

Карагандинский Государственный Медицинский Университет

УДК: 616-006-07-08

На правах рукописи

**БЕЙСЕНАЕВА АНЕЛЬ РЫСБЕКОВНА**

**Морфологическое типирование и паллиативное лечение пациентов  
с опухолями без первично-выявленного очага**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научные руководители:  
доктор медицинских наук, профессор  
Валентина Брониславовна Сирота  
MD, доктор PhD  
Александра Дорота Циалковская-Рыж

Республика Казахстан  
Караганда, 2016

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ .....</b>	<b>4</b>
<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....</b>	<b>5</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>7</b>
<b>1 ПРОБЛЕМА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ БЕЗ ПЕРВИЧНО-ВЫЯВЛЕННОГО ОЧАГА В ОНКОЛОГИИ.....</b>	<b>11</b>
1.1 Определение и диагностика опухолей без первично-выявленного очага	11
1.2 Использование иммуногистохимического метода в диагностике опухолей различной локализации .....	15
1.3 Современные представления о паллиативной помощи и паллиативной терапии в онкологии .....	26
1.4 Определение качества жизни в мировой онкологической практике.....	29
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>37</b>
2.1 Критерии включения в исследование и характеристика клинического материала.....	37
2.2 Клинические методы исследования.....	38
2.3 Методы статистического анализа.....	40
2.4 Определение качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага .....	44
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗНАЧИМОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ БЕЗ ПЕРВИЧНО-ВЫЯВЛЕННОГО ОЧАГА.....</b>	<b>46</b>
3.1 Частота встречаемости опухолей без первично-выявленного очага по морфологической верификации .....	46
3.2 Выявление корреляции между цитологическим, гистологическим и иммуногистохимическим диагнозами.....	51
3.3 Выживаемость пациентов с опухолями без первично-выявленного очага	61
3.4 Зависимость продолжительности жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага от колебаний онкомаркеров.....	65
<b>4 РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ БЕЗ ПЕРВИЧНО-ВЫЯВЛЕННОГО ОЧАГА НА ФОНЕ ПРОВОДИМОГО ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ</b>	<b>67</b>
4.1 Разработка опросника для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC).....	67
4.2 Определение чувствительности и специфичности анкеты для пациентов с опухолями без первично-выявленного очага.....	68
4.3 Сравнение параметров качества жизни пациентов без первично-выявленного очага до и после химиотерапии по медианным значениям	70
4.4 Оценка показателей боли и качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага на фоне проведения химиотерапии.....	73
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>76</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....</b>	<b>91</b>

<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А</b> - Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC).....	102
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б</b> - Опросник European Organization for Cancer and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30).....	106
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ В</b> - Свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права.....	108
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Г</b> - Акт внедрения результатов исследования в практику здравоохранения и учебный процесс.....	112

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 2.105-95 Межгосударственный стандарт. Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам.

ГОСТ 7.32-2001 Отчет о научно-исследовательской работе (Структура и правила оформления).

ГОСТ 7.1-2008. Наименование на русском языке: «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Инструкция по оформлению диссертации и автореферата, Алматы, 2004, утверждена приказом Председателя ВАК МОН РК от 28 сентября 2004 г. №377-Зж.

ГОСО РК 5.04.034-2011: Государственный общеобязательный стандарт образования Республики Казахстан. Послевузовское образование. Докторантура. Основные положения (изменения от 23 августа 2012 г. № 1080).

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

КГМУ	– Карагандинский государственный медицинский университет
ООД	– Областной онкологический диспансер
ИГХ	– Иммуногистохимический метод исследования
РМЖ	– Рак молочной железы
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
КТ	– Компьютерная томография
МРТ	– Магнитно-резонансная томография
УЗИ	– Ультразвуковое исследование
ЖКТ	– Желудочно-кишечный тракт
АТ	– Антитела
ЦК	– Циркулирующий комплекс
PNET	– Примитивная нейроэктодермальная опухоль
GIST	– Gastrointestinal Stromal Tumours – опухоли из стромы желудочно-кишечного тракта
PR	– Рецепторы к прогестерону
ER	– Рецепторы к эстрогену
CA-125	– Онкомаркер рака яичников, матки и эндометрия
ЦКР-7	– Цитокератины - белки, из которых состоят внутриклеточные промежуточные филаменты цитоскелета эпителиальных клеток мочеполовых протоков
Melan-A	– Онкомаркер меланомы
ЦКР-20	– Цитокератины - белки, из которых состоят внутриклеточные промежуточные филаменты цитоскелета эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта
EMA	– Эпителиальный мембранный антиген - маркер анапластических крупноклеточных лимфом
Cyclin D1	– Регулятор клеточного цикла, ответственный за прохождение S фазы митотического цикла - маркер лимфомы из клеток зоны мантии
CD 68	– Лейкоцитарный антиген - онкомаркер моноцитов и гистиоцитов, В-клеточной лимфоцитарной лимфомы
HER2/neu	– Трансмембранный гликопротеин, представитель семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) - онкомаркер рака молочной железы, рака желудка и пищевода
Ki-67	– Маркер пролиферативной активности – основной маркер дифференциальной диагностики лимфом Беркитта и диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфом, меланом и невусов
PCNA	– Ядерный антиген пролиферирующих клеток, кофактор ДНК-полимеразы
ПХТ	– Полихимиотерапия
КЖ	– Качество жизни
QLQ-IP-CC	– Questionnaire to determine the quality of incurable patients' life in the course of chemotherapy

(EORTC – European Organization for Cancer and Treatment of Cancer (EORTC)  
QLQ-C30) Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30)

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** По данным различных авторов пациенты с опухолями без первично-выявленного очага составляют от 0,5 до 15% онкологических больных, обратившихся за медицинской помощью, причем среди мужчин диагноз метастазов злокачественной опухоли неясного генеза встречается несколько чаще, чем среди женщин [1]. Средний возраст составляет 51 год у мужчин и 52 года у женщин.

Термин "дифференциация" опухолевых клеток применяется по отношению к клеткам паренхимы опухоли и обозначает степень отдаленности их от нормальной клетки аналогичных тканей, как по морфологическим, так и по функциональным признакам. В зависимости от степени дифференциации опухолевые клетки подразделяются на высокодифференцированные, низкодифференцированные и недифференцированные или анаплазию - стойкую утрату клеткой всех специфических функций, кроме функции размножения. Все доброкачественные опухоли состоят из высокодифференцированных клеток, почти неотличимых от аналогичных клеток здоровой ткани. Клетки недифференцированных опухолей имеют вид примитивных, неспециализированных клеток. Отсутствие дифференциации (анаплазия) рассматривается как "клеймо" злокачественной трансформации, отличающейся высокой пролиферативной активностью [2, 3].

Актуальность ранней диагностики опухолей без первично-выявленного очага обусловлена тем, что данная патология предусматривает тактику лечения (в том числе и объем оперативного вмешательства), отличающуюся от тактики при высоко- или умереннодифференцированных опухолях.

Все шире в патолого-анатомической практике помимо цитологического и гистологического исследований используется иммуногистохимический метод, являющийся методом объективизации и верификации диагноза [3, с.25]. В основе всех иммуногистохимических методов лежит принцип специфического взаимодействия тканевых и клеточных антигенов человека со специально полученными антителами, имеющими на себе разнообразные метки. Сегодня нет никаких трудностей с получением антител практически к любому антигену. Изучая конкретные молекулы, иммуногистохимическое исследование позволяет получать информацию о функциональном состоянии клетки, ее взаимодействии с микросредой, устанавливать фенотип и принадлежность клетки к определенной ткани.

За последние десятилетия иммуногистохимический анализ перестал быть методом сугубо научных исследований и нашел широкое применение в каждодневной диагностической практике, при этом особое значение имеет диагностика опухолей без первично-выявленного очага. Отлаженная иммуногистохимическая методика без так называемых фоновых реакций, ложнопозитивных или ложнонегативных результатов, с необходимой титровкой антител, с использованием «внешних» позитивных и «внутренних» негативных контролей, каждодневный контроль качества иммуногистохимических реакции в патологоанатомическом отделении или

лаборатории являются неприменной основой для точной иммуногистохимической верификации.

В клиническом аспекте метод ИГХ анализа на современном этапе позволяет: осуществлять гистогенетическую диагностику опухолей; определять нозологический вариант новообразования; выявлять первичную опухоль по метастазу с неизвестным первичным очагом; определять прогноз опухолевого заболевания; определять злокачественную трансформацию клеток; определять возможности таргетной терапии; выявлять как резистентность, так и чувствительность опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам; определять чувствительность опухолевых клеток к лучевой терапии [2, с.16; 3, с.25; 4, 5].

Поэтому иммуногистохимический метод исследования имеет приоритетное значение в диагностике опухолей без первично-выявленного очага, определяет биологические свойства опухоли, позволяет назначать необходимое лечение и широко внедряется в клиническую практику.

Одними из задач онкологии помимо уточнения гистогенеза злокачественного новообразования являются выбор тактики паллиативного лечения, так как практически все больные с опухолями без первично-выявленного очага при первичном обращении имеют распространенный опухолевый процесс, требующий системной специфической терапии, и быстро становятся инкурабельными, нуждающимися в паллиативной помощи. Современная паллиативная медицина должна быть кооперирована с официальной клинической медициной, поскольку она обеспечивает действенный и целостный подход, дополняющий специальное лечение основного заболевания. Создание системы паллиативной помощи инкурабельным пациентам является одним из приоритетных направлений клинической медицины большинства стран мира. Не является исключением и Республика Казахстан, где, несмотря на успехи в диагностике и совершенствовании методов лечения больных раком, проблема оказания паллиативной помощи пациентам с распространенными формами злокачественных новообразований требует принципиального решения [6, 7].

На современном этапе достижения в области онкологии позволяют не только улучшить диагностику и результаты лечения, но и ставят вопрос о качестве жизни пациента. Ведь качество жизни является важным критерием оценки результатов лечения, наряду с такими традиционными критериями, как определение выживаемости, «опухолевый ответ».

**Целью** исследования является повышение эффективности диагностики и лечения пациентов с опухолями без первично-выявленного очага.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту встречаемости опухолей без первично-выявленного очага по Карагандинской области за период 2008-2014 гг.
2. Провести корреляционный анализ морфологической диагностики опухолей без первично-выявленного очага.
3. Провести анализ результатов лечения и определить выживаемость пациентов с опухолями без первично-выявленного очага.



4. Разработать анкету для определения качества жизни у пациентов с опухолями без первично-выявленного очага на фоне проводимого паллиативного лечения.

5. Определение качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага на фоне паллиативной химиотерапии.

**Научная новизна.** Впервые в Казахстане поднята проблема разработки алгоритма диагностики и лечения пациентов с опухолями без первично-выявленного очага. Показана значимость иммуногистохимического исследования в дифференциальной диагностике опухолей неясного генеза.

Разработан опросник «Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)» (Бейсенаева А.Р., Сирота В. Б., 2016 ©). Опросник имеет высокую чувствительность (89%) и прогностическую ценность отрицательного результата (72%).

Исследована эффективность паллиативной химиотерапии и определен индикатор ее прекращения по категории боли и качеству жизни у пациентов с опухолями без первично-выявленного очага.

**Теоретическая значимость исследования.** Полученные результаты способствуют развитию методов диагностики и лечения пациентов с опухолями без первично-выявленного очага.

**Практическая ценность.** Иммуногистохимическое исследование является заключительным этапом дифференциальной диагностики злокачественных новообразований, достоверным методом верификации, повышающим эффективность диагностики опухолей без первично-выявленного очага. «Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)» (Бейсенаева А.Р., Сирота В. Б., 2016 ©) направлен на определение качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага на фоне проводимого паллиативного лечения и может стать методологической основой для оценки ее эффективности.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Более половины опухолей без первично-выявленного очага представлены карциномами и лимфопрлиферативными заболеваниями.

2. Для постановки окончательного диагноза при поступлении пациента с опухолью без первично-выявленного очага необходимо проведение иммуногистохимического исследования с целью определения морфологического характера опухоли и выявления ее первичного очага в силу высокой степени несовпадения цитологического, гистологического и иммуногистохимического диагнозов.

3. Больные с опухолями без первично-выявленного очага имеют низкую выживаемость из-за распространенности опухолевого процесса при поступлении.

4. Разработанная анкета «Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)» обладает высокой специфичностью и валидностью.

5. Проведение паллиативной химиотерапии целесообразно при

сохранении исходного уровня качества жизни.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на международной научно – практической конференции 28 октября -1 ноября 2013 г. «Современная хирургия: симбиоз науки, практики и образования»; международной конференции молодых ученых «Мир науки и молодежь: достижения и перспективы» 26 февраля 2015г.; международной конференции молодых ученых «Мир науки и молодежь: новые пути развития» 12 апреля 2016г. (Караганда); на международной научной конференции «Практикующий врач «Practitioner»» 10-17 сентября 2016 (Италия, Рим); на заседании кафедры онкологии КГМУ 10.06.2016.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ: в материалах международных конференций - 6, в научных изданиях, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК - 3, в международном научном издании, входящем в базу данных компании Scopus (журнал «Georgian Medical News») - 1, в материалах зарубежных конференций - 1. Получены 4 свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права, выданное комитетом Министерства юстиции РК № 458 от 22 апреля 2013 г. (Морфологическая диагностика злокачественных опухолей неясного генеза), № 0-164 от 22 января 2016 (Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)), № 0-166 от 25 января 2016 г. ((QLQ-IP-CC) Химиотерапияның аясында ем қонбайтын науқастардың өмір сапасын анықтау үшін сауалнама өткізу), № 0-167 от 25 января 2016 г. (Questionnaire to determine the quality of incurable patients' life in the course of chemotherapy (QLQ-IP-CC)).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 112 страницах, состоит из перечня обозначений и сокращений, введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений. Библиографический указатель содержит 148 источников, из них на русском языке - 83, на иностранных языках - 65. Диссертационная работа иллюстрирована 14 таблицами, 17 рисунками.

**Реализация работы.** Результаты исследования внедрены в КГП «Областной онкологический диспансер» г. Караганды, в учебный процесс кафедры онкологии Карагандинского государственного медицинского университета. Диссертационная работа написана в инициативном порядке.

# **1 ПРОБЛЕМА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ БЕЗ ПЕРВИЧНО-ВЫЯВЛЕННОГО ОЧАГА В ОНКОЛОГИИ**

## **1.1 Определение и диагностика опухолей без первично-выявленного очага**

Проблема опухолей без первично-выявленного очага – это отсутствие первичной опухоли, что не позволяет своевременно поставить диагноз и назначить адекватную терапию [2, с.17; 5, с.113; 8]. В данном случае диагностика направлена на поиск первичного очага и на оценку распространенности метастатического поражения. Прорыв в поиске первичного очага, на наш взгляд, возможен с внедрением в клиническую практику иммуногистохимического исследования, позволяющего с высокой долей вероятности предположить локализацию первичной опухоли.

Образования без выявленного первичного очага характеризуются случайной, нетипичной локализацией. Очевидно, что диагностика должна быть по возможности краткой, и не должна продолжаться до обязательного выявления первичного очага [9]. Первая задача решается при гистологическом исследовании биопсийного материала, вторая - применением специальных методов исследования: гистохимического, иммуногистохимического или электронномикроскопического.

Несмотря на то, что показатели заболеваемости данной категории пациентов превышают таковые при раке нижней губы, мочевого пузыря, пищевода, меланоме кожи, опухолях костей и мягких тканей, отношение к ним в различных онкологических учреждениях остается неоднозначным [4, с.19; 8, с.21]. В настоящее время нет четких временных и диагностических критериев, позволяющих говорить о неопределенной локализации первичной опухоли [3, с.26; 10, 11, 12].

Одной из задач онкологии является уточнение гистогенеза низкодифференцированных опухолей [13]. Современная патологическая анатомия во всем мире становится клинической патологией, что сопровождается лавинообразным возрастанием количества биопсии с целью установления прижизненного диагноза и снижением числа аутопсии. Для морфологического исследования в патологоанатомические отделения доставляется материал, полученный при эндоскопическом исследовании, выполняются инцизионные и эксцизионные биопсии опухолевой ткани, все шире применяются малоинвазивные методы исследования – тонкоигольная трепанобиопсия, торакоскопия. Недостаточное количество материала усложняет диагностику, деформация материала нередко приводит к невозможности установления диагноза. При проведении гистологического исследования недифференцированных опухолей в них не всегда удается обнаружить какие-либо четкие признаки тканевой принадлежности [14]. В то же время правильный диагноз у таких пациентов является принципиальным для выработки дальнейшей тактики лечения.

В начале 20 века был разработан новый метод гистологического исследования – иммуногистохимический. **Иммуногистохимия** - это метод выявления точной локализации того или иного клеточного или тканевого компонента (антигена) *in situ* благодаря связыванию его с мечеными антителами [15]. Авторами метода по праву считается группа исследователей под руководством Альберта Кунса, которые впервые в 1941 г. получили меченные флюоресцеином антитела и применила их в диагностических целях. Однако метод не получил высокого распространения из-за большой сложности получения антител, сложности их визуализации и низкой воспроизводимости результатов. Последующие годы были отмечены не только совершенствованием самого метода, но и расширением сфер его применения [1, с.26; 16].

В 1970 г. - Sternberger и соавторы разработали пероксидаза-антипероксидазный метод, в 1975 г. - G. Köhler и С. Milstein разработали гибридную технологию, которая дала возможность получать разнообразные моноклональные антитела в больших количествах, в 1984 г. - авторы были удостоены нобелевской премии «за открытие принципа синтеза моноклональных антител» [17].

Позже были открыты авидин и биотин, образующие стойкий комплекс друг с другом, разработаны методы соединения антител с биотином, авидина - с ферментами, новые методы получения очищенных антител. Все это привело к повсеместному внедрению данной методики сначала в исследовательских центрах, а затем и в практической медицине [18]. Принципиальным методологическим отличием иммуногистохимии от других методов иммунологической диагностики, предусматривающих реакцию антиген – антитело, является структурная специфичность исследования. Это означает, что в исследовании оцениваются не только наличие сигнала (есть окрашивание или нет) и его сила (интенсивность окрашивания), но и пространственное распределение продукта реакции (хромогена) в гистологическом препарате (окрашивание мембран клеток, цитоплазмы, ядра) [19]. Результат исследования можно получить не только при использовании операционного материала и материала трепан – биопсий, полученных сейчас, но также возможно определение рецепторов гормонов на срезах, приготовленных из парафиновых блоков, сделанных 5-10 и более лет назад. Данное исследование проводится без присутствия пациента. Необходимо только предоставить парафиновые блоки и стекла гистологических препаратов после проведенного оперативного вмешательства [20].

**Определение онкомаркеров – важный аспект иммуногистохимического исследования.** Онкомаркеры – это особые белки, которые обнаруживаются в крови или моче больных раком. Опухолевые клетки продуцируют и выделяют онкомаркеры в кровь с момента возникновения новообразования, что делает возможным диагностику заболевания на ранних стадиях. В 1988 г. в Стокгольме на 5-й Международной конференции по онкомаркерам человека было использовано следующее определение: «Биохимические опухолевые маркеры – это вещества, образуемые

опухолевыми клетками и секретируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами». В настоящее время измерение уровня ОМ широко используется в диагностике, лечении, при мониторинге состояния онкологических больных и доклинического выявления рецидивов [21].

**Антиген СА125.** Антиген СА-125 был идентифицирован в 1981 г. группой ученых (Bast et al) с помощью мышинных антител в линии клеток пациентки с серозной карциномой яичников. Это муцин, кодируемый геном MUC16, содержащий несколько tandemных повторов на N-концевом участке молекулы и сайтом фосфорилирования тирозина на С-конце. По результатам многочисленных исследований здоровой популяции установлен уровень «cut-off» – 35 Ед/мл. Показано что концентрация СА-125 имеет тенденцию снижаться с возрастом и наступлением менопаузы. СА-125 не является строго специфичным для рака яичника, его уровень может быть повышен при опухолях других локализаций (примерно в 28% случаев), различных доброкачественных заболеваниях (эндометриозе, остром или хроническом сальпингите, миоме матки, циррозе, хронических гепатитах, почечной недостаточности), после травмы брюшной полости, у молодых здоровых женщин (1-2%) в течение менструального цикла (в фолликулярной фазе) или в первом триместре беременности (до 100 Ед/мл) [3, с.28; 22].

**Цитокератины (Cyfra 21-1, TPA, TPS, UBC).** Цитокератины – белки промежуточных филаментов цитоскелета эпителиальных клеток, обладают тканевой специфичностью, и характер их экспрессии меняется при злокачественной трансформации клеток. Цитокератины поступают в циркуляцию в виде отдельных частично деградированных белковых фрагментов, формируя растворимые белковые комплексы различных размеров. Цитокератины – маркеры пролиферации опухоли с хорошо определенными характеристиками у пациентов с эпителиально-клеточными карциномами. Определение содержания цитокератинов в сыворотке или моче пациента позволяет проводить диагностику и мониторинг течения заболевания, дает возможность предсказать развитие метастазов раньше, чем это возможно с помощью обычных методов, и является надежным дополнительным показателем эффективного лечения болезни и основанием для раннего принятия решения [23, 24, 25].

**Sp185 (HER-2).** Ген HER-2 (c-erb-2 neu) кодирует трансмембранный рецептор, высокомолекулярный рецептору эпителиального фактора роста (ЭФР). Продукт гена HER-2 – гликопротеин p185, содержащий внеклеточный лиганд-связывающий домен и обладающий внутриклеточной тирозинкиназной активностью. В норме p185 присутствует только в очень небольших количествах на эпителиальных клетках большинства органов, чуть больше его обнаруживается в эмбриональных тканях. Гиперэкспрессия белка p185 наблюдается на большей части злокачественных новообразований. Высокая гомологичность этого белка рецептору ЭФР вместе с проявляемой тирозинкиназной активностью предполагает, что он может быть вовлечен в регуляцию клеточного роста и трансформации. Это значит, что исследования

этого маркера могут иметь большое значение для своевременного выявления начала развития злокачественного процесса. Было показано, что повышенная экспрессия p185 при различных формах рака, в особенности при РМЖ, связана с плохим прогнозом. Кроме того, экспрессия p185 ассоциирована с ранними рецидивами. Исследования p185 могут применяться для выявления агрессивных злокачественных клеток. Определение уровня его в крови может быть использовано для ранней диагностики и мониторинга распространения опухоли, послеоперационных рецидивов, риска развития метастазов [26].

При диагностике лимфом особенно важно определение иммунофенотипа клеток опухоли. Для лейкоцитарных антигенов, выявляемых различными антителами, разработана CD-классификация. В исследовании использовался **CD-68** – маркер моноцитов и гистиоцитов. Опухоли лимфоидного происхождения обычно негативны в отношении антител к CD-68, за исключением отдельных случаев В-клеточной лимфоцитарной лимфомы и волосатоклеточного лейкоза [21, с.77].

**Cyclin D1** – регулятор клеточного цикла, ответственный за прохождение S фазы митотического происхождения. Избыточная продукция данного белка в ядрах опухолевых клеток обнаружена в большинстве случаев лимфомы из клеток мантии и является специфичным диагностическим признаком этой лимфомы [19, с.28].

**EMA** – антиген эпителиальных мембран, присутствует в различных типах эпителия, как нормального, так и опухолевого. В лимфомах экспрессия EMA часто обнаруживается в опухолевых клетках анапластических крупноклеточных лимфом [27].

**Ki-67** – маркер пролиферативной активности. Антиген Ki-67 является ключевым маркером дифференциальной диагностики лимфом Беркитта и диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфом, используется в дифференциальном диагнозе меланом и невусов, аденом и коркового вещества надпочечников [28, 29].

**PCNA** – ядерный антиген пролиферирующих клеток, кофактор ДНК-полимеразы. Используется для оценки пролиферирующей фракции [18, с.240; 21, с.78].

**MART-1 (Melan-A)** - это белок (антиген), который находится на поверхности меланоцитов, необходим для диагностики меланомы, стероид-порождающие опухоли (адренокортикальная карцинома, гонадная опухоль). MART-1 / Melan-антиген, специфичный для меланоцитарного ряда, встречается в нормальной коже, сетчатке глаза и в меланоцитах, но не в других нормальных тканях. Таким образом, он является полезным в качестве маркера доброкачественных невусов [30, 31].

**Рецепторы к эстрогенам и прогестерону** (estrogen receptor-ER, progesterone receptor-PR) являются белковыми молекулами, которые располагаются на поверхности опухоли. Эстрогены и прогестерон, которые вырабатываются в организме человека, соединяются с этими рецепторами. В результате происходит стимуляция роста опухоли. Определение рецепторов к эстрогенам и прогестерону является одной из важнейших диагностических

мер, позволяющих определять чувствительность опухоли к гормонотерапии. Рецепторный статус является важным фактором в определении риска развития рецидива рака молочной железы [32].

Практическое значение иммуногистохимического исследования.

1. Уточнение гистогенеза опухолей [33]. Обычное гистологическое исследование не всегда позволяет судить о происхождении опухоли. В таких случаях правильно подобранная панель антител нередко позволяют установить правильный диагноз. При иммуногистохимическом исследовании опухолей без первично-выявленного очага удается установить их тканевую или даже органную принадлежность, что позволяет доказать или исключить метастатический характер происхождения новообразования и помогает выявить первичный очаг поражения. Опухоли, экспрессирующие цитokerатины или эпителиальный мембранный антиген (EMA) являются эпителиальными [34]. Десмин используется для верификации опухолей мышечного происхождения; виментин - экспрессируется большинством клеток мезенхимального происхождения.

2. Уточнение вероятного источника метастазирования [10, с.149].

3. Определение прогноза опухолевого заболевания [16, с.190; 35].

4. Определение чувствительности и резистентности опухоли к гормональному лечению, определять возможности к таргетной терапии. Так, при раке молочной железы оценка экспрессии рецепторов к эстрогенам (ER) и прогестерону (PR) необходима для выбора метода лечения [36, 37].

5. Определение чувствительности опухолевых клеток к лучевой терапии [16, с.190].

## **1.2 Использование иммуногистохимического метода в диагностике опухолей различной локализации**

Патологоанатом сталкивается с трудностями при метастазах недифференцированной опухоли без выявленного первичного очага (ВПО). На их долю приходится не более 1% всех злокачественных опухолей. В то же время правильный диагноз у таких пациентов важен для выработки дальнейшей тактики лечения [38]. При гистологическом исследовании недифференцированных опухолей в них не удастся обнаружить четкие признаки тканевой принадлежности. Поэтому их принято условно классифицировать по цитологическим особенностям преобладающей клеточной популяции. Для опухолей из мелких мноморфных клеток с округлыми ядрами, узким ободком цитоплазмы и неопределяемыми клеточными границами принято использовать термин "мелкокруглоклеточные опухоли" (МКО). В эту группу могут попадать опухоли семейства саркомы Юинга - примитивной нейроэктодермальной опухоли (ПНЭО), нейробластома, недифференцированная синовиальная саркома, десмопластическая мелкоклеточная опухоль, лимфомы из мелких клеток, альвеолярная рабдомиосаркома, мелкоклеточная меланома, мелкоклеточный рак, рак из клеток Меркеля и другие. Для уточнения диагноза патологоанатому часто

приходится прибегать к дополнительным методам исследования, одним из которых является иммуногистохимия [35, с.5; 37, с.571].

Для предсказания клинического течения различных новообразований и исхода при них в последнее время большое значение придается иммуногистохимическим маркерам. В ряде случаев получены доказательства того, что некоторые из этих маркеров являются независимыми прогностическими показателями [39]. Показано, что экспрессия HER2-neu сочетается с высокой чувствительностью к химиотерапии и резистентностью к гормональному лечению. В Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии и Городском онкологическом диспансере г. Алматы обследовано 19 больных раком тела матки в период 2007-2008 гг. Иммуногистохимическое исследование проводилось окрашиванием гистологических срезов обычными способами и проводилось иммуногистохимическое выявление рецепторов эстрогена и прогестерона и Ki-67 с помощью поликлональных антител, HER-2 с использованием моноклональных антител. В 73,6% случаев опухоли были умеренно дифференцированными, в 21,1% имели низкую степень дифференцировки, в 1 случае – высокодифференцированную. Рецепторы эстрогенов обнаружены в 84,2% опухолей больных раком тела матки, рецепторы прогестерона – 78,9%. При исследовании выявлена повышенная экспрессия Ki-67 (от 40 до 85%) у больных с низкой дифференцировкой опухоли, II–III стадией злокачественного процесса. Таким образом, иммуногистохимическое определение рецепторов стероидных гормонов имеет прогностическое значение при раке тела матки. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона коррелирует с дифференцировкой опухоли. Чем ниже дифференцировка опухоли, тем ниже экспрессия рецепторов прогестерона. Информационным тестом для прогноза больных раком тела матки может служить определение пролиферативной активности к белку Ki-67. По мере нарастания неопластических изменений и снижения дифференцировки опухоли прогрессивно увеличивается пролиферативная активность. Совместное определение ER, PR, HER/2, Ki-67 у больных раком тела матки позволит выбрать оптимальную тактику лечения, тем самым повысить показатели выживаемости [40].

Исследования научного центра радиологии и хирургических технологий (Санкт-Петербург) свидетельствуют о высокой информативности иммуногистохимических маркеров для определения прогноза и предсказания эффективности лечения при новообразованиях женских половых органов. В частности, циклооксигеназы (COX-1, COX-2) являются прогностическим маркером при раке эндометрия, при высокой экспрессии достоверно снижающим 5-летнюю выживаемость вне зависимости от стадии заболевания (II или III) и по своей информативности превосходящим другие иммуногистохимические факторы прогноза (Ki-67, ER, PR, HER/2) [41]. Обследовано 148 больных аденокарциномой эндометрия в РНЦРХТ и в НИИ онкологии им. Н.Н. Пирогова в период с 1989 по 2001 гг. При местнораспространенном плоскоклеточном раке шейки матки было обследовано 80 больных. Гистологические срезы окрашивали обычными



способами и проводилось иммуногистохимическое выявление COX-2, COX-1 [42], HER/2 с помощью поликлональных антител, антигена Ki-67, ER, PR, MUC-1, MUC-2, p53, c-тус с использованием моноклональных антител. Экспрессия COX-2 обнаружена в 72% эндометриоидных аденокарциномах тела матки, отсутствие ее наблюдалось в 28% опухолях. Многофакторный регрессионный анализ пятилетней выживаемости в зависимости от величины экспрессии перечисленных здесь маркеров выявил, что единственным фактором, достоверно снижающим общую и безрецидивную выживаемость больных эндометриоидной аденокарциномой тела матки, является высокая экспрессия COX-2 в клетках опухоли. Рецидивы рака шейки матки чаще возникают у тех больных, у которых индекс Ki-67 выше 50% [43]. Выраженная экспрессия мутированного p53 является неблагоприятным предсказательным признаком при лучевом лечении рака шейки матки: общая 5-летняя выживаемость при его высокой экспрессии снижается до 53% [41, с.465].

В настоящее время в разных странах заболеваемость раком щитовидной железы составляет 0,6-5,0 случая на 100 000 населения у мужчин и 1,2-16,0 у женщин. Распространенность заболеваний раком щитовидной железы в течение последнего десятилетия имеет выраженную тенденцию к дальнейшему росту [44]. В связи с этим целью исследования явилось изучение влияния ряда эндо- и экзокринных факторов на формирование рака щитовидной железы в Белгородской области [45]. Был проведен подробный анализ случаев заболеваний раком щитовидной железы в Белгородской области с 1997 по 2002 г. (областной онкологический диспансер, хирургическое отделение № 1 и эндокринологическое отделение областной клинической больницы, областное патологоанатомическое бюро Белгорода). Отобрано было 259 случаев с фолликулярным и папиллярным раком щитовидной железы [46].

Анализ данных литературы об использовании иммуноморфологических методов в дифференциальной диагностике показал обилие публикаций, посвященных различиям между доброкачественными и злокачественными опухолями [47, 48]. З.А. Афанасьевой и соавт. показана диагностическая значимость тиреопероксидазы в материале, полученном при предоперационной тонкоигольной аспирационной биопсии. Отсутствие экспрессии в более чем 80% клеток может свидетельствовать о злокачественности процесса с чувствительностью данного теста от 97 до 100% и специфичностью от 68 до 90% [47, с.687; 49, 50].

При иммуногистохимическом исследовании с АТ к ЦК [18, с.244] эпителий папиллярных сосочков давал неравномерную, варьирующую от слабой (1+) до умеренной и выраженной (2+ и 3+) реакцию с ЦК19 и более равномерную с ЦК8. Таким образом, морфофункциональная диагностика различных форм рака щитовидной железы должна осуществляться с помощью иммуногистохимических и электронно-микроскопических методов исследования [47, с.687; 51].

С антителами к ЭМА реакция клеток папиллярных структур была в основном отрицательной или очень слабой, в таком случае иммунореактивность локализовалась исключительно на апикальной

поверхности цитоплазмы опухолевых клеток. Иногда встречались небольшие скопления клеток со слабой (1+) реакцией с ЭМА. С АТ к тиреоглобулину реакция клеток сосочкового эпителия отрицательная. Положительная реакция с тиреоглобулином выявлялась только в секрете, который содержали единичные фолликулы, ассоциированные с опухолью. С АТ к кальцитонину реакция всех клеток опухоли была отрицательной. Пролиферативная активность клеток опухолей была низкой, а индексы PCNA были: 6, 8 и 13,5%. Таким образом, морфофункциональная диагностика различных форм рака ЩЖ должна осуществляться с помощью иммуногистохимических и электронно-микроскопических методов исследования [52].

Иммуногистохимическое исследование проводили по методу L.A. Stemberger с применением панели моно- и поликлональных антител. В качестве систем визуализации использовали DAB (3,3'-диаминобензидин) и АЕС (3-амино-9-этилкарбазол) фирмы "Dako". Интенсивность иммуногистохимической реакции оценивали визуально под микроскопом. После достижения необходимой окраски ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. Срезы обезвоживали в батарее спиртов и ксилолов по стандартной схеме, после чего заключали в бальзам. Большие надежды в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей возлагали на галексин-3, изучая его экспрессию в материале тонкоигольной аспирационной биопсии в гистологических срезах удаленной ткани щитовидной железы [53]. Экспрессия галексин-3 характерна для злокачественных опухолей щитовидной железы, частота ее варьирует от 44 – 95% при фолликулярном раке, до 64 – 100% при папиллярном раке [54]. Молекулярный анализ экспрессии и - РНК к галектину - 3, выполненный на материале тонкоигольной аспирационной биопсии с использованием обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции, показал значительные ограничения метода, связанные с высокой частотой позитивных результатов при тиреоидите Хашимото или при сочетании хронического тиреоидита с другими доброкачественными поражениями щитовидной железы [55].

В дифференциальной диагностике опухолей щитовидной железы предлагают использовать цитокератины, среди которых наиболее значимыми являются ЦКР-17 и - 19 [49, с.51]. Экспрессия ЦКР-17 характерна для высокодифференцированных раков, но отсутствует в нормальной, зобно – измененной щитовидной железе и в клетках фолликулярных аденом. ЦКР -19, выявленный в 72-97% папиллярного рака, 44-50% фолликулярного рака, выявлен в 5-29% аденом [47, с.688] и 9-31% случаев узлового зоба [56].

Наиболее оптимальным, с точки зрения высоких показателей диагностической значимости, в установлении рака щитовидной железы было сочетание позитивной реакции с антителами к фибронектину-1 и галектину-3 (чувствительность – 82%, специфичность – 100%) [47, с.688; 57].

По данным N. Aroga и соавт. [58], инкапсулированные новообразования фолликулярного строения, которые вызывают трудности в гистологической диагностике, составляют 10% всех хирургически удаленных фолликулярных опухолей щитовидной железы. Именно эта группа опухолей привлекает

внимание исследователей в плане уточнения их злокачественного потенциала [47, с. 689; 59]. Обнаружено, что атипические аденомы и аденоматозные гиперплазии с очаговыми признаками дисплазии клеток отличаются от своих аналогов без атипичии и дисплазии экспрессией ряда маркеров, более характерных для злокачественных новообразований (ЦКР-19, виментин и ядерный антиген пролиферирующих клеток – PCNA) [47, с.689].

Полученные результаты могут означать, что «золотым стандартом» диагностики папиллярного рака остается обычное морфологическое исследование, а результаты иммуногистохимических реакций – вспомогательный метод, который следует учитывать при составлении морфологического диагноза [47, с.689; 60].

Иммуногистохимические исследования существенно дополняют обычные морфологические методы в проведении дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы [61]. Улучшение показателей диагностической значимости иммуногистохимического метода связано с поиском новых, более надежных маркеров. Использование панели из двух и более антител в дифференциальной диагностике опухолей щитовидной железы поможет увеличить точность диагностики, как в цитологическом материале тонкоигольных аспирационных биопсий, так и в гистологических срезах опухолей [47, с.689].

Диагностика крупноклеточных лимфом требует детального знания морфологии, клинических данных и часто невозможна без иммуногистохимического исследования. Использование широкой дифференциально-диагностической панели антител позволяет своевременно поставить правильный диагноз, выделить варианты обширного семейства В-крупноклеточных лимфом [62].

Необходимость дифференциальной диагностики крупноклеточных лимфом и лимфомы Ходжкина обусловлена различиями в терапевтической тактике и прогнозе течения заболевания. В плане диагностики широко известна так называемая "серая зона" - область морфологического перекреста крупноклеточных лимфом и лимфом Ходжкина, которая в последние годы стремительно пополнилась и усложнилась за счет новых вариантов [63] лимфом Ходжкина с лимфоидным преобладанием - нодулярного лимфоидного преобладания (НЛПЛХ) и классического варианта, богатого лимфоцитами, а также вариантов В-крупноклеточной лимфомы [62, с.14]. В классификации ВОЗ опухолей гематопэтической и лимфоидной тканей (2001) выделены новые варианты диффузной В-крупноклеточной лимфомы: диффузная В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками (ДБКЛ-БТкл) и/или гистиоцитами, медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (МБКЛ) ВНps сосудистая В-крупноклеточная лимфома, анапластический вариант диффузной В-крупноклеточной лимфомы, плазмобластная лимфома [63, с.57].

Целью работы отдела анатомии опухолей человека РОНЦ РАМН являлась разработка критериев морфоиммуногистохимической диагностики вариантов диффузной В-крупноклеточной лимфомы — ДБКЛ-БТкл, МБКЛ — и их дифференциальной диагностики с НЛПЛХ. Гистологические и

иммуногистохимические исследования проводили на консультативном биопсийном материале из различных регионов России и республик СНГ в 2002—2004 гг. Группа наблюдения с диагнозом ДБКЛ, богатой Т-клетками и/или гистиоцитами, по результатам проведенного морфоиммуногистохимического исследования включала в себя 14 пациентов. Группа больных с первичным поражением лимфатических узлов средостения с установленным нами диагнозом МБКЛ включала в себя 24 пациента. Для сравнительного изучения взяты биоптаты лимфатических узлов 16 больных с НЛПЛХ. Иммуногистохимическое исследование осуществляли на срезах с парафиновых блоков толщиной 3-4 мкм авидин-биотин-пероксидазным (АБП) методом по стандартной методике с использованием первичных антител к CD3.

При анализе 16 случаев НЛПЛХ выявлено, что нодулярный характер роста опухоли отмечается в 11 биопсиях, нодулярно - диффузный - в 5. Диагноз НЛПЛХ, как правило, требует иммуногистохимического подтверждения. Так, в пределах нодулей, сформированных за счет В-клеток, определялись дискретно расположенные крупные опухолевые CD45<sup>+</sup>- и CD20<sup>+</sup>-клетки. ДБКЛ-БТкл характеризуется диффузным характером роста, лишь в 1 наблюдении отмечен нодулярный рост. В большинстве наблюдений (7 биопсий) отмечался смешанный состав опухолевых клеток с преобладанием центробластов и иммунобластов. В 3 случаях опухолевые клетки были представлены Н-клетками. В 1 наблюдении крупные клетки относились к 5-му типу и содержали клетки типа Ходжкина, Березовского-Штернберга, а также многоядерные клетки типа венка, что требует проведения дифференциальной диагностики с ЛХ и анапластической крупноклеточной лимфомой. Иммуногистохимическое исследование имеет решающее значение в постановке диагноза. Среди выраженного Т-клеточного фона CD3<sup>+</sup> (с примесью в том или ином количестве гистиоцитов CD68<sup>+</sup>) дискретно расположенные опухолевые клетки экспрессируют CD45<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, отдельные из них могут экспрессировать CD30 (в основном реакция с CD30 отрицательная), реакция с ЕМА в опухолевых клетках положительная в 7 наблюдениях. В большинстве случаев (10 из 14) опухолевые клетки экспрессировали bcl-6. Реакция с CD 15, EBV в опухолевых клетках отрицательная. В отличие от НЛПЛХ с преобладанием диффузных участков роста при ДБКЛ-БТкл характерным является крайне незначительное присутствие В-клеток (их мало или единичны) в качестве реактивного фона опухоли [62, с.14].

В Московской городской онкологической больнице № 62 за 2001 – 2007 гг. обследованы 77 больных с хондросаркомой (включая консультативные случаи). В 9 (11,7 %) наблюдениях подтверждена дедифференцированная форма опухоли. Рецидивы и метастазы отмечены в 3 наблюдениях. 5 больным удалось провести радикальную операцию, в том числе 4 – межподвздошно-брюшное вычленение. Иммуногистохимическое исследование является вспомогательным методом в диагностике дедифференцированных хондросарком и помогает детализировать характер нехрящевого мезенхимального компонента опухоли; к примеру, при помощи гистеоцитарных маркеров можно установить гистогенез злокачественной

фиброзной гистецитомы, при помощи сосудистых, нейрогенных и мышечных маркеров уточняется гистогенез различных типов сарком, являющихся вторым, нехондронидным, компонентом бифазной опухоли. Основными критериями в практической работе являются клиническая картина, результаты лучевых методов исследования и стандартное гистологическое исследование, позволяющее установить степень дифференцировки обоих компонентов дедифференциальной хондросаркомы, распространенность процесса, особенности роста опухоли. Иммуногистохимические методы не имеют решающего значения в выборе тактики лечения, но дают возможность уточнить направление дедифференцировки одного из компонентов опухоли. Тонкоигольная биопсия и трепан-биопсия могут дать неправильную ориентировку в уточнении диморфной природы необычного новообразования. Подозрение на дедифференциальную хондросаркому должно возникать при несоответствии рентгенологических данных результатам трепанобиопсии [64].

Морфологический диагноз является базовым и в гемопатологии, на основе которого формируется дифференциальная ИГХ-панель используемых антител [65]. Нельзя полагаться только на широкий «набор» антител, необходимо максимально правильно поставить морфологический диагноз, а ИГХ-исследование позволяет его верифицировать или скорректировать [66, 67].

В Российском научном центре радиологии и хирургических технологий г. Санкт – Петербурга исследовано 55 первичных раков печени, полученных при хирургическом лечении больных в 1985–2003гг. Иммуногистохимические реакции проводили на срезах, полученных с парафиновых блоков опухолей, фиксированных в формалине [65, с.427]. Проводя итоги работы, следует подчеркнуть значение иммуногистохимических методов исследования различной доказательной гистологической диагностики опухолей [68]. Для проведения работы было отобрано 55 опухолей, которые по данным гистологических окрасок, в преобладающем числе считались гепатоцеллюлярная карцинома. Использование панели антител позволило выделить сравнительную группу холангиоцеллюлярной карциномы – 23 случая. Такое определение новообразований нашло отражение в выживаемости больных: среди холангиоцеллюлярной карциномы общая средняя выживаемость составила 19,7 месяцев, а при гепатоцеллюлярной карциноме – 86,7 месяцев.

Наиболее информативным признаком служит экспресс - определение гепатоцитарного антигена, т.к. он является высокочувствительным и специфичным маркером гепатоцитов [69].

CD10 имеет высокую диагностическую ценность для гепатоцеллюлярной карциномы. В гепатоцеллюлярной карциноме позитивное окрашивание в виде каналикулярного рисунка выявлено в 41% случаев; в холангиоцеллюлярной карциноме – 10%. Чувствительность этого маркера в данном исследовании составила 89%, специфичность – 59%, что выше, чем описано в литературе литературе. Авторы, указывая на свои высокие показатели чувствительности и специфичности CD10, объясняют это небольшим числом

низкодифференцированных гепатоцеллюлярных карцином среди исследованных ими случаев [65, с.427].

Имеющиеся в литературе данные [70] о высокой диагностической ценности в дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярных и холангиоцеллюлярных карцином не подтвердились в исследовании Российского научного центра радиологии и хирургических технологий г. Санкт – Петербурга [65, с.428].

В последние годы появились сведения о новых иммуногистохимических маркерах для диагностики новообразований печени [71]. Наиболее интригующим из них является глипикан-3. Предварительные данные свидетельствуют о том, что он обнаруживается в гепатоцеллюлярных карциномах с частотой в 64–90%, в том числе и в низкодифференцированных раках [72]. Учитывая, что гепатоцитарный антиген преимущественно выделяется в высокодифференцированных гепатоцеллюлярных карциномах, совместное использование этих двух маркеров будет способствовать совершенствованию дифференциальной диагностике первичных опухолей печени.

Другим полезным для дифференциальной диагностики антителом может служить МОС31, который обнаруживается в большинстве карцином, в том числе и в холангиоцеллюлярной, в которой оно экспрессируется в 80–100% случаев [73].

Таким образом, в настоящее время имеются предпосылки для точной гистогенетической диагностики разновидностей первичных опухолей печени, что создает для исследования их молекулярно – биологических свойств [65, с.430].

В настоящее время стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Gastrointestinal Stromal Tumours) [38, с.17] введены как самостоятельная нозологическая единица в Международную классификацию опухолей ЖКТ [74]. Основу исследования патолого – анатомического отделения опухолей человека РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН составили 57 больных с GIST, которые были выделены при пересмотре мезенхимальных опухолей ЖКТ. Иммуногистохимическое исследование выполняли по методике LSAB с использованием антител фирмы "Dako". При иммуногистохимическом исследовании во всех случаях отмечалась экспрессия маркера CD117, указывающего на мутацию гена c-kit в опухолевых клетках и виментина. При этом экспрессия CD117 не зависела от типа клеток и степени злокачественности опухоли, однако отмечалась корреляция с размерами исследуемых новообразований. В зависимости от экспрессии этих маркеров можно выделить 4 группы GIST: 1-я группа опухолей экспрессировала гладкомышечные и нейрогенные маркеры (75%), 2-я - только гладкомышечный актин, что свидетельствовало о гладкомышечной дифференцировке клеток (17%), 3-я - только нейрогенные маркеры (4%), 4-я - основные маркеры (CD117 и виментин), что указывало на фибробластическую природу клеток (4%) [75]. Опухоли 3-й группы являются редким вариантом GIST, впервые описанным G. A. Herrera и соавт. [76] в 2004 г. как "plexosarcoma" тонкой кишки и в

последующем названным гастроинтестинальными автономными нейрогенными опухолями (GANT) [77]. При иммуногистохимическом исследовании все GANT экспрессировали CD117 (c-kit), виментин, нейрогенные маркеры (NSE, синаптофизин, хромогранин А, белок S-100 и нейрофиламенты) и иногда CD34.

Иммуногистохимический профиль стромальных опухолей ЖКТ подтверждает, что данный иммунофенотип свидетельствует о гетерогенной природе опухоли с признаками гладкомышечной и/или нейрогенной дифференцировки клеток [78].

Дифференциальную диагностику GIST ЖКТ проводили с рядом новообразований, которые можно разделить на 2 группы: опухоли, экспрессирующие CD117, и опухоли, не экспрессирующие CD117.

Группа опухолей, экспрессирующих CD117, более сложна в дифференциально-диагностическом ряду. В работе приведены иммуногистохимические маркеры, которые могут встретиться при той или иной нозологической форме опухолей. В группу опухолей, не экспрессирующих CD117, входят лейомиомы, лейомиосаркомы, шванномы и другие новообразования ЖКТ. И, несмотря на выраженное их морфологическое сходство при световой микроскопии, отсутствие экспрессии CD 117 позволяет полностью исключить диагноз GIST.

Используя общепринятые признаки злокачественности, все исследованные опухоли подразделили на злокачественные и доброкачественные, соответственно 53 (93%) и 4 (7%) [13, с.18]. В свою очередь злокачественные GIST по системе FNCLCC были разделены по степени злокачественности (местнодеструктирующие): I степень - 20 (37,7%) случаев, II степень - 19 (35,8%) случаев, III степень - 14 (26,5%) случаев. При этом метастазы встретились у 27 (47,7%) больных, из них GIST I степени злокачественности была у 5 (18,6%), GIST II степени злокачественности — у 10 (37%), GIST III степени злокачественности по системе FNCLCC - у 12 (44,4%).

Проведенный в данном исследовании клинико-морфологический анализ показал, что стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта относятся к новообразованиям гетерогенного происхождения с элементами гладкомышечной и/или нейрогенной дифференцировки и характеризуются морфологическими, иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими особенностями. Характерным иммунофенотипом этих новообразований является экспрессия CD117, CD34, виментина, гладкомышечного актина, протеина S-100, нейронспецифической энолазы и редко десмина. В отличие от гладкомышечных и нейрогенных опухолей они экспрессируют CD117% [75, с.12].

В последние годы появились перспективные в плане прогноза степени злокачественности GIST результаты иммуноморфологических исследований. Так, предложено расценивать как опухоли с высоким риском злокачественности новообразования с пролиферативным индексом более 10%, определяемым с помощью маркеров пролиферации Ki-67, MIB-1 и PCNA [79]. Кроме того, утрата экспрессии антигенов гладкомышечной и нейрогенной дифференцировки также может указывать на высокую злокачественность и

плохой прогноз.

Прогресс в молекулярной биологии опухолей человека, иммуногистохимии и цитогенетике позволил по-новому оценить и осмыслить отдельные виды опухолей, которые прежде или считались недифференцированными, или были отнесены к иным гистогенетическим источникам. С помощью новых молекулярно-генетических методов исследования для многих мелкокруглоклеточных опухолей костей удалось установить их нейроэктодермальное происхождение [80]. К этой группе новообразований относят саркому Юинга кости и ее экстраскелетный аналог - периферическую нейроэпителиому (синоним: примитивная нейроэктодермальная опухоль - PNET). На сегодня количество показателей, рассматриваемых в качестве потенциальных молекулярных маркеров, увеличивается лавинообразно, отражая достижения и находки в области изучения механизмов регуляции, пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток. Было показано, что для семейства так называемых PNET опухолей также характерно наличие тканеспецифических маркеров [81, 82], однако на сегодняшний день эти данные противоречивы, мнения исследователей о прогностической ценности показателей экспрессии онкомаркеров при злокачественных мелкокруглоклеточных опухолях расходятся.

Целью исследования Московской городской онкологической больницы № 62 было изучение морфоиммуногистохимических признаков саркомы Юинга для обоснования критериев прогноза заболевания. В протокол исследования был включен биопсийный материал, полученный при толстоигольной биопсии от 35 больных с морфологически верифицированным диагнозом саркомы Юинга (24 мужчины, 11 женщин, средний возраст 26,8 года). Использовали парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Оценивали показатели обнаружения (частоту обнаружения и степень выраженности - долю клеток, экспрессирующих данный маркер) следующих факторов: маркеров апоптоза *bax* и *bcl-2*, ядерного маркера PCNA, маркера клеточной пролиферации Ki-67, белка p53, CD99, маркеров нейроэндокринной дифференцировки: протеина S-100, хромогранина A, синаптофизина, нейрон - специфической энолазы (NSE). Иммуногистохимическое исследование с помощью иммунопероксидазного метода проводили на срезах с парафиновых блоков толщиной 3-4 мкм [81, с.18].

В настоящее время общепризнано, что патоморфологические особенности саркомы Юинга / PNET, выявляемые при гистологическом исследовании, являются недостаточными для установления окончательного диагноза. Показаны особенности данной группы опухолей, заключающиеся в том, что опухолевые клетки экспрессируют маркеры нейроэктодермальной и мезенхимальной дифференцировки [2, с.512]. Исследования подтверждают, что разнообразные дефекты генома обуславливают клиническую гетерогенность злокачественных новообразований изучаемой группы и являются значимыми прогностическими факторами. Проведенные исследования показали, что обнаружение маркеров может быть в определенной мере прогностическим



фактором дальнейшего течения заболевания. Установлена зависимость частоты и выраженности экспрессии от обнаружения метастазов и прогрессирования опухоли [83].

Рассмотрена была еще одна работа, посвященная аспектам тканевых маркеров при раке молочной железы (РМЖ). Целью работы Алматинского городского онкологического диспансера явилось определение тканевых маркеров (рецепторов стероидных гормонов, HER2/neu рецепторов) иммуногистохимическим способом, их сравнительное изучение в зависимости от возраста и этнической принадлежности пациенток.

Проанализированы были данные анкет иммуногистохимического исследования биопсийного материала 66 пациенток, оперированных по поводу РМЖ в отделении маммологии Алматинского городского онкологического диспансера в течение 2006 года.

Сравнительный анализ наличия стероидных рецепторов опухоли в зависимости от этнической принадлежности больных показал, что у европейских женщин значительно чаще (в возрасте до 50 лет в 50% случаев, старше 50 лет - в 54,5%) встречались прогностически благоприятные гормонопозитивные РЭ+ и РП+ опухоли в то время, как у азиаток РЭ+ и РП+ встречались реже (в 37,5% случаев - в возрасте до 50 лет и 38,9 % в возрасте старше 50 лет). В группе пациенток с постменопаузой негативные гормонорецепторы опухоли почти в 2 раза реже встречались у европейских женщин по сравнению с азиатками (27,3 и 50,0% соответственно) [84].

Определенное прогностическое значение имеет экспрессия кодируемого HER2/neu рецепторами белка p185. По данным [85, 86, 87, 88], прогностически благоприятные опухоли с отрицательными HER2/neu рецепторами встречались несколько чаще в возрастной группе старше 50 лет (у азиаток 81,2%, у европейек - в 72,7%), а в возрасте моложе 50 лет значительно чаще у европейек (на 13,3%), чем у азиаток.

К наиболее благоприятным гистологическим формам относятся: тубулярный, слизистый, медулярный, аденокистозный рак, отнесенные к группе «другие» [86, с.36; 89]. Дольковый инфильтративный рак имеет тенденцию к мультицентричному росту и двухстороннему поражению молочных желез. Анализ анкет показал, что в группе постменопаузальных женщин дольковый инфильтративный рак отмечен в 25% случаев у азиаток и не встречался пациенток у европейской национальности. Благоприятные гистологические формы встречались у европейек почти в 2 раза чаще, чем у азиаток. В группе менструирующих женщин особых различий гистоструктуры опухоли в зависимости от этнической принадлежности не отмечено [86, с.36; 90].

Выявлено, что прогностически благоприятные гормонопозитивные опухоли встречаются чаще у европейек, больных раком молочной железы (в возрасте до 50 лет в 50 % случаев, после 50 лет – в 54 %), чем у азиаток (до 50 лет в 37,5 %, после 50 лет – в 38,9 %), а прогностически благоприятные отрицательные HER2/neu рецепторы у пациенток в возрасте моложе 50 лет значительно чаще встречаются у европейек (на 13,3 %), чем у азиаток [84, с.45].

### **1.3 Современные представления о паллиативной помощи и паллиативной терапии в онкологии**

В последние десятилетия в различных странах мира, а также в Республики Казахстан отмечается увеличение числа инкурабельных пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи, основную часть из которых составляют онкобольные [91]. В 1982 году ВОЗ объявила о необходимости создания нового направления здравоохранения и предлагает определение паллиативной помощи [92].

Паллиативная помощь, несомненно, должна стать полноправным элементом повседневной медицинской практики и осуществляться с момента постановки диагноза тяжелого хронического прогрессирующего заболевания, как для стареющего населения, так и лиц более молодого возраста детей. В связи с тем, что паллиативная помощь выходит за рамки онкологического заболевания, навыками оказания помощи инкурабельным больным должны владеть все медицинские работники [93].

Бурное развитие паллиативной медицины в наше время связано с общекультурными и собственно медицинскими причинами. Среди этих причин увеличение продолжительности жизни, что влечет за собой проблему ухода за пожилыми и престарелыми, возрастание частоты онкологической заболеваемости, неуклонный рост числа инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), а, следовательно, больных с синдромом иммунодефицита (СПИД), рост других социально-значимых и обусловленных болезней, требующих решения вопросов об улучшении качества жизни, достойного ухода из жизни и соблюдении прав человека в современном мире [94].

В определении ВОЗ паллиативная помощь определялась как помощь пациентам, которым не показаны радикальные методы лечения. Эта формулировка «ограничивала» понятие паллиативной помощи. Современное определение ВОЗ паллиативной помощи – это направление (медицинской и социальной) деятельности, целью которого является улучшение качества жизни больных и их семей, оказавшихся перед лицом угрожающего жизни заболевания, предупреждение и облегчение их страданий путем раннего выявления, тщательной оценки и лечения боли и других симптомов – физических, психологических и духовных. Когда должна проводиться паллиативная помощь? С момента постановки диагноза и продолжаться во время развития, а также после смерти – столько, сколько необходимо [100].

Создание системы паллиативной помощи инкурабельным пациентам является одним из приоритетных направлений клинической медицины большинства стран мира. Не является исключением и Республика Казахстан, где, несмотря на успехи в диагностике и совершенствовании методов лечения больных раком, проблема оказания паллиативной помощи пациентам с распространенными формами злокачественных новообразований требует принципиального решения. Практически 1/5 часть пациентов с онкозаболеваниями – это пациенты со злокачественными новообразованиями

IV стадии, нуждающиеся в соответствующей профессиональной медико-психологической помощи [7, с.21].

Паллиативная помощь в Казахстане еще в 2009 г. обрела нормативно-правовую базу, вопросы паллиативной помощи внесены в Кодекс РК от 18.09.2009 г. «О здоровье народа и системе здравоохранения» (ст. 32; 34; 53). Постановлением Правительства РК от 26.11.2009 г. № 1938 утвержден перечень категории населения, подлежащих паллиативной помощи и сестринскому уходу», приказом МЗ РК от 02.11.2009 г. № 632 утверждены «Правила оказания паллиативной помощи и сестринского ухода».

В соответствии с пунктом 3 статьи 53 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения» Правительство РК от 15 ноября 2011 года № 1343 утвердила Правила оказания паллиативной помощи и сестринского ухода, которые определяют порядок оказания паллиативной помощи и сестринского ухода медицинскими организациями, независимо от формы собственности [95, с.67]. Приказом министра МЗ РК 14 ноября 2014 утверждены стандарты организации оказания паллиативной помощи населению № 657, которые устанавливают требования к организации оказания паллиативной помощи больным в организациях здравоохранения на амбулаторно-поликлиническом, стационарном уровнях. Согласно стандартам паллиативная помощь для категорий населения, утвержденных Правительством Республики Казахстан, входит в гарантированный объем бесплатной медицинской помощи предоставляется за счет бюджетных средств и включает профилактические, диагностические и лечебные медицинские услуги, обладающие наибольшей доказанной эффективностью.

**Паллиативная терапия в онкологии.** В потоке стремительного развития паллиативного направления в мировом здравоохранении постепенно развилось понятие паллиативной терапии в онкологии. В отличие от таковой помощи, паллиативная терапия преследует цель не только улучшения качества, но и что еще важнее продления жизни пациента [96, с.20].

Все основные методы лечения в онкологии - хирургический, химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия, радиотерапия могут быть применены в качестве паллиативной терапии [98, с.802; 99, с.13]. Хирургический и радиологический методы лечения ограниченно применяются при распространенных злокачественных процессах, и в основном имеют узко симптоматический характер при ряде неотложных состояний [100, с.83].

Паллиативная лучевая терапия в основном применяется для максимального торможения и снижения темпа роста опухоли при ряде клинических симптомов явлений компрессии жизненно важных органов, деструктивном поражений костной системы. Около 34 - 50% всех случаев радиотерапии проводятся именно с паллиативной целью [99, с.13].

Основная роль в паллиативном лечении онкологических больных принадлежит лекарственному лечению, характер которого в большей мере лечебный, чем симптоматический, и позволяет продлить жизнь пациентов на месяцы или даже годы [101, 102, 103].

Клинические испытания, включая рандомизированные исследования, демонстрируют определенное улучшение качества жизни и выживания с помощью паллиативной химиотерапии при метастатическом раке молочной железы, яичников, легкого, метастатическом колоректальном раке [100, с.83; 104, 105, 106, 107].

Целью паллиативной химиотерапии является улучшение качества жизни и продление жизни пациента. Достижение временной ремиссии, стабилизации или, по крайней мере, торможения прогрессии патологического процесса достаточно для обеспечения указанных целей. Ведь именно с уменьшением размеров или приостановлением роста опухоли обусловлено уменьшение клинических проявлений заболевания, следовательно, и улучшение качества, и продление жизни больного.

Исходя из преследуемых целей, соответственно различны также и критерии эффективности лечения.

Основными критериями эффективности лечения являются отдаленные результаты лечения - общая и безрецидивная выживаемость [108]. При паллиативном лечении, именно объективные и субъективные эффекты лечения имеют первостепенное значение. Отдаленными критериями эффективности паллиативной химиотерапии служат как общая, так и безсобытийная выживаемость, где под событием могут подразумеваться как рецидив, так и прогрессия заболевания, в зависимости от требований исследования [109]. ПХТ может продолжаться неопределенно долго, пока этого позволяет общее состояние больного и опухоль остается чувствительной к лечению.

Показателями эффективности лекарственного лечения в онкологии являются непосредственная эффективность – уменьшение размеров опухоли и симптомов заболевания (объективный и субъективный эффекты соответственно) и отдаленная эффективность - безсобытийная (период до выявления рецидива или прогрессии заболевания) и общая выживаемость (продолжительность жизни).

Для оценки субъективного эффекта лечения особое значение придается качеству жизни больных (Quality of Life QOL) [110, 111]. Для оценки качества жизни пользуются специальными анкетами, которые заполняются больными в процессе лечения. Чаще всего используется анкета EORTC QLQ30, содержащая 30 основных вопросов, характеризующих качество жизни.

Клинические онкологические руководства и научные публикации практически не содержат подробной информации о методиках коррекции режимов химиотерапии при паллиативном лечении. Не существует общепринятых протоколов и определенных критериев к проведению паллиативной химиотерапии при раке той или иной локализации. А ведь данные критерии должны представлять собой комплекс тесно взаимосвязанных и систематизированных параметров, таких как локализация и стадия болезни, степень распространенности патологического процесса, чувствительность опухоли к химиотерапии, функциональное состояние отдельных органов и систем и всего организма в целом; немаловажен также психологический аспект вопроса - настроенность самого пациента или его ближайших родственников к

проведению паллиативного лечения. Основная масса руководств по химиотерапии рассчитана на лечение пациентов в удовлетворительном функциональном состоянии. Но, как известно, в запущенных стадиях рака общее состояние больных редко соответствует удовлетворительному [112].

#### **1.4 Определение качества жизни в мировой онкологической практике**

Оценка качества жизни (КЖ) – одно из ведущих направлений в современной медицине, которое объединяет большое число физических, психологических, эмоциональных и социальных характеристик больного и отражает способность человека адаптироваться к проявлениям болезни [113]. Впервые в 1947 году профессор D. Karnofsky в своей работе «Клиническая оценка химиотерапии при раке» впервые предпринял попытку оценить некоторые составляющие КЖ у онкологических больных, и предложил методы нефизиологического исследования характеристик болезни. Несколько позднее, в 1948 году, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила медицинское понятие «здоровье» как «состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствия болезни или немощи», а с 60-х годов XX столетия начинается поиск и разработка измерителей благополучия, связанных со здоровьем.

Наиболее распространенное определение качества жизни, встречающееся в доступной литературе, описывает его как эмоциональное, физическое, когнитивное, социальное функционирование индивидуума и его духовное благополучие, которые зависят от таких факторов, как его опыт, убеждения, ожидания и восприятие [114].

Изучение КЖ получило наибольшее распространение в онкологии. В последние десятилетия вопросы КЖ онкологических больных вызывают повышенный интерес у исследователей. Это связано с тем, что у онкологических пациентов изменения КЖ проявляется особенно рельефно, и определяются локализацией и стадией развития опухолевого процесса, а также видом получаемого лечения [115, 116, 117].

Исследование размеров опухоли и онкомаркеров являются типичными примерами первичных параметров, по которым оценивается эффективность лечения. Однако улучшение этих параметров зачастую не несут никаких выгод для самого пациента, а иногда и вовсе снижают КЖ в связи с высоким числом побочных эффектов лечения [118].

Иногда проведение клинических исследований исходов разных подходов в лечении может не выявить существенных различий и в таких обстоятельствах оценка КЖ может быть полезным параметром. Так, Американское Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейское агентство лекарственных средств (EMA) часто требуют информацию о результатах оценки КЖ пациентами, прежде чем лицензировать новые противораковые препараты. Разработаны руководства, и рекомендации о том, какой метод оценки КЖ должен быть проведен в том или ином случае [119, 120].

Американское Общество Клинической Онкологии рекомендует рассматривать КЖ, как первичный исход при проведении III фазы любых клинических исследований [116, с.26], наряду с этим растет число исследований, использующих показатель КЖ для оценки влияния новых методов лечения на самочувствие пациента [114, с.306].

Существует несколько вариантов того как оценка КЖ может помочь повысить качество медицинской помощи и улучшить результаты лечения; часто, к примеру, при проведении химиотерапии в качестве паллиативной помощи пациентам с запущенным раком, КЖ является единственным критерием эффективности лечения. В этих случаях параметры состояния больного, такие как «опухолевый ответ», время ремиссий и выживаемость могут быть менее полезны [121]. Наиболее показательным являются исследования КЖ на различных этапах лечения больного: на момент постановки диагноза, в течение противоопухолевой терапии, после окончания лечения [116, с.26].

Некоторые побочные эффекты лечения, такие как боль или эмоциональные нарушения, могут быть оценены только самим пациентом. Часто даже родственники пациентов не способны адекватно судить о КЖ пациента, однако в тех случаях, когда пациент не способен самостоятельно ответить на вопросы анкет, исследователям приходится прибегать к их помощи [122]. Эффективная противоопухолевая терапия почти всегда ассоциирована с нежелательными побочными эффектами, которые могут быть достаточно выраженными для того чтобы врач снизил рекомендуемую дозу препарата или пациент перестал его принимать. Систематическая оценка КЖ помогает выявлять побочные эффекты и их временный характер, что может помочь скорректировать терапию путем симптоматического или паллиативного лечения [117, с.875; 122, с.604].

Целью многочисленных рандомизированных исследований было определение значения КЖ для оценки эффективности противоопухолевой терапии, толерантности больного к лечению, выживаемости. Качество жизни у онкобольных, у которых изначально было относительно более высоким, результаты лечения оказались лучше, особенно при запущенной стадии заболевания [118, с.172; 122, с.604; 123].

Часто оценка КЖ дает неожиданные, обратные ожидаемому, результаты. В связи с этим, в настоящее время пациентам часто разъясняются все преимущества и недостатки лечения, и предоставляется возможность выбора. Так, в одном из первых РКИ исследовавшем преимущества комбинации органосохраняющей операции и радиотерапии при раке молочной железы, в плане удовлетворенности сексуальной жизнью, по сравнению с мастэктомией, не было выявлено статистически значимых различий [124, 125, 126].

Таким образом, изучение влияния методов лечения на КЖ часто ретроспективное и не контролируемое. И к тому же не всегда удается разграничить нежелательные эффекты терапии от снижения КЖ по причине факторов, зависящих от самого пациента или опухолевого процесса. Необходимо проведение исследований, учитывающих воздействие конфаунд-

факторов с целью выявления побочных эффектов лечения и поиска путей к их минимизации.

Разработка и признание выборки утверждений новых анкетных вопросников для определения качества жизни являются долгим и трудным процессом. Недостаточно просто записать список вопросов, которые кажутся адекватными, и давать этот список больным. Всегда предпочтительно использовать отработанные документы.

После создания инструмента проводится экспериментальная оценка, чтобы гарантировать, что исследуемая популяция может его легко понять и заполнить. Экспериментальное испытание открывает проблемы, которые могли бы, так или иначе, быть нераспознанными исследователями. Например, условия, которые обычно используются медицинскими профессионалами, плохо понятны больным. Это может привести к отсутствию данных за счет пропуска анкетных вопросов больными. Кроме того, так как основная часть больных раком является старшей возрастной группой и может иметь слабое зрение, пилотное исследование позволяет идентифицировать и легко исправлять визуальные барьеры, такие как планировка страницы и размер шрифта. Пилотное испытание необходимая и ценная фаза создания инструмента. Инструменты также должны соответствовать двум фундаментальным психометрическим статистическим свойствам надежность (reliability) и достоверность или валидность (validity) [127].

**Надежность (reliability)** показывает, насколько воспроизводима шкала, т. е. какая пропорция теста, отмеченная больным, является истинной, а какая – следствием индивидуальных изменений. *Тест-ретест надежность испытания* – мера стабильности ответа через какое-то время. Она оценивается, руководствуясь шкалами, отмеченными больным в двух разных временных точках, обычно в течение одного месяца. Коэффициент корреляции между этими двумя показателями отражает устойчивость в стабильности ответов. Тест-ретест надежность наиболее легко оценивается, когда область интереса вряд ли изменится за короткий период времени. При слишком длинном интервале происходит реальное изменение переменной, и может искусственно понижаться коэффициент тест-ретест надежности. *Внутренняя надежность последовательности* - это мера подобия реакции индивидуума через нее сколько пунктов опросника, указывающая на гомогенность шкалы [128]. Для количественного определения внутренней последовательности или одномерного разделения шкалы используется статистически значимый альфа-коэффициент Кронбаха. Общепринятые стандарты диктуют те статистические вычисления надежности, взвешенные этими двумя методами, которые должны превысить 0,70.

**Достоверность (validity)** показывает, как хорошо шкала или критерии признаков инструмента отражают предназначенные критерии, а не что-либо другое. Достоверность обеспечивает признак, который поддерживает выводы, полученные с помощью показателей шкал. В шкалах и инструментах обычно оцениваются три типа достоверности. Удовлетворительная достоверность, иногда называемая лицевая достоверность, включает неколичественную оценку

области и законченности предложенной шкалы. Она наиболее поверхностна, чем другие типы достоверности [129]. Она почти всегда включается в начальные стадии разработки инструмента, даже если это только общий обзор пунктов врачами или больными. Достоверность критерия - более количественный подход к оценке параметров шкал и инструментов. Она требует корреляции показателей шкал с другими измеримыми результатами здоровья (прогнозирующая достоверность) и со следствиями других отработанных тестов (параллельная достоверность). Общепринятые стандарты диктуют те статистические вычисления достоверности, которые должны превысить 0,70. Достоверность конструкции - самый ценный и самый трудный способ оценить рассматриваемый инструмент. Он часто определяется только после нескольких лет эксперимента с рассматриваемым инструментом. Это мера того, насколько значима шкала или рассматриваемый инструмент в практическом использовании. Часто она не рассчитывается как измеримая статистически; скорее она смотрится как образец того, как хорошо рассматриваемый инструмент представляет множество установочных параметров и групп. Проверка правильности конструкции, как считают, включает две другие формы достоверности, сходящейся (конвергенцию) и расходящейся (дивергенцию). Сходящаяся достоверность подразумевает, что несколько различных методов получают ту же самую информацию о данной черте или понятии и воспроизводят подобные результаты. Расходящаяся достоверность означает, что шкала не коррелирует слишком тесно с подобными, но отличными понятиями или чертами.

Как только инструмент был полностью опытным путем протестирован и оказывается надежным и достоверным, он может быть использован в исследовании с минимальной погрешностью измерения. Данные не должны быть собраны у больных онкологическим заболеванием, непосредственно оперировавшим хирургом, лечащим врачом или врачом-рентгенологом. Больные имеют бессознательное желание произвести реакции, которые их врачи хотят слышать [130]. Это приводит к ошибке измерения. Независимо от того, какова цель лечения, врач может убедить пациента, что она невозможна, и собрать статистически значимые данные результатов через прямой опрос. Вариации в формулировке, интонации, визуальном контакте, взаимоотношении, настроении и другие факторы трудно или невозможно устранить. Для избежания этого должны привлекаться незаинтересованные третьи лица, которые должны собрать данные, используя отработанные психометрические шкалы и инструменты. Это часто предпочтительно для инструментов, самозаполняемых больными и независимыми от репортеров.

Наиболее широко в онкологической практике используются европейский опросник European Organization for Cancer and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) [115, с.76] и американский Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) [131]. Для обоих опросников были разработаны отдельные модули для разных видов рака [132].

FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) является результатом развития измерительной системы КЖ у больных с хроническими



заболеваниями, и изначально содержал лишь общие вопросы, касающиеся состояния онкологических больных. Несколько лет было потрачено на адаптацию опросника для использования в различных странах: с учётом популяционных особенностей проводилась коррекция вопросов. Измерительная система функциональной оценки хронических заболеваний (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-FACIT) включала также опросники по оценке КЖ пациентов с рассеянным склерозом, ВИЧ-инфекцией, болезнью Паркинсона и рядом других состояний. Настоящая редакция FACT, созданная в 1998 г., явилась результатом развития данной измерительной системы с учетом специфики течения отдельных форм заболевания.

Опросник FACT-G состоит из общих вопросов, оценивающих 4 основные сферы жизнедеятельности пациентов:

- сфера физического благополучия;
- сфера социального или семейного благополучия;
- сфера эмоционального благополучия;
- сфера функционального благополучия.

Опросник используется индивидуально, наибольшую ценность представляет материал, который заполняется самим больным. Если же по каким-либо причинам, больной не может заполнить его самостоятельно, то это делает исследователь, со слов самого респондента. Респонденту предоставляется набор вопросов, против которых расположены меню-ответы, из которых выбирается наиболее близкий вариант ответа, наиболее точно характеризующий самочувствие в течение последних 7 дней. На каждый из вопросов, предусмотрено 5 вариантов ответа, каждый ответ соответствует определенному числовому индексу:

- «не совсем» – 0;
- «немного» – 1;
- «иногда» – 2;
- «почти всегда» – 3;
- «всегда» – 4.

В конечном итоге, количество баллов, набранных респондентом по каждому вопросу, дает представление о выраженности у него тех или иных медицинских, социальных, психологических или духовных проблем. Чем больше количество набранных баллов, тем лучше представление у исследователя о состоянии и качестве жизни пациента. Низкий уровень набранных баллов является сигналом для врача, родственников и других специалистов, говорящим о наличии побочных эффектов болезни, психологического, социального или же духовного дискомфорта [131, с.100].

Опросник EORTC QLQ-C30, широко применяется в Европе и Америке для изучения качества жизни у широкого спектра онкологических больных. Опросник отвечает критериям, предъявляемым для опросников качества жизни: он прост в заполнении, обладает хорошей воспроизводимостью результатов при повторном тестировании, удобен в обработке и интерпретации данных, а также имеет высокую корреляцию с данными, полученными с помощью других инструментов [115, с.76].

Первая версия опросника была разработана еще в 1993 г. Используемая в наше время, вторая версия опросника разработана в 1995 г. Русская версия опросника официально утверждена Группой изучения качества жизни EORTC и разрешена для применения в научных исследованиях.

EORTC QLQ-C30 (версия 3.0) состоит из 30 вопросов и включает в себя 5 функциональных шкал: физическое функционирование, ролевое функционирование, эмоциональное функционирование, когнитивное функционирование и социальное функционирование. Помимо этого, опросник содержит 3 симптоматические шкалы: слабость, тошнота/рвота и боль. И наконец, имеются также шкалы общего качества жизни и 6 одиночных пунктов, касающиеся различных симптомов и финансовых последствий. Каждый вопрос оценивается пациентом по шкале от 1 до 4, за исключением двух вопросов, касающихся статуса общего здоровья, которые оценивались по шкале от 1 до 7 [132, с.15]. После обработки ответов пациентов получается результат в виде количества баллов по определенным шкалам и одиночным пунктам. В инструкции опросника содержится также просьба о выборе нужного варианта ответа для респондента-пациента, который включает в себя следующие вариации ответов с числовыми значениями:

- «нет» – 1;
- «немного» – 2;
- «часто» – 3;
- «очень сильно» – 4.

Полученные результаты – общее количество баллов – является критерием оценки КЖ, и чем выше балл, тем ниже уровень жизни онкологического пациента. Это указывает на существующие психологические, социальные проблемы, плохое состояние больного, неправильно подобранную программу лечения.

Любой инструмент, разработанный для оценки КЖ должен быть многомерным, предметным, легким в использовании, валидным и надежным. Как мы уже писали ранее, наиболее популярными инструментами оценки КЖ в онкологической практике являются европейский опросник EORTC QLQ-C30 и американский FACT-G. Однако, само понимание КЖ, а также подходы к его измерению могут сильно отличаться между различными культурами [126, с.216].

Пациенты, с онкологическим заболеванием получая лечение, осознают, что терапия сопряжена с большим числом побочных эффектов, оказывающих негативное влияние на КЖ [117, с.876; 133]. В последние годы в мировой практике все чаще в протоколы лечения онкологических заболеваний включаются вопросы оценки КЖ с целью оценки баланса между побочными явлениями и КЖ в процессе назначения порой высокотоксичных терапевтических режимов.

В итоге можно заключить, что *качество жизни – это основной критерий оценки эффективности всей системы медико-психолого-социальной помощи в паллиативной медицине*. По той причине, что онкологические пациенты в своем большинстве относятся к наиболее сложной в этическом отношении

категории пациентов, то клинические исследования качества жизни с их участием имеют свою специфику. Данная специфика проявляется, прежде всего, в том, что по мере усиления процесса сворачивания физических и физиологических возможностей и параметров организма пациента повышается значимость психолого-социальных и духовных критериев качества жизни. Таким образом, оценка качества жизни в паллиативной медицине имеет свою динамическую особенность, различную в зависимости от состояния и стадии терминальности пациента. Однако для выполнения цели паллиативной помощи – достижения и поддержании максимума их физического, психологического, социального и духовного потенциала, как бы они ни были ограничены в результате прогрессирования болезни – важны исследования качества жизни больного вне зависимости от прогрессирования болезни, как для медицины, так и для восстановительной и поддерживающей реабилитации в социальной работе. Совершенно совместимы с целями улучшения качества жизни тяжелобольных и основные принципы реабилитации: по возможности раннее начало, непрерывность, преемственность, комплексный характер, этапность, индивидуальный подход [112, с.38].

Таким образом, проблема повышения качества жизни для онкобольного является основной, и единственно выполнимой задачей оказания помощи этой тяжелой категории пациентов. Также этот аспект тесно взаимодействует с качеством жизни и здоровых членов семьи, родственников, друзей, окружающих больного. Повышая качество жизни больному – повышается качество жизни целой группе людей.

За последние десятилетия иммуногистохимический анализ перестал быть методом сугубо научных исследований и нашел широкое применение в каждодневной диагностической практике, при этом особое значение имеет диагностика низкодифференцированных злокачественных опухолей [33, с.119; 134]. По теме в литературе имеются сведения об использовании иммуногистохимического метода для диагностики и дифференциальной диагностики опухолей различной локализации (молочная железа, легкие, щитовидная железа, желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь, предстательная железа), однако выяснилось, что иммуногистохимическое исследование редко используются для диагностики низкодифференцированных злокачественных опухолей.

На сегодняшний день недостаточно исследована диагностика низкодифференцированных злокачественных опухолей, что вызывает растерянность и у исследователей, и у практических врачей [33, с.119; 135]. Возникающие вопросы нуждаются в адекватных ответах, что вынуждает научных работников проводить все новые исследования. Нас интересует ранняя диагностика недифференцированных опухолей у онкологических больных, а также дифференциальная диагностика опухолей их с помощью не только иммуногистохимического метода, но и цитологических, гистологических, эндоскопических, ультразвуковых методов исследования.

Одними из задач онкологии помимо уточнения гистогенеза злокачественного новообразования являются выбор тактики лечения. Так как

практически все пациенты с опухолями без первично-выявленного очага при первичном обращении имеют распространенный опухолевый процесс, требующий системной специфической терапии, и быстро становятся инкурабельными, нуждающимися в паллиативной помощи. Одной из задач в паллиативной химиотерапии является выбор оптимальной тактики лечения - преодоление дилеммы проведения эффективной терапии с избеганием токсических последствий. Необходимое больному высокое "качество жизни" требует редукции основных клинических проявлений метастатического ракового процесса, что возможно лишь путем проведения эффективной химиотерапии, которая в свою очередь приводит к возникновению ряда нежелательных побочных явлений. В поисках оптимального поддержания необходимого баланса между проявлениями самой болезни и побочными симптомами лечения часто приходится корректировать схемы лечения. К сожалению, изменение схем химиотерапии, в основном, происходит индивидуально, без весомых обоснований, поскольку определенных критериев и методик по модифицированию режимов паллиативной химиотерапии не существует.

В настоящее время, оценка КЖ становится стандартным компонентом ведения онкологических больных. В основном данный метод применяется в качестве дополнительного инструмента в клинических исследованиях, целью которых является сравнение различных схем лечения онкологических заболеваний. В Казахстане метод оценки КЖ ассоциированного со здоровьем путем оценки своего состояния самим пациентом не имеет широкого распространения.

Все вышесказанное указывает на необходимость проведения исследований, посвященных разностороннему изучению и совершенствованию диагностики опухолей без первично-выявленного очага, системе проведения паллиативной химиотерапии, как части паллиативной помощи с целью повышения качества жизни этой категории больных.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Критерии включения в исследование и характеристика клинического материала

Исследование выполнено на базе КГП «Областной онкологический диспансер» г. Караганды в период с 2006 по 2014 гг. и отделения паллиативной помощи клинической больницы г. Лодзь (Польша), выявленные во время научной стажировки. Объектом клинико-лабораторных исследований были 204 пациента с опухолями без первично-выявленного очага, из которых 162 человека в возрасте 18 - 84 лет (средний возраст  $49,9 \pm 1,6$  года), мужского и женского пола, разных национальностей из ООД и 42 пациента в возрасте от 43 до 91 года (средний возраст  $67,3 \pm 1,4$  года), мужского и женского пола из клинической больницы г. Лодзь (Польша).

В исследование включались пациенты с опухолями без первично-выявленного очага, которым было проведено помимо клинических, инструментальных, цитологических морфологических методов, иммуногистохимическое исследование. Пациенты с синхронными злокачественными опухолями являлись критериями исключения из исследования.

Все пациенты подписывали информированное согласие на обследование. Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике клинических исследований Карагандинского государственного медицинского университета.

**Характеристика клинического материала.** Объектом исследования явились пациенты со следующими патологическими процессами, которые были поделены на 9 групп согласно патогенетическому диагнозу: 1 – лимфопролиферативные заболевания (включая лимфогрануломатоз), 2 – карциномы (низкодифференцированная, серозная аденокарцинома, злокачественная опухоль яичников, метастазы рака), 3 – саркомы (хондро – низкодифференцированная. – псевдо – веретенчатая, остео -, миело -, мелкоклеточная, фибро -, липо -, гигантоклеточная саркомы), 4 – опухоли нервных корешков (нейробластома, шваннома), 5 – опухоли кровеносных сосудов (гемангиоперицитомы, гистиоцитомы), 6 – меланомы, 7 – плоскоклеточный рак, 8 – прочие опухоли, 9 – доброкачественные изменения.

Из числа всех больных с опухолями без первично-выявленного очага, 204 пациента, которые по гистологическим и иммуноморфологическим критериям Международной гистологической классификацией опухолей (Hamilton S., Aaltonen L., 2000) соответствовали диагнозу недифференцированных опухолей.

**Распределение пациентов по полу и возрасту в Карагандинской области.** Распределение больных по полу выглядит следующим образом: среди 162 пациентов преобладают мужчины 83 (50,9%). Число женщин составило 79 (49,9%).

Возраст пациентов составил от 18 до 84 лет (средний возраст  $49,9 \pm 1,6$  года). Преобладали женщины (51,08 лет), их средний возраст был на 1,03 больше, чем у мужчин - 48,76 лет.

**Распределение пациентов по полу и возрасту из клинической больницы г. Лодзь.** Распределение больных по полу выглядит следующим образом: 42 пациента из г. Лодзь составляют 21 (50 %) мужчина и 21 (50 %) женщина.

Возраст пациентов составил от 43 до 91 года (средний возраст  $67,3 \pm 1,4$  года). Преобладали женщины (68,52 лет), их средний возраст был на 2,52 больше, чем у мужчин - 66 лет.

При сравнении возраста мужчин и женщин с опухолями без первично-выявленного очага, проходивших лечение в г. Караганде и в г. Лодзь, получены следующие данные (рисунок 1).

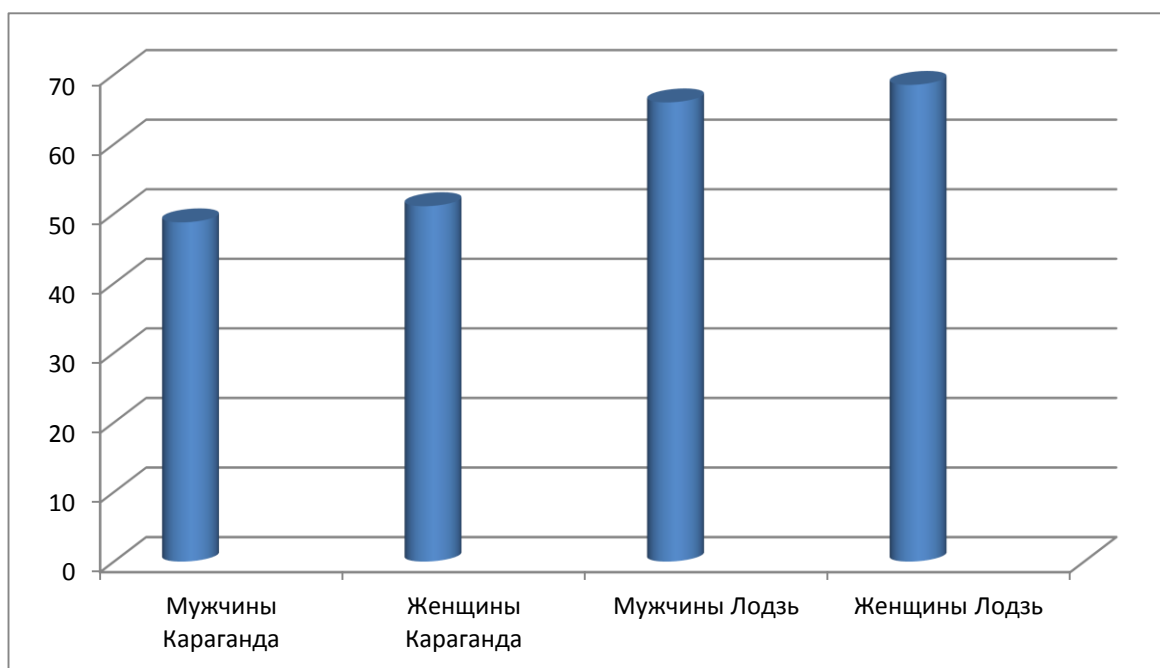


Рисунок 1 – Средний возраст (лет) 204 пациентов с опухолями без первично-выявленного очага

## 2.2 Клинические методы обследования пациентов

Обследование больных включало сбор полного анамнеза и физикальное обследование, проведение ультразвуковых, рентгенологических, цитологических, гистологических методов исследования, при необходимости компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии.

В качестве критериев оценки эффективности своевременной диагностики и лечения выбраны показатели наблюдаемой выживаемости с учетом дожития по Kaplan - Meier [136, 137]. Анализ выживаемости проводился на основании данных диспансерного наблюдения за пациентами, получавших лечение в Областном онкологическом диспансере г. Караганды. День установления диагноза принимался за дату включения в исследование. Выживаемость рассчитывалась по состоянию на 15 июля 2015 года и определялась от даты входа в исследование до даты смерти или даты последнего посещения врача при проведении последующего наблюдения.

Для определения качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага больные были анкетированы с помощью опросников European Organization for Cancer and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire и «Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)» (Бейсенаева А.Р., Сирота В. Б., 2016) (Приложение А, Б).

**Иммуногистохимическое исследование.** Предметом изучения в исследовании явился операционный материал и материал, взятый для диагностики при жизни человека (биопсия).

Операционный материал (удаленные органы или их части) позволяет изучать морфологические изменения, возникшие на разных стадиях развития заболевания; определить характер процесса, его распространенность, изменения, возникшие во время лечения; ответить на вопрос, насколько радикально выполнено оперативное вмешательство (или удалена опухоль в пределах здоровых тканей).

Биопсия (от греч. bios - жизнь и orpsis - зрение) - это прижизненный забор ткани или части органа с диагностической целью [138, 139]. Как только появился световой микроскоп, врачи начали изучать биопсионный материал, подтверждая клинический диагноз морфологическим исследованием [140]. Сегодня в каждой больнице проводятся исследование биотического материала с целью уточнения клинического диагноза. В современных лечебных учреждениях биотическое исследование выполняется каждому третьему больному, и нет ни одного органа или ткани, которые бы были недоступными для биотического исследования, ведь в настоящее время врач – патологоанатом как клинический патолог непосредственно участвует в постановке клинико-морфологического диагноза, обеспечивая максимально правильную диагностику патологического процесса целью [141].

Иммуногистохимический анализ выполнялся одноэтапным методом с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) на парафиновых срезах [142, 143].

Для удобства выполнялось кодирование. Опухоль считалась эстроген-рецептор позитивной при наличии экспрессии эстрогеновых рецепторов более чем 10% опухолевых клеток, прогестерон-рецептор позитивной более чем 5% опухолевых клеток. Для количественной оценки уровня эстрогеновых и прогестероновых рецепторов использовали систему подсчета Histoscore: от 0 до 10 – отрицательный; от 10 до 100 – слабоположительный (код 5); от 100 до 300 – положительный (код 6).

Морфологическое исследование проводилось на базе отделения патоморфологии Карагандинского областного онкологического диспансера (заведующий отделением В.С. Перминов). Приносим искреннюю благодарность Владимиру Степановичу Перминову за содействие в данном исследовании!

### 2.3 Методы статистического анализа

Для статистической обработки полученных результатов были использованы процедуры математической статистики, реализованы в прикладных программах «STATISTICA 10.0» и EXCEL [144, 145].

Статистическая обработка включала:

1. Изучение частоты встречаемости опухолей без первично-выявленного очага по Карагандинской области и по г. Лодзь (Польша) за период 2006-2015 гг. по морфологической верификации.

2. Корреляционный анализ. При изучении общественного здоровья и здравоохранения в научных и практических целях исследователю часто приходится проводить статистический анализ связей между факторными и результативными признаками статистической совокупности (причинно-следственная связь) или определение зависимости параллельных изменений нескольких признаков этой совокупности от какой-либо третьей величины (от общей их причины). Необходимо уметь изучать особенности этой связи, определять ее размеры и направление, а также оценивать ее достоверность.

Для достижения одной из целей работы - определения эффективности иммуногистохимического исследования в дифференциальной диагностике опухолей без первично-выявленного очага, т.е. выявления корреляции между диагнозом при поступлении пациентов с опухолями без первично-выявленного очага, гистологическим и иммуногистохимическим диагнозами, использовался **корреляционный анализ** всех параметров друг с другом с определением коэффициентов корреляции, направленностью связи и оценкой статистической достоверности. Значения коэффициента корреляции оцениваются в предположении, что переменные имеют нормальный закон распределения. Коэффициент корреляции, который одним числом дает представление о направлении и силе связи между признаками (явлениями), пределы его колебаний от 0 до  $\pm 1$ , что определяет направленность связи знаком коэффициента корреляции (положительная или отрицательная). При нормальном распределении для каждой выборки вычисляли среднюю арифметическую ( $M$ ), стандартное отклонение ( $s$ ).

Сравнение средних величин методом четырехпольных таблиц, выведение средних величин, ошибок, моды и медианы проводили с использованием дескриптивной статистики.

Критерий согласия Пирсона ( $\chi^2$ ) применяют для проверки гипотезы о соответствии эмпирического распределения предполагаемому теоретическому распределению  $F(x)$  при большом объеме выборки ( $n \geq 100$ ). Критерий применим для любых видов функции  $F(x)$ , даже при неизвестных значениях их параметров, что обычно имеет место при анализе результатов механических испытаний. В этом заключается его универсальность.

Использование критерия  $\chi^2$  предусматривает разбиение размаха варьирования выборки на интервалы и определения числа наблюдений (частоты)  $n_j$  для каждого из  $e$  интервалов. Статистикой критерия Пирсона служит величина (1),



$$\chi^2 = \sum_{j=1}^e \frac{(n_j - np_j)^2}{np_j} \quad (1)$$

где  $p_j$  - вероятность попадания изучаемой случайной величины в  $j$ -и интервал, вычисляемая в соответствии с гипотетическим законом распределением  $F(x)$ . При вычислении вероятности  $p_j$  нужно иметь в виду, что левая граница первого интервала и правая последнего должны совпадать с границами области возможных значений случайной величины. Например, при нормальном распределении первый интервал простирается до  $-\infty$ , а последний - до  $+\infty$  [54, с.4413].

Для исследования также использовался расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена - непараметрический метод, который используется с целью статистического изучения связи между явлениями. В этом случае определяется фактическая степень параллелизма между двумя количественными рядами изучаемых признаков и дается оценка тесноты установленной связи с помощью количественно выраженного коэффициента.

Практический расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена включает следующие этапы:

- 1) Сопоставать каждому из признаков их порядковый номер (ранг) по возрастанию (или убыванию).
- 2) Определить разности рангов каждой пары сопоставляемых значений.
- 3) Возвести в квадрат каждую разность и суммировать полученные результаты.
- 4) Вычислить коэффициент корреляции рангов по формуле:

$$r = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n(n^2 - 1)} \quad (2)$$

где  $\sum d^2$  - сумма квадратов разностей рангов, а  $n$  - число парных наблюдений. Коэффициент  $\rho$  принимает значения из отрезка  $[-1; 1]$ . Равенство  $\rho = 1$  указывает на строгую прямую линейную зависимость,  $\rho = -1$  на обратную.

При использовании коэффициента ранговой корреляции условно оценивают тесноту связи между признаками, считая значения коэффициента равные 0,3 и менее, показателями слабой тесноты связи; значения более 0,4, но менее 0,7 - показателями умеренной тесноты связи, а значения 0,7 и более - показателями высокой тесноты связи [52, с.77]. Чем выше значения  $r$ , тем теснее связь между переменными и с тем большим основанием данная взаимосвязь может быть использована для последующего регрессионного анализа. В некоторых случаях абсолютная величина  $r$  недостаточна для решения практических задач. При наличии статистической достоверности мы можем утверждать, что выявленная связь между показателями не случайна. Парная корреляция отражает взаимное влияние, поэтому мы не определяем причину и следствие, а лишь показываем их взаимодействие [146, 147, 148].

**3. Выживаемость пациентов** с опухолями без первично-выявленного очага определяли по безинтервальному методу Е. Kaplan - Р. Meier «с учетом факторов дожития». Количество больных на начало наблюдения принимается за 100%. Каждая «ступень» на кривой выживаемости отражает смерть пациента, и после каждой смерти процент выживших больных на графике уменьшается. Преимущество метода Каплана-Мейера (по сравнению с методом таблиц жизни) состоит в том, что оценки не зависят от разбиения времен жизни на интервалы [24, с.5952]. Величина интервала составляла 1 месяц.

Кумулятивная функция риска вероятности смерти отражает вероятность того, что организм проживет время, меньше  $t$ , она рассчитывалась по уравнению:

$$F(t)=P \{T<t\} \quad (3)$$

Вероятность противоположного события, т.е. вероятность, что он проживет больше, чем  $t$ , называется функцией дожития, или выживания, которую рассчитывали по уравнению:

$$S(t)= 1- F(t)= P\{T>t\} \quad (4)$$

Изучали зависимости показателей выживаемости от морфологической и иммуногистохимической характеристик, диагноза после оперативного вмешательства; достоверность различий в группах определяли с помощью коэффициента Кокса (при сравнении пар).

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса (Cox (1972) Regression models and life tables, Journal of the Royal Statistical Society, 34, p.187-220).

Модель пропорциональных интенсивностей или пропорциональных рисков Кокса — наиболее общая регрессионная модель, в которой предполагается, что функция интенсивности имеет вид:  $h(t) = h_0(t) y(z_1, \dots, z_m)$ . Множитель  $h_0(t)$  называется базовой функцией интенсивности.

Модель может быть параметризована, например, в виде:

$$h[(t), (z_1, z_2, \dots, z_m)] = h_0(t) \times \exp(b_1 \times z_1 + \dots + b_m \times z_m) \quad (5)$$

Функция интенсивности  $h_0(t)$  может рассматриваться как функция интенсивности при равенстве нулю всех ковариат. Она не зависит от переменных  $z$  (называемых ковариатами). Второй сомножитель зависит от переменных  $z$ , которые, возможно, зависят от  $t$ .

Модель Кокса можно линеаризовать, поделив обе части соотношения на  $h_0(t)$  и взяв натуральный логарифм от обеих частей:

$$\log \{h[(t), (z...)]/h_0(t)\} = b_1 \times z_1 + \dots + b_m \times z_m \quad (6)$$

Таким образом, мы получили линейную модель.

Итак, еще раз отметим, в основе модели Кокса лежат два предположения. Во-первых, зависимость между функцией интенсивности и логлинейной функцией ковариат является мультипликативной. Это предположение называется гипотезой пропорциональности. Реально оно означает, что для двух заданных наблюдений с различными значениями независимых переменных отношение их функций интенсивности не зависит от времени (чтобы ослабить это предположение, используются ковариаты, зависящие от времени; см. ниже). Второе предположение состоит в логлинейной зависимости функции интенсивности и регрессоров.

Предположение пропорциональности рисков часто подвергается сомнению. Например, рассмотрим гипотетическое исследование, в котором ковариатой является категориальная переменная, а именно индикатор того, подвергнут пациент хирургической операции или нет. Пусть пациент 1 подвергнут операции, в то время как пациент 2 — нет.

Согласно предположению пропорциональности, отношение функций интенсивностей для обоих пациентов не зависит от времени и означает, что риск для прооперированного пациента постоянно более высокий (или более низкий), чем риск пациента, не подвергнутого операции (при условии, что оба дожили до рассматриваемого момента) [24, с.5952; 136, с.558].

**4. Определяли оценку частоты связи между отдельными значимыми в данном исследовании иммуногистохимическими маркерами и продолжительностью жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага.**

Онкомаркеры представляют собой специфические вещества, которые образуются в результате жизнедеятельности раковых (а иногда и нормальных) клеток и обычно обнаруживаются в крови и/или моче онкологических пациентов. Они чрезвычайно многообразны по своей структуре, хотя в большинстве случаев являются белками или их производными. Некоторые из них обладают высокой специфичностью, т.е. характерны для одного вида опухоли, некоторые могут обнаруживаться при различных типах злокачественных новообразований.

Определение большинства онкомаркеров позволяет решать в настоящее время следующие задачи:

- 1) выявить группы повышенного риска развития рака;
- 2) указать предполагаемый источник опухоли у пациентов еще до начала углубленного обследования (то есть помогает определиться с перечнем действительно необходимых диагностических методов), у пациентов с запущенными формами заболевания, когда имеется опухолевый конгломерат, прорастающий многие ткани и весьма сложно разобраться даже на операционном столе, из какого органа исходит опухоль;
- 3) диагностика рецидивов злокачественного процесса;
- 4) оценка радикальности проведенного оперативного лечения, а именно удалена или нет вся опухоль (чаще при раке простаты, гестационной трофобластической неоплазии (плаценты), раке яичников и яичек из эмбриональных и эпителиальных клеток);

5) контроль эффективности лечения вообще (намного проще и дешевле оценить концентрацию маркеров в крови, чем многократно повторять различные лабораторные и инструментальные методы диагностики) [38, с.17].

Для выявления влияния эндогенных и экзогенных факторов (от возраста и типа онкомаркеров) на время жизни больных с недифференцированными опухолями был выбрана модель функции распределения пропорциональных рисков Кокса:

$$h(t;x)=h_0(t;x)\exp(\beta x) \quad (7)$$

где:  $h(t; X_1)$ - функция интенсивности смерти под влиянием фактора  $X$ ;  
 $h_0$  - функция интенсивности смерти при стандартных условиях (все  $X$  равны средним значениям);

$\beta$  – коэффициент независимой переменной

$x$  - центрированное значение фактора (разницы между фактическим и средним значением).

#### **2.4 Определение качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага**

Определение качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага проводилось с помощью опросников European Organization for Cancer and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire и «Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)» (Бейсенаева А.Р., Сирота В. Б., 2016) (Приложение А, Б). Данный опросник имеет регистрацию в Министерстве Юстиции Республики Казахстан (Приложение А). Анкетированию были подвергнуты 70 пациентов с опухолями без первично-выявленного очага, проходивших лечение в КГП “Областной онкологический диспансер” г. Караганды до (с помощью опросников EORTC QLQ-C30 (версия 3.0) и QLQ-IP-CC) и через неделю после химиотерапии (QLQ-IP-CC – заполнена вторая половина опросника).

EORTC QLQ-C30 (версия 3.0) состоит из паспортной части и 30 вопросов, которые включают в себя 5 функциональных шкал: физическое функционирование, ролевое функционирование, эмоциональное функционирование, когнитивное функционирование и социальное функционирование. Помимо этого, опросник содержит 3 симптоматические шкалы: слабость, тошнота/рвота и боль. И наконец, имеются также шкалы общего качества жизни и 6 одиночных пунктов, касающиеся различных симптомов и финансовых последствий. Каждый вопрос оценивается пациентом по шкале от 1 до 4, за исключением двух вопросов, касающихся статуса общего здоровья, которые оцениваются по шкале от 1 до 7. Анкетирование с помощью опросника EORTC QLQ-C30 (версия 3.0) проводилось до химиотерапии (Приложение Б).

QLQ-IP-CC также состоит из двух разделов:

1. Паспортная часть

## 2. Опросник оценки качества жизни.

Первый раздел содержит 4 вопроса открытого типа о пациенте и получаемом лечении. Вопрос №1 повествует об инициалах пациента, вопрос №2 - полный возраст, вопрос №3 содержит информацию о проведенном ли предстоящем курсе химиотерапии, вопрос №4 - дата заполнения.

Второй раздел представлен опросником для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии в виде таблицы. Для объективизации приведена шкала от 0 до 10 баллов, где 0 баллов - отсутствие какого-либо признака (симптома), 10 баллов – максимальная интенсивность какого-либо признака (симптома). Таблица состоит из трех столбцов: 1) возможных жалоб (ощущений) пациента до и после специального лечения; 2) интенсивность (от 0 до 10 баллов) данных жалоб (ощущений) до химиотерапии; 3) интенсивность (от 0 до 10 баллов) этих же жалоб (ощущений) через неделю после курса химиотерапии.

Среди возможных жалоб (ощущений) пациента в авторском опроснике представлены следующие: боль, тошнота, рвота, запор, диарея, снижение аппетита, кашель, одышка, нарушения сна, чувство беспокойства, чувство напряженности, слабость после физической деятельности (прогулка, занятие домашними делами), усталость, снижение внимания и памяти, необходимость в посторонней помощи, оценка здоровья и качества жизни в целом. Каждый пациент заполнял данный опросник дважды: до назначенного курса химиотерапии и через неделю после химиотерапии.

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗНАЧИМОСТИ ИММУНО-ГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ БЕЗ ПЕРВИЧНО-ВЫЯВЛЕННОГО ОЧАГА

#### 3.1 Частота встречаемости опухолей без первично-выявленного очага по морфологической верификации

Для изучения частоты встречаемости опухолей без первично-выявленного очага по Карагандинской области и в г. Лодзь за период 2006-2015 гг. определена характеристика пациентов с опухолями без первично-выявленного очага по диагнозу при поступлении в стационар, то есть по цитологическому заключению (таблица 1). Всего поступило 204 пациента, из них 50 больных с лимфопролиферативными заболеваниями ( $24,51 \pm 3,01\%$ ), 86 - с карциномами ( $42,15 \pm 3,46\%$ ), 24 - с саркомами мягких тканей и костей ( $11,76 \pm 2,26\%$ ), 16 - с опухолями нервных корешков ( $7,84 \pm 1,88\%$ ), 5 - с опухолями кровеносных сосудов ( $2,45 \pm 1,08\%$ ), 8 - с меланомой ( $3,92 \pm 1,36\%$ ), 3 - с плоскоклеточным раком ( $1,47 \pm 0,84\%$ ) 8 - с прочими опухолями ( $3,92 \pm 1,36\%$ ), 4 - с доброкачественными изменениями ( $1,96 \pm 0,97\%$ ).

Таблица 1 - Характеристика пациентов с опухолями без первично-выявленного очага по диагнозу при поступлении в стационар

Диагноз при поступлении (цитологический диагноз)	Число наблюдений	М среднее, %	Ошибка среднего, %	Диапазон колебания	
				95% ДИ <sub>в</sub>	95% ДИ <sub>н</sub>
Лимфопролиферативные заболевания (включая ЛГМ)	50	24,51	3,01	24,93	24,09
Карцинома	86	42,15	3,46	49,07	35,24
Саркомы мягких тканей и костей	24	11,76	2,26	12,08	11,45
Опухоли нервных корешков	16	7,84	1,88	8,109	7,58
Опухоли кровеносных сосудов	5	2,45	1,08	2,605	2,30
Меланома	8	3,92	1,36	4,114	3,73
Плоскоклеточный рак	3	1,47	0,84	1,591	1,35
Прочие опухоли	8	3,92	1,36	4,114	3,73
Доброкачественные изменения	4	1,96	0,97	2,09	1,83

В таблице 2 представлена характеристика пациентов с опухолями без первично-выявленного очага по морфологическому гистотипу. Гистологическое исследование проводилось всем пациентам, из них

лимфопролиферативные заболевания выявлены у 45-ти пациентов ( $22,06 \pm 2,9\%$ ), карцинома – у 88-ми - ( $43,14 \pm 3,47\%$ ), саркомы мягких тканей и костей - у 21-го ( $10,29 \pm 2,13\%$ ), опухоли нервных корешков – у 11-ти ( $5,39 \pm 1,58\%$ ), опухоль кровеносных сосудов – у 1-го ( $0,49 \pm 0,49\%$ ), меланома – у 6-ти ( $2,94 \pm 1,18\%$ ), плоскоклеточный рак – у 10-ти ( $4,90 \pm 1,51\%$ ), прочие опухоли – у 10-ти ( $4,90 \pm 1,51\%$ ), доброкачественные изменения – у 11-ти ( $5,39 \pm 1,58\%$ ) пациентов.

Таблица 2 - Характеристика пациентов с опухолями без первично-выявленного очага по морфологическому гистотипу

Гистологический диагноз	Число наблюдений	М среднее, %	Ошибка среднего т, %	Диапазон колебания	
				95% ДИв	95% ДИн
Лимфопролиферативные заболевания (включая ЛГМ)	45	22,06	2,9	22,47	21,65
Карцинома	88	43,14	3,47	50,07	36,02
Саркомы мягких тканей и костей	21	10,29	2,13	10,59	9,99
Опухоли нервных корешков	11	5,39	1,58	5,62	5,17
Опухоли кровеносных сосудов	1	0,49	0,49	0,56	0,42
Меланома	6	2,94	1,18	3,11	2,78
Плоскоклеточный рак	10	4,90	1,51	5,12	4,69
Прочие опухоли	10	4,90	1,51	5,12	4,69
Доброкачественные изменения	11	5,39	1,58	5,62	5,17

Оказалось, что у 5-ти пациентов, поступивших с цитологическим диагнозом лимфопролиферативного заболевания, гистологически диагноз не был подтвержден («карцинома» была выставлена в одном, «плоскоклеточный рак» – в двух и «доброкачественные изменения» - в 2-х случаях). Аналогичная ситуация сложилась у пациентов с гистологическим диагнозом «опухоли нервных корешков»: у 5-х поступивших с опухолями нервных корешков гистологически были выявлены карцинома, саркома и трижды – доброкачественные изменения.

Гистологический диагноз «доброкачественные изменения» был выставлен 11-ти пациентам, в то время как при поступлении данная патология была выставлена четверым (из семи пациентов 1 - с лимфопролиферативным заболеванием, 1 - с карциномой, 2 - с саркомой, 1 - с меланомой, 2 - с опухолью нервных корешков). «Плоскоклеточный рак» выявлен с помощью гистологического исследования у 2-х пациентов, поступивших с опухолями нервных корешков, одного – с карциномой, меланомой и опухолью кровеносных сосудов соответственно, у 2-х – с прочими опухолями.

Статистические различия частоты диагнозов, установленных цитологически при поступлении и с помощью гистологического исследования, выявляются при использовании  $\chi^2$ -критерия Пирсона ( $\chi^2=515$ ,  $p=0,00001$ ).

Также проведена характеристика пациентов с опухолями без первично-выявленного очага по иммуногистохимическому фенотипу (таблица 3). Иммуногистохимическое исследование проводилось всем пациентам, из них лимфопролиферативные заболевания выявлены у 46-ти пациентов ( $22,55 \pm 2,93\%$ ), карцинома – у 71-го - ( $34,80 \pm 3,34\%$ ), саркома - у 17-ти ( $8,33 \pm 1,94\%$ ), опухоли нервных корешков – у 24-х ( $11,76 \pm 2,26\%$ ), опухоли кровеносных сосудов – у 6-ти ( $2,94 \pm 1,18\%$ ), меланома – у 8-ми ( $3,92 \pm 1,36\%$ ), плоскоклеточный рак – у 12-ми ( $5,88 \pm 1,65\%$ ), прочие опухоли – у 10-ти ( $4,90 \pm 1,51\%$ ), доброкачественные изменения – у 10-ти ( $4,90 \pm 1,51\%$ ).

Таблица 3 - Характеристика пациентов с опухолями без первично-выявленного очага по иммуногистохимическому фенотипу

Иммуногистохимический диагноз	Число наблюдений	М среднее, %	Ошибка среднего, %	Диапазон колебания	
				95% ДИв	95% ДИн
Лимфопролиферативные заболевания (включая ЛГМ)	46	22,55	2,93	22,96	22,14
Карцинома	71	34,80	3,34	41,47	28,13
Саркома	17	8,33	1,94	8,61	8,06
Опухоли нервных корешков	24	11,76	2,26	12,08	11,45
Опухоли кровеносных сосудов	6	2,94	1,18	3,11	2,78
Меланома	8	3,92	1,36	4,11	3,73
Плоскоклеточный рак	12	5,88	1,65	6,12	5,65
Прочие опухоли	10	4,90	1,51	5,12	4,69
Доброкачественные изменения	10	4,90	1,51	5,12	4,69

Иммуногистохимическое подтверждение гистологического диагноза у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями было получено во всех случаях и добавлен один больной, которому гистологически был выставлен диагноз «карцинома». Из 88-ми больных с гистологическим диагнозом «карцинома» иммуногистохимически диагноз был подтвержден 71-му пациенту, а у остальных 17-ти были выявлены следующие патологии: «плоскоклеточный рак» - 1-му, «лимфопролиферативные заболевания» - 1-му, «опухоли нервных корешков» - 8-ми, «доброкачественные изменения» - 1-му, «опухоли кровеносных сосудов» - 4-м, «меланома» - 1-му, «прочие опухоли» - 1-му. Опухоли нервных корешков иммуногистохимически были выявлены у 24-х пациентов, из них у 11 человек подтвержден гистологический результат, остальные 13 пациентов имели гистологически установленные следующие



патологии: «плоскоклеточный рак» - у 1-го, «карцинома» - у 7-ми, опухоли кровеносных сосудов – у 2-х, «саркома» – у 3-х больных.

При анализе диагнозов, верифицированных разными морфологическими способами, было установлено, что величина совпадений крайне высока.

Для лимфопролиферативных заболеваний, низкодифференцированных карцином, сарком, злокачественных опухолях нервных корешков и кровеносных сосудов, меланоме, не было выявлено достоверного различия между диагнозом при поступлении (т.е. цитологическим) и гистологическим его подтверждением в стационаре ( $\chi^2$ -критерий Пирсона,  $p < 0,05$ ). При гистологическом исследовании становится возможным дифференцировка карцином, т.е. – плоскоклеточный рак ( $4,90 \pm 1,51$ ) и статистически значимо увеличивается процент доброкачественных изменений с ( $1,96 \pm 0,97$ )% до ( $5,39 \pm 1,58$ )% ( $p < 0,05$ ). Выявлена цитологическая гипердиагностика в сторону злокачественных опухолей (таблица 4).

Таблица 4 – Сопоставление цитологической и гистологической верификации опухолей без первично-выявленного очага

Группы опухолей по гистогенезу	Цитологический диагноз (% $\pm$ m)	Гистологический диагноз (% $\pm$ m)	p
Лимфопролиферативные заболевания (включая ЛГМ)	24,51 $\pm$ 3,01	22,06 $\pm$ 2,9	-
Карцинома	42,15 $\pm$ 3,46	43,14 $\pm$ 3,47	-
Саркомы мягких тканей и костей	11,76 $\pm$ 2,26	10,29 $\pm$ 2,13	-
Опухоли нервных корешков	7,84 $\pm$ 1,88	5,39 $\pm$ 1,58	-
Опухоли кровеносных сосудов	2,45 $\pm$ 1,08	0,49 $\pm$ 0,49	-
Меланома	3,92 $\pm$ 1,36	2,94 $\pm$ 1,18	-
Плоскоклеточный рак	1,47 $\pm$ 0,84	4,90 $\pm$ 1,51	$p < 0,05$
Прочие опухоли	3,92 $\pm$ 1,36	4,90 $\pm$ 1,51	-
Доброкачественные изменения	1,96 $\pm$ 0,97	5,39 $\pm$ 1,58	$p < 0,05$

Различие в диагнозах, установленных с помощью гистологического и иммуногистохимического исследований, статистически не выявляется ( $\chi^2=378$ ,  $p=0,00001$ ).

Но при использовании  $\chi^2$ -критерия Пирсона было выявлено достоверное различие иммуногистохимического и гистологического диагнозов низкодифференцированной карциномы ( $p < 0,05$ ) и злокачественной опухоли нервных корешков ( $p < 0,05$ ) (таблица 5). Отмечается гистологическая гипердиагностика низкодифференцированной карциномы на 8,34% ( $p < 0,05$ ) и гиподиагностика злокачественной опухоли нервных тканей на 6,37% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5 – Сопоставление гистологической и иммуногистохимической верификации опухолей без первично-выявленного очага

Группы опухолей по гистогенезу	Гистологический диагноз (%±m)	Иммуногистохимический диагноз (%±m)	p
Лимфопролиферативные заболевания (включая ЛГМ)	22,06±2,9	22,55±2,93	-
Карцинома	43,14±3,47	34,80±3,34	p<0,05
Саркомы мягких тканей и костей	10,29±2,13	8,33±1,94	-
Опухоли нервных корешков	5,39±1,58	11,76±2,26	p<0,05
Опухоли кровеносных сосудов	0,49±0,49	2,94±1,18	-
Меланома	2,94±1,18	3,92±1,36	-
Плоскоклеточный рак	4,90±1,51	5,88±1,65	-
Прочие опухоли	4,90±1,51	4,90±1,51	-
Доброкачественные изменения	5,39±1,58	4,90±1,51	-

При сравнении диагнозов, установленных при поступлении и с помощью иммуногистохимического исследования с использованием коэффициента  $\chi^2$ , статистические различия высоки ( $\chi^2=556$ , p =0,00001).

При использовании  $\chi^2$ -критерия Пирсона выявлено статистически значимое различие при иммуногистохимическом подтверждении цитологического диагноза низкодифференцированной карциномы и доброкачественных изменениях (таблица 6). Отмечается цитологическая гипердиагностика карцином на 7,35% и сарком на 3,43% (p<0,05), гиподиагностика доброкачественных изменений на 2,94%, плоскоклеточного рака на 4,41% и опухолей нервных корешков на 3,92% (p<0,05).

Таблица 6 – Сопоставление цитологической и иммуногистохимической верификации опухолей без первично-выявленного очага

Группы опухолей по гистогенезу	Цитологический диагноз (%±m)	Иммуногистохимический диагноз(%±m)	p
1	2	3	4
Лимфопролиферативные заболевания (включая ЛГМ)	24,51±3,01	22,55±2,93	-
Карцинома	42,15±3,46	34,80±3,34	p<0,05
Саркомы мягких тканей и костей	11,76±2,26	8,33±1,94	p<0,05

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4
Опухоли нервных корешков	7,84±1,88	11,76±2,26	p<0,05
Опухоли кровеносных сосудов	2,45±1,08	2,94±1,18	-
Меланома	3,92±1,36	3,92±1,36	-
Плоскоклеточный рак	1,47±0,84	5,88±1,65	p<0,05
Прочие опухоли	3,92±1,36	4,90±1,51	-
Доброкачественные изменения	1,96±0,97	4,90±1,51	p<0,05

Таким образом, в структуре пациентов с опухолями без первично-выявленного очага при гистологическом исследовании преобладали больные с низкодифференцированными карциномами (33,3±4,3%) и лимфо-пролиферативными заболеваниями (27,2±3,5%). Выявлена высокая степень несовпадения диагнозов цитологического и гистологического ( $\chi^2=515$ , p=0,00001), гистологического и иммуногистохимического ( $\chi^2=378$ , p=0,00001), цитологического и иммуногистохимического ( $\chi^2=556$ , p=0,00001).

Отмечается цитологическая гипердиагностика низкодифференцированных карцином на 7,35% и сарком на 3,43%, также гиподиагностика доброкачественных изменений на 2,94%, плоскоклеточного рака на 4,41% и опухолей нервных корешков на 3,92%; гистологическая гипердиагностика низкодифференцированной карциномы на 8,34% и гиподиагностика злокачественной опухоли нервных тканей на 6,37%, что указывает на необходимость проведения иммуногистохимического исследования при данной патологии.

### 3.2 Выявление корреляции между цитологическим, гистологическим и иммуногистохимическим диагнозами

Соответствие между цитологическими диагнозами, выставленными при поступлении, и диагнозами, выставленными по результатам гистологических и иммуногистохимических исследований, проведено графически с использованием корреляционного анализа по Спирмену.

На рисунке 2 хорошо виден диапазон колебаний цитологического диагноза относительно диагнозу, установленному при гистологическом исследовании. Цитологический диагноз лимфо-пролиферативного заболевания, недифференцированной карциномы, злокачественных опухолей нервных корешков полностью совпадает с диагнозами, полученными при гистологических исследованиях, диапазон колебаний небольшой. Цитологический диагноз саркомы костей и мягких тканей, меланомы, прочих опухолей и доброкачественных изменений имеет очень большой диапазон разброса вокруг диагноза, установленного при гистологическом исследовании, возможно, из-за малого числа наблюдений.

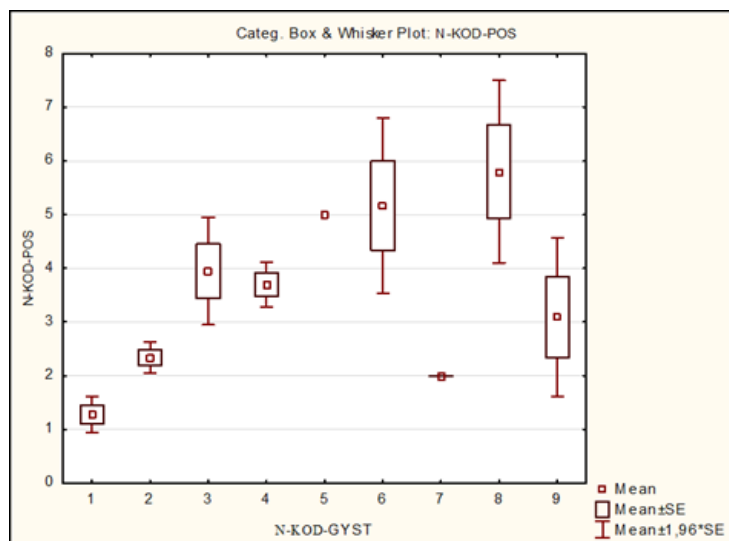


Рисунок 2 – Соотношение частоты совпадения между цитологическим и гистологическим диагнозами опухолей без первично-выявленного очага

При сопоставлении цитологического диагноза и иммуногистологического диагноза наблюдается сходная картина. Цитологический диагноз лимфопролиферативного заболевания, недифференцированной карциномы, злокачественных опухолей нервных корешков имел полное подтверждение его иммуногистохимическими исследованиями, диапазон колебаний был более узким (рисунок 3). А цитологический диагноз опухоли кровеносных сосудов, прочих опухолей и доброкачественные изменения имели более широкий диапазон колебаний относительно диагноза, полученного при иммуногистохимическом исследовании, их диагностика при поступлении наименее точна, и цитологическая верификация опухоли возможна из любой группы, кроме лимфопролиферативных заболеваний.

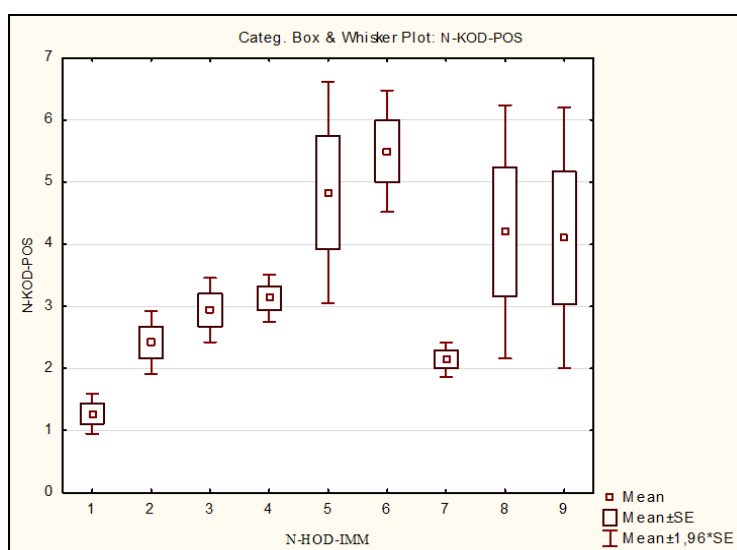


Рисунок 3 - Соотношение частоты совпадения между цитологическим и иммуногистохимическим диагнозами опухолей без первично-выявленного очага

При сопоставлении гистологического и иммуногистологического диагнозов наблюдали более ровную картину. Гистологический диагноз лимфопролиферативного заболевания, недифференцированной карциномы, саркомы костей и мягких тканей, злокачественных опухолей нервных корешков слабо колеблется и имеет высокую степень подтверждения при иммуногистохимическом исследовании (рисунок 4). Гистологический диагноз опухоли кровеносных сосудов, меланомы, плоскоклеточного рака, прочих опухолей и доброкачественных изменений часто не совпадают с диагнозом, выставленным по иммуногистохимическим исследованиям, и имеют широкий диапазон колебаний. Гистологический диагноз опухолей может быть иммуногистохимически верифицирован в любую группу, кроме лимфопролиферативных заболеваний.

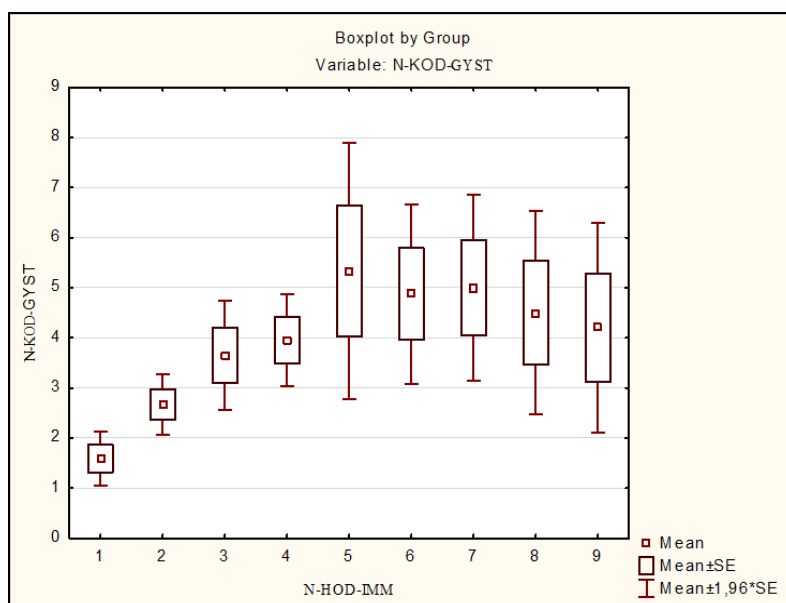


Рисунок 4 - Соотношение частоты совпадения между гистологическим и иммуногистохимическим диагнозами опухолей без первично-выявленного очага

**Коэффициент ранговой корреляции Спирмена** был использован нами с целью статистического подтверждения наличия связи между двумя качественными рядами изучаемых признаков (диагнозов) с оценкой их тесноты совпадений и количественно выраженного коэффициента ранговой корреляции (таблица 7). Результаты анализа коэффициентов ранговой корреляции позволяют утверждать, что распределение диагнозов по группам, выставленных цитологически, гистологически и иммуногистохимически, имеет статистически значимую связь ( $p < 0.05$ ), но величина их 0,58-0,65 соответствует средней степени и не предполагает полного совпадения диагнозов. Продолжительность жизни и исход лечения не имели статистически значимых связей с классом диагноза низкодифференцированных опухолей, установленных цитологически, гистологически и иммуногистохимически.

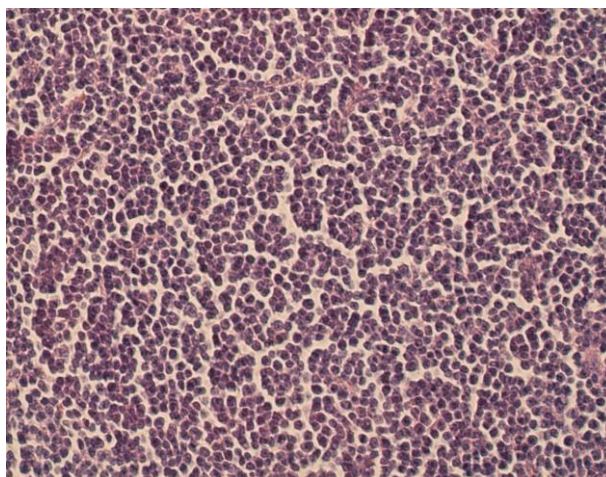
Таблица 7 – Коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену диагнозов опухолей без первично-выявленного очага, установленных цитологически, гистологически и иммуногистохимически

Диагнозы	Диагноз при поступлении	Гистологический диагноз	Иммуногистохимический диагноз	Исход болезни	Продолжительность жизни
Диагноз при поступлении	1,000000	0,654215	0,607475	0,049174	0,002219
Гистологический диагноз	0,654215	1,000000	0,585849	0,050015	-0,041906
Иммуногистохимический диагноз	0,607475	0,585849	1,000000	0,044539	-0,019198

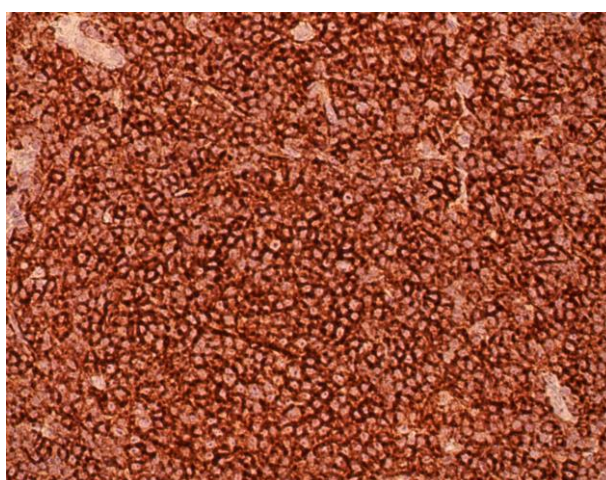
Таким образом, выявлена статистически значимая связь средней степени между диагнозами опухолей без первично-выявленного очага, установленных при поступлении, при гистологическом и иммуногистохимическом обследовании.

Приводим примеры клинических наблюдений с морфологической верификацией:

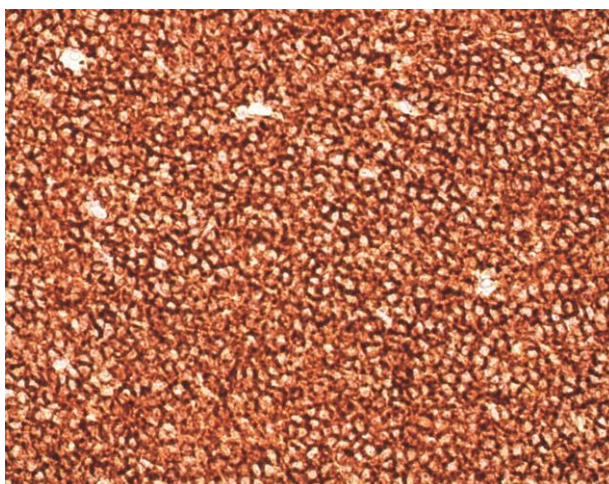
**Клинический случай А.67.** Пациентка С., 79 лет поступила в КГП «ООД» г. Караганды с диагнозом: Узловой зоб, *suspicio cancer* щитовидной железы, *mts* рака в шейные лимфоузлы. При цитологическом исследовании пунктата шейного лимфоузла (№257, 04.11.2013 г.) получено заключение, что цитограмма соответствует тиреоидиту, злокачественной атипии не выявлено. При гистологическом исследовании (№3004, 15.11.2013 г.): тотальное замещение ткани лимфатического узла мелкими лимфоцитоподобными клетками, рисунок лимфоузла стерт, лимфоидные фолликулы отсутствуют. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. X 400. *Гистологическое заключение:* Лимфома? Рак? (рисунок 5а). При проведении иммуногистохимического исследования (№98, 15.11.2013 г.) *иммунофенотип опухолевой ткани* соответствует лимфоме из малых лимфоцитов /В-клеточный лимфолейкоз/. На рисунке 5б мембранная экспрессия маркера CD23; окраска: авидин-биотиновый метод, хромоген DAB, мембранно-цитоплазматическая экспрессия. Ув. X 400. На рисунке 5в мембранная экспрессия маркера CD20 на всей опухолевой ткани; окраска: авидин-биотиновый метод, хромоген DAB, мембранно-цитоплазматическая экспрессия. Ув. X 400.



а



б



в

а - гистологическое исследование, б - иммуногистохимическое исследование: определение маркера CD23, в - иммуногистохимическое исследование: определение маркера CD20

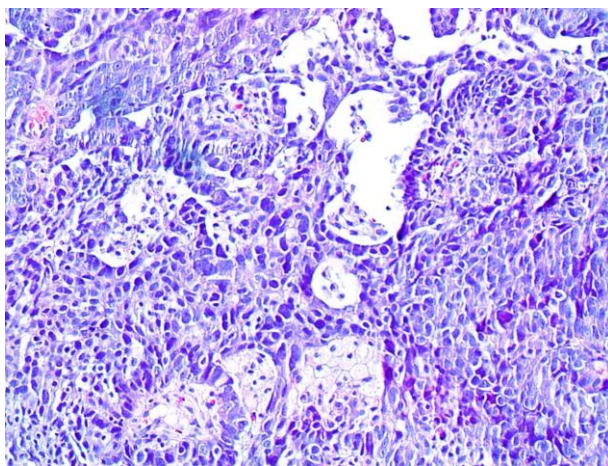
Рисунок 5 – Случай А.67. Ткань лимфатического узла



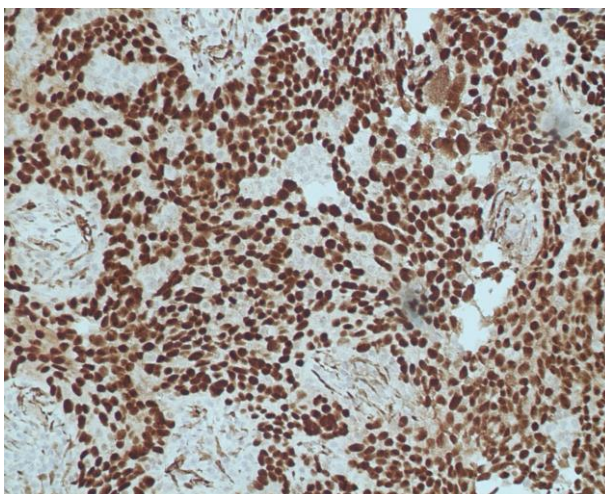
**Клинический случай А.89.** Пациентка А., 59 лет поступила в КГП «ООД» г. Караганды с диагнозом: Образование левого яичника. При лапаротомии левый яичник представлен плотной опухолью, до 3 см в диаметре, при цитологическом исследовании (№8121, 22.11.2013 г): найдены клетки карциномы, больше данных за низкодифференцированную форму. При гистологическом исследовании (№9849, 02.12.2013): метастаз карциномы представлен скоплениями недифференцированных опухолевых клеток предположительно эпителиальной природы без первично установленного очага. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. X 100. *Гистологическое заключение:* Метастаз карциномы без первично установленного очага (рисунок 6а). Проведено иммуногистохимическое исследование (№581, 02.12.2013). *Иммуногистохимическое заключение:* Малодифференцированная серозная карцинома (предположительно из яичника). На рисунке 6б – экспрессия маркеров WT1; окраска: ядерная экспрессия. Ув. X 200 . На рисунке 6в - экспрессия маркера СА125; окраска: мембранная апикальная экспрессия. Ув. X 200.

**Клинический случай А.131.** Пациентка Л., 37 лет поступила в КГП «ООД» г. Караганды с диагнозом: Suspicio меланомы кожи большого пальца правой верхней конечности. При осмотре опухоль представлена разрастанием ткани типа гранулематозной до 3 см в диаметре, легко кровоточащая. При гистологическом исследовании (№7728, 06.02.2014 г.): гнездные скопления и разрозненные комплексы из веретеновидных и шаровидных полиморфных опухолевых клеток. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. X 200. *Гистологическое заключение:* Недифференцированная карцинома? Саркома? Меланома? (рисунок 7а). При проведении иммуногистохимического исследования (№221, 06.02.2014 г.): *иммунофенотип опухоли* соответствует меланоме. На рисунке 7б показано иммуногистохимическое окрашивание с маркером melan-A, на рисунке 7в - с маркером S100, на рисунке 7г - с маркером Tyrosinase, Clone T311. Окраска: цитоплазматическая экспрессия. Ув. X 200 (рисунок 7б-7г).

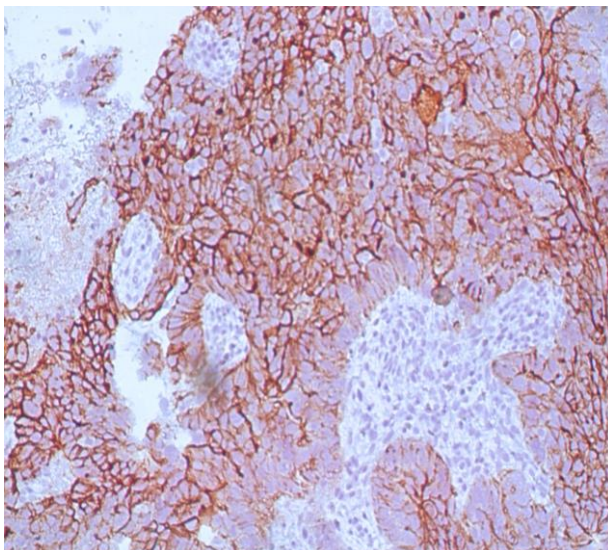




а



б

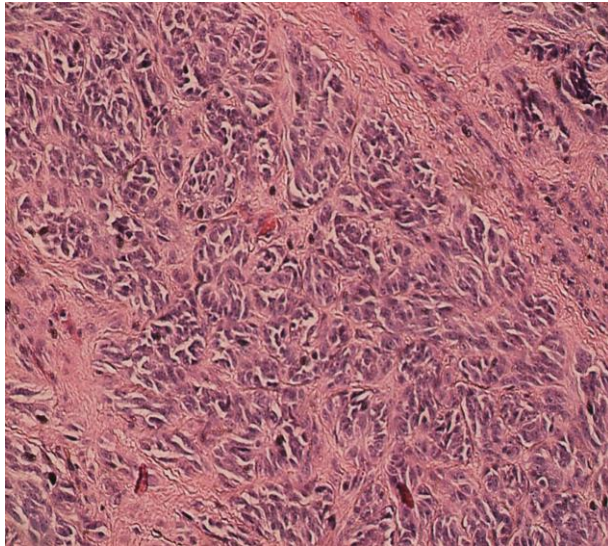


в

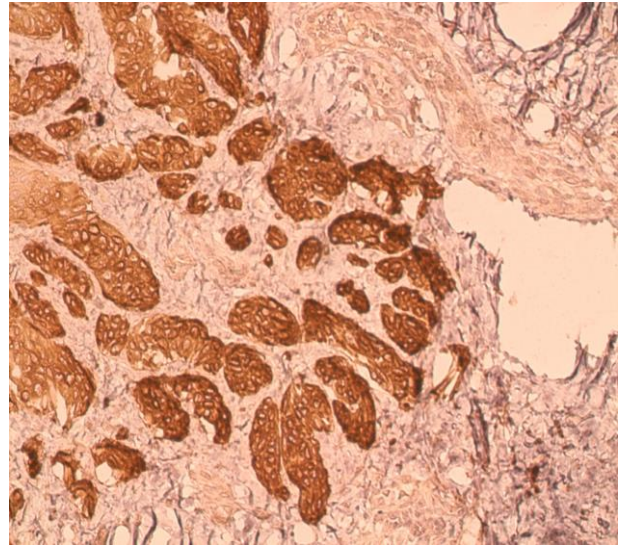
а - гистологическое исследование, б- иммуногистохимическое исследование: определение маркера, Wilms' Tumor 1 (WT1) Protei, в - иммуногистохимическое исследование: определение маркера CA125

Рисунок 6 – Случай А.89. Ткань яичника

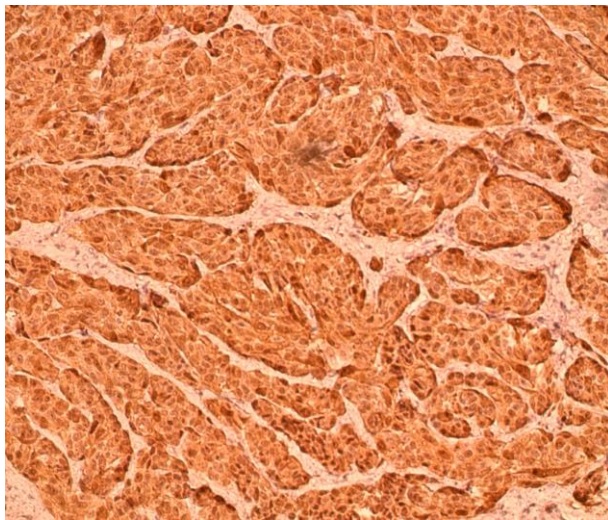




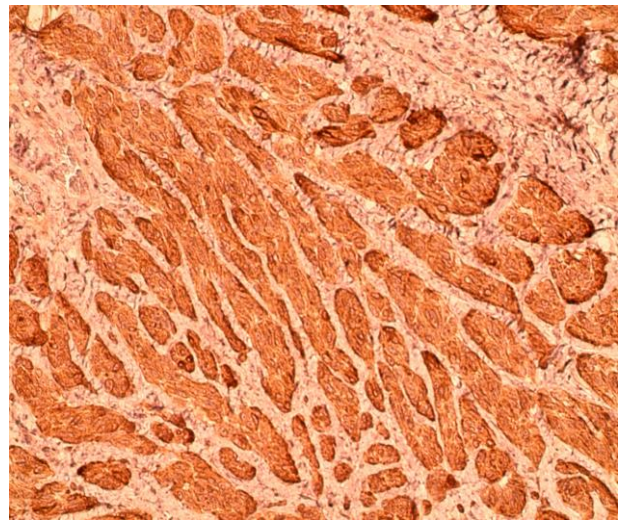
а



б



в



г

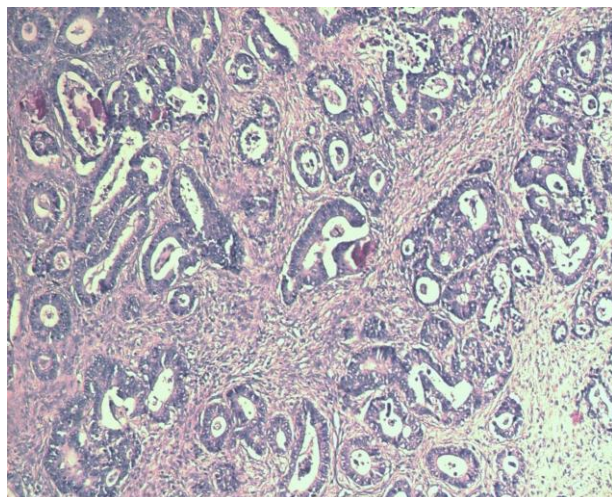
а - гистологическое исследование, б) иммуногистохимическое исследование: определение маркера melan-A; в - иммуногистохимическое исследование: определение маркера S100, г - иммуногистохимическое исследование: определение маркера Tyrosinase, Clone T311

Рисунок 7 – Случай А.131. Ткань кожи

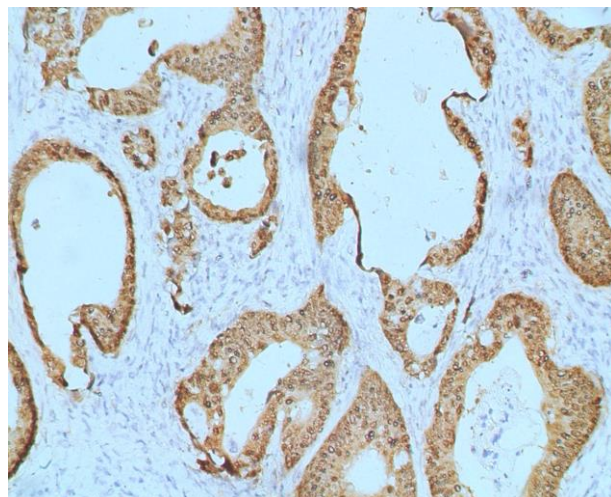
**Клинический случай А.147.** Пациентка Э., 67 лет поступила в КГП «ООД» г. Караганды с диагнозом: *Suspicio cancer* прямой кишки. При цитологическом исследовании (№6837, 27.05.2014 г.): найдены клетки, по которым трудно исключить *сaнсер*. При гистологическом исследовании (№15421-31, 05.06.2014 г.): псевдожелезистые, тубулярные структуры из полиморфного атипичного эпителия. *Гистологическое заключение:* Серозная карцинома яичника? Метастаз в яичник? Окраска: гематоксилином и эозином Ув. X 100 (рисунок 8а). При проведении иммуногистохимического исследования (№457, 05.06.2014 г.): *иммунофенотип опухолевой ткани*



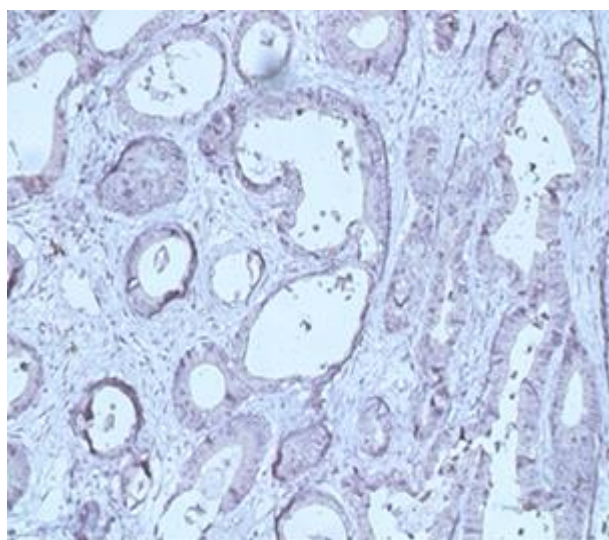
соответствует аденокарциноме кишечного типа (предположительно из толстой кишки – экспрессия маркеров CDX2, Villin, отсутствие экспрессии CA125). На рисунке 8б показано иммуногистохимическое окрашивание с маркером Villin (окраска: мембранно-цитоплазматическая экспрессия. Ув. X 200), на рисунке 8в - с маркером CA125 (окраска: цитоплазматическая экспрессия. Ув. X 200), на рисунке 8г - с маркером CDX2 (окраска: цитоплазматическая экспрессия. Ув. X 200).



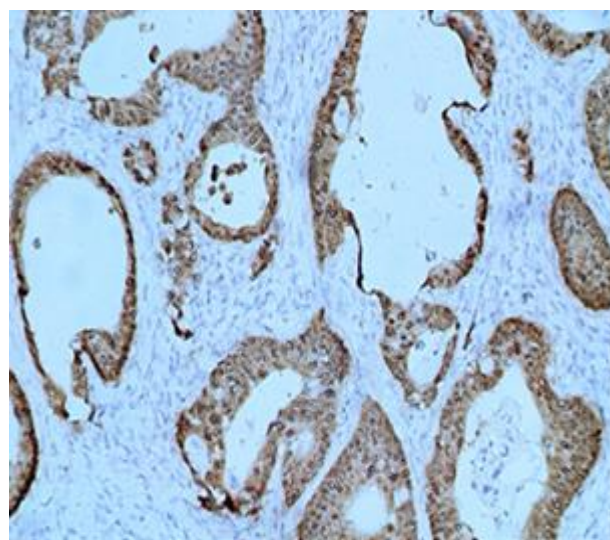
а



б



в



г

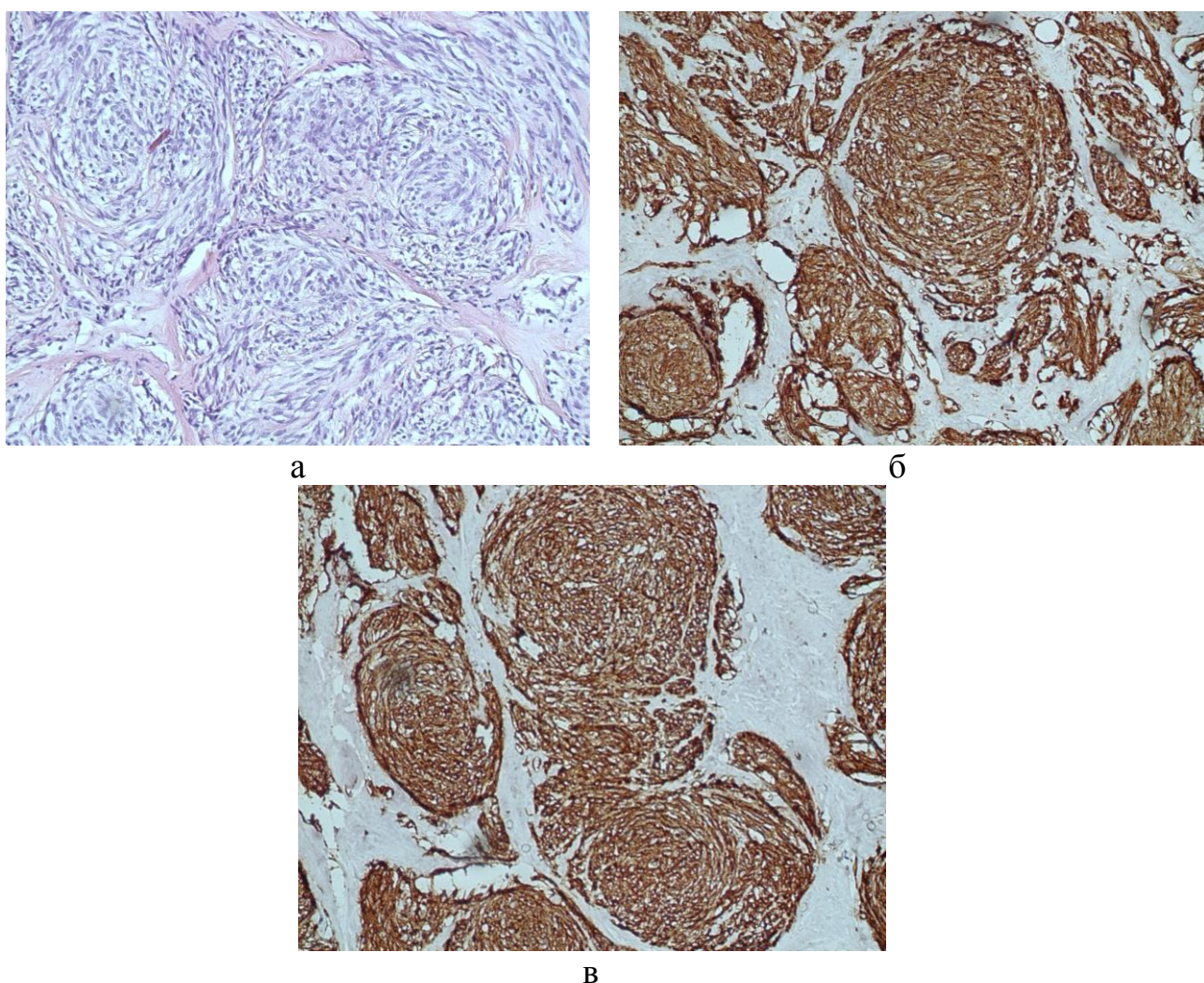
а - гистологическое исследование, б - иммуногистохимическое исследование: определение маркера Villin, в - иммуногистохимическое исследование: определение маркера CA125, г - иммуногистохимическое исследование: определение маркера CDX2

Рисунок 8 – Случай А.147. Ткань яичника

**Клинический случай А.162.** Пациент М., 54 лет поступил в КГП «ООД» г. Караганды с диагнозом: Suspicio cancer желудка. При цитологическом



исследовании (№6780, 16.09.2014 г.): найдены единичные группы клеток с признаками выраженной пролиферации. При гистологическом исследовании (№15332, 25.09.2014 г.): муаровые структуры, завихрения из веретеновидных клеток в мышечном слое желудка. *Гистологическое заключение:* GIST? Лейомиома? Лейомиосаркома? Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. X 200 (рисунок 9а). При проведении иммуногистохимического исследования (№458, 25.09.2014 г.): *иммунофенотип опухолевой ткани желудка* соответствует гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST) – позитивная экспрессия маркеров CD34, CD117(c-kit). На рисунке 9б показано иммуногистохимическое окрашивание с маркером CD34 (окраска: мембранная экспрессия. Ув. X 200), на рисунке 9в - с маркером CD117, c-kit (окраска: мембранно-цитоплазматическая экспрессия. Ув. X 200).



а - гистологическое исследование, б - иммуногистохимическое исследование: определение маркера CD34, в - иммуногистохимическое исследование: определение маркера CD117, c-kit

Рисунок 9 – Случай А.162. Стенка желудка

### 3.3 Выживаемость пациентов с опухолями без первично-выявленного очага

Анализ выживаемости больных с опухолями без первично-выявленного очага выполнен безинтервальным методом по Е. Карпан - Р. Меер, в котором определяли выживаемость во временном интервале жизни в 1 месяц. Общая выживаемость всех пациентов с опухолями без первично-выявленного очага составила на протяжении первого года 72%, на протяжении двух лет – 62%, трех лет – 58%, четырех лет – 50% и пяти лет – 41% (рисунок 10).

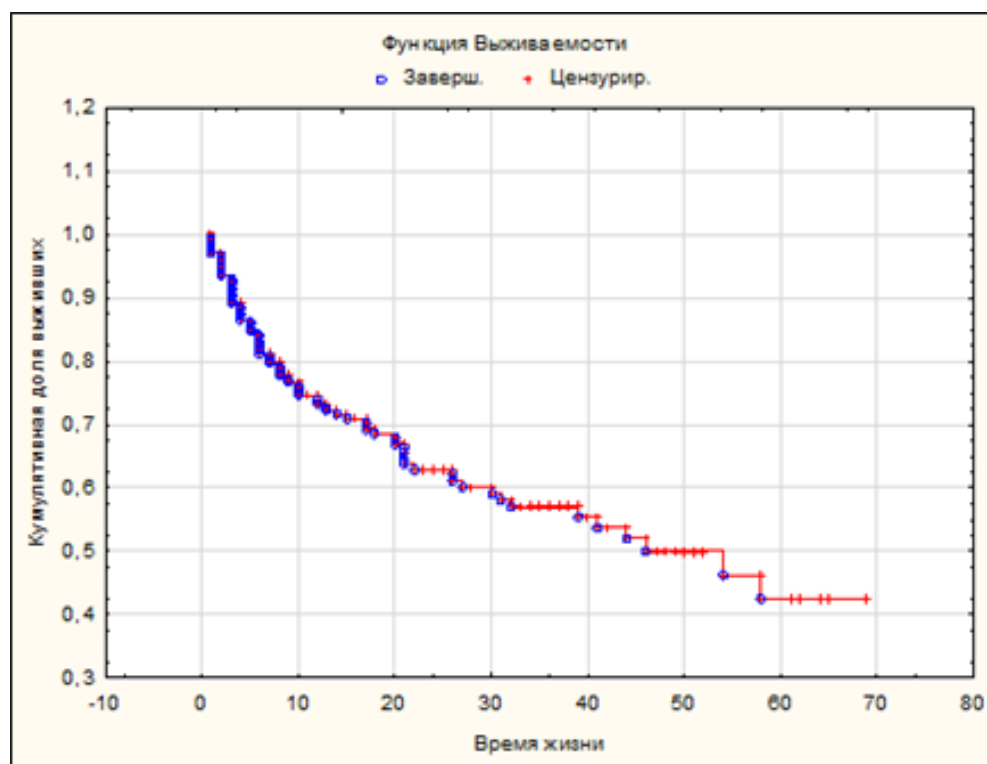


Рисунок 10 - Общая выживаемость больных опухолями без первично-выявленного очага

Также была подсчитана выживаемость пациентов согласно патогенетическому диагнозу: 1 – лимфопролиферативные заболевания (включая лимфогрануломатоз), 2 – карцинома (низкодифференцированная, серозная, аденокарцинома, рак яичников, метастазы), 3 – саркома (хондро – низкодифференцированная. – псевдо – веретеночлеточная, остео-, миело-мелкоклето- фибро – липо - гигантоклеточная), 4 – опухоли нервных корешков (нейробластома, шваннома), 5 – опухоли кровеносных сосудов (гемангиоперицитомы, гистиоцитомы), 6 – меланома, 7 – плоскоклеточный рак, 8 – прочие опухоли, 9 – доброкачественные изменения (рисунок 11).

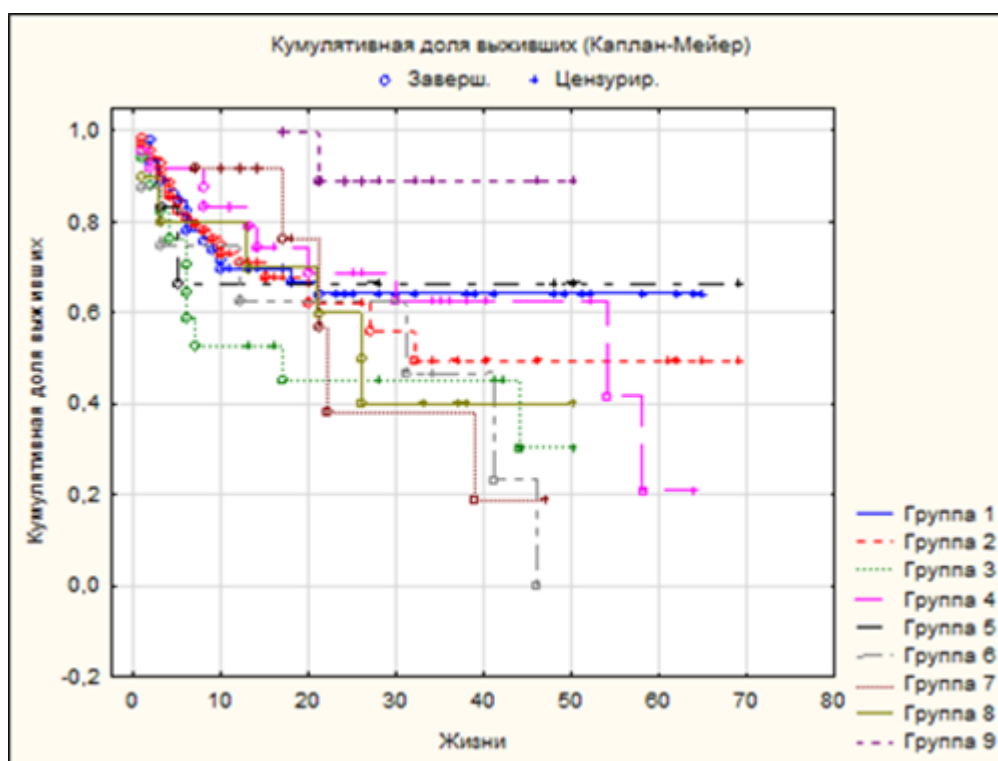


Рисунок 11 - Общая выживаемость пациентов с 1-9 группы согласно патогенетическому диагнозу

Одногодичная выживаемость пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (группа 1) по Kaplan-Meier составила 70%, далее на протяжении от двух до пяти лет - 63%.

Выживаемость пациентов с карциномами (группа 2) составила на протяжении первого года 71%, на протяжении двух лет – 62%, трех, четырех и пяти лет – 50%.

Одногодичная выживаемость больных с саркомами (группа 3) составила 52%, двух- и трехгодичная – 48%, четырехгодичная - 30%, пятилетняя - 0%.

Общая выживаемость пациентов с опухолями нервных корешков (группа 4) составила на протяжении первого года 82%, на протяжении двух лет – 70%, трех и четырех лет – 62%, пяти лет – 20%.

Одногодичная выживаемость пациентов с опухолями кровеносных сосудов (группа 5) по Kaplan-Meier составила 70%, двухгодичная – 60%, трех- и четырехгодичная - 40%, пятилетняя - 0%.

Выживаемость пациентов с меланомой (группа 6) составила на протяжении первого и второго года 62%, трех лет – 48%, четырех лет – 0% и пяти лет – 0%.

Одногодичная выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком (группа 7) составила 90%, двух- и трехгодичная – 39%, четырехгодичная - 19%, пятилетняя - 0%.

Выживаемость пациентов с прочими опухолями (группа 8) составила на протяжении первого года – 80%, второго года 60%, третьего и четвертого года – 40%, пятого года - 0%.

Как представлено на рисунках 10-11 выживаемость пациентов с опухолями без первично-выявленного очага снижается по мере наблюдения, потому что все пациенты поступали с распространенным опухолевым процессом, с наличием регионарных или отдаленных метастазов без первично выявленного очага. В зависимости от локализации процесса показатели одно-, трех- и пятигодичной выживаемости больных несколько различны. Так, общая одногодичная выживаемость больных с карциномами (группа 2) равна 71%, 5% и 50% и 63% соответственно. У пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (группа 1) одно-, трех- и пятигодичная выживаемость равна 70% и 63%, а у больных с саркомами (группа 3) она составляет 50%, 48% и 0% соответственно. Статистическая значимость различий высока ( $\chi^2=207$ ;  $p=0,00000$ ).

Таким образом, практически все пациенты опухолями без первично-выявленного очага поступали в стационар с 4 стадией опухолевого процесса. Но выживаемость в выделенных разных группах пациентов неодинаковая. У пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями самая высокая выживаемость - одно-, трех- и пятигодичная выживаемость равна 70% и по 63% соответственно.

На рисунке 12 представлена продолжительность жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага в зависимости от диагноза, установленного по иммуногистохимическому фенотипу.

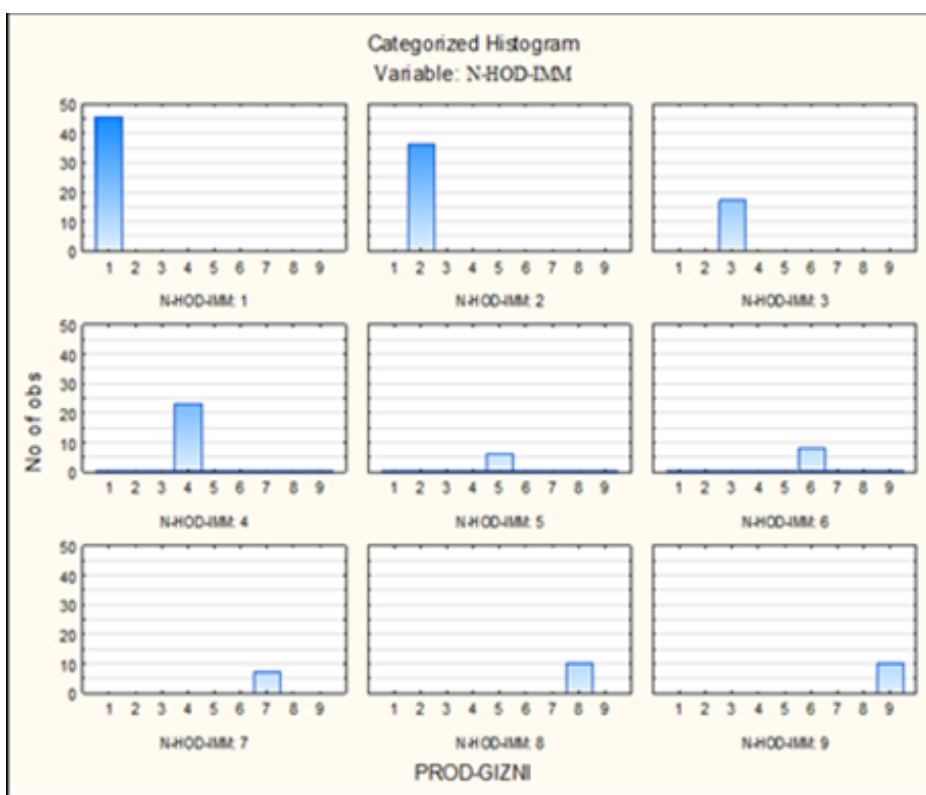


Рисунок 12 - Анализ выживаемости пациентов с опухолями без первично-выявленного очага в зависимости от иммуногистохимического фенотипа



Наибольшую продолжительность жизни имели пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями, карциномами и злокачественными опухолями нервных корешков, а наименьшую - пациенты с меланомой и плоскоклеточным раком.

Для прогнозирования числа лиц, которые проживут следующий период, был применен анализ таблиц жизни (в среднем период составил 6 месяцев) (таблица 8).

Таблица 8 – Таблица времени жизни пациентов без первично-выявленного очага

Интервал (периоды), мес	Количество пациентов	Кумулятивная доля	Стандартная ошибка	p
0,00	204	1,00	0,00	<0,05
6,27	163	0,81	0,03	-
12,55	125	0,74	0,03	-
18,81	85	0,68	0,03	-
25,09	70	0,62	0,04	-
31,36	53	0,58	0,04	-
37,63	41	0,56	0,04	-
43,91	29	0,53	0,05	-
50,18	16	0,49	0,05	-
56,45	12	0,45	0,06	-
62,72	6	0,41	0,07	-
69,00	2	0,36	0,09	-

Из таблицы 8 видно, что 50 % пациентов переживут период в 62 месяца ( $p < 0.05$ ).

Кривые выживаемости дают визуальное представление о таблицах времен жизни (рисунок 13). Горизонтальная ось показывает время до наступления события. На графике ступеньки кривой выживаемости соответствуют заданному нами интервалу 6,3 месяца. Вертикальная ось показывает вероятность выживаемости. Таким образом, каждая точка на кривой показывает вероятность, того какое количество пациентов останутся живыми, пережив рассматриваемый отрезок времени. Поскольку уровень значимости меньше 0,05, мы можем сделать вывод о том, что данные статистически значимы.



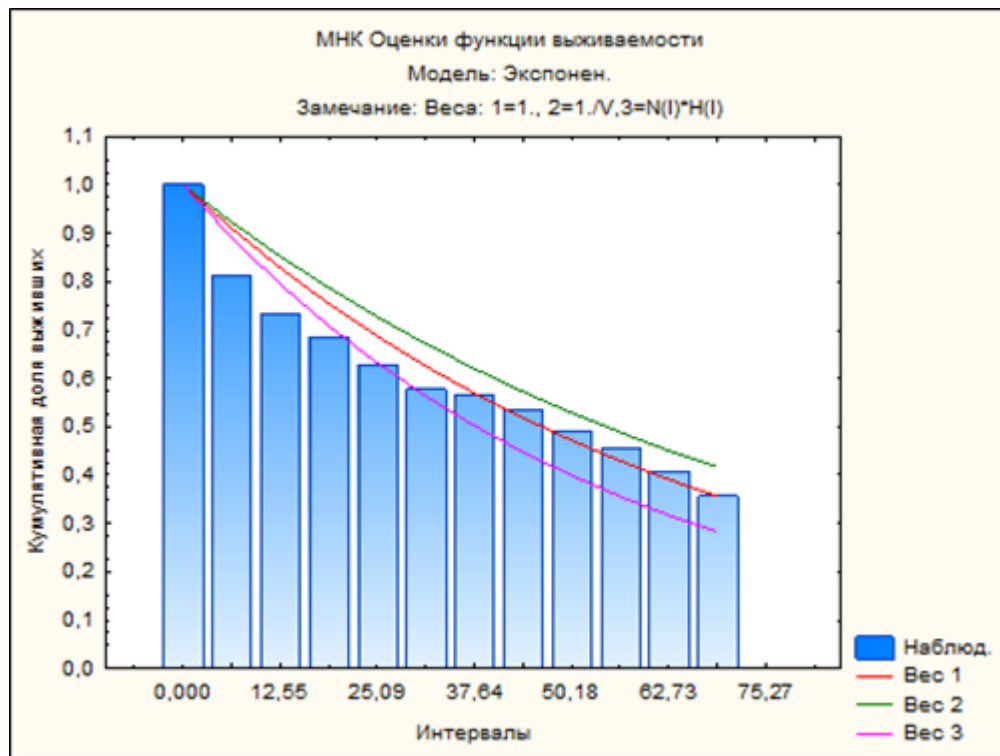


Рисунок 13 – Выживаемость пациентов без первично-выявленного очага

### 3.4 Зависимость продолжительности жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага от колебаний онкомаркеров

Для выявления влияния эндогенных и экзогенных факторов (от возраста и типа онкомаркеров) на время жизни больных с опухолями без первично-выявленного очага был выбрана модель функции распределения пропорциональных рисков Кокса:

$$h(t;x) = h_0(t;x) \exp(\beta x_1) \quad (8)$$

где:  $h(t; x_1)$  - функция интенсивности смерти под влиянием фактора  $X$ ;  
 $h_0$  - функция интенсивности смерти при стандартных условиях (все  $X$  равны средним значениям);  
 $\beta$  - коэффициент независимой переменной  
 $x$  - центрированное значение фактора (разницы между фактическим и средним значением)

Основная идея модели состоит в том, что влияние фактора на интенсивность смерти соответствует умножению интенсивности смерти, существующей при стандартных условиях, на множитель, постоянный для всех временных отрезков ( $t$ ).

Все коэффициенты для моделей значимы с уровнем значимости  $p < 0.1$  (таблица 9). По знакам коэффициентов моделей видно, что основные при возрастании своих уровней увеличивают интенсивность смерти, а возраст, MEL-A и EMA- это факторы, которые с увеличением своего уровня снижают ее интенсивность.

Таблица 9 - Характеристики моделей пропорционального риска Кокса от типа онкомаркера

Интенсивность смерти	Независимые показатели (x)	Бетта, $\beta$	$\chi^2$ максимального правдоподобия	p
h (t;x)	Возраст	-0,72	43,6	0,0001
	ER	1,29	4,86	0,027
	СА-125	0,47	3,59	0,057
	ЦКР-7	0,18	2,90	0,088
	MEL-A	-0,30	8,36	0,003
	ЦКР-20	0,33	6,17	0,012
	EMA	-0,21	5,06	0,024
	Cyclin D1	0,23	5,80	0,015
	CD 68	0,23	3,10	0,077

Таким образом, при увеличении показателей таких онкомаркеров, как ER, СА-125, ЦКР-7, ЦКР-20, Cyclin D1, CD 68, возрастает риск неблагоприятного прогноза у больных, а повышение возраста и показателей MEL-A и EMA снижают его.

## **4 РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ БЕЗ ПЕРВИЧНО-ВЫЯВЛЕННОГО ОЧАГА НА ФОНЕ ПРОВОДИМОГО ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

### **4.1 Разработка анкеты для определения качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага**

Одной из важных задач в паллиативной химиотерапии является выбор оптимальной тактики лечения – решение вопроса о проведении эффективной терапии с избежанием токсических последствий. Необходимое больному высокое “качество жизни” требует редукции основных клинических проявлений метастатического ракового процесса, что возможно лишь путем проведения эффективной химиотерапии, которая в свою очередь приводит к возникновению ряда нежелательных побочных явлений. В поисках оптимального поддержания необходимого баланса между проявлениями самой болезни и побочными симптомами лечения часто приходится корректировать схемы лечения. К сожалению, изменение схем химиотерапии, в основном, происходит индивидуально, без весомых обоснований, поскольку определенных критериев и методик по модифицированию режимов паллиативной химиотерапии не существует.

В настоящее время, оценка КЖ становится стандартным компонентом ведения онкологических больных. В основном данный метод применяется в качестве дополнительного инструмента в клинических исследованиях, целью которых является сравнение различных схем лечения онкологических заболеваний. В Казахстане метод оценки КЖ ассоциированного со здоровьем путем оценки своего состояния самим пациентом не имеет широкого распространения.

Наиболее широко в онкологической практике используются европейский опросник European Organization for Cancer and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) [115, с. 76] и американский Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) [131]. Для обоих опросников были разработаны отдельные модули для разных видов рака [132]. Данные опросники оценивают качество жизни пациентов без определения критериев и методик по модифицированию режимов паллиативной химиотерапии.

Проводилось с помощью опросников European Organization for Cancer and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire и «Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)» (Бейсенаева А.Р., Сирота В. Б., 2016 ©) (Приложение А, Б).

«Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)» был разработан автором в ходе работы над диссертацией, поскольку возник вопрос о нахождении определенных критериев и методик по модифицированию режимов паллиативной химиотерапии, что позволило бы повысить вероятность составления «правильного» режима ПХТ. Пациенты заполняли анкету накануне назначенного курса химиотерапии и через неделю после его окончания. Например, пациент заполнял анкету до 1-го курса ПХТ, через 1 неделю ответил

на пункты второй колонки опросника; прийдя через 3 недели на 2-й курс ПХТ, заполнял анкету вновь и т.д. Для объективизации приведена шкала от 1 до 10 баллов, где 1 – отсутствие, 10 - невозможность выполнять вид деятельности из-за наличия какого-либо симптома.

За эталонный опросник для оценки качества жизни был принят тест European Organization for Cancer and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30), на вопросы которого пациенты отвечали до каждого курса ПХТ.

QLQ-IP-CC также состоит из двух разделов:

1. Паспортная часть
2. Опросник оценки качества жизни.

Первый раздел содержит 4 вопроса открытого типа о пациенте и получаемом лечении. Вопрос №1 повествует об инициалах пациента, вопрос №2 - полный возраст, вопрос №3 содержит информацию о проведенном ли предстоящем курсе химиотерапии, вопрос №4 - дата заполнения.

Второй раздел представлен опросником для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии в виде таблицы. Для объективизации приведена шкала от 0 до 10 баллов, где 0 баллов - отсутствие какого-либо признака (симптома), 10 баллов – максимальная интенсивность какого-либо признака (симптома). Таблица состоит из трех столбцов: 1) возможных жалоб (ощущений) пациента до и после специального лечения; 2) интенсивность (от 0 до 10 баллов) данных жалоб (ощущений) до химиотерапии; 3) интенсивность (от 0 до 10 баллов) этих же жалоб (ощущений) через неделю после курса химиотерапии.

Среди возможных жалоб (ощущений) пациента в авторском опроснике представлены следующие: боль, тошнота, рвота, запор, диарея, снижение аппетита, кашель, одышка, нарушения сна, чувство беспокойства, чувство напряженности, слабость после физической деятельности (прогулка, занятие домашними делами), усталость, снижение внимания и памяти, необходимость в посторонней помощи, оценка здоровья и качества жизни в целом. Каждый пациент заполнял данный опросник дважды: до назначенного курса химиотерапии и через неделю после химиотерапии.

Вопросы позволяют обработать полученные данные статистическими программами типа «STATISTICA 10.0».

#### **4.2 Определение чувствительности и специфичности анкеты для определения качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага**

С помощью четырехпольной таблицы были рассчитаны чувствительность (коэффициент ассоциации) и специфичность (коэффициент контингенции) опросника QLQ-IP-CC, а также тестируемость теста (диагностический тест) и процент ложноположительных и ложноотрицательных ответов. Для вычисления чувствительности и специфичности диагностического теста была построена таблица, которая показывает связь между двумя явлениями (таблица 10).

Таблица 10 – Таблица для вычисления коэффициентов чувствительности и специфичности анкеты QLQ-IP-CC

a	b	a+b
c	d	c+d
a+c	b+d	a+b+c+d

Коэффициенты вычисляются по формулам:

Коэффициент ассоциации:

$$K_a = \frac{ad - bc}{ad + bc} \quad (9)$$

Коэффициент контингенции:

$$K_c = \frac{ad - bc}{\sqrt{(a+b) \cdot (b+d) \cdot (a+c) \cdot (c+d)}} \quad (10)$$

Тестируемость теста:

$$a+d/(a+b+c+d)*100\% \quad (11)$$

Повторяемость положительных ответов:

$$a/(a+b)*100\% \quad (12)$$

Повторяемость отрицательных ответов:

$$d/(a+d)*100\% \quad (13)$$

Результаты определения качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага представлены в таблице 11, где показаны показатели чувствительности и специфичности анкеты QLQ-IP-CC.

Из данных таблицы 11 следует отметить, что у пациентов до проведения химиотерапии высокая чувствительность и специфичность, однако через неделю после проведения химиотерапии повышается специфичность, что говорит о точности опросника QLQ-IP-CC. Тестируемость теста «немного теряется» через неделю после химиотерапии. Наиболее значимые изменения зарегистрированы в отношении снижения повторяемости ложноотрицательных ответов через неделю после химиотерапии, что, вероятно, говорит о более точном восприятии ответов пациентами при анкетировании, скорее всего больные становятся более спокойными, внимательными, меняется их отношение к происходящему.

Таблица 11 – Показатели чувствительности и специфичности анкеты QLQ-IP-CC

Показатели, %	Показатели до ПХТ	Показатели после ПХТ
Чувствительность	98	80
Специфичность	57	86
Диагностический тест (тестируемость теста)	94,28	81,42
Повторяемость положительных ответов	95,28	80
Повторяемость отрицательных ответов	98,07	33,33

Таким образом, анкета QLQ-IP-CC высокочувствительна и высокоспецифична для определения качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага, что позволяет проводить с помощью данного опросника динамическое наблюдение во время специфического лечения (паллиативной химиотерапии).

При использовании опросника QLQ-IP-CC отмечено, что после химиотерапии снижается процент повторяемости отрицательных ответов с 98,07% до 33,33%.

#### **4.3 Сравнение параметров качества жизни до и после химиотерапии по медианным значениям по опроснику QLQ-IP-CC**

Сравнение параметров до и после химиотерапии проводилось по медианным значениям, с учетом верхних и нижних квартилей, т.к. распределение данных в выборке не соответствует нормальному.

Медианные значения до проведения химиотерапии таких признаков, как тошнота, рвота, одышка, нарушения сна, усталость, необходимость в посторонней помощи, нарушения внимания и памяти колебались в пределах от 1,0 до 2,0 (1,0: 2,0). Доверительные интервалы медианных показателей до проведения химиотерапии запор, диарея, кашель, колебались в пределах от 1,0 до 1,0 (1,0: 1,0). Доверительные интервалы таких признаков, как боль колебались от 1,0 до 5,0 (1,0: 5,0), снижение аппетита – от 1,0 до 3,0 (1,0: 3,0), слабость – от 1,0 до 2,5 (1,0: 2,5). Беспокойство и напряжение были в пределах от 2,0 до 3,0 (2,0: 3,0), здоровье и качество жизни – от 7,0 до 9,0 (7,0: 9,0).

Доверительные интервалы медианных значений после проведения химиотерапии таких признаков, как нарушения сна, беспокойство, напряжение, необходимость в посторонней помощи колебались в пределах от 2,0 до 3,0 (2,0: 3,0). Такие признаки, как кашель и запор были в пределах от 1,0 до 1,0 (1,0: 1,0), одышка и диарея – от 1,0 до 2,0 (1,0: 2,0). Доверительные интервалы таких признаков, как боль, колебались от 1,0 до 3,5 (1,0: 3,5), тошнота – от 2,0 до 3,5 (2,0: 3,5), слабость – от 3,0 до 5,0 (3,0: 5,0), здоровье в целом – от 7,0 до 8,0 (7,0:

8,0), качество жизни – от 5,5 до 8,0 (5,5: 8,0), снижение аппетита – от 1,0 до 3,0 (1,0: 3,0), слабость – от 1,0 до 2,5 (1,0: 2,5). Рвота и снижение памяти и внимания колебались от 1,0 до 3,0 (1,0: 3,0), усталость и снижение аппетита – от 2,0 до 4,0 (2,0: 4,0) (таблица 12).

Таблица 12 – Параметры до и после химиотерапии по медианным значениям, с учетом верхних и нижних квартилей

Признак	до ПХТ		после ПХТ	
	Me	25-75% ДИ	Me	25-75% ДИ
Боль	4,0	1,0:5,0	2,0	1,0:3,5
Тошнота	1,0	1,0: 2,0	2,0	2,0:3,5
Рвота	1,0	1,0: 2,0	2,0	1,0: 3,0
Запор	1,0	1,0: 1,0	1,0	1,0: 1,0
Диарея	1,0	1,0: 1,0	1,0	1,0: 2,0
Снижение аппетита	2,0	1,0: 3,0	3,0	2,0: 4,0
Кашель	1,0	1,0: 1,0	1,0	1,0: 1,0
Одышка	1,0	1,0: 2,0	1,0	1,0: 2,0
Нарушения сна	2,0	1,0: 2,0	2,0	2,0: 3,0
Беспокойство	2,0	2,0:3,0	2,0	2,0: 3,0
Напряжение	2,0	2,0:3,0	2,0	2,0: 3,0
Слабость	2,0	1,0:2,5	4,0	3,0:5,0
Усталость	2,0	1,0: 2,0	3,0	2,0: 4,0
Снижение памяти, внимания	1,0	1,0: 2,0	2,0	1,0: 3,0
Необходимость в помощи	2,0	1,0: 2,0	2,0	2,0: 3,0
Здоровье	8,0	7,0:9,0	7,0	7,0:8,0
Качество жизни	8,0	7,0:9,0	7,0	5,5:8,0

По совокупности 17-ти вопросов построены диаграммы размаха, которые отражают качество и вариабельность вариантов ответов на вопросы.

На рисунке 14 хорошо виден диапазон колебаний ответов пациентов на вопросы опросника до химиотерапии и после нее. Такой признак, как боль до химиотерапии имеет больший диапазон колебаний, чем боль после химиотерапии. Тошнота и рвота до химиотерапии имели заметно больший диапазон размаха, нежели после проведения ПХТ. Такой признак, как запор имеет более узкий диапазон колебаний. Диарея до химиотерапии характеризуется минимальным размахом по сравнению с диареей после курса химиотерапии.

На рисунке 15 показан диапазон колебаний ответов пациентов по таким показателям, как снижение аппетита, кашель, одышка, нарушения сна, беспокойство до и после химиотерапии. Такой признак, как нарушение сна имел заметно больший диапазон размаха до, нежели после проведения ПХТ. Кашель до химиотерапии имеет меньший диапазон колебаний, чем после

химиотерапии. Частота проявления одышки, снижения аппетита до и после ПХТ практически не изменились. Беспокойство до химиотерапии характеризуется немного меньшим размахом, нежели после нее.

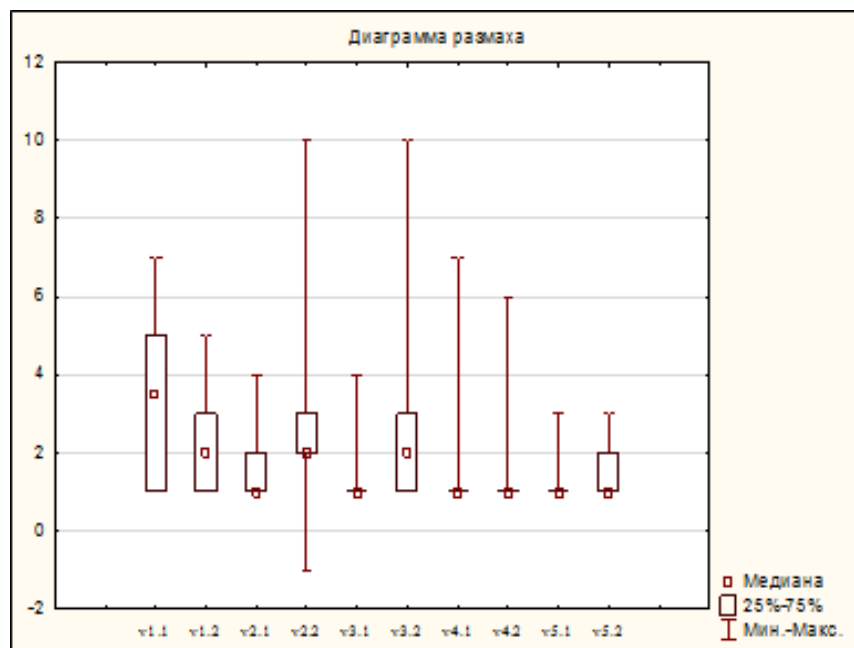


Рисунок 14 – Соотношение частоты совпадения такими показателями, как боль, тошнота, рвота, запор, диарея до и после химиотерапии

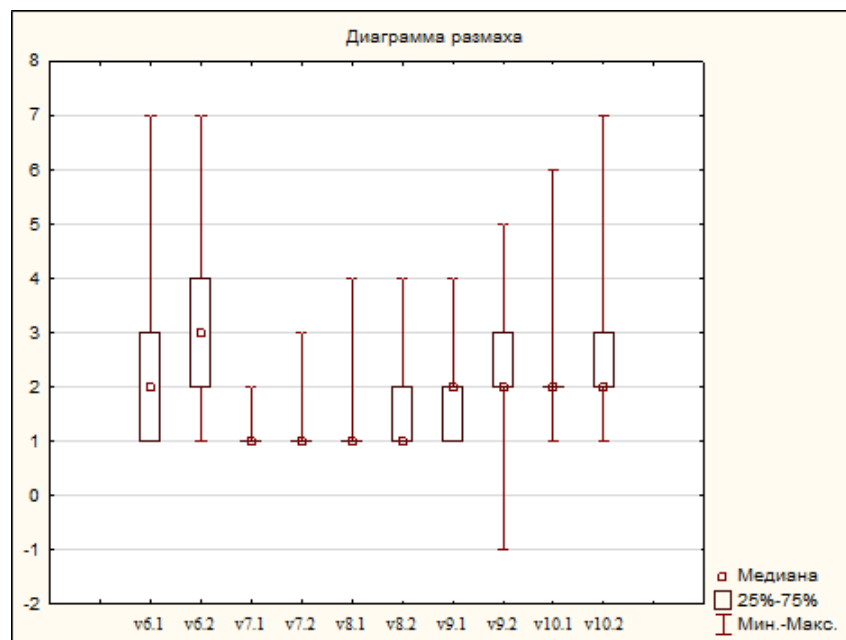


Рисунок 15 – Соотношение частоты совпадения такими показателями, как снижение аппетита, кашель, одышка, нарушения сна, беспокойство до и после химиотерапии

На рисунке 16 представлен диапазон колебаний таких показателями, как напряжение, слабость, усталость, снижение внимания и памяти, необходимость



в посторонней помощи, здоровье и качество жизни в целом. Такой признак, как усталость до химиотерапии имеет больший диапазон колебаний, чем после химиотерапии. Необходимость в посторонней помощи до химиотерапии характеризуется меньшим размахом по сравнению с необходимостью в посторонней помощи после курса химиотерапии. Такие показатели, как здоровье в целом и качество жизни пациента до химиотерапии имели заметно меньший диапазон размаха, нежели после проведения ПХТ.

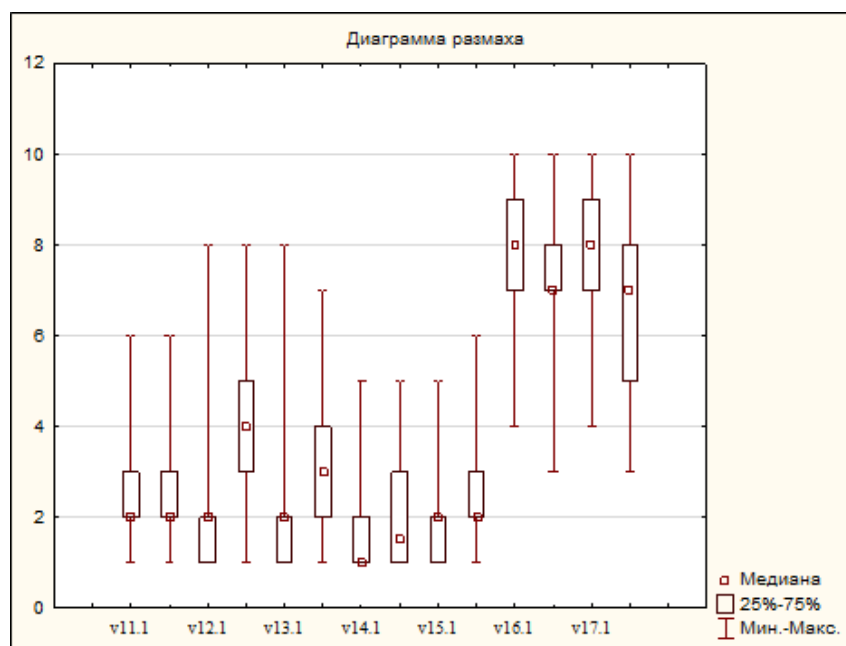


Рисунок 16 – Соотношение частоты совпадения такими показателями, как напряжение, слабость, усталость, снижение внимания и памяти, необходимость в посторонней помощи, здоровье и качество жизни в целом

Таким образом, используя медианные значения с учетом верхних и нижних квартилей для определения качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага на фоне проведения паллиативной химиотерапии общее качество жизни заметно снижается за счет таких параметров, как тошнота (1,0:2,0), рвота (1,0:2,0), снижение аппетита (2,0:3,0), слабость (2,0:4,0), усталость (2,0:3,0), Снижение памяти (1,0:2,0), нарушение сна (2,0:2,0), беспокойство (2,0:2,0), необходимость в посторонней помощи (2,0:2,0).

#### 4.4. Оценка показателей боли и качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага на фоне проведения химиотерапии

Такие показатели, как боль и качество жизни наиболее наглядно позволяют судить об эффективности проведения химиотерапии пациентам.

Анкетированию были подвергнуты 70 пациентов с опухолями без первично-выявленного очага с помощью авторского опросника.

Все пациенты получали от 1 до 4-х курсов химиотерапии. На первом курсе химиотерапии средний балл интенсивности болевого синдрома составил  $2,65 \pm 0,38$ , на втором –  $3,05 \pm 0,40$ , на третьем –  $3,83 \pm 0,44$ , на четвертом –  $4,11 \pm 0,51$  (таблица 13). Как видно из таблицы 13, интенсивность боли с каждым последующим курсом химиотерапии возрастает, т.е. эффективность химиотерапии в отношении параметра боли снижается с каждым курсом.

Таблица 13 - Оценка интенсивности боли у пациентов с опухолями без первично-выявленного очага на фоне проведения химиотерапии

Курс ПХТ	Число наблюдений	М среднее, баллы	Ошибка среднего m, %	Диапазон колебания	
				95% ДИв	95% ДИн
1	23	2,65	0,38	1,86	3,44
2	19	3,05	0,40	2,21	3,89
3	18	3,83	0,44	2,89	4,77
4	10	4,11	0,51	2,92	5,29

Параллельно провели сравнение с показателем качества жизни в целом.

На первом курсе химиотерапии средний балл показателя качества жизни у пациентов составил  $8,69 \pm 0,19$ , на втором –  $8,00 \pm 0,32$ , на третьем –  $7,11 \pm 0,23$ , на четвертом –  $6,33 \pm 0,37$  (таблица 14). Как видно из таблицы 14, качество жизни с каждым последующим курсом химиотерапии падает, т.е. эффективность химиотерапии в отношении параметра качества жизни пациента также снижается с каждым курсом.

Таблица 14 Оценка качества жизни у пациентов с опухолями без первично-выявленного очага на фоне проведения химиотерапии

Курс ПХТ	Число наблюдений	М среднее, баллы	Ошибка среднего m, %	Диапазон колебания	
				95% ДИв	95% ДИн
1	23	8,69	0,19	8,29	9,09
2	19	8,00	0,32	7,32	8,68
3	18	7,11	0,23	6,63	7,59
4	10	6,33	0,37	5,47	7,19

Различие между показателями качества жизни перед 3-м и перед 4-м курсами паллиативной ПХТ максимально составляют 0,8 баллов при высокой статистической значимости ( $p = 0,02$ ), что позволяет сделать вывод о том, что качество жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага падает при росте болевого синдрома.

На рисунке 17 представлены показатели интенсивности боли и качество жизни у пациентов с опухолями без первично-выявленного очага.

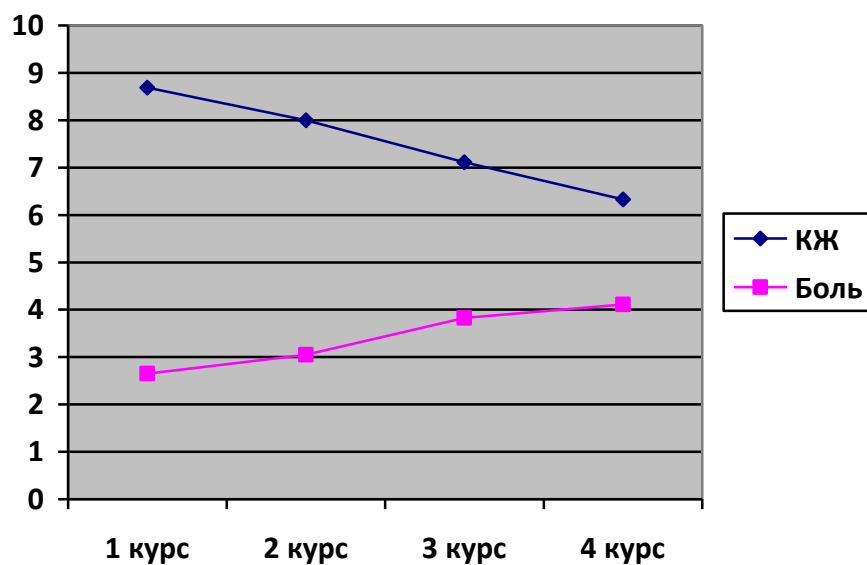


Рисунок 17 – Оценка интенсивности боли и качество жизни у пациентов с опухолями без первично-выявленного очага на фоне проведения химиотерапии

Таким образом, математически показано, что при показателе качества жизни 6-7 баллов и при возрастании интенсивности боли на 1-2 балла дальнейшее проведение паллиативной химиотерапии нецелесообразно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным различных авторов пациенты с опухолями без первично-выявленного очага составляют от 0,5 до 15% онкологических больных, обратившихся за медицинской помощью, причем среди мужчин диагноз метастазов злокачественной опухоли неясного генеза встречается несколько чаще, чем среди женщин [1, с.1089]. Средний возраст составляет 51 год у мужчин и 52 года у женщин.

Актуальность ранней диагностики опухолей без первично-выявленного очага обусловлена тем, что данная патология предусматривает тактику лечения (в том числе и объем оперативного вмешательства), отличающуюся от тактики при высоко- или умереннодифференцированных опухолях. Поэтому иммуногистохимический метод исследования имеет приоритетное значение в диагностике опухолей без первично-выявленного очага, определяет биологические свойства опухоли, позволяет назначать необходимое лечение и широко внедряется в клиническую практику.

Одной из задач онкологии помимо уточнения гистогенеза злокачественного новообразования являются выбор тактики паллиативного лечения, так как практически все больные с опухолями без первично-выявленного очага при первичном обращении имеют распространенный опухолевый процесс, требующий системной специфической терапии, и быстро становятся инкурабельными, нуждающимися в паллиативной помощи. Современная паллиативная медицина должна быть кооперирована с официальной клинической медициной, поскольку она обеспечивает действенный и целостный подход, дополняющий специальное лечение основного заболевания. Создание системы паллиативной помощи инкурабельным пациентам является одним из приоритетных направлений клинической медицины большинства стран мира. Не является исключением и Республика Казахстан, где, несмотря на успехи в диагностике и совершенствовании методов лечения больных раком, проблема оказания паллиативной помощи пациентам с распространенными формами злокачественных новообразований требует принципиального решения [6, с.78; 7, с.20].

На современном этапе достижения в области онкологии позволяют не только улучшить диагностику и результаты лечения, но и ставят вопрос о качестве жизни пациента. Ведь качество жизни является важным критерием оценки результатов лечения, наряду с такими традиционными критериями, как определение выживаемости, «опухолевый ответ». [5, с.113; 6, с.78].

За последние десятилетия иммуногистохимический анализ перестал быть методом сугубо научных исследований и нашел широкое применение в каждодневной диагностической практике, при этом особое значение имеет диагностика опухолей без первично-выявленного очага. По теме в литературе имеются сведения об использовании иммуногистохимического метода для диагностики и дифференциальной диагностики опухолей различных локализации (молочная железа, легкие, щитовидная железа, желудочно-

кишечный тракт, мочевой пузырь, предстательная железа), однако выяснилось, что иммуногистохимическое исследование редко используется для диагностики низкодифференцированных злокачественных опухолей.

На сегодняшний день недостаточно исследована диагностика опухолей без первично-выявленного очага, что вызывает растерянность и у исследователей, и у практических врачей. Возникающие вопросы нуждаются в адекватных ответах, что вынуждает научных работников проводить все новые исследования. Нас интересует ранняя диагностика недифференцированных опухолей у онкологических больных, а также дифференциальная диагностика опухолей их с помощью не только иммуногистохимического метода, но и цитологических, гистологических, эндоскопических, ультразвуковых методов исследования.

Одной из задач онкологии помимо уточнения гистогенеза злокачественного новообразования являются выбор тактики лечения. Так как практически все пациенты с опухолями без первично-выявленного очага при первом обращении имеют распространенный опухолевый процесс, требующий системной специфической терапии, и быстро становятся инкурабельными, нуждающимися в паллиативной помощи. Одной из задач в паллиативной химиотерапии является выбор оптимальной тактики лечения - преодоление дилеммы проведения эффективной терапии с избеганием токсических последствий. Необходимое больному высокое "качество жизни" требует редукции основных клинических проявлений метастатического ракового процесса, что возможно лишь путем проведения эффективной химиотерапии, которая в свою очередь приводит к возникновению ряда нежелательных побочных явлений. В поисках оптимального поддержания необходимого баланса между проявлениями самой болезни и побочными симптомами лечения часто приходится корректировать схемы лечения. К сожалению, изменение схем химиотерапии, в основном, происходит индивидуально, без весомых обоснований, поскольку определенных критериев и методик по модифицированию режимов паллиативной химиотерапии не существует.

В настоящее время, оценка КЖ становится стандартным компонентом ведения онкологических больных. В основном данный метод применяется в качестве дополнительного инструмента в клинических исследованиях, целью которых является сравнение различных схем лечения онкологических заболеваний. В Казахстане метод оценки КЖ ассоциированного со здоровьем путем оценки своего состояния самим пациентом не имеет широкого распространения.

Все вышесказанное указывает на необходимость проведения исследований, посвященных разностороннему изучению и совершенствованию диагностики опухолей без первично-выявленного очага, системе проведения паллиативной химиотерапии, как части паллиативной помощи с целью повышения качества жизни этой категории больных.

Проведен проспективно-ретроспективный анализ 204 историй болезни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага, пролеченных в КГП

«Областной онкологический диспансер» г. Караганды в период с 2006 по 2014 гг. и отделения паллиативной помощи клинической больницы г. Лодзь (Польша), выявленные во время научной стажировки. Исследование явилось описательным, наблюдательным, выборочным, научным, проспективно-ретроспективным, динамическим, клиническим, с использованием критериев включения и исключения.

Объектом клинико-лабораторных исследований были 204 пациента с опухолями без первично-выявленного очага, из которых 162 человека в возрасте 18 - 84 лет (средний возраст  $49,9 \pm 1,6$  года), мужского и женского пола, разных национальностей из ООД и 42 пациента в возрасте от 43 до 91 года (средний возраст  $67,3 \pm 1,4$  года), мужского и женского пола из клинической больницы г. Лодзь (Польша).

Объектом исследования явились пациенты со следующими патологическими процессами, которые были поделены на 9 групп согласно патогенетическому диагнозу: 1 – лимфопролиферативные заболевания (включая лимфогранулематоз), 2 – карциномы (низкодифференцированная, серозная аденокарцинома, злокачественная опухоль яичников, метастазы рака), 3 – саркомы (хондро – низкодифференцированная. – псевдо – веретенчатая, остео -, миело -, мелкоклеточная, фибро -, липо -, гигантоклеточная саркомы), 4 – опухоли нервных корешков (нейробластома, шваннома), 5 – опухоли кровеносных сосудов (гемангиоэпителиома, гистиоцитоз), 6 – меланомы, 7 – плоскоклеточный рак, 8 – прочие опухоли, 9 – доброкачественные изменения.

Обследование больных включало сбор полного анамнеза и физикальное обследование, проведение ультразвуковых, рентгенологических, цитологических, гистологических методов исследования, при необходимости диагноза после хирургического вмешательства. Пациенты с синхронными злокачественными опухолями являлись критериями исключения из исследования.

Морфологическое исследование проводилось на базе отделения патоморфологии Карагандинского областного онкологического диспансера и клинической больницы г. Лодзь. Иммуногистохимический анализ выполнялся одноэтапным методом с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) на парафиновых срезах.

Обследование больных включало сбор полного анамнеза и физикальное обследование, проведение ультразвуковых, рентгенологических, цитологических, гистологических методов исследования, при необходимости компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии.

В качестве критериев оценки эффективности своевременной диагностики и лечения выбраны показатели наблюдаемой выживаемости с учетом дожития по Kaplan - Meier [136, с.558; 137, с.96]. Анализ выживаемости проводился на основании данных диспансерного наблюдения за пациентами, получавших лечение в Областном онкологическом диспансере г. Караганды. День установления диагноза принимался за дату включения в исследование. Выживаемость рассчитывалась по состоянию на 15 июля 2015 года и

определялась от даты входа в исследование до даты смерти или даты последнего посещения врача при проведении последующего наблюдения.

Для определения качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага больные были анкетированы с помощью опросников European Organization for Cancer and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire и «Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)» (Бейсенаева А.Р., Сирота В. Б., 2016 ©) (Приложение А, Б).

Для статистической обработки полученных результатов были использованы процедуры математической статистики, реализованы в прикладных программах «STATISTICA 10.0» и EXCEL.

Статистическая обработка включала:

1. Изучение частоты встречаемости опухолей без первично-выявленного очага по Карагандинской области и по г. Лодзь (Польша) за период 2006-2015 гг. по морфологической верификации.

2. Определение эффективности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей без первично-выявленного очага, т.е. выявление корреляции между диагнозом при поступлении пациентов с низкодифференцированными опухолями (цитологическое заключение), по морфологическому гистотипу и иммуногистохимическому фенотипу; использовался корреляционный анализ всех параметров друг с другом с определением коэффициентов корреляции, направленностью связи и оценкой статистической достоверности.

3. Анализ выживаемости больных с низкодифференцированными опухолями выполнен безинтервальным методом по E. Kaplan - P. Meier, в котором определяли выживаемость во временном интервале жизни в 1 месяц.

4. Оценка частоты связи между отдельными значимыми в данном исследовании иммуногистохимическими маркерами и продолжительностью жизни пациентов с низкодифференцированными опухолями.

5. Определение качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага проводилось с помощью европейского опросника European Organization for Cancer and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) и опросника «Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)» (Бейсенаева А.Р., Сирота В. Б., 2016 ©). Данный опросник имеет регистрацию в Министерстве Юстиции Республики Казахстан (Приложение А). Анкетированию были подвергнуты 70 пациентов с опухолями без первично-выявленного очага, проходивших лечение в КГП «Областной онкологический диспансер» г. Караганды до (с помощью опросников EORTC QLQ-C30 (версия 3.0) и QLQ-IP-CC) и через неделю после химиотерапии (QLQ-IP-CC – заполнена вторая половина опросника).

В исследовании определена характеристика пациентов с опухолями без первично-выявленного очага по диагнозу при поступлении в стационар, то есть по цитологическому заключению. Всего поступило 204 пациента, из них 50 больных с лимфопролиферативными заболеваниями ( $24,51 \pm 3,01\%$ ), 86 - с

карциномами (42,15±3,46%), 24 - с саркомами мягких тканей и костей (11,76±2,26%), 16 - с опухолями нервных корешков (7,84±1,88%), 5 - с опухолями кровеносных сосудов (2,45±1,08%), 8 - с меланомой (3,92±1,36%), 3 - с плоскоклеточным раком (1,47±0,84%) 8 - с прочими опухолями (3,92±1,36%), 4 - с доброкачественными изменениями (1,96±0,97%).

Гистологическое исследование проводилось всем пациентам, из них лимфопролиферативные заболевания выявлены у 45-ти пациентов (22,06±2,9%), карцинома - у 88-ми - (43,14±3,47%), саркомы мягких тканей и костей - у 21-го (10,29±2,13%), опухоли нервных корешков - у 11-ти (5,39±1,58%), опухоль кровеносных сосудов - у 1-го (0,49±0,49%), меланома - у 6-ти (2,94±1,18%), плоскоклеточный рак - у 10-ти (4,90±1,51%), прочие опухоли - у 10-ти (4,90±1,51%), доброкачественные изменения - у 11-ти (5,39±1,58%) пациентов.

Оказалось, что у 5-ти пациентов, поступивших с цитологическим диагнозом лимфопролиферативного заболевания, гистологически диагноз не был подтвержден («карцинома» была выставлена в одном, «плоскоклеточный рак» - в двух и «доброкачественные изменения» - в 2-х случаях). Аналогичная ситуация сложилась у пациентов с гистологическим диагнозом «опухоль нервных корешков»: у 5-х поступивших с опухолями нервных корешков гистологически были выявлены карцинома, саркома и трижды - доброкачественные изменения.

Гистологический диагноз «доброкачественные изменения» был выставлен 11-ти пациентам, в то время как при поступлении данная патология была выставлена четверым (из семи пациентов 1 - с лимфопролиферативным заболеванием, 1 - с карциномой, 2 - с саркомой, 1 - с меланомой, 2 - с опухолью нервных корешков). «Плоскоклеточный рак» выявлен с помощью гистологического исследования у 2-х пациентов, поступивших с опухолями нервных корешков, одного - с карциномой, меланомой и опухолью кровеносных сосудов соответственно, у 2-х - с прочими опухолями.

Статистические различия частоты диагнозов, установленных цитологически при поступлении и с помощью гистологического исследования, выявляются при использовании  $\chi^2$ -критерия Пирсона ( $\chi^2=515$ ,  $p=0,00001$ ).

Также проведена характеристика пациентов с опухолями без первично-выявленного очага по иммуногистохимическому фенотипу (таблица 3). Иммуногистохимическое исследование проводилось всем пациентам, из них лимфопролиферативные заболевания выявлены у 46-ти пациентов (22,55±2,93%), карцинома - у 71-го - (34,80±3,34%), саркома - у 17-ти (8,33±1,94%), опухоли нервных корешков - у 24-х (11,76±2,26%), опухоли кровеносных сосудов - у 6-ти (2,94±1,18%), меланома - у 8-ми (3,92±1,36%), плоскоклеточный рак - у 12-ми (5,88±1,65%), прочие опухоли - у 10-ти (4,90±1,51%), доброкачественные изменения - у 10-ти (4,90±1,51%).

Иммуногистохимическое подтверждение гистологического диагноза у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями было получено во всех случаях и добавлен один больной, которому гистологически был выставлен диагноз «карцинома». Из 88-ми больных с гистологическим диагнозом



«карцинома» иммуногистохимически диагноз был подтвержден 71-му пациенту, а у остальных 17-ти были выявлены следующие патологии: «плоскоклеточный рак» - 1-му, «лимфопролиферативные заболевания» - 1-му, «опухоли нервных корешков» - 8-ми, «доброкачественные изменения» - 1-му, «опухоли кровеносных сосудов» - 4-м, «меланома» - 1-му, «прочие опухоли» - 1-му. Опухоли нервных корешков иммуногистохимически были выявлены у 24-х пациентов, из них у 11 человек подтвержден гистологический результат, остальные 13 пациентов имели гистологически установленные следующие патологии: «плоскоклеточный рак» - у 1-го, «карцинома» - у 7-ми, опухоли кровеносных сосудов – у 2-х, «саркома» – у 3-х больных.

При анализе диагнозов, верифицированных разными морфологическими способами, было установлено, что величина совпадений крайне высока.

Для лимфопролиферативных заболеваний, низкодифференцированных карцином, сарком, злокачественных опухолях нервных корешков и кровеносных сосудов, меланоме, не было выявлено достоверного различия между диагнозом при поступлении (т.е. цитологическим) и гистологическим его подтверждением в стационаре ( $\chi^2$ -критерий Пирсона,  $p < 0.05$ ). При гистологическом исследовании становится возможным дифференцировка карцином, т.е. – плоскоклеточный рак ( $4,90 \pm 1,51$ ) и статистически значимо увеличивается процент доброкачественных изменений с  $(1,96 \pm 0,97)\%$  до  $(5,39 \pm 1,58)\%$  ( $p < 0,05$ ). Выявлена цитологическая гипердиагностика в сторону злокачественных опухолей.

Различие в диагнозах, установленных с помощью гистологического и иммуногистохимического исследований, статистически не выявляется ( $\chi^2 = 378$ ,  $p = 0,00001$ ).

Но при использовании  $\chi^2$ -критерия Пирсона было выявлено достоверное различие иммуногистохимического и гистологического диагнозов низкодифференцированной карциномы ( $p < 0,05$ ) и злокачественной опухоли нервных корешков ( $p < 0,05$ ) (таблица 5). Отмечается гистологическая гипердиагностика низкодифференцированной карциномы на  $8,34\%$  ( $p < 0,05$ ) и гиподиагностика злокачественной опухоли нервных тканей на  $6,37\%$  ( $p < 0,05$ ).

При сравнении диагнозов, установленных при поступлении и с помощью иммуногистохимического исследования с использованием коэффициента  $\chi^2$ , статистические различия высоки ( $\chi^2 = 556$ ,  $p = 0,00001$ ).

При использовании  $\chi^2$ -критерия Пирсона выявлено статистически значимое различие при иммуногистохимическом подтверждении цитологического диагноза низкодифференцированной карциномы и доброкачественных изменениях (таблица 6). Отмечается цитологическая гипердиагностика недифференцированной карциномы на  $7,35\%$  и сарком на  $3,43\%$  ( $p < 0,05$ ), также гиподиагностика доброкачественных изменений на  $2,94\%$ , плоскоклеточного рака на  $4,41\%$  и опухолей нервных корешков на  $3,92\%$  ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в структуре пациентов с опухолями без первично-выявленного очага при гистологическом исследовании преобладали больные с низкодифференцированными карциномами ( $33,3 \pm 4,3\%$ ) и лимфо-

пролиферативными заболеваниями ( $27,2\pm 3,5\%$ ). Выявлена высокая степень несовпадения диагнозов цитологического и гистологического ( $\chi^2=515$ ,  $p=0,00001$ ), гистологического и иммуногистохимического ( $\chi^2=378$ ,  $p=0,00001$ ), цитологического и иммуногистохимического ( $\chi^2=556$ ,  $p=0,00001$ ).

Отмечается цитологическая гипердиагностика низкодифференцированных карцином на 7,35% и сарком на 3,43%, также гиподиагностика доброкачественных изменений на 2,94%, плоскоклеточного рака на 4,41% и опухолей нервных корешков на 3,92%; гистологическая гипердиагностика низкодифференцированной карциномы на 8,34% и гиподиагностика злокачественной опухоли нервных тканей на 6,37%, что указывает на необходимость проведения иммуногистохимического исследования при данной патологии.

Соответствие между цитологическими диагнозами, выставленными при поступлении, и диагнозами, выставленными по результатам гистологических и иммуногистохимических исследований, проведено графически с использованием корреляционного анализа по Спирмену.

Цитологический диагноз лимфопролиферативного заболевания, недифференцированной карциномы, злокачественных опухолей нервных корешков полностью совпадает с диагнозами, полученными при гистологических исследованиях, диапазон колебаний небольшой. Цитологический диагноз саркомы костей и мягких тканей, меланомы, прочих опухолей и доброкачественных изменений имеет очень большой диапазон разброса вокруг диагноза, установленного при гистологическом исследовании, возможно, из-за малого числа наблюдений.

При сопоставлении цитологического диагноза и иммуногистологического диагноза наблюдается сходная картина. Цитологический диагноз лимфопролиферативного заболевания, недифференцированной карциномы, злокачественных опухолей нервных корешков имел полное подтверждение его иммуногистохимическими исследованиями, диапазон колебаний был более узким. А цитологический диагноз опухоли кровеносных сосудов, прочих опухолей и доброкачественные изменения имели более широкий диапазон колебаний относительно диагноза, полученного при иммуногистохимическом исследовании, их диагностика при поступлении наименее точна, и цитологическая верификация опухоли возможна из любой группы, кроме лимфопролиферативных заболеваний.

При сопоставлении гистологического и иммуногистологического диагнозов наблюдали более ровную картину. Гистологический диагноз лимфопролиферативного заболевания, недифференцированной карциномы, саркомы костей и мягких тканей, злокачественных опухолей нервных корешков слабо колеблется и имеет высокую степень подтверждения при иммуногистохимическом исследовании. Гистологический диагноз опухоли кровеносных сосудов, меланомы, плоскоклеточного рака, прочих опухолей и доброкачественных изменений часто не совпадают с диагнозом, выставленным по иммуногистохимическим исследованиям, и имеют широкий диапазон колебаний. Гистологический диагноз опухолей может быть

иммуногистохимически верифицирован в любую группу, кроме лимфопролиферативных заболеваний.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена был использован нами с целью статистического подтверждения наличия связи между двумя качественными рядами изучаемых признаков (диагнозов) с оценкой их тесноты совпадений и количественно выраженного коэффициента ранговой корреляции. Результаты анализа коэффициентов ранговой корреляции позволяют утверждать, что распределение диагнозов по группам, выставленных цитологически, гистологически и иммуногистохимически, имеет статистически значимую связь ( $p < 0.05$ ), но величина их 0,58-0,65 соответствует средней степени и не предполагает полного совпадения диагнозов. Продолжительность жизни и исход лечения не имели статистически значимых связей с классом диагноза низкодифференцированных опухолей, установленных цитологически, гистологически и иммуногистохимически.

Таким образом, выявлена статистически значимая связь средней степени между диагнозами опухолей без первично-выявленного очага, установленных при поступлении, при гистологическом и иммуногистохимическом обследовании.

Анализ выживаемости больных с опухолями без первично-выявленного очага выполнен безинтервальным методом по Е. Kaplan - Р. Meier, в котором определяли выживаемость во временном интервале жизни в 1 месяц. Общая выживаемость всех пациентов с опухолями без первично-выявленного очага составила на протяжении первого года 72%, на протяжении двух лет – 62%, трех лет – 58%, четырех лет – 50% и пяти лет – 41%.

Также была подсчитана выживаемость пациентов согласно патогенетическому диагнозу: 1 – лимфопролиферативные заболевания (включая лимфогрануломатоз), 2 – карцинома (низкодифференцированная, серозная, аденокарцинома, рак яичников, метастазы), 3 – саркома (хондро – низкодифференцированная. – псевдо – веретеночлечная, остео-, миеломелкоклето- фибро – липо - гигантоклеточная), 4 – опухоли нервных корешков (нейробластома, шваннома), 5 – опухоли кровеносных сосудов (гемангиоперицитомы, гистиоцитомы), 6 – меланома, 7 – плоскоклеточный рак, 8 – прочие опухоли, 9 – доброкачественные изменения.

Одногодичная выживаемость пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (группа 1) по Kaplan-Meier составила 70%, далее на протяжении от двух до пяти лет - 63%.

Выживаемость пациентов с карциномами (группа 2) составила на протяжении первого года 71%, на протяжении двух лет – 62%, трех, четырех и пяти лет – 50%.

Одногодичная выживаемость больных с саркомами (группа 3) составила 52%, двух- и трехгодичная – 48%, четырехгодичная - 30%, пятилетняя - 0%.

Общая выживаемость пациентов с опухолями нервных корешков (группа 4) составила на протяжении первого года 82%, на протяжении двух лет – 70%, трех и четырех лет – 62%, пяти лет – 20%.

Одногодичная выживаемость пациентов с опухолями кровеносных сосудов (группа 5) по Kaplan-Meier составила 70%, двухгодичная – 60%, трех- и четырехгодичная - 40%, пятилетняя - 0%.

Выживаемость пациентов с меланомой (группа 6) составила на протяжении первого и второго года 62%, трех лет – 48%, четырех лет – 0% и пяти лет – 0%.

Одногодичная выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком (группа 7) составила 90%, двух- и трехгодичная – 39%, четырехгодичная - 19%, пятилетняя - 0%.

Выживаемость пациентов с прочими опухолями (группа 8) составила на протяжении первого года – 80%, второго года 60%, третьего и четвертого года – 40%, пятого года - 0%.

Выживаемость пациентов с опухолями без первично-выявленного очага снижается по мере наблюдения, потому что все пациенты поступали с распространенным опухолевым процессом, с наличием регионарных или отдаленных метастазов без первично выявленного очага. В зависимости от локализации процесса показатели одно-, трех- и пятигодичной выживаемости больных несколько различны. Так, общая одногодичная выживаемость больных с карциномами (группа 2) равна 71%, 5% и 50% и 63% соответственно. У пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (группа 1) одно-, трех- и пятигодичная выживаемость равна 70% и 63%, а у больных с саркомами (группа 3) она составляет 50%, 48% и 0% соответственно. Статистическая значимость различий высока ( $\chi^2=207$ ;  $p=0,00000$ ).

Таким образом, практически все пациенты опухолями без первично-выявленного очага поступали в стационар с 4 стадией опухолевого процесса. Но выживаемость в выделенных разных группах пациентов неодинаковая. У пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями самая высокая выживаемость - одно-, трех- и пятигодичная выживаемость равна 70% и по 63% соответственно.

Наибольшую продолжительность жизни имели пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями, карциномами и злокачественными опухолями нервных корешков, а наименьшую - пациенты с меланомой и плоскоклеточным раком.

Для прогнозирования числа лиц, которые проживут следующий период, был применен анализ таблиц жизни (в среднем период составил 6 месяцев), который показал, что 50 % пациентов переживут период в 62 месяца ( $p<0.05$ ).

Кривые выживаемости дают визуальное представление о таблицах времен жизни. Горизонтальная ось показывает время до наступления события. На графике ступеньки кривой выживаемости соответствуют заданному нами интервалу 6,3 месяца. Вертикальная ось показывает вероятность выживаемости. Таким образом, каждая точка на кривой показывает вероятность, того какое количество пациентов останутся живыми, пережив рассматриваемый отрезок времени. Поскольку уровень значимости меньше 0,05, мы можем сделать вывод о том, что данные статистически значимы.

Также была выявлена зависимость продолжительности жизни больных с опухолями без первично-выявленного очага от колебаний онкомаркеров. Для выявления влияния эндогенных и экзогенных факторов (от возраста и типа онкомаркеров) на время жизни больных с опухолями без первично-выявленного очага была выбрана модель функции распределения пропорциональных рисков Кокса. Все коэффициенты для моделей значимы с уровнем значимости  $p < 0.1$ . По знакам коэффициентов моделей видно, что основные при возрастании своих уровней увеличивают интенсивность смерти, а возраст, MEL-A и ЕМА- это факторы, которые с увеличением своего уровня снижают ее интенсивность. И, следовательно, при увеличении показателей таких онкомаркеров, как ER, СА-125, ЦКР-7, ЦКР-20, Cyclin D1, CD 68, возрастает риск неблагоприятного прогноза у больных, а повышение возраста и показателей MEL-A и ЕМА снижают его.

Учитывая достоверность выявленной взаимосвязи, можно утверждать, что иммуногистохимическое исследование является информативным методом диагностики опухолями без первично-выявленного очага.

Труднейшей задачей в паллиативной химиотерапии является выбор оптимальной тактики лечения - преодоление дилеммы проведения эффективной терапии с избеганием токсических последствий. Необходимое больному высокое "качество жизни" требует редукции основных клинических проявлений метастатического ракового процесса, что возможно лишь путем проведения эффективной химиотерапии, которая в свою очередь приводит к возникновению ряда нежелательных побочных явлений. В поисках оптимального поддержания необходимого баланса между проявлениями самой болезни и побочными симптомами лечения часто приходится корректировать схемы лечения. К сожалению, изменение схем химиотерапии, в основном, происходит индивидуально, без весомых обоснований, поскольку определенных критериев и методик по модифицированию режимов паллиативной химиотерапии не существует.

В настоящее время, оценка КЖ становится стандартным компонентом ведения онкологических больных. В основном данный метод применяется в качестве дополнительного инструмента в клинических исследованиях, целью которых является сравнение различных схем лечения онкологических заболеваний. В Казахстане метод оценки КЖ ассоциированного со здоровьем путем оценки своего состояния самим пациентом не имеет широкого распространения.

Наиболее широко в онкологической практике используются европейский опросник European Organization for Cancer and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) [115, с. 76] и американский Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) [131]. Для обоих опросников были разработаны отдельные модули для разных видов рака [132]. Данные опросники оценивают качество жизни пациентов без определения критериев и методик по модифицированию режимов паллиативной химиотерапии.

«Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)» был разработан автором в ходе

работы над диссертацией, поскольку возник вопрос о нахождении определенных критериев и методик по модифицированию режимов паллиативной химиотерапии, что позволило бы повысить вероятность составления «правильного» режима ПХТ. Пациенты заполняли анкету накануне назначенного курса химиотерапии и через неделю после его окончания. Например, пациент заполнял анкету до 1-го курса ПХТ, через 1 неделю ответил на пункты второй колонки опросника; придя через 3 недели на 2-й курс ПХТ, заполнял анкету вновь и т.д. Для объективизации приведена шкала от 1 до 10 баллов, где 1 – отсутствие, 10 - невозможность выполнять вид деятельности из-за наличия какого-либо симптома.

За эталонный опросник для оценки качества жизни был принят тест European Organization for Cancer and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30), на вопросы которого пациенты отвечали до каждого курса ПХТ.

С помощью четырехпольной таблицы были рассчитаны чувствительность (коэффициент ассоциации) и специфичность (коэффициент контингенции) опросника QLQ-IP-CC, а также тестируемость теста (диагностический тест) и процент ложноположительных и ложноотрицательных ответов. Для вычисления чувствительности и специфичности диагностического теста была построена таблица, которая показывает связь между двумя явлениями.

Следует отметить, что у пациентов до проведения химиотерапии высокая чувствительность и специфичность, однако через неделю после проведения химиотерапии повышается специфичность, что говорит о точности опросника QLQ-IP-CC. Тестируемость теста «немного теряется» через неделю после химиотерапии. Наиболее значимые изменения зарегистрированы в отношении снижения повторяемости ложноотрицательных ответов через неделю после химиотерапии, что, вероятно, говорит о более точном восприятии ответов пациентами при анкетировании, скорее всего больные становятся более спокойными, внимательными, меняется их отношение к происходящему.

Таким образом, анкета QLQ-IP-CC высокочувствительна и высокоспецифична для определения качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага, что позволяет проводить с помощью данного опросника динамическое наблюдение во время специфического лечения (паллиативной химиотерапии).

При использовании опросника QLQ-IP-CC отмечено, что после химиотерапии снижается процент повторяемости отрицательных ответов с 98,07% до 33,33%. Сравнение параметров до и после химиотерапии проводилось по медианным значениям, с учетом верхних и нижних квартилей, т.к. распределение данных в выборке не соответствует нормальному.

Медианные значения до проведения химиотерапии таких признаков, как тошнота, рвота, одышка, нарушения сна, усталость, необходимость в посторонней помощи, нарушения внимания и памяти колебались в пределах от 1,0 до 2,0 (1,0: 2,0). Доверительные интервалы медианных показателей до проведения химиотерапии запор, диарея, кашель, колебались в пределах от 1,0 до 1,0 (1,0: 1,0). Доверительные интервалы таких признаков, как боль

колебались от 1,0 до 5,0 (1,0: 5,0), снижение аппетита – от 1,0 до 3,0 (1,0: 3,0), слабость – от 1,0 до 2,5 (1,0: 2,5). Беспокойство и напряжение были в пределах от 2,0 до 3,0 (2,0: 3,0), здоровье и качество жизни – от 7,0 до 9,0 (7,0: 9,0).

Доверительные интервалы медианных значений после проведения химиотерапии таких признаков, как нарушения сна, беспокойство, напряжение, необходимость в посторонней помощи колебались в пределах от 2,0 до 3,0 (2,0: 3,0). Такие признаки, как кашель и запор были в пределах от 1,0 до 1,0 (1,0: 1,0), одышка и диарея – от 1,0 до 2,0 (1,0: 2,0). Доверительные интервалы таких признаков, как боль, колебались от 1,0 до 3,5 (1,0: 3,5), тошнота – от 2,0 до 3,5 (2,0: 3,5), слабость – от 3,0 до 5,0 (3,0: 5,0), здоровье в целом – от 7,0 до 8,0 (7,0: 8,0), качество жизни – от 5,5 до 8,0 (5,5:8,0), снижение аппетита – от 1,0 до 3,0 (1,0:3,0), слабость – от 1,0 до 2,5 (1,0:2,5). Рвота и снижение памяти и внимания колебались от 1,0 до 3,0 (1,0: 3,0), усталость и снижение аппетита – от 2,0 до 4,0 (2,0: 4,0).

По совокупности 17-ти вопросов построены диаграммы размаха, которые отражают качество и вариабельность вариантов ответов на вопросы.

Такой признак, как боль до химиотерапии имеет больший диапазон колебаний, чем боль после химиотерапии. Тошнота и рвота до химиотерапии имели заметно больший диапазон размаха, нежели после проведения ПХТ. Такой признак, как запор имеет более узкий диапазон колебаний. Диарея до химиотерапии характеризуется минимальным размахом по сравнению с диареей после курса химиотерапии.

Такой признак, как нарушение сна имел заметно больший диапазон размаха до, нежели после проведения ПХТ. Кашель до химиотерапии имеет меньший диапазон колебаний, чем после химиотерапии. Частота проявления одышки, снижения аппетита до и после ПХТ практически не изменились. Беспокойство до химиотерапии характеризуется немного меньшим размахом, нежели после нее.

Такой признак, как усталость до химиотерапии имеет больший диапазон колебаний, чем после химиотерапии. Необходимость в посторонней помощи до химиотерапии характеризуется меньшим размахом по сравнению с необходимостью в посторонней помощи после курса химиотерапии. Такие показатели, как здоровье в целом и качество жизни пациента до химиотерапии имели заметно меньший диапазон размаха, нежели после проведения ПХТ.

Таким образом, используя медианные значения с учетом верхних и нижних квартилей для определения качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага на фоне проведения паллиативной химиотерапии общее качество жизни заметно снижается за счет таких параметров, как тошнота, рвота, нарушение сна, беспокойство, необходимость в посторонней помощи.

Такие показатели, как боль и качество жизни наиболее наглядно позволяют судить об эффективности проведения химиотерапии пациентам.

Все пациенты получали от 1 до 4-х курсов химиотерапии. На первом курсе химиотерапии средний балл интенсивности болевого синдрома составил  $2,65 \pm 0,38$ , на втором –  $3,05 \pm 0,40$ , на третьем –  $3,83 \pm 0,44$ , на четвертом –

4,11±0,51. Интенсивность боли с каждым последующим курсом химиотерапии возрастает, т.е. эффективность химиотерапии в отношении параметра боли снижается с каждым курсом.

Параллельно провели сравнение с показателем качества жизни в целом.

На первом курсе химиотерапии средний балл показателя качества жизни у пациентов составил 8,69±0,19, на втором – 8,00±0,32, на третьем – 7,11±0,23, на четвертом – 6,33±0,37. Качество жизни с каждым последующим курсом химиотерапии падает, т.е. эффективность химиотерапии в отношении параметра качества жизни пациента также снижается с каждым курсом.

Различие между показателями качества жизни перед 3-м и перед 4-м курсами паллиативной ПХТ максимально составляют 0,8 баллов при высокой статистической значимости ( $p = 0,02$ ), что позволяет сделать вывод о том, что качество жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага падает при росте болевого синдрома.

Таким образом, математически показано, что при показателе качества жизни 6-7 баллов и при возрастании интенсивности боли на 1-2 балла, дальнейшее проведение паллиативной химиотерапии нецелесообразно.

Анализ результатов, полученных в исследовании, позволяет обосновать и сделать следующие **выводы**:

1. В структуре пациентов с опухолями без первично-выявленного очага при гистологическом исследовании преобладают больные с низкодифференцированными карциномами (43,14±3,47%) и лимфо-пролиферативными заболеваниями (22,06±2,9%).

2. Выявлена высокая степень несовпадения диагнозов цитологического и гистологического ( $\chi^2=515$ ,  $p=0,00001$ ), гистологического и иммуногистохимического ( $\chi^2=378$ ,  $p=0,00001$ ), цитологического и иммуногистохимического ( $\chi^2=556$ ,  $p=0,00001$ ). При использовании ранговой корреляции по Спирмену выявлена статистически значимая связь средней степени, которая не предполагает полного совпадения между диагнозами опухолей без первично-выявленного очага, установленных при цитологическом, гистологическом и иммуногистохимическом обследовании.

3. Отмечается цитологическая гипердиагностика низкодифференцированных карцином на 7,35% и сарком на 3,43%, также гиподиагностика доброкачественных изменений на 2,94%, плоскоклеточного рака на 4,41% и опухолей нервных корешков на 3,92%; гистологическая гипердиагностика низкодифференцированной карциномы на 8,34% и гиподиагностика злокачественной опухоли нервных тканей на 6,37%, что указывает на необходимость проведения иммуногистохимического исследования при данной патологии.

4. Общая выживаемость всех пациентов с опухолями без первично-выявленного очага составила на протяжении первого года 72%, на протяжении двух лет – 62%, трех лет – 58%, четырех лет – 50% и пяти лет – 41%. У пациентов с лимфо-пролиферативными заболеваниями самая высокая выживаемость - одно-, трех- и пятигодичная выживаемость равна 70% и по 63% соответственно.



5. Разработанная анкета «Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)» обладает высокой чувствительностью (98% при использовании до химиотерапии, 80% после химиотерапии) и специфичностью (57% при использовании до химиотерапии, 86% после химиотерапии).

6. На фоне проведения паллиативной химиотерапии общее качество жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага заметно снижается за счет таких параметров, как тошнота (1,0: 2,0), рвота (1,0: 2,0), снижение аппетита (2,0: 3,0), слабость (2,0: 4,0), усталость (2,0: 3,0), снижение памяти (1,0: 2,0), нарушение сна (2,0: 2,0), беспокойство (2,0: 2,0), необходимость в посторонней помощи (2,0: 2,0). При снижении показателя качества жизни до 7 баллов и возрастании болевого синдрома на 1-2 балла проведение паллиативной химиотерапии нецелесообразно.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Внедрить в клиническую практику обязательное проведение иммуногистохимического исследования для дифференциальной диагностики и выявления первичного очага низкодифференцированных опухолей.

«Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)» (Бейсенаева А.Р., Сирота В. Б., 2016 ©), направленный на определение качества жизни пациентов с опухолями без первично-выявленного очага на фоне проводимого паллиативного лечения может стать методологической основой для оценки ее эффективности.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Blaszyk H., Hartmann A., Bjornsson J. Cancer of unknown primary: clinicopathologic correlations // National Comprehensive Cancer Network. - Arpmis, 2003. - №111(12). - P. 1089-1094.
- 2 Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. - Изд. 4-е, перер. и доп. - Казань, 2012. – 624 с.
- 3 Milovic M., Popov I., Jelic S. Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin // Med SciMonit. – 2002. – № 8(2). – P. 25-30.
- 4 Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. – М.: Триада-Х, 2002. – 136 с.
- 5 Пожариский К.М., Леенман Е.Е. Прогностическое и предсказательное значение иммуногистохимических маркеров при онкологических заболеваниях // Материалы 3 съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – Т.2. – С. 113-116.
- 6 Derek D. Palliative medicine in Britain National Council for Palliative Care. – London: Omega (Westport), 2007. – P. 77-88.
- 7 Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Д., Махатаева А.Ж., Сейсенбаева Г.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2006 год: статистические материалы. – Алматы, 2007. – 50 с.
- 8 Зинченко С.В. Современные подходы к диагностике и лечению больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага: дис. ... док. мед. наук: 14.01.12 / ГУ "Российский онкологический научный центр РАМН". – Москва, 2011. – 222 с.
- 9 Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш., Вахитов Ш.М., Габитова С.Е. Математическое моделирование в поиске первичной опухоли легкого у больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т.21, №3. – С. 31-35.
- 10 Zuur C., Velthuysen M., Schornagel J., Hilgers F., Balm A., Eur J. Diagnosis and treatment of isolated neck metastases of adenocarcinomas // SurgOncol. - 2002. – №28(2). – P. 147–152.
- 11 Medina-Franco H., Urist M. Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases // Rev Invest Clin. – 2002. – №54(3). – P. 204-208.
- 12 Van de Wouw A.J., Jansen R.L., Griffioen A.W. Clinical and immunohistochemical analysis of patients with unknown primary tumour. A search for prognostic factors in UPT // Anticancer Research. – 2004. – Vol.24, №1. – P. 297-301.
- 13 Савелов Н.А., Петровичев Н.Н., Анурова О.А., Павловская А.И. Иммуногистохимическая диагностика метастазов злокачественных мелко-круглоклеточных опухолей без выявленного первичного очага // Архив патологии. – 2006. – №2. – С. 16-19.
- 14 Mistry R.C., Qureshi S.S., Talole S.D. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary: Outcomes and patterns of failure // Indian Journal of Cancer. – 2008. – №8. – P. 54-58.

- 15 Dabbs D.J. Diagnostic Immunohistochemistry 2-nd Ed. – Amsterdam, 2006. – P. 477-478.
- 16 Иванцов А.О., Мацко Д.Е. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей // Практическая онкология. – 2011. – Т.12, №4. – С. 185-193.
- 17 Lortholary A., Abadie-Lacourtoisie S., Guerin O., Mege M., Rauglaudre G., Gamelin E. Cancers of unknown origin: 311 cases // Bull Cancer. – 2001. – №88(6). – P. 619–627.
- 18 Iganey S., Kagan R., Anderson P. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse // Head Neck. – 2002. – Vol.24, №3. – P. 236-246.
- 19 Криволапов Ю.А., Пешков М.В., Леенман Е.Е., Мационис А.Э. Первый опыт проведения внешнего контроля качества иммуногистохимических исследований в диагностике лимфопролиферативных заболеваний // Архив патологии. – 2011. – Т.73, №2. – С. 25-32.
- 20 ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cancers of unknown primary site // Annals of Oncology. – 2005. – №16 (Supplement 1). – P. 75–76.
- 21 Петров С.В., Цыплаков Д.Э., Кулагин Р.Н. и др. Семнадцатилетний опыт повседневной молекулярной диагностики рака. Возможности и ограничения иммуногистохимического анализа в клинической онкологии // Бюл. СО РАМН. – 2011. – №31(2). – С. 75-80.
- 22 CA-19-9 and CEA in transitional cell carcinoma of the bladder: Serological and immunohistochemical findings Hegele Axel // Anticancer Res. – 2010. – №12. – P. 5195-5200.
- 23 Greco F.A., Burris H.A., Erland J.B., Gray J.R., Kalman L.A., Schreeder M.T., Hainsworth J.D. Carcinoma of unknown primary site // Cancer. – 2000. – Vol.89, №15. – P. 2655-2660.
- 24 Giannopoulos A. Poorly differentiated carcinoma of the rectum with aberrant immunophenotype // World J. Gastroenterol. – 2007. – №44. – P. 5951-5953.
- 25 Rubin B., Skarin A., Pisick E., Rizk M., Salgia R. Use of cytokeratins 7 and 20 in determining the origin of metastatic carcinoma of unknown primary, with special emphasis on lung cancer // Eur. J. Cancer Prev. – 2001. – №10(1). – P. 77-82.
- 26 Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Москвитина Е.А. Современные возможности таргетной терапии в лечении больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2neu и метастатическим поражением головного мозга // Вопросы онкологии. – 2013. – №3. – С. 347-351.
- 27 Giard R.W. Metastasis of an unknown primary tumor, management attuned to histopathology // Ned Tijdschr Geneesk. – 2002. – Vol.146, №36. – P. 1681-1685.
- 28 Горелов А.И., Нариманян З.Н., Горелов Д.С. Значение молекулярного маркера Ki-67 в прогнозе у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком // Вестн. С.-Петербург. ун-та. – 2012. – №2. – С. 103-108.
- 29 Наврузов С.Н., Полатова Д.Ш., Гафур-Ахунов М.А., Абдикаримов Х.Г. Значение маркерных белков p53, BCL-2, Ki-67 в прогнозировании

эффективности терапии при остеогенной саркоме // Вопросы онкологии. – 2013. – №5. – С. 691-693.

30 Гафтон Г.И., Семилетова Ю.В., Анисимов В.В., Мацко Д.Е. Меланома кожи: клиничко-морфологический анализ состояния диагностики // Вопросы онкологии. – 2012. – №2. – С. 286-288.

31 Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш. Диагностика и лечение больных с метастазами меланомы без выявленного первичного очага // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2010. – №1. – С. 84-86.

32 Табагуа Т.Т., Семиглазов В.В., Бусько Е.А., Семиглазова Т.Ю. Клиничко-морфологические особенности и лечение долькового рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2013. – №3. – С. 386-389.

33 Петров С.В., Балатенко Н.В., Мухаметшина Г.З., Мазитова Ф.М. Диагностические возможности и ограничения иммуногистохимического анализа в клинической онкологии // Материалы Российского онкологического конгресса. – М., 2008. – С. 117-120.

34 Friesland S., Lind M.G., Lundgren J. et al. Outcome of ipsilateral treatment for patients with metastases to neck nodes of unknown origin // Acta Oncol. – 2001. – Vol.40, №1. – P. 24-28.

35 Пожарисский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // Архив патологии. – 2000. – Т.62, №5. – С. 3-11.

36 Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага: энциклопедия клинической онкологии / под ред. М.И.Давыдова. – М.: РЛС, 2004. – 692 с.

37 Koivunen P., Laranne J., Virtaniemi J. et al. Cervical metastasis of unknown origin: a series of 72 patients // Acta Otolaryngol. – 2002. – Vol.122, №5. – P. 569-574.

38 Татосян А.Г., Павловская А.И., Петровичев Н.Н., Анурова О.А. Иммуногистохимическая диагностика метастазов злокачественных мелкокруглоклеточных опухолей без выявленного первичного очага // Архив патологии. – 2006. – №2. – С. 16-19.

39 Левицкая Н.В., Пожарисский К.М., Алексеева Л.Н., Харитоновна Т.В. Карцинома матки – значение p53, COX-2, PTEN в определении выживаемости больных // Вопросы онкологии. – 2011. – №2. – С. 204-212.

40 Байназарова А.А., Хамидуллина Г.А., Жасаров Н.В., Кайдарова Д.Р. Факторы прогноза у больных раком тела матки (иммуногистохимический анализ) // Медицина. – 2008. – №7. – С. 19-21.

41 Пожарисский К.М., Винокуров В.Л., Жаринов Г.М., Болдарян Н.А. Иммуногистохимические маркеры в качестве прогностических критериев в онкогинекологии // Вопросы онкологии. – 2008. – №4. – С. 463-469.

42 Болдарян Н.А., Пожарисский К.М., Винокуров В.Л., Тен В.П. Прогностическое значение уровня экспрессии циклооксигеназ (COX-1, COX-2) при раке эндометрия (клиничко-иммуногистохимическое исследование) // Вопросы онкологии. – 2008. – №1. – С. 19-24.

- 43 Сидорук А.А., Новик В.И., Урманчеева А.Ф. Клинико-морфологические особенности и проблемы диагностики аденогенной карциномы *insitu* шейки матки // Вопросы онкологии. – 2009. – №6. – С. 733-739.
- 44 Дедов И.И., Свириденко И.Ю. Стратегия ликвидации йоддефицитных заболеваний в Российской Федерации // Пробл. Эндокр. - 2001. - Т.47, №6. - С. 3-12.
- 45 Павлова Т.В., Смирнова Е.А., Гуревич Л.Е., Павлов И.А. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности рака щитовидной железы // Архив патологии. – 2008. – №4. – С. 10-13.
- 46 Дерижанова И.С., Сидоренко С.И. Клиническая морфология щитовидной железы // Материалы Всероссийской конф. с международным участием. – Белгород, 2004. - С. 27-28.
- 47 Абросимов А.Ю., Двинских Н.Ю. Иммуноморфологические исследования в оценке потенциала злокачественности опухолей щитовидной железы // Вопросы онкологии. – 2009. – №6. – С. 684-689.
- 48 Mansoun H., Guye M., Emhan H. KettaniFouadLeiomyosarcoma of the thyroid gland // Actaoto-laringol. – 2008. – №3. – P. 335-336.
- 49 Афанасьева З.А., Петров С.В., Хасанов Р.Ш. Иммуноморфологические исследования в диагностике опухолей щитовидной железы // Российский онкологический журнал. – 2005. – №5. – С. 50-54.
- 50 Фридман М.В. Рак щитовидной железы: современное представление об этиологии, патогенезе, особенностях диагностики // Вопросы онкологии. – 2009. – №6. – С. 684-691.
- 51 Павлова Т.В. Вопросы эпидемиологии, этиологии, классификации и морфогенеза заболеваний щитовидной желез. – Белгород, 2004. – С. 87-113.
- 52 Павлова Т.В. Морфофункциональные особенности развития рака щитовидной железы у женщин репродуктивного // II Всероссийская конф. с международным участием "Клинико-морфологические аспекты эндокринопатий". – Белгород, 2006. – С. 76-78.
- 53 Fischer S., Asa S.L. Application of immunohistochemistry study thyroid neoplasms // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2008. – Vol.132. – P. 359-372.
- 54 Niedziela M., Maceluch J., Korman E. Galectin-3 is not an universal marker of malignancy in thyroid nodular disease in children and adolescents // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol.87. – P. 4411-4415.
- 55 Чипышева Т.А., Бронштейн М.И., Ермилова В.Д., Гельштейн В.И. Иммуноморфологическая характеристика инфильтративного роста высококодифференцированных карцином щитовидной железы // Архив патологии. – 2002. – Вып.6. – С. 20-25.
- 56 Rosai J. Ackermans Surgical Parhology // 9-th Ed. – St. Louis. – 2004. – Vol.1. – P. 515-594.
- 57 Fontaine J.F., Mirebeau-Prunier D., Franc B. Microarray analisis refines classification of non-medullary thyroid tumours of uncertain malignancy // Oncogene. – 2008. – Vol.27. – P. 2228-2236.

58 Arora N., Scognamiglio T., Fahey T.J. Do benign thyroid nodules have malignant potential An evidence-based review // World J. Surg. – 2008. – Vol.18. – P. 68-75.

59 Казанцева И.А., Федосенко А.К., Гуревич Л.Е. Иммуноморфологические исследования в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений щитовидной железы // Архив патологии. – 2001. – Вып.4. – С. 18-21.

60 Scognamiglio T., Hujek E., Kao J., Chen Y. Diagnostic usefulness of HBME1, galectin -3, CK-19 and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma // Amer. J. Clin. Pathol. – 2006. – Vol.126. – P. 700-708.

61 Шкурко О.А. Клинико-морфологические и иммуногистохимические факторы прогноза при папиллярном раке щитовидной железы // Вопросы онкологии. – 2008. – №1. – С. 19-24.

62 Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Морфоиммуногистохимическая дифференциальная диагностика лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием и В-крупноклеточных лимфом // Архив патологии. – 2006. – №4. – С. 10-16.

63 Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues // WHO Classification of Tumours. – Lyon, 2001. – P. 54-60.

64 Булычева И.В., Махсон А.Х., Кузьмин И.В., Павленко Т.В. Дифференциальная хондросаркома: проблемы диагностики и лечения // Архив патологии. – 2009. – №1. – С. 46-52.

65 Гранов Д.А., Тен В.П., Пожариский К.М., Кудайбергенова А.Г. Значение иммуногистохимии для изучения новообразований печени: дифференциальный диагноз, диагностические маркеры // Вопросы онкологии. – 2008. – №4. – С. 417-432.

66 Ковригина А.М. Иммуногистохимический метод в гемопатологии: пути совершенствования дифференциальной диагностики, перспективы // Архив патологии. – 2009. – №4. – С. 18-23.

67 Gokden M. Shinge Anjali Reseptimmunohistochemical markers in the differential diagnosis of primary and metastatic carcinomas of the liver // Diagn. Citopatol. – 2005. - №3. – P. 166-172.

68 Гранов Д.А., Тен В.П., Пожариский К.М. Особенности ангиогенеза при раке печени и их прогностическое значение (клинико – иммуногистохимическое исследование) // Архив патологии. – 2006. – №6. – С. 6-10.

69 Lamps L.W., Folpe A.L. The diagnostic value of hepatocyte paraffin antibody 1 in differentiating hepatocellular neoplasms from nonhepatic tumors: a review // Anat. Path. – 2003. – Vol.10. – P. 39-43.

70 Lei J.Y., Bourne P.A. Cytoplasmic staining of TTF-1 in the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma vs cholangiocarcinoma and metastatic carcinoma of the liver // Amer. J. Clin. Path. – 2006. – Vol.125. – P. 19-25.

- 71 Kakar S., Muir T. et al. Immunoreactivity of Hep Par 1 in hepatic and extra hepatic tumors and its correlation with albumin in situ hybridization in hepatocellular carcinoma // Amer. J. Clin. Path. – 2003. – Vol.119. – P. 361-366.
- 72 Kakar S., Gown A.M. et al. Best practices in diagnosis immunohistochemistry: hepatocellular carcinoma versus metastatic neoplasms // Arch. Path. Lab. Med. – 2007. – Vol.131. – P. 1648-1654.
- 73 Непомнящая Е.М., Гусарев С.А., Петров С.В. Патологоанатомическая характеристика первичного и метастатического рака печени // Архив патологии. – 2007. – №2. – С. 9-12.
- 74 Hamilton S.R., Altonen L.A. World Health Organization Classification of Tumors // Tumours of the Digestive System. – Lyon, 2002. – 314 p.
- 75 Анурова О.А., Снигур Н.В., Филлипова Н.А., Сельчук В.Ю. Морфологическая характеристика стромальных опухолей желудочно – кишечного тракта // Архив патологии. – 2006. – №1. – С. 10-13.
- 76 Herrera G.A., Q'rero L., Jones J.E. et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. «Plexosarcomas» // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1989. – Vol.113, №8. – P. 846-853.
- 77 Lee J.R., Joshi V., Griffin J.W. et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumor // The American Journal of Surgical Pathology. – 2001. – Vol.25, №8. – P. 979-987.
- 78 Кравцов В.Г. и соавт. Иммуноморфологическая характеристика и критерии прогноза гастроинтестинальных стромальных опухолей // Архив патологии. – 2007. – №5. – С. 25-28.
- 79 Кравцов В.Г., Зайратьянц О.В. Клинико - морфологическая характеристика, вопросы гистогенеза и проблема определения прогноза гастроинтестинальных стромальных опухолей // Архив патологии. – 2007. – №5. – С. 54-60.
- 80 Гуревич Л.Е. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. – Казань, 2004. – С. 76–92.
- 81 Буланов Д.В., Махсон А.Н. Иммуногистохимическая характеристика и критерии прогноза саркомы Юинга // Российский онкологический журнал. – 2010. – №1. – С. 17-18.
- 82 Семенова А.И. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика // Практическая онкология. – 2010. – Т.11, №1. – С. 45-52.
- 83 Ковальский Г.Б., Рыбакова М.Г., Никонова О.А., Никонов А.А. Качество гистологического анализа и методы его оценки // Архив патологии. – 2006. – №1. – С. 36-40.
- 84 Танжарыков Е.С. и соавт. Некоторые аспекты тканевых маркеров при раке молочной железы // Медицина и экология. – 2007. – №3. – С. 44-47.
- 85 Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы. Практическая онкология: избранные лекции / под ред. С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. – СПб, 2004. – С. 41-50.



86 Ермилова В.Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы. Практическая онкология: избранные лекции / под ред. С.А.Тюляндина, В.М. Моисеенко. – СПб, 2004. – С. 34-40.

87 Андреяшкина И.И., Плохов В.И., Конопацкова О.М. Особенности изменения иммуногистохимических маркеров при метастазировании рака молочной железы в легкие // Мед. альманах. – 2009. – №3. – С. 89-94.

88 Decock J., Hendrickx W., Stefan C., Neven P. Characterization of breast cancer subtypes by immunohistochemistry in a large retrospective study // Cancer Res. – 2008. – №1. – P. 78-79.

89 Коваленко В.Л., Швец С.И., Соболева Ю.В. Современные подходы к антиангиогенной терапии рака молочной железы на основе иммуногистохимической диагностики // Здравоохран. Дал. Востока. – 2007. – №2. – С. 60-63.

90 Мельник Н.Н., Галахин К.А., Литвиненко А.А., Смоланка И.И. Прогностическое значение иммуногистохимических маркеров для выбора тактики терапии больных раком молочной железы // Ин-т эксперим. патол., онкол. и радиол. НАН Украины. – 2004. – №4. – С. 259-261.

91 Тулеубаева Н.А., Естемесова К.А., Бектурсунова А.Т., Койшыгарина Р.С. Паллиативная помощь и сестринский уход // Мат. 2-ой междунаучно-практической конференции «Современные аспекты паллиативной помощи и сестринского ухода». - Караганда: Из-во КГМУ, 2013. – С. 183-185.

92 Maaike De Roo. Quality indicators for palliative care from an international perspective. - Koersel: Gildeprint Drukkerijen (the Netherlands), 2014. - 47 p.

93 Albers G. Measuring quality of life and dignity in palliative care research. – Amsterdam: The Netherlands BOXPpress, 2012. - 172 p.

94 Новикова Г.А., Чиссова В.И., Модникова О.П. Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным. – М., 2004. – Т.2. – 487 с.

95 Койгельдинова Ш.С., Нурсултанова С.Д., Тусупбекова К.Т., Сулейменова Ш.Б., Мирзо Е.И. Паллиативная помощь в Казахстане // Материалы II международной научно-практической конференции 28-29 июня 2013 г. «Современные аспекты паллиативной помощи и сестринского ухода». – Караганда, 2013. – С. 65-68.

96 Шахнович Е.Б. Паллиативная и поддерживающая терапия онкологических пациентов: перспективы развития // Школа клинициста. – 2008. – № 16. – С. 17-22.

97 Nelson R. Survival Benefit of Palliative Chemotherapy Often Not Discussed With Patients // Medscape Medical News. - 2008: <http://www.medscape.com/viewarticle/578491>.

98 Jeong-Ok L., Dae-Young Kim Palliative Chemotherapy for Patients with Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation // J. Gastroenterol Hepatol. – 2009. – №24(5). – P. 800-805.

99 Wong Kam Hung Palliative Radiotherapy and Palliative Chemotherapy // 4th Hong Kong Palliative Care Symposium: HKSPM Newsletter. – 2007. - Vol.1, №2. – P. 12-14.

100 Маренич А.Ф., Горбунова В.А. Современные противоопухолевые препараты в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) III–IV стадии // В сб: «Новое в терапии рака легкого»/ под ред. проф. Н.И. Переводчиковой. – М., 2003. – С. 81–117.

101 Archera V.R., Billingham L.J. Palliative Chemotherapy: No Longer a Contradiction in Terms // *The Oncologist*. – 1999. – Vol.4, №6. – P. 470-477.

102 Browner I., Carducci M.A. Palliative chemotherapy: historical perspective, applications, and controversies // *Semin. Oncol.* – 2005. – №32(2). – P. 145-155.

103 Jefford M., Zalcberg J. Palliative chemotherapy: a clinical oxymoron // *The Lancet*. – 2003. – Vol.362, №9389. – P. 1082-1085.

104 Alvarez P.M., Rubio G.O. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – №(4) (CD001990). – P. 2003-2010.

105 Nolte W., Ramadori G. New aspects in the palliative treatment of metastatic colorectal carcinoma // *Colo-Proctology*. – 2001. – №6. – P. 322-332.

106 Roszkowski K., Pluzanska A. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer // *Lung Cancer*. – 2000. – №27(3). – P. 145-157.

107 Sorensen M., Felip E. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. – 2011. – Vol.20, №4. – P. 71-72.

108 Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой. - Изд 3-е, перер. и доп. // *Практическая медицина*. – М., 2011. – 512 с.

109 Буре В.М., Парилина Е.М., Рубша А.И., Свиркина Л.В. Анализ выживаемости по медицинской базе данных больных раком предстательной железы // *Вестник СПбГУ. Серия 10*. – 2014. - Вып.2. – С. 27-35.

110 Labianca R., Nordlinger B. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. – 2011. – Vol.21, №5. – P. 70-77.

111 Schofield P., Carey M. «Would you like to talk about your future treatment options?» Discussing the transition from curative cancer treatment to palliative care // *Palliative Medicine*. – 2006. – Vol.20, №4. – P. 397-406.

112 Бадалян Л.Г. Паллиативная химиотерапия рака: основные понятия и особенности // «Вестник Хирургии Армении» им. Г.С. Тамазяна. – 2010. – №3. – С. 34-51.

113 Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – Санкт-Петербург: «Олма-Пресс», 2002. – С. 18–21.

114 Spilker B. Quality of Life Pharmacoeconomics in Clinical Trials. - Lippincott: Raven, 1996. – P. 306–307.

115 Aaronson N.K., Cull A., Kaasa S. et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology // *Int. J. Ment Health*. – 1994. – Vol.23. – P. 75 – 96.

116 Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Понятие качества жизни больных онкологического профиля // Онкология. – 2000. – №1-2. – С. 25-27.

117 Fallowfield L. Quality of life: a new perspective for cancer patients // *Nat Rev Cancer*. – 2002. – P. 873–879.

118 Earlham S., Glover C., Ford C., Burke D., Allen-Mersh T.G. Relation between tumor size, quality of life, and size, in patients with colorectal liver metastases // *Clin. Oncol.* –1996. – №14. – P. 171-175.

119 European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. [www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/13939104en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/13939104en.pdf).

120 "US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. [www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/5460dft.pdf](http://www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/5460dft.pdf)".

121 Измайлов Т.Р. Методы оценки эффективности лучевой терапии периферического немелкоклеточного рака лёгкого и прогнозирования её осложнений // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2008. - Т.1, №8. <http://cyberleninka.ru/article/n/metody-otsenki-effektivnosti-luchevoy-terapii-perifericheskogo-nemelkokletochno-go-raka-lyogkogo-i-prognozirovaniya-eyo-oslozhneniy>.

122 Loprinzi C.L., Laurie A.J., Wieand B. et al. Prospective evaluation of prognostic variables from patients-completed questionnaires // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol.12. – P. 601-607.

123 Slevin M.L., Plant H., Lynch D. et al. Who should measure quality of life, the doctor or the patient? // *Brit. J. Cancer*. – 1988. – Vol.57. – P. 109-112.

124 Fallowfield L.J., Baum M., Maguire G.P. Effects of breast conservation on psychological morbidity associated with diagnosis and treatment of early breast cancer // *Br. Med. J.* – 1986. – №293. – P. 1331-1334.

125 Султанов М.Г. Качество жизни и социальное функционирование с длительными сроками госпитализации: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 236 с.

126 Osoba D. The Quality of Life Committee of the Clinical Trials Group of the National Cancer Institute of Canada: organization and functions // *Ibid.* – 1992. – Vol.1. – P. 211-218.

127 Киселев Е.Н., Карелин М.И., Арзуманов А.А. Оценка качества жизни в онкоурологии // *Качественная клиническая практика*. – 2003. - №2. – С. 28-32.

128 Tulsk D.A. An introduction to test theory // *Oncology*. – 1990. – Vol.4. – P. 43-48.

129 Moinpour C.M., Feigl P., Metch B. et al. Quality of life endpoints in clinical trials: review and recommendations // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1989. – Vol.81. – P. 485-495.

130 Tannock I.P. Management of breast and prostate cancer: how does quality of life enter the equation? // *Oncology*. – 1990. – Vol.3. – P. 149-156.

131 Новик А.А., Ионова Т.И., Оржесковский О.В. и др. Использование опросника FАСТ-G для оценки качества жизни у больных раком легкого //

Исследование качества жизни в медицине: материалы конф. – СПб., 2000. – С. 99-101.

132 Cella D.F. Methods and problems in measuring quality of life // Support Care Cancer. – 1995. – №3(1). – P. 11-22.

133 Macdonald D.R., Kiebert G., Prados M., Yung A., Olson J. Benefit of temozolomide compared to procarbazine in treatment of glioblastomamultiforme at first relapse: effect on neurological functioning, performance status, and health related quality of life // Cancer Invest. – 2005. – №23. – P. 138-144.

134 Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Рязанцева А.А., Франк Г.А. Исследование HER-2 статуса рака молочной железы. Методические аспекты // Архив патологии. – 2011. – №1. – С. 51-54.

135 Шайдаров М.В., Петров С.В., Гатауллин И.Г., Фролов А.С. Значение иммуногистохимического исследования в выделении группы пациентов с предсказуемым высоким ответом на противоопухолевое лечение с метастатическими опухолями без выявленного первичного очага // Материалы Российского онкологического конгресса. – М., 2004. – С. 244-245.

136 Kaplan E.S., Meier P. Nonparametric estimation for incomplete observations // J. Am. Stat. Assoc. – 1958. – Vol.53. – P. 557-580.

137 Волков С.М., Арион А.И., Ахметов М.Ш. Актуальные расчеты выживаемости (определения продолжительности жизни с учетом «дожития») // Анналы Альманах Московского онкологического общества. – М., 1998. – №1(2). – С. 143.

138 Taylor C.R., Cote C.R. Immunomicroscopy: a diagnostic tool for the surgical pathologist // Philadelphia. - 1994. – 450 p.

139 Петров С.В., Балатенко Н.В., Мухаметшина Г.З., Мазитова Ф.М. Диагностические возможности и ограничения иммуногистохимического анализа в клинической онкологии // Материалы Российского онкологического конгресса. – М., 2008. – С. 117-120.

140 Кук Р.А. Цветной атлас патологической анатомии / пер. с англ.; под ред. Р.А. Кук, Б. Стеварт. – М.: Логосфера, 2005. – 282 с.

141 Тусупбекова М.М. Основы гистологической техники и методы гистологического исследования аутопсийного, операционного и экспериментального материала: метод. рекомендации. – Караганда, 2005. – 47 с.

142 Арзыкулов Ж.А. Методы иммуногистохимической диагностики рака молочной железы. – Алматы, 2004. – 60 с.

143 Маслякова Г.Н., Понукалин А.Н., Бучарская А.Б., Цмокалюк Е.Н. Роль иммуногистохимических маркеров в диагностике рака мочевого пузыря // Саратов. науч. - мед. журнал. – 2009. – №4. – С. 608-611.

144 Боровиков В.П., Боровиков И. П. Statistica – статистический анализ и обработка данных в среде Windows // М.: Филинь. – 1998. – 608 с.

145 Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. - Изд. 2-е. – СПб.: Питер. – 2004. – 688 с.

146 Холлендер М., Вульф Д. Непараметрические методы статистики. - М.: Финансы и статистика. – 1983. – 518 с.

147 Боровков А.А. Математическая статистика. - М.: Наука, 1984. – 472 с.

148 Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. - М.: Медиа Сфера, 2006. – 305 с.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)

Ваши инициалы:

Возраст:

Курс химиотерапии (первый, второй и т.д.):

Сегодняшняя дата (день, месяц, год):

Пожалуйста, ответьте самостоятельно на все вопросы, обведя кружком номер ответа от 1 до 10, наиболее точно отражающий Вашу ситуацию до и через неделю после проведения курса химиотерапии.

Показатели	До химиотерапии	Через неделю после химиотерапии
Боль	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Тошнота	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Рвота	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Запор	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Диарея	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Снижение аппетита	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Кашель	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Одышка	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Нарушения сна	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Чувство беспокойства	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Чувство напряженности	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Слабость после физической деятельности (прогулка, занятие домашними делами)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Усталость	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Снижение	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

внимания и памяти		
Необходимость в посторонней помощи	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
В целом Ваше здоровье	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
В целом Ваше качество жизни	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

***(QLQ-IP-CC) Химиотерапияның аясында ем қонбайтын науқастардың өмір сапасын анықтау үшін сауалнама өткізу***

Сіздің аты жөніңіз:

Жас:

Химиотерапия курсы (бірінші, екінші және т.б.):

Бүгінгі күн (күн, ай, жыл):

Сіздің жағдайыңыз кезіндегі және химиотерапия курсынан 1 апта өткеннен кейін 1 ден 10 дейінгі сандарды домалақтап белгілеу арқылы, Өтініш барлық сұрақтарға өз бетіңізбен жауап беріңіз.

Көрсеткіштер	Химиотерапияға дейін	Химиотерапиядан соң 1 апта өткесін
Ауырсыну	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Жүрек айну	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Құсу	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Іш қату	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Диарея	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Тамаққа тәбетінің төмендеуі	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Жөтел	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Демікпе	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ұйқының бұзылуы	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Мазасыздану	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Шиенесушілік	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Физикалық іс әрекеттен кейін әлсіреу (серуендеу, үй жұмыстарымен айналысу)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Шаршау	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Есін жоғалту және көңіл аударудың төмендеуі	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Көмек қажеттілігі	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Сіздің денсаулығыңыз толықтай	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Сіздің әдетте өмір сапаңыз	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

***Questionnaire to determine the quality of incurable patients' life in the course of chemotherapy (CANCER-patient)***

Name:

Age:

Course of chemotherapy (first, second, etc.):

Current date (date, month, year):

Please, answer all the questions and circle the number 1-10 choosing the most appropriate for your situation before and a week after the course of chemotherapy.

Indicators	Before chemotherapy	A week after chemotherapy
Pain	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nausea	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Vomit	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Constipation	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Diarrhea	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Dyspnoea	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Dysorexia	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sleep	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



disturbance		
Cough	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Anxious feeling, tension	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Weakness after physical activity (walk, housework)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Fatigue	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Impaired concentration and defective memory	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Require physical assistance	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Your health in general	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Quality of life in general	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Other	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Опросник European Organization for Cancer and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30)

RUSSIAN



#### EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Мы хотим задать Вам несколько вопросов, касающихся Вас и Вашего здоровья. Пожалуйста, ответьте самостоятельно на все вопросы, обведя кружком номер ответа, наиболее точно отражающего Вашу ситуацию. Здесь нет "верных" или "неверных" ответов. Вся предоставленная Вами информация будет сохранена в тайне. Пожалуйста, укажите:

Ваши инициалы (первые буквы Ф.И.О.):

--	--	--	--

Дату рождения (день, месяц, год):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Сегодняшнюю дату (день, месяц, год):

31 

--	--	--	--

	Не было	Слегка	Сущест- -венно	Очень сильно
1. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?	1	2	3	4
2. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая <u>длительную</u> прогулку?	1	2	3	4
3. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая <u>небольшую</u> прогулку на улице?	1	2	3	4
4. Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня?	1	2	3	4
5. Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?	1	2	3	4
<b>В течение последней недели:</b>				
6. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел?	1	2	3	4
7. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени?	1	2	3	4
8. Была ли у Вас одышка?	1	2	3	4
9. Была ли у Вас боль?	1	2	3	4
10. Нуждались ли Вы в отдыхе?	1	2	3	4
11. Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4
12. Было ли у Вас чувство слабости?	1	2	3	4
13. Было ли у Вас снижение аппетита?	1	2	3	4

Пожалуйста, перейдите на следующую страницу.





## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### Свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
о государственной регистрации прав  
на объект авторского права

№ 458 от 22 апреля 2013 г.

Настоящим удостоверяется, что в Комитете по правам интеллектуальной собственности Министерства юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «**Морфологическая диагностика злокачественных опухолей неясного генеза**» (научное произведение), авторами которого по заявлению авторов являются **Бейсенаева Анель Рыбековна, Сирота Валентина Броиславовна**.

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный **14 марта 2013 года**, принадлежат **Бейсенаевой А.Р., Сирота В.Б.** и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре за № 458 от 22 апреля 2013 года имеется.

Председатель  А. Естаев



**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
ИС 0009752

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды  
мемлекеттік тіркеу туралы  
**ҚУӘЛІК**

№ 458 ж. сәуір 2013 ж.

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінің Зияткерлік меншік құқығы комитетінде авторлардың өтініші бойынша авторлары **Анель Рыбековна Бейсенаева, Валентина Броиславовна Сирота** болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдік құқықтар «**Морфологическая диагностика злокачественных опухолей неясного генеза**» (ғылыми туынды) атауымен тіркелгені куәландырылады.

Авторлардың өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдік құқықтар және **14 наурызда** жасалған объект **А.Р. Бейсенаеваға, В.Б. Сиротаға** тиесілі және авторлар жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізімде **2013 жылы 22** сәуірде № 458 жаза бар.

Торға  А. Естаев



**ҚУӘЛІК**



Авторлық құқық объектісіне құқықтарды  
мемлекеттік тіркеу туралы

## КУӘЛІК

№ 0164 ж. 22 қаңтар 2016

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде авторлардың өтініші бойынша авторлары **Ангель Рысбековна Бейсенбаева, Валентина Брониславовна Сирота** болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүліктік құқықтар «Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются **Бейсенбаева Ангель Рысбековна, Сирота Валентина Брониславовна.**

Авторлардың өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүліктік құқықтар және **2015 жылғы 10 қарашада** жасалған объекті **А.Р. Бейсенбаеваға, В.Б. Сиротаға** тиесілі және авторлар жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізілімде **2016 жылғы 22 қаңтарда** жасалған № 0164 жазба бар.

Министрдің орынбасары **Э. Әзімова**



КУӘЛІК

## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации прав  
на объект авторского права

№ 0164 г. 22 января 2016

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются **Бейсенбаева Ангель Рысбековна, Сирота Валентина Брониславовна.**

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный **10 ноября 2015 года**, принадлежат **Бейсенбаевой А.Р., Сирота В.Б.** и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре за № 0164 от **22 января 2016** года имеется.

Заместитель министра **Э. Азімова**



СВИДЕТЕЛЬСТВО

ИС 003598



Авторлық құқық объектісіне құқықтарды  
мемлекеттік тіркеу туралы

## ҚУӘЛІК

№ 0166 ж. 25 қаңтар 2016

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде авторлардың өтініші бойынша авторлары **Анель Рысбековна Бейсенаева, Валентина Брониславовна Сирота** болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдіктік құқықтар «(QLQ-IP-CC) Химioterапияның аясында ем қоңбайтын наукастардың өмір сапасын анықтау үшін сауалнама откізу» (ғылыми туынды) атауымен тіркелгені куәландырылады.

Авторлардың өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдіктік құқықтар және **2015 жылғы 10 қарашада** жасалған объекті **А.Р. Бейсенаеваға, В.Б. Сиротаға** тиесілі және авторлар жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізімде **2016 жылғы 25 қаңтарда** жасалған № 0166 жазба бар.

Министрдің орынбасары Э. Әзімова



## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации прав  
на объект авторского права

№ 0166 г. 25 января 2016

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «(QLQ-IP-CC) Химioterапияның аясында ем қоңбайтын наукастардың өмір сапасын анықтау үшін сауалнама откізу» (пронизведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются Бейсенаева **Анель Рысбековна, Сирота Валентина Брониславовна.**

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный **10 ноября 2015 года,** принадлежат **Бейсенаевой А.Р., Сирота В.Б.** и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре от № 0166 от 25 января 2016 года имеется.

Заместитель министра Э. Азімова



## СВИДЕТЕЛЬСТВО

ИС 003604



Авторлық құқық объектісіне құқықтарды  
мемлекеттік тіркеу туралы

## ҚУӘЛІК

№ 0167 ж.  
25 қаңтар 2016

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде авторлардың өтініші бойынша авторлары **Анель Рысбековна Бейсенаева, Валентина Брониславовна Сирота** болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлкітік құқықтар «**Questionnaire to determine the quality of incurable patients' life in the course of chemotherapy (QLQ-IP-CC)**» (ғылыми туынды) атауымен тіркелгені куәландырылады.

Авторлардың өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлкітік құқықтар және **2015 жылғы 10 қарашада** жасалған объекті **А.Р. Бейсенаеваға, В.Б. Сиротаға** тиесілі және авторлар жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізілімде **2016 жылғы 25 қаңтарда** жасалған № 0167 жазба бар.

Министрдің орынбасары

Э. Әзімова



ҚУӘЛІК

## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации прав  
на объект авторского права

№ 0167 г.  
25 января 2016

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «**Questionnaire to determine the quality of incurable patients' life in the course of chemotherapy (QLQ-IP-CC)**» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются **Бейсенаева Анель Рысбековна, Сирота Валентина Брониславовна**.

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный **10 ноября 2015 года**, принадлежат **Бейсенаевой А.Р., Сирота В.Б.** и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре за № 0167 от **25 января 2016** года имеется.

Заместитель министра

Э. Азімова



СВИДЕТЕЛЬСТВО

ИС 003602



## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

### Акт внедрения результатов исследования в практику здравоохранения и учебный процесс

Ф КГМУ 7-06/02  
ПП КГМУ 7/02

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по научной работе КГМУ  
*Турмухамбетова А. А.* Турмухамбетова А. А.

« 26 » 05 2016 г.

#### АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы  
Кафедра онкологии, поликлиническое, химиотерапевтическое и отделение реабилитации  
КГП «Областной онкологический диспансер»

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения Опросник для определения качества жизни инкурабельных  
пациентов на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)

Работа включена из: Предложение кафедры онкологии: Свидетельство о регистрации прав на  
объект авторского права за № 0164 от 22.01.16 Бейсенаева А.Р., Сирота В.Б

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов,

внедрения в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций,  
журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения: Опросник для определения качества жизни инкурабельных пациентов  
на фоне проведения химиотерапии (QLQ-IP-CC)

(внедрения метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом  
учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнитель Сирота В. Б., Бейсенаева А.Р., Омарова И.М.,  
Уйсин А.А., Досманова Е.А.

Эффективность внедрения: Определение и повышение качества жизни пациентов, получавших  
химиотерапию с паллиативной целью

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение:

Сроки внедрения в течение 2015-16 гг.

Председатель комиссии  
Члены (ответственные за внедрение)

Исполнитель



*М. Д. Жумакаев*  
М. Д. Жумакаев  
В. Б. Сирота  
И. М. Омарова  
Е. А. Досманова  
А. А. Уйсин  
А. Р. Бейсенаева