапсуларна инвазия	-	Опит на лечебното заведение/концентрация на болни с рак на вулвата
допълнителен	Стадиране по FIGO Дълбочина на инвазия Диаметър на първичния тумор Хистологичен вид	Възраст, тютюнопушене, дерматози в съседство (лихен, VIN), имунен статус	Хирургични граници
нови и обещаващи	EGFR статус на p53. Експресия на P16INK4a на нивата на микроваскуларната плътност	HPV статус, ниво на хемоглобина преди лечението	-
Рак на маточната шийка			
Прогностични фактори	Свързани с тумора	Свързани с пациента	Свързани със заобикалящата среда
съществен	Едностранно срещу двустранно заболяване, инвазия в параметриумите, инвазия в страни, размер на тумора, метастази в ЛВ, позитивни хирургични граници	Имуносупресия (в т.ч. HIV инфекция), перформънс статус, болестно затлъстяване	Качество и достъпност до противораково лечение, лекарски експертизи, мултидисциплинарен екип
допълнителен	Инвазия в лимфно-васкуларното пространство, хистологичен вид	Анемия след лечението	Възможност за лечение на съпътстващите състояния
нови и обещаващи	Хипоксия на тумора, VEGF, mEGFR, HIF, 1a, COX.2PAI.1 експресия на SCC.Ag hsCRP за ранно установяване на рецидиви	Серум MyoDI хиперметиране, персистенция на HPV инфекция след лечението	Адекватно измерване на туморните маркери
Рак на ендометриума			
Прогностични фактори	Свързани с тумора	Свързани с пациента	Свързани със заобикалящата среда
съществен	Дълбочина на инвазия в ендометриума, степен на диференциация, вид на туморните клетки, инвазия в лимфно-васкуларното пространство	-	Следоперативно лечение
допълнителен	Метастази в ЛВ, място на далечните метастази	Възраст, перформънс статус, коморбилитет, раса	Степен на резекция, следоперативно лечение
нови и обещаващи	Молекулярен профил	-	-
Епителен рак на яйчника			
Прогностични фактори	Свързани с тумора	Свързани с пациента	Свързани със заобикалящата среда
съществен	Хистологичен вид, степен на диференциация, хирургичен стадий, резидуална болест	Възраст, перформънс статус, коморбилитет	Максимален диаметър на остатъчния тумор след оптимална циторедукция
допълнителен	Метастази в ЛВ, място на метастазите, DNK плоидност, CA125	BRCA 1 генетична предиспозиция	Вид на химиотерапията, спад на CA125 след ултраадиална хирургия
нови и обещаващи	Молекулярен профил, клетъчна пролиферативна активност, експресия на маркера за туморна ангиогенеза p53, експресия на човешки каликреин (hK) гени, в т.ч. hKs6.10.11	-	Интервал между оптимална циторедукция и неoadjuвантна химиотерапия

ра на минимум 1 см в здраво намалява риска от локален рецидив (7). Наличието на метастази в лимфните възли е най-важна предпоставка за цялостната прогноза. Homesley et

al. (8) съобщават данни за 5-годишна преживяемост при 586 пациентки, като 91% от тези с негативни регионални ЛВ преживяват 5 години и съответно 75%–24% – с ангажирани

Таблица 2. Разпределение на новорегистрираните случаи на онкогинекологични заболявания по локализации и стадии в България, 2015 г.

Локализация	Брой	I стадий		II стадий		III стадий		IV стадий		Неопределен стадий	
		Брой	%	Брой	%	Брой	%	Брой	%	Брой	%
Вулва	131	48	36,6	30	22,9	29	22,1	9	6,9	15	11,5
Влагалище	28	10	35,7	4	14,3	9	32,1	1	3,6	4	14,3
Шийка на матката	1059	446	42,1	200	18,9	237	22,4	48	4,5	128	12,1
Тяло на матката	1227	797	65,0	118	9,6	111	9,0	39	3,2	162	13,7
Матка с неуточнена локализация	31	1	3,2	0	0,0	0	0,0	3	9,7	27	87,1
Яйчник	825	212	25,7	62	7,7	308	37,3	143	17,3	100	12,1
Други и неуточнени части на женските полови органи	17	5	29,4	2	11,8	4	23,5	0	0,0	6	35,3
Плацента	2	1	50,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Всичко	3320	1520	45,8	417	12,6	698	21,0	243	7,3	442	13,3

Таблица 3. 5-годишната релативна преживяемост през периода 2000–2007 година по локализации

Локализация	Брой болни	5-годишната релативна преживяемост (%)	Разлика със средната за Европа (%)
Вулва и влагалище	673	45,3	-8,1
Шийка на матката	5286	54,8	-10,6
Тяло на матката	5548	75,7	-1,9
Яйчник	3777	40,6	-0,2

1-2 или 5-6 ЛВ. Резултатите са ретроспективни и пациентките не са получавали следоперативна лъчетерапия. В същото проучване 73% от пациентките с метастатични ингвинални ЛВ преживяват 5 години срещу 23% с тазови ЛВ, което определя поставянето им в IV клиничен стадий. Друго изследване, насочено да определи прогностичната стойност на броя на отстранените ЛВ (<6 срещу ≥6) и метастазирането на ЛВ в ингвиналната област (pN- спрямо pN +) при пациентки с карцином на вулвата за честотата на рецидивите, установи, че резекцията на повече от шест ЛВ не намалява честотата на реци-

дивите при пациенти с карцином на вулвата, както и наличието на метастази не показва по-висока честота за рецидива в сравнение с незасегнатите ЛВ (9). При адекватно проведено лечение прогнозата при рака на вулвата е сравнително добра, като общата 5-годишна преживяемост според различните автори варира от 35 до 70%. Петгодишната преживяемост при I ст. е 79%, II ст. – 59%, III ст. – 43% и IV ст. – 13% (10). За отделните стадии обобщените данни показват следното: за I стадий – 90,4%, за II стадий – 77,1%, за III стадий – 51,3%, и за IV стадий – 18%.

При рак на маточната шийка туморният

обем има по-висока стойност от клиничния или хистологичния стадий (11). Най-съществените прогностични фактори са наличието на метастази в парааорталните и тазовите лимфни възли, размерът на тумора, възрастта на пациентите, общото им състояние, двустранност на процеса и клиничният стадий (12). Преживяемостта след радикална хистеректомия със или без последваща лъчетерапия е 85%–95% за болни без метастази в ЛВ, а при болните с метастази в ЛВ преживяемостта е 45%–55% (13, 14). Метастазите и туморният емболизъм в лимфните съдове и възли, както и инфилтрацията на параметриума, влошават прогнозата. Друго проучване от 208 болни с рак в IB, IIA и IIB стадий при 53 пациентки (25,5%) са установени метастази в лимфните възли. Най-често са ангажирани обтураторните ЛВ с честота от 18,8% (39/208). Четиридесет и девет от 53-те позитивни пациентки са имали метастази в обтураторните ЛВ, вътрешните илиачни ЛВ или общите илиачни ЛВ. От 26 единични метастази в ЛВ, ограничени до една група възли, 18 са обтураторни, 3 са вътрешни илиачни, 3 са в параметриума и 2 са общите илиачни ЛВ. Дълбоката цервикална стромална инвазия и инвазията на лимфо-вакуларното пространство са свързани с метастази в тазовите ЛВ. При двустранни метастазите в тазовите ЛВ са свързани с метастази в парааорталните ЛВ (15). Ретроспективен преглед на данните от сентинелните ЛВ (анатомично местоположение, брой и разпространение) при пациенти с начален стадий на рак на шийката на матката показва, че най-често срещаното място на сентинелните ЛВ е външните илиачни съдове (38,6%), следвано от обтураторните (25,3%), вътрешните илиачни (23,6%), далечните ЛВ (1,4%) и парааортални ЛВ (0,7%). По-напредналата възраст ($P = 0,01$) и повишеният индекс на телесна маса ($P = 0,03$) са свързани с намален брой сентинелните ЛВ. Не е установена разлика по отношение на хирургичния подход (отворена: $n=48$ / лапароскопска: $n=84$). При по-възрастните болни е доказано намаляване на двустранното откриване на сентинелни ЛВ ($P = 0,003$). При тези пациентки, които са подложени на едностранна пълна тазова лимфаденектомия, всички възли са били отрицателни. Както напредвалата възраст, така и повишеният индекс на телесна маса са свързани с намален брой сентинел-

ни ЛВ. Едностранното откриване на SLN е било свързано с по-възрастни пациентки, което може да се дължи на склероза в лимфните съдове или на намалена перфузия в таза при тези жени. Ако не се открият сентинелни ЛВ от едната страна, консенсусът е да се извърши пълна тазова лимфаденектомия от същата страна (16). В проучване, свързано с роботизирана висока лимфна дисекция до лявата бъбречна вена, средният брой отстранени ЛВ от дясната и лявата парааортална област е 12 (диапазон от 8 до 15) и 13 (диапазон от 5 до 26) (17). При рядко срещания аденокарцином на маточната шийка е установено, че размерът на тумора, степента и дълбочината на инвазията на стромата корелират с метастази в лимфните възли и преживяемостта. Честотата на положителните лимфни възли е 14,6% за I стадий и 40,0% за II стадий. Няма установени метастази (нула от шест) при пациентки с тумор с инвазия в по-малка дълбочина от 2 мм, докато положителните възли са били намерени при 11,1% (две от 18) пациентки с инвазия от 2 до 5 мм, 28,6% (две от седем) с 5 до 10 мм и 57,1% (четири от седем) с инвазия повече от 10 мм. Не са установени положителни лимфни възли при пациенти с лезии от 1 см до 2 см, в 16,7% от случаите (пет от 30) са установени метастази при тумор с размери от 2 до 4 см и 82,3% (пет от шест) при тумор по-голям от 4 см. Метастази са установени при 5,3% от болните с високодиференциран тумор, в 11,1% при умеренодиференциран и 50,0% при ниско диференциран. Петгодишната преживяемост за I стадий е 82,9% и 42,9% за пациентките във II стадий. Установено е, че метастазите в ЛВ (91,7% с отрицателни лимфни възли и 10% с положителни възли) (P по-малко от 0,0001), размерът на първичния тумор (P по-малък от 0,0001), степента на диференциация на тумора (P по-малко от 0,05) и дълбочината на инвазия (P по-малко от 0,05) корелират с преживяемостта на пациентките (18).

При рак на ендометриума метастазирането става основно по лимфен път, като се засягат поотделно или едновременно тазовите или парааорталните лимфни възли. При локализация на тумора в истмико-цервикалната област метастазирането се осъществява главно чрез тазовите лимфни възли по механизма на рак на маточната шийка. Далечните метастази са ингвиналните и супракла-

микуларните лимфни възли, както и хематогенните (бял дроб, черен дроб, кости, мозък, влагалище) (19). Болни в IA стадий имат нисък риск от метастази в ЛВ (<5%), болни с умерено и ниско диференциран карцином и инвазия над половината на миометриума са с 9% метастази в ЛВ, докато болни с дълбока инвазия и ниска диференциация имат риск от метастази в тазовите РВ до 60%, а в парааорталните – до 30% (19).

Наличието на лимфно-васкуларна инвазия също има огромно значение за прогнозата. Локален рецидив се е появил при 44% от болните с лимфно-васкуларна инвазия и само при 2% от болните без такава инвазия (20). Ниският риск за лимфогенни метастази се базира на 3 специфични критерия: инвазия под 50%, размер на тумора – до 2 см, и добре диференциран или умерено диференциран ендометроиден карцином. Тези критерии могат да помогнат за планиране на реоперация при пациенти, при които е извършено недостатъчно хирургичното стадиране (21). При проведено проспективно многоцентрово кохортно проучване са предложени критерии за предоперативно верифициране на пациенти с рак на ендометриума с нисък риск от метастази в лимфните възли. За идентифициране на нискорискови пациенти критерии са: 1) рак от ендометриоиден тип; 2) липса на данни за дълбока миометриална инвазия при ЯМР; 3) липса на уголемени лимфни възли при ЯМР; 4) липса на суспектни метастази извън тялото на матката и 5) серумни нива на СА 125, по-малки от 35 U / mL. Съгласно тези критерии 272 пациенти (51,4%) са били категоризирани в групата с нисък риск. Петдесет и три от 529 пациенти (10,0%) са имали метастази в лимфните възли, като са били включени и 8 болни (2,9%), които са били определени фалшиво като нискорискови. Чувствителността и специфичността на критериите са 84,9% и 55,5% съответно. Критериите за определяне на нисък риск, основани на предоперативни тестове, са потвърдени като надеждни и точни за идентифициране на пациенти с нисък риск от метастази в лимфните възли. Тези критерии могат да улеснят консултирането на пациентите, определянето на хирургичния подход и обема на операцията (22).

В проспективно проучване болни с рак на ендометриума са разделени на такива, които не са изложени на риск от метастази в

ЛВ – 30% от болните с рак на ендометриума (ендоменроиден карцином, високо и умерено диференциран тумор, <50% миометриална инвазия и диаметър на тумора ≤ 2 см), където не се препоръчва лимфаденектомия, и останалата кохорта от 70% с рак на ендометриума, която се счита за „изложена на риск“ от метастази в ЛВ, където се препоръчва системна тазова и инфраренална парааортална лимфаденектомия. От 742 пациенти 514 са определени като изложени на риск, от които 89% са преминали препоръчаната лимфаденектомия. Средно ($\pm$ стандартно отклонение) от 36 (± 14) тазови и 18 (± 9) парааортални ЛВ са били отстранени. Метастази в тазовите и парааорталните ЛВ са установени в 17% и 12% съответно. При наличието на метастази в тазовите ЛВ в 51% от случаите са установени и метастази в парааортални ЛВ. При отсъствие на метастази в тазовите ЛВ в 3% от случаите са установени метастази в парааортални ЛВ, от които 67% са разположени изключително във високите парааортални пространства. Сред пациентките с метастази в парааортални ЛВ 88% имат високи парааортални метастази и 35% имат само високи парааортални метастази. Случаите на метастази в парааорталните ЛВ с отрицателни тазови възли се наблюдават в случаите на умерено до високо ендометроиден карцином на ендометриума с $\geq 50\%$ инвазия в миометриума. Представените референтни данни за разпространението на метастази в ЛВ при пациенти с риск са насочени към решение за лимфаденектомия за клинични и изследователски цели (23). В наше проучване установихме, че от 427 болни с РЕ, стадирани предоперативно като I стадий, следоперативно въз основа на хистологичния резултат от лимфните възли 59 бяха престадирани в IIIC1 стадий, а от 95 болни с РЕ, стадирани като II стадий предоперативно, следоперативно въз основа на хистологичния резултат от лимфните възли 75 бяха престадирани в IIIC1 стадии. Получените резултати показаха, че рутинното извършване на тазова лимфна дисекция при болни с РЕ помага за правилното стадиране на 1/3 от болните (134 случая), а оттам до правилното следоперативно лечение и подобряване на лечебните резултати (24). От 158 болни, на които е направена тазова лимфна дисекция, при 148 болни е направена разширена хистеректомия от клас I или

клас II с двустранна салпинго-овариектомия и влагалищна маншета и тазова лимфна дисекция, а при 10 болни е направена само тазова лимфна дисекция (болните са след хистеректомия в друго лечебно заведение). При 12 болни освен тазова лимфна дисекция е и направена и парааортална лимфна дисекция поради суспекция за метастази. Броят на отстранените лимфни възли при една болна са от 8 до 27 (среден брой 14 ЛВ). От 158 болни с лимфна дисекция при 12 (7,6%) са установени метастази в тазовите лимфни възли. Метастаза в 1 ЛВ е установена при 8 болни (67%), а метастази в 2 и повече ЛВ са установени при 4 болни (33%). При болните с метастази в ЛВ е доказан стадий IA с мио-метрална инвазия < 50% при 5 болни (40%), а стадий IB с миометрална инвазия >50% е доказан при 7 болни (60%) (25). В случаите на IIIC стадий 5-годишната преживяемост зависи от съотношението на ангажираността на ЛВ от метастази. Така в случаите на метастази до 10%, от 10% до 50% и над 50% 5-годишната преживяемост е 79,0%, 60,6%, и 35,8% респективно (26). При лечението на пациенти с рак на ендометриума в напреднал стадий, както и при такива с положителни лимфни възли (III или IV стадий), възможностите за лечение са силно ограничени. Ретроспективното кохортно проучване включва комбинация от радикална операция (пълна лимфна дисекция тазова и парааортална) с последваща химиотерапия с паклитаксел с цел да се осигури по-дългосрочна преживяемост. Пациентките с тумор >1/2 инвазия в миоетриума и ниско диференциран вид са рискови за по-скорошен екзитус, свързан с основното заболяване (27).

При рак на яйчника е задължително извършването на парааортална и тазова лимфна дисекция, която оптимизира стадирането и определя провеждането на следоперативна адювантна терапия с оглед редуциране на рецидиви и подобряване на преживяемостта (28). За избор на адювантна терапия при овариален карцином (ОК) се препоръчва задължително хирургично стадиране. Принципите на първичната хирургия определят екстирпирание на тазови и парааортални лимфни възли (29). При млади жени в стадий IA-IC с високо или умерено диференциран муцинозен, серозен, ендометриоиден или смесеноклетъчен карцином е възможно извършване на органосохранява-

ща хирургия за запазване на фертилитета след хирургично стадиране лимфаденектомия (за изключване на авансирала болест (30). Според Kurman RJ (31) хистологичното изследване от тазовата лимфаденектомия следва да включва 10 или повече лимфни възела. Проучване върху световните публикации за лимфен статус при овариален карцином показва, че при епителен карцином се установяват лимфни метастази в 14,2% от случаите, като в 7,1% са ангажирани само парааортални ЛВ, в 2,9% – само тазови, а в 4,3% – както парааортални, така и тазови. При стадий I се установяват метастази в 4,0%, при стадий II – в 16,5 %, а при стадий III – в 20,0%. Според хистологичния вид най-висока честота на метастази в регионални лимфни възли се установява при серозен (23,3%), а най-ниска – при муцинозен карцином (2,6%) (32). При едностранни тумори метастази в тазови лимфни възли двустранно се установяват в 9,7%, в 8,3% са ипсилатерални, а в 3,5% са само контралатерални. Авторите препоръчват, че може да не се извършва тазова лимфна дисекция само при болни с грейдинг 1 (G1) на муцинозен карцином.

В ретроспективно проучване са анализирани лимфни метастази и при хирургично стадиране за начален рак на яйчника се установява въвличане в 24,6% от случаите, като при 7,2% метастазите са само в тазови, в 11,6% – само в парааортални, а в 5,8% – и в двата басейна. В случаи с парааортално ангажиране в 8,7% са на ниво на долна мезентериална артерия (33). Авторите смятат, че парааортална лимфаденектомия до ниво на ренални съдове може да установи скрити метастази и да бъде от полза при назначаването на адювантна терапия и за определяне на прогноза.

В друго ретроспективно проучване (34) в 13% от случаите се открива лимфно въвличане. От всички метастази 32% са тазови, 48% са парааортални и 20% са в двата басейна. Рисковите фактори за метастази в лимфните възли са билатерални тумори (26,8% срещу 7,5% при унилатерални тумори), позитивна цитология (22,4% срещу 9,1% при негативна цитология) и наличие на асцит (28,2% срещу 9,3% при липса на асцит). Рискови фактори според хистологичен вид и степен на диференциация са: при серозен карцином – 28%, при други хистологични ви-

дове – 9%, а при високо, умерено и ниско диференцирани тумори рискът е съотв. 2,7%, 1,9% и 23,2%. При болни с муцинозен карцином не са установени метастази в лимфни възли. При едностранни овариални тумори в 50% от случаите метастазите са от същата страна, в 40% са двустранни и в 10% са контралатерални. Тези резултати показват, че дори при едностранна локализация лимфното въвличане обикновено е двустранно (35). Ретроспективно проучване, свързано в лимфогенно метастазиране при муцинозен карцином, показва, че в 55% от случаите се извършва лимфаденектомия, а при тумори, ограничени в един яйчник, не са установени метастази в тазови и парааортални лимфни възли. Не се установява разлика в преживяемост без прогресия при болни със или без лимфна дисекция, което дава право на авторите да препоръчат неизвършване на лимфна дисекция при начален муцинозен карцином (36). Голямо десетгодишно проучване EORTC ACTION (37) установява, че преживяемостта зависи от адекватно стадиране, т.е. при хирургично стадиране на начален овариален карцином от значение е не само вземането на проби от лимфни възли, но и слепи перитонеални биопсии. Подобрена преживяемост се отчита при болни, на които е извършено оптимално стадиране с парааортална и тазова лимфна дисекция и сляпа перитонеална биопсия срущу болни без лимфна дисекция и биопсия на перитонеум. Рецидиви се установяват при 14,6% от пациентите с оптимално стадиране, докато при болни без лимфна дисекция рецидиви са установени в 34,8% и при 35,7% от случаите без перитонеална биопсия. Петгодишната преживяемост е съответно 89%, 71% и 65%. Авторите препоръчват при начален ОК да се извършва хирургично стадиране с лимфна дисекция и перитонеална биопсия (37). В друго проспективно проучване са установени метастази в лимфни възли в 40% от случаи с ОК, като честотата корелира със стадий, степен на диференциация и хистологичен вид (38). Наличието на метастази в парааортални лимфни възли повлиява преживяемостта: пациенти с тазова и парааортална лимфна дисекция имат по-висок дял на тригодишна преживяемост в сравнение с тези, на които е извършена само тазова лимфна дисекция – 77,9% срещу 69,0%, а дялът на петгодишна преживяемост е 46,7% срещу 39,2%. При

наличие на метастази в регионални лимфни възли тригодишната преживяемост е с дял 68,5% срещу 41,4%, а петгодишната – 49,7% срещу 26,4% (38). През последните години е увеличен процентът на болни с извършена лимфна дисекция от 24% през 2005 г. до 55% през 2011 г., от друга страна, не е установена съществена разлика в преживяемостта (39).

При проучване, свър

цел изключване на първична туморна множественост, при която би било необходимо да се разшири оперативният обем (44). При стадий IA на вискодиференциран серозен ОК в репродуктивна възраст е възможно да се извърши органосъхраняваща операция. В случаите, когато е решено да се направи органосъхраняваща операция, освен аднексектомия с тумора на яйчника, следва да се направи и резекция на другия яйчник, оментектомия, лаваж от коремната кухина и селективна тазова и парааортална лимфна дисекция. При такъв подход 20–25% от болните се престадират в патологичен стадий III поради метастази в оментум или лимфни възли (48). Извършването на органосъхраняващи операции при муцинозен карцином следва да се извършва по изключение поради висок риск от рецидиви. При светлоклетъчен хистологичен вариант не следва да се извършват органосъхраняващи операции (44). През последните години се увеличават лапароскопските операции при ранен ОК. При стадий I може да се извършва двустранна салпингектомия с лапароскопски асистирана вагинална хистеректомия, тазова лимфна дисекция, тотална резекция на инфундибулопелвичния лигамент, оментектомия и апендектомия. След тези операции в 8.4% от случаите се наблюдават рецидиви (49). При сравняване на двата метода (отворен и затворен) за оперативно лечение на ранен ОК е установено, че няма разлика в броя на отстранени лимфни възли (50). При ретроспективно проучване при болни с ниско диференциран епителиален рак на яйчника I стадии, претърпели системна тазова и парааортална лимфаденектомия за хирургично стадиране се установява, че в 4,3% са намерени метастази в ЛВ при серозните и ендометриодните карциноми, докато при несерозните метастазите са <1% (51). Обемът на лимфната дисекция обаче не е добре дефиниран и практиките са променливи. Клиничната полза от лимфаденектомията при жени с ранен епителиален овариален рак, освен осигуряването на по-точно стадиране, не е ясна. Пациентките, които са претърпели лимфаденектомия в проучването, са имали по-ниска честота на рецидиви на заболяването. Това може да се дължи на идентифицирането на по-авансирало заболяване по време на лимфаденектомия (52). Ретроперитонеалната лимфна дисекция, като нераз-

делна част от хирургично стадиране, води до откриване на метастази в ЛВ от 5% до 24% на жените с предполагаем ранен рак на яйчника. Тези болни автоматично се престадират в III C на заболяването и следователно се променя курса на лечение и прогнозата (53). В проучване с робот-асистирана лимфна дисекция е установено, че средният брой на отстранените т

долната мезентериална артерия“ (57). При болните с рак на ендометриума препоръките са в зависимост от риска за метастази в ЛВ (58). СТ и PET-СТ са опции при авансирал рак на ендометриума. При I стадий MRI е методът за определяне на инвазията в миометриума. Това обаче се отнася само за институциите, извършващи дисекция на лимфните възли и определят стратификацията на ниско-, средно- и високорискови групи. В този аспект може да се извърши и интраоперативното хистопатологично изследване на матката (58). В случаите на I стадий на високо и умерено диференциран ендометриоиден карцином с повърхностна миометриална инвазия <50% за оценка на миометриалната инвазия следва да се прилага поне една от следващите диагностични процедури: експертен ултразвук и/или ЯМР и/или вътреоперативно хистопатологично изследване. При тези пациенти не се препоръчва лимфаденектомия. За пациенти със среден риск (дълбока миометриална инвазия >50% или ниско диференциран карцином с повърхностна миометриална инвазия

<50%), лимфаденектомията може да бъде разглеждана за стадираща процедура. При пациенти с висок риск (ниско диференциран карцином с дълбока миометриална инвазия >50%), трябва да се препоръча лимфаденектомия. При болни с висок риск, оперирани нерадикално, лимфаденектомията влиза в съображение за адекватната адювантна терапия. При всички останали хистологични видове в I стадий, както и при всички хистологични видове в другите стадии се препоръчва лимфаденектомия.

Лимфаденектомията е стадираща процедура и позволява определянето на индивидуална адювантна терапия. При болните с рак на яйчника се препоръчва извършването на двустранна тазова и парааортална лимфна дисекция до лявата ренална вена във всички случаи с изключение на муцинозен карцином в I стадий (59).

Както е видно, състоянието на лимфните възли при болните с онкогинекологични заболявания е от огромно значение за определяне на индивидуалната лечебна тактика и са съществени прогностични ф

2785.

13. Averette HE, et al. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer .A 25-year prospective experience with the Miami technique. *Cancer* 71, 1993, 1442-1449. Manusirivitaya S, et al. Risk for radical hysterectomy failure. *J Med. Assoc. Thai* 84, 2001, 791-797.

14. Manusirivitaya S, et al. Risk for radical hysterectomy failure. *J Med. Assoc. Thai* 84, 2001, 791-797.

15. Sakuragi N. et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 85, 1999, 7, 1547-1554.

16. Rekha, W. et al. Location of Sentinel Lymph Node in Cervical Carcinoma and Factors Associated With Unilateral Detection. *Int J Gynecol Cancer*. No 2015, 25, 9, 1663-1668.

17. Kim TJ, et al. Robotic high para-aortic lymph node dissection with high port placement using same port for pelvic surgery in gynecologic cancer patients. *J Gynecol Oncol*. 2015, 26, 3, 222-226.

18. Berek JS. Adenocarcinoma of the uterine cervix: histologic variables associated with lymph node metastasis and survival. *Obstet Gynecol*. 65, 1985, 1, 46-52.

19. National cancer institute, 2012. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/endometrial/HealthProfessional>

20. Hanson, M.S., et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in Stage I endometrial cancer. *Cancer*, 55, 1985, 8, 1753-1757.

21. Milam M R et al. Nodal Metastasis Risk in Endometrioid Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 119, 2012, 2 Pt 1, 286-292.

22. Kang, S, et al. Preoperative assessment of lymph node metastasis in endomet

of the ovary. *Obstet Gynecol* 2010, 116, 2 Pt, 1, 269-273.

37. Timmers PJ, et al. Lymph node sampling and taking of blind biopsies are important elements of the surgical staging of early ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010, 20, 7, 1142-1147.

38. Li X, et al. Clinical significance of para-aortic lymph node dissection and prognosis in ovarian cancer. *Front Med* 2014; 8 (1): 96-100

39. Svolgaard O, et al. Lymphadenectomy in surgical stage I epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93 (3): 256-260

40. Kleppe M, et al. Sentinel node in ovarian cancer: study protocol for a phase 1 study. *Trials* 2013, 14, 47.

41. Gadducci A, et al. Prognostic factors and clinical outcome of patients with recurrent early-stage epithelial ovarian cancer: An Italian Multicenter Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer* 2013, 23, 3, 461-468.

42. Nyberg RH, et al. Ovarian sentinel node: is it feasible? *Int J Gynecol Cancer* 2011, 21, 3, 568-572.

43. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014, 124, 1, 1-5.

44. Чакалова, Г. Онкогинекология. „АВИС-БГ“, София, 2013.

45. Maggioni A, et al. Randomized study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006, 95, 6, 699-704.

46. Eltabbakh GH, Mount SL. Comparison of diaphragmatic wash and scrape specimens in staging of women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011, 81, 461-465.

47. Panici PB, R. Angioni Role of lymphadenectomy in ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2002, 16, 529-55.

48. Mould T. An overview of current diagnosis and treatment in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012, 22, S1, S2-S4.

49. To z z i Ret al. Laparoscopic treatment of early ovarian cancer: surgical and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2004, 93, 1, 199-203.

50. Liu M, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in the surgical management of early-stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014, 24, 2, 352-357.

51. Minig, L. et al. Patterns of Lymph Node Metastases in Apparent Stage I Low-Grade Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Study *Annals Sur Oncol*, 2017, 24, 9, 2720–2726.

52. Man, J.T. et al. Lymph node dissection in early epithelial ovarian cancer (EOC) – Results from a population based study. *Ann Oncol*, 27, suppl_6, 2016, 872P, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw374>.19

53. Smits A, et al. Lymph node dissection (lymphadenectomy) for presumed early stage epithelial ovarian cancer (Protocol). *Cochrane Database System Rev*, 2015, 1. Art. No.: CD011453. DOI: 10.1002/14651858.CD011453.

54. Brown JV. The safety and feasibility of robotic-assisted lymph node staging in early-stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014, 24, 8, 1493-1498. doi: 10.1097/IGC.0000000000000224.

55. Eoh, KJ. The efficacy of systematic lymph node dissection in advanced epithelial ovarian cancer during interval debulking surgery performed after neoadjuvant chemotherapy. *J Sur Oncol*, 116, 3, 2017, 329–336.

56. ESGO guidelines for the management of patients with vulvar cancer. 2017, ESGO. и <http://ebooks.esgo.org/Vulvar-report-2016/mobile/index.html#p=1>

57. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer. 2017, ESGO. и <http://ebooks.esgo.org/Cervical-Cancer-Algorithms/mobile/index.html#p=8>

58. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus conference on endometrial cancer. Endometrial cancer guidelines. 2017, ESGO и https://www.esgo.org/wp-content/uploads/2015/12/ESMO_ESGO_ESTRO_Consensus_Conference_on.2.pdf

59. ESGO guidelines for ovarian cancer surgery. 2017, ESGO и <http://ebooks.esgo.org/ovarian-algorithms-2017/mobile/index.html#p=1> и <http://ebooks.esgo.org/ovarian-surgery-guidelines/mobile/index.html#p=2>

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ЕТИОЛОГИЧНАТА СТРУКТУРА НА МИКРООРГАНИЗМИТЕ, ИЗОЛИРАНИ В КЛИНИКАТА ПО ГИНЕКОЛОГИЯ НА УСБАЛ ПО ОНКОЛОГИЯ (2015–2016)

С. Събчева¹, Б. Тодорова¹, Г. Чакалова², Ц. Дянкова², П. Костова², К. Ангелов²,
Р. Стоянов², В. Меламед²

¹ Микробиологична лаборатория, УСБАЛО, София

² Клиника по гинекология, УСБАЛО, София

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE ETIOLOGICAL STRUCTURE OF MICROORGANISMS, ISOLATED AT THE GYNECOLOGICAL DEPARTMENT OF THE UNIVERSITY SPECIALIZED HOSPITAL FOR ACTIVE TREATMENT IN ONCOLOGY (2015-2016)

S. Sabtcheva¹, B. Todorova¹, G. Chakalova², Tzv. Dyankova², P. Kostova², K. Angelov²,
R. Stoyanov², V. Melamed²

¹ Laboratory for Clinical Microbiology, University Specialized Hospital for Active Treatment in Oncology, Sofia

² Gynecological department, University Specialized Hospital for Active Treatment in Oncology, Sofia

Резюме

Болните със злокачествени новообразувания са с повишен риск от развитие на инфекциозни усложнения. Целта на проучването е да се определи етиологичната структура на микроорганизмите, изолирани в Клиниката по гинекология на УСБАЛО през 2016 г. и да се сравни с тази от 2015 г. През 2016 г. бяха идентифицирани 145 микробни изолата от 116 клинични материала (89 урини и 27 раневи). Бактериите от семейство Enterobacteriaceae бяха преобладаващите уропатогени (60%), докато Enterococcus spp. доминираше сред изолатите от раневи материали (45%). Общо от всички материали най-често бяха изолирани Escherichia coli (30%) и Enterococcus spp. (28%), следвани от Proteus mirabilis (7%) и Klebsiella spp. (6%). Ентеробактериите с вродени AmpC цефалоспоринази, представени от Enterobacter spp. (n=6), Citrobacter freundii (n=4), Morganella morganii (n=3), Serratia marcescens (n=3) и един щам Hafnia alvei, съставляваха 15% от изолираните микроорганизми. Микробният спектър включваше също Candida spp., Staphylococcus spp., β -хемолитични стрептококи, анаероби, Pseudomonas aeruginosa и Corynebacterium spp. с относителен дял между 5% и 1%. Установихме незначително нарастване на относителния дял на E. coli, P. mirabilis, ентеробактериите с AmpC цефалоспоринази и Enterococcus spp., както и статистически значимо намаляване на относителния дял на Staphylococcus spp. Полу-

Summary

Cancer patients are at increased risk of infectious complications. The aim of this study was to determine the etiological structure of microorganisms, isolated at the Gynecological department of the University Specialized Hospital for Active Treatment in Oncology in 2016 and to compare it with that in 2015. A total of 145 clinical isolates were recovered from urine (n=89) and wound (n=27) specimens. Enterobacteriaceae were the most prevalent urine isolates (60%), while Enterococcus spp. were predominant among wound isolates (45%). In total, the most frequently isolated microorganisms were Escherichia coli (30%) and Enterococcus spp. (28%), followed by Proteus mirabilis (7%) and Klebsiella spp. (6%). AmpC-inducible Enterobacteriaceae, represented by Enterobacter spp. (n=6), Citrobacter freundii (n=4), Morganella morganii (n=3), Serratia marcescens (n=3) and a single Hafnia alvei strain comprised 15% of the isolated microorganisms. The microbial spectrum also included Candida spp., Staphylococcus spp., β -haemolytic streptococci, anaerobes, Pseudomonas aeruginosa and Corynebacterium spp. with rates between 5% and 1%. We found increased rates for E. coli, P. mirabilis, Enterobacteriaceae with AmpC cephalosporinases and Enterococcus spp., and a statistically significant decrease in the rate for Staphylococcus spp., as well. Our results are indicative of dynamic changes in the etiological structure of the microorganisms isolated at the Gynecological department of the hospital. Determi-

чените резултати свидетелстват за динамични промени в етиологичната структура на микроорганизмите, изолирани в Клиниката по гинекология на УСБАЛО. Установените микроорганизми и тяхната антибиотична чувствителност са надеждна основа за рационална терапия и постигане на оптимални резултати.

Ключови думи: микробни инфекции, етиологична структура, онкологично болни.

ning of microorganisms and their antibiotic sensitivity is a reliable basis for rational therapy and achieving optimal results.

Keywords: microbial infections, etiological structure, cancer patients.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Стефана Събчева
Микробиологична лаборатория, УСБАЛО – ЕАД
София 1756, ул. „Пловдивско поле“ №6
Email: stefanasabtcheva@gmail.com

Увод

Злокачествените новообразувания, от една страна, и противотуморната терапия, от друга, правят онкоболните податливи към инфекции с определени микроорганизми (1). Голям брой проучвания са посветени на инфекциите на уринарния тракт, които са най-честото постоперативно усложнение при болни с неоплазми на уrogenиталната система (2, 3). Относително по-малко са изследванията, обхващащи етиологичната структура на всички инфекциозни състояния на локално ниво.

В предишни наши проучвания анализирахме микробния спектър на уроинфекциите и лекарствена резистентност на уropатогените при болни, оперирани заради рак на гениталиите (4). Целта на проучването е да се определи етиологичната структура на микроорганизмите, изолирани в Клиниката по гинекология на УСБАЛО през 2016 г. и да се сравни с тази от 2015 г. с оглед оптимизиране на антимикробната терапия.

Материали и методи

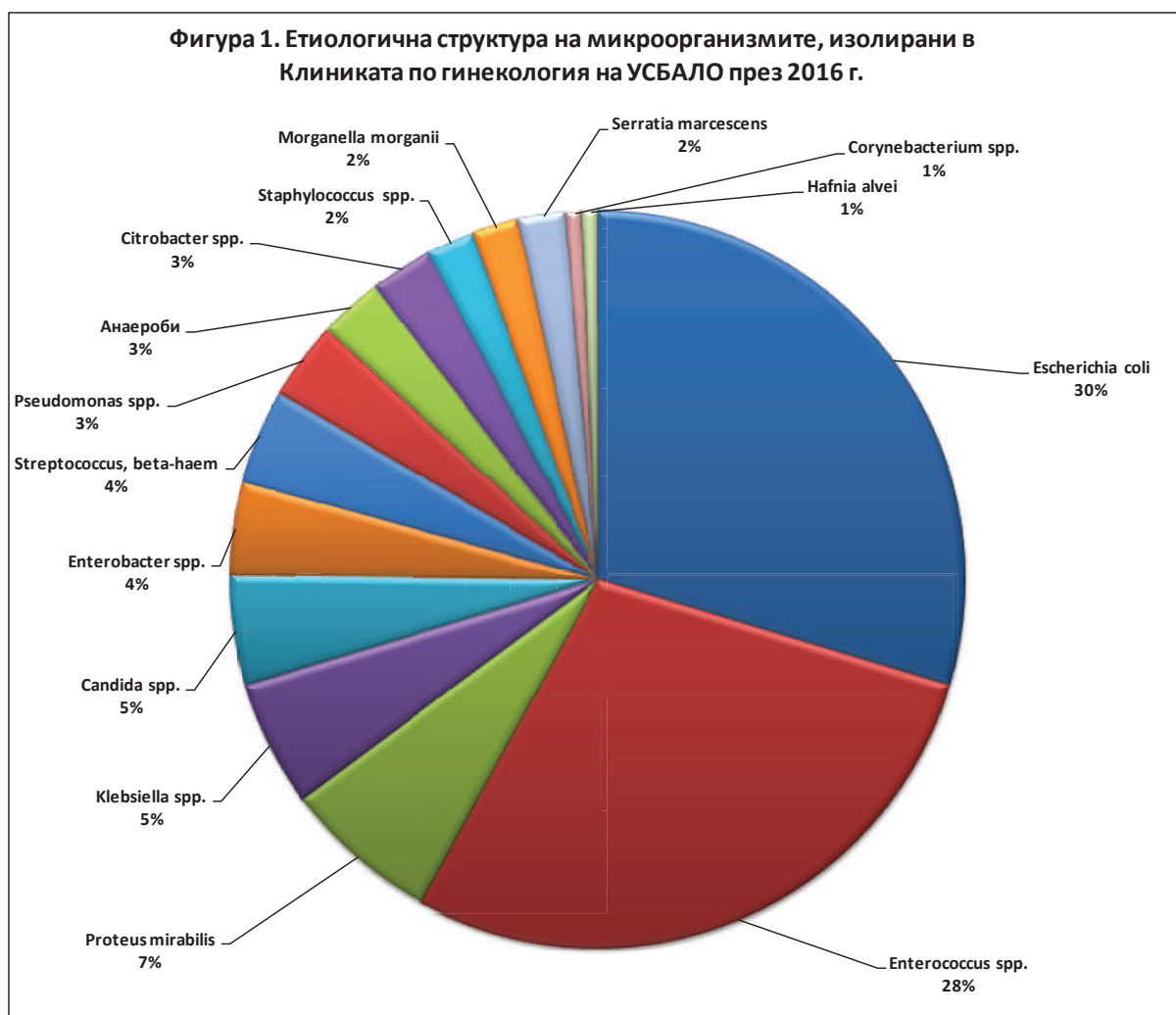
За периода януари – декември 2016 г. в Микробиологичната лаборатория на УСБАЛО по онкология бяха изследвани 428 клинични материала от болни, лекувани в Клиниката по гинекология на болницата. Материалите бяха инокулирани на хранителни среди за изолиране на кандиди, аеробни и анаеробни бактерии и култивирани от 24 до 48 часа. Кръвните проби бяха инокулирани в BACTEC аеробни и анаеробни хемокултури и култивирани в апарат BACTEC 9050 (Becton-Dickinson, Sparks, MD, USA) до петия ден. Идентификацията на изолираните микроорганизми беше извършена чрез конвенционални биохимични методи и потвърдена чрез автома-

тизираните системи Vitek-2 (BioMerieux, Marcy l'Etoile, France) и BBL Crystal (Becton-Dickinson), както и чрез специфичните диагностични тестове BBL Staphyloslide (Becton-Dickinson), ELIchrom CORYNE (ELITech MICROBIO, Signes, France) и FUNGIFAST (ELITech MICROBIO).

Резултати и обсъждане

Сто и шестнадесет от изследваните 428 клинични материала (27%) бяха с положителна находка. От тях 89 бяха материали от уринарния тракт, а 27 – раневи материали. Идентифицирахме общо 145 микробни изолата, от които 57% (83/145) бяха грам-отрицателни аероби, 35% (51/145) – грам-положителни аероби или микроаерофили, 5% (7/145) – кандиди, и 3% (4/145) – анаероби. От 89-те материала от уринарния тракт идентифицирахме 116 микробни изолата, като бактериите от семейство Enterobacteriaceae бяха преобладаващите уropатогени (70/116, 60%). От 27-те раневи материала изолирахме 29 щам, сред които доминираха Enterococcus spp. (13/29, 45%). Общо от всички материали най-често бяха изолирани Escherichia coli (30%) и Enterococcus spp. (28%), следвани от Proteus mirabilis (7%) и Klebsiella spp. (6%) (Фиг.1). Ентеробактериите с вродени, индуцибелни AmpC цефалоспоринози, представени от Enterobacter spp. (6 изолата), Citrobacter freundii (4 изолата), Morganella morganii (3 изолата), Serratia marcescens (3 изолата) и един щам Hafnia alvei съставляваха общо 15% от изолираните микроорганизми. Микробният спектър включваше Candida spp., Staphylococcus spp., β -хемолитични стрептококи, анаероби, Pseudomonas aeruginosa и Corynebacterium spp. с относителен дял между 5% и 1% (фиг.1 и табл.1).

Фигура 1. Етиологична структура на микроорганизмите, изолирани в Клиниката по гинекология на УСБАЛО през 2016 г.



Сравнителният анализ на получените резултати и данните от аналогично наше проучване, проведено през 2015 г., показва, че са настъпили някои съществени промени в етиологичната структура на микроорганизмите, изолирани в Клиниката по гинекология през изследвания период (5). Очертават се няколко тенденции. Запазва се съотношението в относителния дял на основните групи микроорганизми.

Наблюдава се само незначително нарастване на относителния дял на грам-отрицателните бактерии (от 52% на 57%, $p > 0.05$) паралелно с обратна тенденция при грам-положителните (от 37% на 35%, $p > 0.05$). Детайлният анализ на вътрегруповото разпределение показва, че нарастването на относителния дял на грам-отрицателните бактерии през 2016 г. се дължи основно на *E. coli* (с ръст от 27% на 30%), *P. mirabilis* (от 4% на 7%) и ентеробактериите с AmpC цефалоспориноази (от 9% на 15%). Следва да отбележим като положителна тенденция намаляването на относителния дял на *Klebsiella* spp. (от 9% на 6%)

поради присъщия им потенциал към болнична дисеминация. Що се отнася до групата на грам-положителните микроорганизми, благоприятно е установеното статистически значимо намаляване на относителния дял на *Staphylococcus* spp. (от 7% на 2%, $p < 0.05$), на което основно се дължи намаляването на относителния дял на групата. Наред с това се запазва тенденцията към увеличаване на относителния дял на *Enterococcus* spp. (от 25% на 28%) в резултат на приложението на цефалоспориноази, към които ентерококите са с вродена резистентност.

Трябва да отбележим, че установеният от нас микробен спектър е в съответствие с данните на други автори (3, 6, 7).

Представените резултати свидетелстват за динамични промени в етиологичната структура на микроорганизмите, изолирани в Клиниката по гинекология на УСБАЛО. Установените микроорганизми и тяхната антибиотична чувствителност са надеждна основа за рационална терапия и постигане на оптимални резултати.

Таблица 1. Сравнителен анализ на етиологичната структура на микроорганизмите, изолирани в Клиниката по гинекология на УСБАЛО (2015-2016)

Микроорганизъм	2015 г.		2016 г.		P
	Брой изолати	Отн. дял в %	Брой изолати	Отн. дял в %	
<i>Escherichia coli</i>	61	27,11	43	29,66	0.5948
<i>Enterococcus</i> spp.	57	25,33	41	28,28	0.5307
<i>Proteus mirabilis</i>	10	4,44	10	6,90	0.3076
<i>Klebsiella</i> spp.	20	8,89	8	5,52	0.2322
<i>Candida</i> spp.	15	6,67	7	4,83	0.4657
<i>Enterobacter</i> spp.	10	4,44	6	4,14	0.8900
<i>Streptococcus</i> , beta-haem	9	4,00	6	4,14	0.9469
<i>Pseudomonas</i> spp.	6	2,67	5	3,45	0.6668
Анаероби	9	4,00	4	2,76	0.5277
<i>Citrobacter</i> spp.	7	3,11	4	2,76	0.8468
<i>Staphylococcus</i> spp.	15	6,67	3	2,07	0.0450
<i>Morganella morganii</i>	3	1,33	3	2,07	0.5825
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,44	3	2,07	0.1390
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	0,89	1	0,69	0.8344
<i>Hafnia alvei</i>	0	0,00	1	0,69	0.2128
Общо	225	100,00	145	100,00	

Библиография:

1. Rolston KVI, Bodey GP. Infections in patients with cancer. In: Kufe DW, Bast RC Jr, Hait WN, et al., eds. Cancer medicine, 7th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker, 2006; 2222–2245.
2. Cornejo-Juarez P et al. Antimicrobial resistance patterns of isolates from urine cultures at an oncological center. Salud Publica Mex. 2007, 49, 330-336.
3. Bhat V, Gupta S, Kelkar R, Biswas S, Khattri N, Moiyadi A, Bhat P, Ambulkar R, Chavan P, Chiplunkar S, Kotekar A, Gupta T. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility patterns of clinical isolates in a tertiary care cancer center. Indian J Med Paediatr Oncol. 2016, 37, 20-24.
4. Събчева С., Г. Чакалова. Етиологична структура на уроинфекциите и лекарствена резистентност на уропатогените при болни, оперирани заради рак на гениталиите. Онкология 2008, 36, 1, 26-30.
5. Чакалова Г., С. Събчева, Б. Тодорова et al. Анализ на етиологичната структура на микроорганизмите, изолирани в Клиниката по гинекология на СБАЛ по онкология. Онкология 2016, 44, 3, 7-10.
6. Ashour HM, El-Sharif A. Species distribution and antimicrobial susceptibility of gram-negative aerobic bacteria in hospitalized cancer patients. J Transl Med. 2009, 7, 1-13.
7. Ashour HM, el-Sharif A. Microbial spectrum and antibiotic susceptibility profile of gram-positive aerobic bacteria isolated from cancer patients. J Clin Oncol. 2007, 25, 5763-5769.

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ЕТИОЛОГИЧНАТА СТРУКТУРА НА МИКРООРГАНИЗМИТЕ, ИЗОЛИРАНИ В КЛИНИКАТА ПО УРОЛОГИЯ НА УСБАЛО ПО ОНКОЛОГИЯ (2015–2016)

Б. Тодорова¹, С. Събчева¹, К. Нейков², В. Табаков², Б. Цингилев², Р. Симеонов², М. Тахчиев², Н. Кондов², Ж. Сиромахов², Б. Тасев²

¹ Микробиологична лаборатория, УСБАЛО, София

² Клиника по урология, УСБАЛО, София

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE ETIOLOGICAL STRUCTURE OF MICROORGANISMS, ISOLATED AT THE CLINIC OF UROLOGY OF THE UNIVERSITY SPECIALIZED HOSPITAL FOR ACTIVE TREATMENT IN ONCOLOGY (2015-2016)

B. Todorova¹, S. Sabtcheva¹, K. Neykov², V. Tabakov², B. Tzingilev², R. Simeonov², M. Tahchiev², N. Kondov², Zh. Siromahov², B. Tasev²

¹ Laboratory for Clinical Microbiology, University Specialized Hospital for Active Treatment in Oncology, Sofia

² Clinic of Urology, University Specialized Hospital for Active Treatment in Oncology, Sofia

Резюме

Болните със злокачествени новообразувания на урогениталната система са уязвими по отношение на широк спектър инфекциозни агенти. Целта на това проучване е да се определи етиологичната структура на микроорганизмите, изолирани в Клиниката по урология на УСБАЛО през 2016 г. и да се сравни с тази от 2015 г. През 2016 г. бяха идентифицирани 198 микробни изолата от 171 клинични материала (166 от уринарния тракт и 5 раневи). Най-често бяха изолирани *Escherichia coli* (29%) и *Enterococcus* spp. (28%), следвани от *Klebsiella* spp. (10%), *Staphylococcus* spp. (7%) и *Proteus mirabilis* (4%). Ентеробактериите с вродени индуцибелни AmpC цефалоспориноми, представени от *Enterobacter* spp. (n=7), *Morganella morganii* (n=4), *Serratia marcescens* (n=4) и *Citrobacter freundii* (n=3), съставляваха 9% от изолираните микроорганизми. Микробният спектър включваше и *Candida* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, анаероби, *Corynebacterium* spp., *Acinetobacter* spp. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia* spp. и *Leclercia adcarboxylata* с относителен дял между 3,6% и 0,5%. Като цяло 58% от изолираните микроорганизми бяха грам-отрицателни и 37% грам-положителни. Кандидите съставляваха 4% и бяха изолирани от уринарния тракт. Динамичните промени в инфекциозните агенти при болни с неоплазми на урогениталната система налагат необ-

Summary

Cancer patients with genitourinary malignancies are vulnerable to a wide spectrum of infectious agents. The aim of this study was to determine the etiological structure of microorganisms, isolated at the Clinic of Urology of the University Specialized Hospital for Active Treatment in Oncology in 2016 and to compare it with that in 2015. A total of 196 clinical isolates were recovered from urine (n=166) and wound (n=5) specimens. The most frequently isolated microorganisms were *Escherichia coli* (29%) and *Enterococcus* spp. (28%), followed by *Klebsiella* spp. (10%), *Staphylococcus* spp. (7%) and *Proteus mirabilis* (4%). AmpC-inducible Enterobacteriaceae, represented by *Enterobacter* spp. (n=7), *Morganella morganii* (n=4), *Serratia marcescens* (n=4) and *Citrobacter freundii* (n=3) comprised 9% of the isolated microorganisms. The microbial spectrum also included *Candida* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, anaerobes, *Corynebacterium* spp., *Acinetobacter* spp. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia* spp. and *Leclercia adcarboxylata* with rates between 3,6% and 0,5%. Overall, 58% of the organisms were Gram-negative, 37% Gram-positive, and in 4% *Candida* spp. were found. Dynamic changes in infectious agents in patients with genito-urinary malignancies require systematic microbial

ходимостта от системен микробен мониторинг за постигане на оптимални резултати.

Ключови думи: микробни инфекции, етиологична структура, онкологично болни monitoring to achieve optimal results.

Keywords: microbial infections, etiological structure, cancer patients.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Стефана Събчева
Микробиологична лаборатория, УСБАЛО – ЕАД
София –1756, ул. „Пловдивско поле“ №6
Email: stefanasabtcheva@gmail.com

Увод

Злокачествените новообразувания, от една страна, и противотуморната терапия, от друга, специфично увреждат компонентите на имунната система и правят онкоболните податливи към инфекции с определени микроорганизми (1). Познаването на взаимовръзката между състоянието на имунитета и очакваните микробни патогени позволява до известна степен да се прогнозира рискът от съпътстващи инфекциозни усложнения. Инфекциите на уринарния тракт са едни от най-честите инфекциозни усложнения при болни със злокачествени заболявания на уrogenиталната система (2). В повечето случаи поради опасност от възникване на уросепсис, е необходимо незабавно антибиотично лечение. Установено е, че данните от мониторирането на микроорганизмите на локално ниво дават надеждна информация за избора на подходяща начална терапия (2, 3). Целта на това проучване е да се определи етиологичната структура на микроорганизмите, изолирани в Клиниката по урология на УСБАЛО през 2016 г. и да се сравни с тази от 2015 г. с оглед оптимизиране на антимикробната терапия.

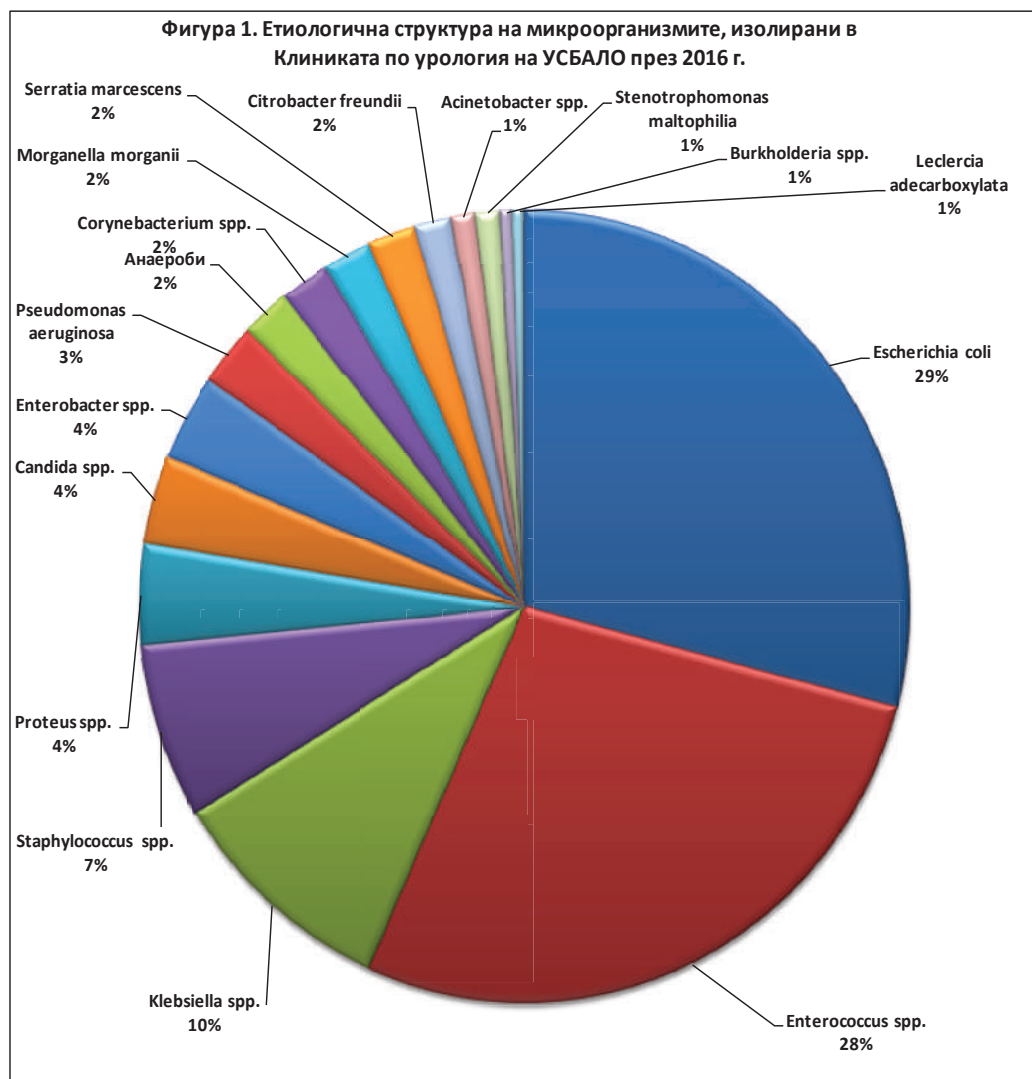
Материали и методи

През 2016 година в Микробиологичната лаборатория на УСБАЛ по онкология бяха изследвани 636 клинични материала от болни, лекувани в Клиниката по урология на болницата. Материалите бяха инокулирани на хранителни среди за изолиране на кандиди, аеробни и анаеробни бактерии и култивирани от 24 до 48 часа. Кръвните проби бяха инокулирани в BACTEC аеробни и анаеробни хемокултури и култивирани в апарат

BACTEC 9050 (Becton-Dickinson, Sparks, MD, USA) до петия ден. Идентификацията на изолираните микроорганизми беше извършена чрез конвенционални биохимични методи и потвърдена чрез автоматизираните системи Vitek-2 (BioMerieux, Marcy l'Etoile, France) и BBL Crystal (Becton-Dickinson), както и чрез специфичните диагностични тестове BBL Staphyloslide (Becton-Dickinson), ELIchrom CORYNE (ELITech MICROBIO, Signes, France) и FUNGIFAST (ELITech MICROBIO).

Резултати и обсъждане

Сто седемдесет и един от изследваните 636 клинични материала (27%) бяха с положителна находка. Идентифицирахме общо 196 микробни изолата, от които 57,7% (113/196) бяха грам-отрицателни аероби, 36,7% (72/196) – грам-положителни аероби или микроаерофили, 3,6% (7/196) – кандиди, и 2% (4/196) – анаероби. Микроорганизмите бяха изолирани основно от материали от уринарния тракт в 97% (166/171) от случаите и само в 3% (5/171) от раневи материали. Общо от всички материали най-често бяха изолирани *Escherichia coli* (29%) и *Enterococcus* spp. (28%), следвани от *Klebsiella* spp. (10%), *Staphylococcus* spp. (7%) и *Proteus mirabilis* (4%) (фиг.1). Ентеробактериите с вродени индуцибелни AmpC цефалоспориноми, представени от *Enterobacter* spp. (7 изолата), *Morganella morganii* (4 изолата), *Serratia marcescens* (4 изолата) и *Citrobacter freundii* (3 изолата), съставляваха общо 9% от изолираните микроорганизми. Микробният спектър включваше *Candida* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, анаероби, *Corynebacterium* spp., *Acinetobacter* spp. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia* spp. и *Leclercia*



adecarboxylata с относителен дял между 3,6% и 0,5% (фиг.1 и табл.1).

Получените от нас резултати показват, че през 2016 г. са настъпили редица специфични промени в етиологичната структура на микроорганизмите, изолирани в Клиниката по урология на болницата. Констатираните промени се отнасят в най-голяма степен за микробния спектър. Откроява се голямото разнообразие от микробни изолати и идентифицирането на рядко срещани опортюнистични патогени като *Leclercia adecarboxylata*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia spp.*, способни да причинят инфекции само при болни с компрометиран имунитет. От друга страна, сравнителният анализ на получените резултати и данните от аналогично наше проучване, проведено през 2015 г., показва, че се запазва съотношението в от-

носителния дял на основните групи уропатогени, както и значението на грам-отрицателните бактерии като основни причинители на уринарни инфекции (5). Наблюдава се само незначително нарастване на относителния дял на грам-отрицателните микроорганизми (от 53% на 58%, $p>0.05$), паралелно с обратна тенденция при грам-положителните (от 41% на 37%, $p>0.05$). Наред с това се откроява тенденция към намаляване на относителния дял на изолатите *E. coli* при хоспитализирани болни за сметка на *Klebsiella spp.* и *P. aeruginosa*. Тази световна тенденция, която се потвърждава и от нашите резултати, се дължи главно на подчертаната резистентност на посочените бактерии както към антимикробните препарати, използвани за начална антибиотична терапия, така и към факторите на болничната среда (2, 3, 6).

Таблица 1. Сравнителен анализ на етиологичната структура на микроорганизмите, изолирани в Клиниката по урология на УСБАЛО (2015-2016)

Микроорганизъм	2015 г.		2016 г.		P
	Брой изолати	Отн. дял в %	Брой изолати	Отн. дял в %	
<i>Escherichia coli</i>	33	25,58	57	29,08	0.4909
<i>Enterococcus</i> spp.	39	30,23	54	27,55	0.6015
<i>Klebsiella</i> spp.	5	3,88	19	9,69	0.0504
<i>Staphylococcus</i> spp.	9	6,98	14	7,14	0.9562
<i>Proteus</i> spp.	6	4,65	8	4,08	0.8047
<i>Candida</i> spp.	8	6,20	7	3,57	0.2696
<i>Enterobacter</i> spp.	7	5,43	7	3,57	0.4198
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	6,98	5	2,55	0.0547
Анаероби	0	0,00	4	2,04	0.1031
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	1,55	4	2,04	0.7485
<i>Morganella morganii</i>	1	0,78	4	2,04	0.3675
<i>Serratia marcescens</i>	2	1,55	4	2,04	0.7485
<i>Citrobacter freundii</i>	5	3,88	3	1,53	0.1818
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	0,00	2	1,02	0.2506
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0,00	2	1,02	0.2506
<i>Burkholderia</i> spp.	0	0,00	1	0,51	0.4173
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	0	0,00	1	0,51	0.4173
<i>Streptococcus</i> , beta-haem	3	2,33	0	0,00	0.0321
Общо	129	100,00	196	100,00	

Представените резултати свидетелстват за настъпили специфични промени в етиологичната структура на микроорганизмите, изолирани в Клиниката по урология на болницата. През 2016 г., микроорганизмите бяха изолирани основно от уринарния

тракт, но не се установи доминиращ уропатоген. Динамичните промени в инфекциозните агенти при болни с неоплазми на уrogenиталната система налагат необходимостта от системен микробен мониторинг за постигане на оптимални резултати.

Библиография:

1. Rolston KVI, Bodey GP. Infections in patients with cancer. In: Kufe DW, Bast RC Jr, Hait WN, et al., eds. Cancer medicine, 7th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker, 2006, 2222–2245.
2. Cornejo-Juarez P et al. Antimicrobial resistance patterns of isolates from urine cultures at an oncological center. Salud Publica Mex. 2007, 49, 330–336.
3. Bhat V, Gupta S, Kelkar R, Biswas S, Khattry N, Moiyadi A, Bhat P, Ambulkar R, Chavan P, Chiplunkar S, Kotekar A, Gupta T. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility patterns of clinical isolates in a tertiary care cancer center. Indian J Med Paediatr Oncol. 2016, 37, 20-24.
4. Нейков К., С. Събчева, М. Иванова, В. Табаков, Б. Цингилев. Етиологичен спектър и антибиотична резистентност на уропатогените при болни с туморни заболявания на отделителната и мъжката полова система. Онкология 2008, 36, 2, 29-33.
5. Събчева С., Б. Тодорова, К. Нейков et al. Анализ на етиологичната структура на микроорганизмите, изолирани в Клиниката по урология на СБАЛ по онкология. Онкология 2016, 44, 3, 11-13.
6. Mathai D et al. Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1,510 hospitalized patients: A report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America). Diagn Microbiol Infect Dis. 2001, 40, 129-136.

РАДИКАЛНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ СОЛИТАРЕН КОСТЕН ПЛАЗМОЦИТОМ С ПРОГРЕСИЯ КЪМ I КЛИНИЧЕН СТАДИЙ МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Маринова Л.¹, И. Михайлова²

¹ КОЦ – Русе, Отделение по лъчелечение

² УСБАЛО – София, Клиника по лъчелечение

DEFINITIVE RADIOTHERAPY IN SOLITARY BONE PLASMOCYTOMA WITH PROGRESSION TO I CLINICAL STAGE OF MULTIPLE MYELOMA

Marinova L.1, I. Mihaylova²

¹ Complex Oncology center – Russe, Dept of Radiotherapy

² SHATO – Sofia, Dept of Radiotherapy

Резюме

Представя се клиничен случай - 69 г. мъж с мултиплен миелом – I кл. стадий, изявен със солитарен костен плазмоцитом в тялото на трети лумбален прешлен и костномъзъчна инфилтрация от плазматични клетки – 40%. След хемиламинектомията на лумбалния прешлен и транспедикулна стабилизация са проведени 4 курса химиотерапия без следоперативно лъчелечение. Заболяването прогресира три години след диагностиката с фрактура на четвърти лумбален прешлен и туморна компресия на гръбначно-мозъчната дура. След декомпресивна ламинектомия, туморна резекция и спинална декомпресия пациентът е насочен за перкутанно лъчелечение.

Обсъжда се мястото на лъчелечението (ЛЛ) в комплексния терапевтичен подход при подобна патология и необходимата обща лъчева доза за постигане на локален туморен контрол.

Локалното лъчелечение е основен лечебен метод при солитарни костни лезии в областта на гръбначния стълб при мултиплен миелом (ММ). При множествени костни лезии се касае за палиативно обезболяващо ЛЛ с високи дневни лъчеви дози, а при солитарни костни плазмоцитомни лезии в областта на гръбнака се изисква конвенционално фракционирано радикално ЛЛ до доза 50 Gy.

Ключови думи: мултиплен миелом, комплексно лечение, лъчелечение, солитарен плазмоцитом.

Abstract

We present a clinical case of 69 years old man with 1st clinical stage of multiple myeloma manifested with solitary bone plasmocytoma in the body of third lumbar vertebra and marrow infiltration with plasmatic cells - 40%. Four courses of chemotherapy, without postoperative radiotherapy were performed after the hemilaminectomy of the lumbar vertebra. Three years following the diagnosis, the disease has progressed with fracture of 4th lumbar vertebra and tumor compression of the marrow. After decompressive laminectomy, tumor resection and spinal decompression, the patient was referred for external beam radiotherapy.

We discuss the place of radiotherapy in the complex treatment approach in such pathology and the needed total dose for achieving tumor control.

The local radiotherapy is a basic treatment method in solitary bone lesions in the region of the spinal cord in multiple myeloma. In multiple bone lesions the radiotherapy is palliative and pain relieving and in solitary bone plasmocytomas in the region of the spinal cord, conventional radical fractionated radiotherapy to a total dose of 50 Gy is required.

Key words: myeloma multiplex, complex treatment, radiotherapy, solitary plasmocytoma

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р И. Михайлова, д.м.

Клиника по лъчелечение, УСБАЛО, София
e-mail: iglikamihaylova@gmail.com

Въведение

Миеломът е злокачествен тумор с произход от ретикулоцитите на костния мозък. Заболяването е определено като плазмоклетъчен миелом поради богатото съдържание на плазмоцитни клетки с различна степен на диференциация (1). Предимно се среща при пациенти на възраст >40 г. и изключително рядко, в 2-3%, при млади хора под 30 г. (1, 2). В зависимост от разпространението и клиничната характеристика плазмоклетъчните неоплазии се разделят на: 1) солитарен екстрамедуларен плазмоцитом (ЕМП); 2) солитарен костен плазмоцитом (СКП); 3) мултиплен миелом (ММ); 4) мултифокална форма на ММ; 5/ плазмобластен сарком.

Сигнификантни прогностични фактори при солитарните костни плазмоцитом са туморна големина (≥ 5 см), повишено ниво на серумен М протеин и на Вence Jones-протеина в урината, повишено серумно ниво на $\beta 2$ микроглобулин, както и прогресия към ММ (3, 4). Туморите над 5 см се свързват с лоша прогноза.

Клиничен случай

Представя се 69 г. болен с оплаквания от силни болки в кръста. След диагностично уточняване на 19. 09. 2011 г. е извършена хемиламинектомия на трети лумбален прешлен вляво с транспедикулна стабилизация на съседните Л2 и Л4. През 2012 г. е провел поддържаща полихимиотерпия (ПХТ) – 4 курса. Не е насочен за следоперативно лъчелечение (ЛЛ) на спиналната лезия. След 3 години от началото на заболяването, през 2014 г., се появяват болки в двата крака и кръста. След компютър-томографско изследване с контраст на поясни прешлени е установена фрактура на Л4. На 21. 08. 2014 г. е извършена реоперация – ламинектомия с туморна резекция и спинална декомпресия. Пациентът е насочен за следоперативно ЛЛ.

Изследвания: рентгенография на лумбални прешлени, тазови кости и череп/ 21.10.2011 г. – изразена остеопороза на прешлените, метална фиксация на Л2-Л4. Тазови кости – без огнищни промени. Черепни кости – остеопоротична структура без ог-

нищни промени. Рентгенография на черепни кости и таз в две проекции (08. 10. 2012 г.) – не се установяват остеолитични промени на видимите черепни кости. Таз – леко стеснени ставни междини на двете тазобедрени стави. Субхондрално уплътнена ставна повърхност на ацетабулума. Без огнищни промени във видимите костни структури. Миелограма (21. 10. 2011 г.) – инфилтрация на костния мозък от плазматични клетки – 40%. Трепанобиопсия (29. 11. 2011 г.) – предимно периостална тъкан, трабекуларна кост, в наличните костно-мозъчни пространства, нормоцелуларен костен мозък, с представяне на трите реда на хемопоезата. След ИХХ – не се визуализират СД138 експресиращи плазматични клетки, разположени на малки групи в интерстициума. В по-малко количество се отчитат СД 20 експресиращи клетки. Касае се за ангажиране на костния мозък от плазмоклетъчна неоплазия.

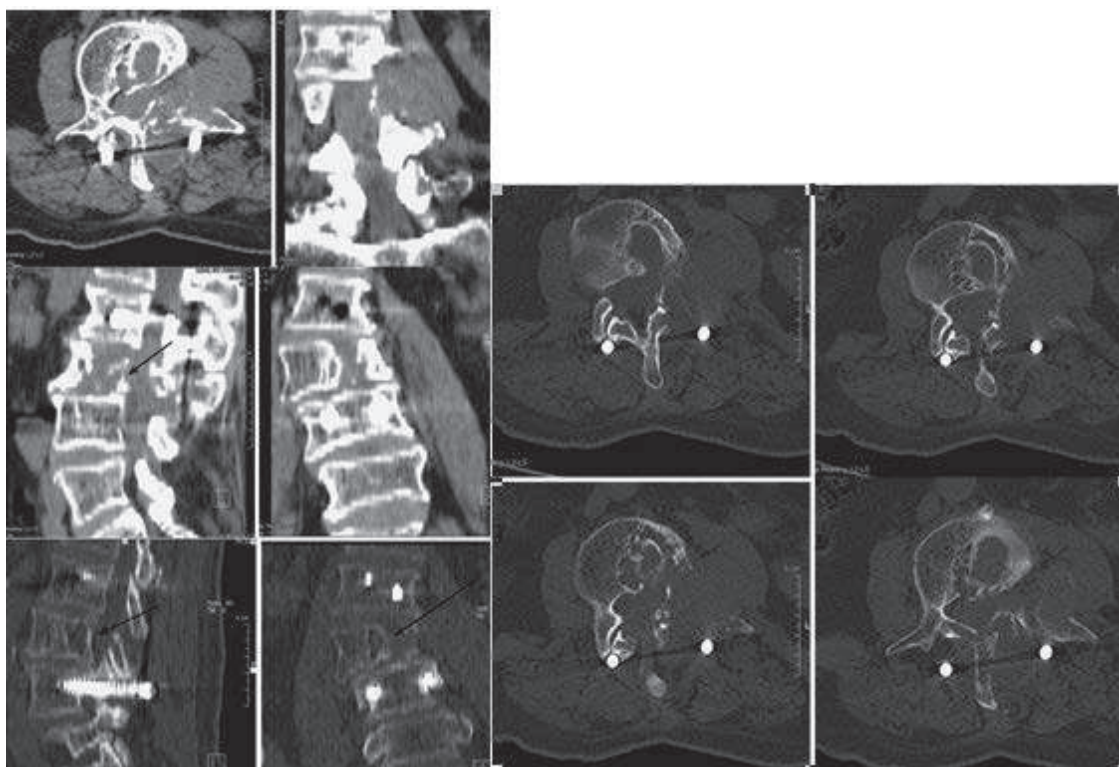
От кръвна картина с биохимия – нормален биохимичен анализ на общия протеин, серумния креатинин, калция; електрофорезата на серумния протеин е в нормални граници. Урината за миеломен протеин е нормална. Хемограмата показва хемоглобин 12 g/dL с нормално ниво на левкоцити.

Компютър-томографско (КТ) изследване на поясни прешлени от 2014 г. – състояние след фрактура на Л4 и след метална стабилизация на Л2-Л4 (фиг. 1).

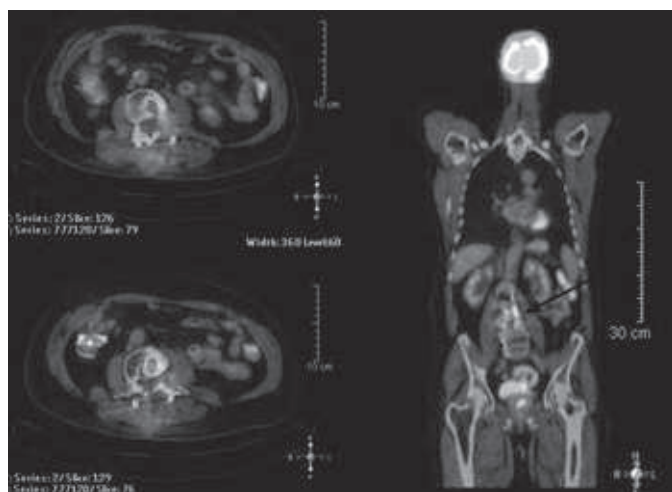
Интраоперативно от реоперацията през 2014 г. – попадна се на богато кръвоснабден тумор, ангажиращ процесус спинозус на Л4, неговата дъга и навлизащ във вертебралния канал с компресия на спиналната дура. Извърши се ламинектомия, туморна резекция и спинална декомпресия.

Следоперативно лъчелечение. Проведено е декомпресивно лъчелечение за областта на лумбалните прешлени (Л1–Л5) на първи етап до обща доза (ОД) 44 Gy, след което е изключен обемът на Л1–Л2 и в Л3–Л5 е реализирана сумарно доза 50 Gy. Облъчването е извършено едновременно с Дексаметазон /1 амп. дневно. След 6 месеца е проведен контролен PET/CT (фиг. 2).

Фиг. 1. КТ на лумбални прешлени – фрактура на Л4 с мекотъканна туморна компонента – след метална стабилизация



Фиг. 2. Контролен PET/CT след 6 месеца от ЛЛ до 50 Gy – отчита се частична рекалцификация на Л4. Липсват други патологични лезии



Дискусия

Лъчелечението е ефективно палиативно лечение при мултиплен миелом (ММ) (5). Симптоматично подобрене се постига при пациенти с увредено общо състояние (нисък Karnofsky статус), множествени костни лезии и лоша прогноза след кратки лъчелечебни схеми – 1x8Gy, 2x8Gy, 10x3Gy. При добро

общо състояние и очаквана преживяемост над 1 година, както и риск от патологична фрактура, се налага конвенционално фракционирано ЛЛ до ОД 40–50 Gy (20-25 сеанса с ДОД 2 Gy). Това радикално ЛЛ постига възможно най-добра рекалцификация с едновременно потискане на болката (6). Локалният ефект от ЛЛ при ММ се подпомага от добрия перформанс статус и проведената химиотерапия, но ЛЛ не променя прогнозата по отношение на общата преживяемост (7, 8). Симптоматиката на спинална компресия се редуцира при 53,8% от пациентите, отчетено по класификацията на Findlay (7). Обезболяващият и рекалцифициращ ефект на ЛЛ при костни лезии подкрепя прилагането на лъчевия метод в мултидисциплинарното лечение на ММ (9).

Предвид 40% плазмоклетъчна костномозъчна инфилтрация от миелограмата, при представения клиничен случай се касае за солитарен костен плазмоцитом в гръбнака, прогресирал към ММ. Диагностичните критерии за несекретиращ ММ – I кл. стадий, са солитарен костен процес в прешлена – Л3,

липсата на миеломно обхванати органи, наличието на плазматични клетки в костния мозък – 40% (>10%), и липсата на М-протеин в урината и серума. Третирането на спиналната костна лезия налага дефинитивно или следоперативно ЛЛ с радикални лъчеви дози, както при солитарен костен плазмоцитом (СКП). При СКП съществува висок риск от прогресия на лезии над 5 см, възраст ≥ 40 г., локализация в гръбнака, високо ниво на М-протеин и задържане на персистенцията му след проведено лечение (10, 11). Bataille and Sany публикуват 15% СКП, 75% от които с прогресия към ММ (12).

Целта на локалното ЛЛ при костната лезия е ерадикация на плазмоцитните клетки. При някои пациенти се провежда оперативно лечение поради костна нестабилност или бърза прогресия на неврологичните симптоми, следствие на гръбначно-мозъчна компресия (13-17). Целта на хирургичната интервенция е стабилизиране на фрактурираните кости, както и гръбначно-мозъчна или периферна неврогенна декомпресия (18). Както е видно и от представения клиничен случай лечебният изход след самостоятелна операция, въпреки поддържащата химиотерапия, се последва от високо ниво на локални рецидиви (19). За унищожаване на микроскопски остатъчното заболяване се налага локално ЛЛ въпреки максимално видимо от тоталната туморна ексцизия (20). Дефинитивното локално ЛЛ в областта на тумора е преценено за стандартно лечение при СКП (20). Ретроспективно проучване на 206 пациенти със СКП след локално ЛЛ отчита значимо намаляване на локалните рецидиви – 12% спрямо 60% без ЛЛ (21), СКП е лъчечувствително заболяване с отличен локален резултат – ЛТК над 80% след самостоятелно ЛЛ (19, 22-24).

В литературата има разногласие по отношение на оптималната лъчева доза, но за постигане на ЛТК се препоръчват дози от 40 Gy (25-27). Публикувани проучвания определят оптималната лечебна лъчева доза от 30–60 Gy. Препоръки, основани на доказателства, дават указания за конвенционално фракционирано ЛЛ до обща доза 40 Gy в 20 сеанса. Клиничният мишенен обем включва тумора с 2 см осигурителна зона, определен след магнито-резонансна томография (21, 28, 29). Mendenhall et al. отчитат 94% ЛТК след ОД над 40 Gy (26). При тумори над 5 см се налага по-висока лъчева доза – 50 Gy в 25 сеанса (21, 29). При СКП <5 см се постига 100% ЛТК, а при 40% от пациентите с голям тумор (≥ 5 см) се наблюдава локална прогресия или рецидив (30). Около 30% от пациентите със СКП след ОД 50 Gy не получават локални рецидиви (23).

В клиничната практика се препоръчва ОД 45–50 Gy за 4,5–5 седмици (до позволения толеранс на нормалните околни тъкани). Въпреки че при СКП липсват ясни данни за отношението лъчева доза/лечебен отговор, по-високите дози – над 50 Gy, се препоръчват при пациенти с големи по обем лезии (21, 29).

Извод

1. При ММ – I клиничен стадий с прешлена солитарна костна лезия се налага дефинитивно или следоперативно ЛЛ с радикална лъчева доза 45–50 Gy.

2. След радикална доза 50 Gy в областта на фрактурирани от плазмоцитом прешлени се постига не само болкоуспокояващ, но и рекалцифициращ ефект.

3. Радикално ЛЛ се изисква при солитарни костни плазмоцитомни лезии с висок риск от патологична фрактура, следствие от бързо прогресираща остеопороза.

Библиографија:

1. George ED, Sadosky R. Multiple myeloma: recognition and management. Am Fam Physician. 1999;59:1885–1894.
2. Wein RO, Popat SR, Doerr TD, Dutcher PO. Plasma cell tumors of the skull base: four case reports and literature review. Skull Base 2002; 12: 77–86.
3. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. Blood 2000;96(6):2037-44.
4. Shan-qi Guo, Le Zhang, Ya-fei Wang. Prognostic factors associated with solitary plasmacytoma. Onco Targets Ther 2013; 6: 1659–1666.
5. Adamietz IA, Schöber C, Schulte RW, Peest D, Renner K.. Palliative radiotherapy in plasma cell myeloma. Radiother Oncol ,1991; 20:111–6.
6. Stölting T, Knauerhase H, Klautke G, Kundt G, Fietkau R. Total and single doses influence the effectiveness of radiotherapy in palliative treatment of plasmacytoma. Strahlenther Onkol. 2008 Sep;184(9):465-72.
7. Mose S, Pfitzner D, Rahn A, Nierhoff C, Schiemann M, Böttcher HD. Role of radiotherapy in the treatment of multiple myeloma. Strahlenther Onkol. 2000 Nov;176(11):506-12.
8. Yaneva MP, Goranova-Marinova V, Goranov S.. Palliative radiotherapy in patients with multiple myeloma. J BUON (2006) 11:43–8.
9. Balducci M, Chiesa S, Manfreda S, et al. Impact of radiotherapy on pain relief and recalcification in plasma cell neoplasms: long-term experience. Strahlenther Onkol. 2011 Feb;187(2):114-9.
10. Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. Scientific World Journal. 2012;2012:895765.
11. Siddaraju N, Basu D, Soundararaghavan J. Use of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of extraosseous plasmacytoma presenting with monoclonal gammopathy: A case report. Case Rep Clin Pract Rev. 2007;8:90–3.
12. Bataille R, Sany J. Solitary myeloma: Clinical and prognostic features of a review of 114 cases. Cancer. 1981;48:845–51.
13. B. G. M. Durie, R. A. Kyle, A. Belch et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Haematology Journal, 2003; 4 (6): 379–398.
14. R. Soutar, H. Lucraft, G. Jackson, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. British Journal of Haematology, 2004;124: 717–726.
15. N. Sundaresan, A. A. Steinberger, F. Moore et al. Indications and results of combined anterior-posterior approaches for spine tumor surgery, Journal of Neurosurgery, 1996; 85 (3):438–446.
16. Mirels H. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orthop 1989;249:256–64.
17. Healey JH, Brown HK. Complications of bone metastases-surgical management. Cancer 2000;88:2940–51.
18. Annapurna Saksena, Nidhi Mahajan, Shipra Agarwal, Shyama Jain. Solitary bone plasmacytoma: An interesting case report with unusual clinico-cytological features. J Cytol. 2014 Jul-Sep; 31(3): 158–160.
19. M. Ozsahin, R. W. Tsang, P. Poortmans et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2006; 64, (1): 210–217.
20. Sevil Kilciksiz, Omur Karakoyun-Celik, Fulya Yaman Agaoglu, Ayfer Haydaroglu. A Review for Solitary Plasmacytoma of Bone and Extramedullary Plasmacytoma. The Scientific World Journal Volume 2012 (2012), Article ID 895765, 6 pages

21. Howard Chang. Solitary Bone Plasmacytoma – What Every Patient Should Know. One Comment Published: May 4, 2012 12:32 pm
22. K. Hu and J. Yahalom, Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. *Oncology*, 2000; 14 (1): 101–112.
23. S. Kilciksiz, O. K. Celik, Y. Pak et al. Clinical and prognostic features of plasmacytomas: a multicenter study of Turkish Oncology Group—Sarcoma Working Party. *American Journal of Hematology*, 2008; 83 (9): 702–707.
24. M. A. Dimopoulos, C. Kiamouris, and L. A. Moulopoulos. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology*, 1999; 13 (6): 1249–1257.
25. D. A. Frassica, F. J. Frassica, M. F. Schray, et al. Solitary plasmacytoma of bone: Mayo Clinic experience. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1989;16 (1): 43–48.
26. C. M. Mendenhall, T. L. Thar, and R. R. Million. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1980; 6 (11) 1497–1501.
27. L. Tournier-Rangeard, M. Lapeyre, P. Graff-Caillaud et al. Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head-and-neck region: a dose greater than 45 gy to the target volume improves the local control. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2006; 64 (4) 1013–1017.
28. Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum (UKMF). Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. British Committee for Standards in Hematology in conjunction with the UK Myeloma Forum (UKMF) January 2012.
29. Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum (UKMF). Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol*. 2004;124:717–726.
30. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintille M, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: Impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:113–120.

ПУБЛИКУВАТ СЕ САМО МАТЕРИАЛИ НА РЕДОВНИ АБОНАТИ НА СПИСАНИЕ „ОНКОЛОГИЯ“

Редколегията на списание „Онкология“ умолява авторите да спазват следните технически изисквания, с което ще се ускори и улесни значително издаването:

1. Ръкописите се представят в два идентични екземпляра, написани на стандартни машинописни страници (до 30 реда, 60 – 66 знака на ред) на качествена хартия с размер А4. Краткото информативно заглавие се пише с главни букви, като над него се оставят празни пет реда. Имената на авторите се пишат под заглавието с малки букви в следния ред: инициалите на първите две имена, пълно фамилно име, място на работа. Когато авторите работят на различни места, те се означават с цифри след фамилното име и със същите цифри на местоработата. Материалите се предоставят задължително и на дискета (вж. по-долу). Всички ръкописи трябва да завършват с имената, пълния пощенски адрес, телефон и по възможност електронна поща на отговорния автор за кореспонденция.

2. Оригинални статии: трябва да съдържат научен принос(и) и да имат обем до 7 страници, включващи таблиците и илюстрациите, литературните източници (до 20 на брой) и резюметата. Те се структурират така: кратък увод, материали и методи, резултати, обсъждане, заключение и изводи, библиография, резюмета на български и английски език, ключови думи на двата езика.

3. Обзори: трябва да са посветени на най-модерни проблеми на онкологията или да са означени като учебно-пропедевтични (за млади и специализиращи онколози), да имат обем до 15 страници, включващи таблиците и илюстрациите, литературните източници (до 50 на брой) и резюмета на български и английски език, ключови думи на двата езика.

4. Клинични случаи: посветени на описание на клинични случаи със специален интерес и да не надхвърлят 5 страници, до 3 фигури, до 20 литературни източника и резюмета на български и английски език, ключови думи на двата езика.

5. Писма и коментари: посветени на публикувани резултати от научни изследвания, на резюмета от различни форуми по онкология и да съдържат собствено мнение и оценка, с обем до 2 страници, без фигури и до 5 литературни източника, без резюмета.

6. Резюметата на български и английски език: трябва да съдържат до 250 думи и до шест информативни ключови думи, подредени по азбучен ред, подходящи за индексирание. Те трябва да са структурирани така: заглавие, автори, цел на изследванията, материал и методи, резултати и заключение.

7. Библиографията се дава на отделна страница, авторите се цитират в текста с номер в скоби по реда на срещането им в текста и се подреждат в списъка също по реда на срещането им. Всеки източник е на нов ред, пълно цитиране по стандарта на Index Medicus. Не трябва да се цитират литературни източници, които са под печат, непубликувани данни или лични съобщения. За цитирани статии в периодични списания се дава фамилното име и инициалите на първия автор, инициалите и фамилното име на останалите автори (ако са до трима автори включително, се изписват всичките, ако са над трима, се изписва само първият автор с et al.), пълното заглавие, списанието, съкратено по Index Medicus, година на публикуване, том, страници (първа и последна).

За цитирани книги: автор(и) по същия начин като при списанията, заглавие на книгата, редактор(и), място на издаване, издателство, година, страници (първа и последна).

8. Илюстративният материал (диаграми, фигури, формули, черно-бели снимки 9x12) се представя на отделни листове с кратки заглавия, минимален обяснителен текст или легенда на български език. Те трябва да бъдат максимално контрастни, годни за непосредствено полиграфско възпроизвеждане. На гърба на всеки лист

се записва с молив името на автора, заглавието на статията и ако е необходимо, се означава със стрелка „горе“ и „долу“. В лявото бяло поле се означава желаното място за поместване на всяка илюстрация. Таблиците се дават или в текста, или на отделен лист, като се спазват изискванията за илюстрациите.

9. Електронен ръкопис: предоставянето на текста на дискета е задължително. Използват се стандартни дискети от 3,5“, във всяка версия на Word дискетата трябва да има етикет с името на автора(ите), заглавието на статията, името на файла и версията на Word.

10. Материалите се рецензират от членовете на редколегията на сп. „Онкология“, а при необходимост – и от поканени рецензенти. Статиите с повече от един автор следва да бъдат подписани върху хартиения вариант от всички членове на авторския колектив.

Отпечатаните материали отразяват възгледите на техните автори, а не задължително на редколегията. Всички ръкописи се изпращат с препоръчана поща на адрес: 1715 – София, ул. „Пловдивско поле“ №6, проф. д-р Галина Чакалова – д.м., секретар на списание „Онкология“, или на електронен адрес galiacha@abv.bg.

АБОНАМЕНТЕН ТАЛОН ЗА СПИСАНИЕ „ОНКОЛОГИЯ“ 2018 г.

СБАЛО – ЕАД, София – 1756, ул. „Пловдивско поле“ №6

Независимо от датата на абонамента – получавате всички броеве от началото на годината!

Бих желал(а) да получавам списание „Онкология“

имена на абоната:

адрес: пощенски код:

Към настоящия талон приложете копие от банков превод на стойност 30 лв., платени по сметка: Банка: ЦКБ АД

Банкова сметка: BG19 CECB 9790 10F7 2327 00

BIC на банката: CECBBGSF