

Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Куижева Саида Казбековна
Должность: Ректор
Дата подписания: 2020.05.27
Уникальный программный ключ:
71183e1134ef9cfa69b206d480271b3c1a975e6f

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования**

«Майкопский государственный технологический университет»

Медицинский институт

Факультет послевузовского профессионального образования

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

по учебной дисциплине «Онкология»,

**для обучающихся по программам подготовки кадров высшей
квалификации**

(Ординатура)

Майкоп 2020г.

УДК 616-006(07)

ББК 55.6

М-54

Рецензент: доцент, кандидат медицинских наук **Болоков М.С.**

Составитель: доцент **Шашев Ю.З.**

В методических указаниях по дисциплине «Онкология» содержатся описание теоритических и практических основ. Издание охватывает основные нозологические формы опухолевых заболеваний программы курса общей онкологии, факультетской и госпитальной хирургии, организацию онкологической службы России и т.д.

Введение

Цель – подготовка квалифицированного врача-онколога, обладающего системой общекультурных и профессиональных компетенций, владеющего современными методами диагностики и лечения и способного к самостоятельной профессиональной деятельности в лечебных или научно-исследовательских государственных, муниципальных, частных учреждениях здравоохранения для оказания высококвалифицированной помощи населению.

Задачи

- ознакомление с организацией специализированной медицинской помощи онкологическим больным и медицинской документацией
- освоение теоретических аспектов эпидемиологии и этиологии рака
- формирование обширного и глубокого объема базовых, фундаментальных медицинских знаний, формирующих компетенции врача онколога, способного успешно решать свои профессиональные задачи
- совершенствование профессиональной подготовки врача онколога, обладающего клиническим мышлением, хорошо ориентирующегося в сложной патологии, имеющего углубленные знания смежных дисциплин
- изучение особенностей клинической картины, освоение методов диагностики, дифференциальной диагностики, лечебной тактики и диспансеризации больных при злокачественных новообразованиях
- курация больных, овладение техникой основных методов диагностики, оценки степени распространения процесса и принципов хирургического, лучевого, лекарственного, комбинированного и комплексного лечения
- формирование и совершенствование системы общих и специальных знаний, умений, позволяющих врачу онкологу свободно ориентироваться в вопросах организации и экономики здравоохранения, страховой медицины, медицинской психологии
- освоение методов формирования здорового образа жизни семьи, соблюдение личностного подхода, требований врачебной этики и медицинской деонтологии при проведении среди населения оздоровительных, профилактических, лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий
- формирование умений и навыков научно-исследовательской деятельности
- овладение знанием правовой базы деятельности врача и знанием

норм медицинской этики и деонтологии.

В результате изучения дисциплины обучающиеся **должны**

знать:

- эпидемиологию онкологических заболеваний;
- клиническую анатомию основных областей тела, закономерности метастазирования опухолей;
- основные вопросы нормальной и патологической физиологии органов и систем организма;
- клиническую симптоматику, макро- и микроскопическую характеристику доброкачественных и злокачественных опухолей основных локализаций;
- принципы подготовки пациентов к операции, ведения пред- и послеоперационного периода;
- принципы симптоматической терапии онкологических больных;
- организацию диспансерного наблюдения за онкобольными;
- основы первичной и вторичной профилактики рака;
- формы и методы санитарно-просветительной работы;
- вопросы статистики.

уметь:

- сформулировать диагноз онкологического заболевания с учетом данных клинико-инструментального обследования в соответствии с требованиями классификации МКБ и TNM;
- получить материал для морфологической верификации диагноза (цитологической, гистологической) из опухоли;
- трактовать результаты лабораторных и инструментальных методов исследования;
- получить информацию о заболевании, выявить общие и специфические признаки поражения, оценить тяжесть состояния пациента;
- обосновать фармакотерапию у конкретного больного при основных патологических синдромах и неотложных состояниях, определить путь введения, режим и дозу лекарственных препаратов, оценить эффективность и безопасность проводимого лечения;
- наметить объем дополнительных исследований в соответствии с прогнозом болезни, для уточнения диагноза и получения достоверного результата;
- рационально планировать алгоритмы комбинированного и комплексного лечения;
- использовать в лечебной деятельности методы первичной и вторичной профилактики (на основе доказательной медицины);

- устанавливать причинно-следственные связи изменений состояния здоровья от воздействия факторов среды обитания;
- правильно оценить физическое и нервно-психическое развитие больного;
- интерпретировать данные специальных методов исследования;
- выполнить эндоскопическое исследование и биопсию;
- провести дифференциальную диагностику опухолей основных локализаций, обосновать клинический диагноз;
- оформить необходимую медицинскую документацию, проводить диспансеризацию населения и оценивать ее эффективность;
- проводить санитарно-просветительную работу среди населения.

владеть:

- этикой общения с онкологическими больными и их родственниками;
 - правовыми и законодательными актами по специальности
- организация онкологической помощи: структура онкологической службы, основные принципы здравоохранения (права, обязанности, ответственность), планирование и анализ своей работы, принципы сотрудничества с другими специалистами и службами;
- алгоритмом постановки диагноза (первичная и уточняющая диагностика злокачественных опухолей);
 - анализом комплекса клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, позволяющих диагностировать наличие злокачественной неоплазии с определением степени ее распространенности (клиническая стадия, клиническая группа), выработкой индивидуального плана лечения больного (радикального, паллиативного, симптоматического) и определением прогноза заболевания;
 - современными методами лечения;
 - основными врачебными диагностическими и лечебными мероприятиями по оказанию первой врачебной помощи при неотложных и угрожающих жизни состояниях;
 - основами биологической, социальной, трудовой и психологической реабилитации онкологических больных;
 - методикой биопсии опухолей;
 - методикой плевральной и абдоминальной пункции, пункции костного мозга;
 - методикой лечебных блокад, трахеостомии, остановки кровотечения.

Перечень практических навыков:

- методом статистического анализа (с учетом которого углубленно

анализировать онкологическую заболеваемость, временную утрату трудоспособности, эффективность проводимой профилактики, применяемых методов и средств диагностики и лечения больных в условиях стационара и поликлиники);

- методом проведения анализа заболеваемости на обслуживаемом участке;

- определением задач по улучшению онкологической ситуации, решением вопросов прогноза заболевания;

- методом проведения анализа случаев позднего выявления онкологических заболеваний, анализом расхождения диагнозов (основного, сопутствующего и их осложнений) и причинами летальных исходов;

- разработкой мероприятий по улучшению качества лечебно-диагностической работы;

- основами медицинской информатики и компьютерной техники;

- методами ведения медицинской документации онкологических пациентов (в стационаре, поликлинике);

- техникой пункционной и эксцизионной биопсии, маркировки и доставки биопсийного и операционного материала; оформлением документации для морфологического исследования;

- методами операционной диагностики (биопсии опухоли), основными принципами постановки онкологического диагноза в соответствии с классификацией ВОЗ;

- методами обезболивания у онкологических больных;

- техникой выполнения оперативных вмешательств при онкологических заболеваниях.

1. ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Главным учреждением по проблеме «Злокачественные новообразования» является Московский научно – исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена. В числе его сотрудников более 40 докторов и 100 кандидатов наук. Институт является лидером в разработке органосохраняющего, комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований. Он осуществляет методическое руководство работой краевых и областных онкологических диспансеров.

По линии академии медицинских наук (АМН) ведущим является Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Российской академии медицинских наук (РАМН). Это одно из крупнейших медицинских учреждений мира в котором работает около 3000 человек, из них более 700 – научные сотрудники. В состав центра входят четыре института: НИИ клинической онкологии, НИИ детской онкологии и гематологии, НИИ канцерогенеза, НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей. На базе центра работают 5 кафедр онкологии. Ведется обширное научное сотрудничество с международными организациями в области онкологии.

В Санкт–Петербурге работает НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова и его сотрудники представляют все области клинической и экспериментальной онкологии. Другим крупнейшим онкологическим учреждением России является Ростовский НИИ онкологии.

В Сибирском регионе с 1979 года действует научно - исследовательский институт онкологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН. Персонал института насчитывает более 400 человек, из них более 50 докторов медицинских наук. Ученые института изучили онкологическую заболеваемость на территории Сибири и Дальнего Востока. Впервые в клинической практике они внедрили метод интраоперационного облучения с использованием малогабаритного бетатрона. Впервые в стране создан центр нейтронной терапии для лечения онкологических больных на циклотроне в Томском институте ядерной физики. Хорошо известны достижения онкологов Томска в лечении опухолей головы и шеи, опухолей опорно - двигательного аппарата и др.

История онкологии, богатая именами замечательных ученых, подробно описана в соответствующих руководствах, в частности, в учебнике Ш.Х.Ганцева - «Онкология»(2016 г.) и в учебнике В.И.Чиссова и С.Л.Дарьяловой «Онкология» (2017г.).

Диагностика является основой врачебного искусства. Известна пословица немецких врачей «прежде лечения ставят диагноз!», также справедливо утверждение «кто хорошо диагностирует, тот хорошо лечит». Конечно, некоторые заболевания могут излечиться сами собой или при неправильном лечении. Но это не касается злокачественных новообразований. При них важна своевременная диагностика, желательно в 1-2 стадии, когда можно в большинстве случаев провести лечение с благоприятным результатом.

Необходимо отметить большую распространенность и разнообразие онкологических заболеваний. Принципы их диагностики во многом совпадают с теми, которые сложились в общей врачебной практике и, в частности, изложены сотрудниками кафедры госпитальной терапии ИГМУ в книге «Алгоритм клинического мышления», изданной в 2000 году в г. Иркутске под редакцией проф.Т.П. Сизых.

Этап 1 – опрос, сбор жалоб, симптомов по принципу «от макушки до пят»

(М.Я. Мудров).

Этап 2 – физикальное обследование.

Этап 3 – проведение лабораторных и инструментальных методов.

При этом учитываются принятые стандарты обследования. В случае онкологического заболевания проводится морфологическая верификация опухоли и устанавливается стадия по системе TNM.

Алгоритм диагностики злокачественных новообразований представлен в таблице 3.

При активном выявлении – скрининге, или при обращении пациента после появления симптомов заболевания следует подробно собрать анамнез, обращая внимание даже на казалось бы, малозначительные жалобы. Возможно бессимптомное течение даже запущенного рака. Выясняют вредные привычки, например курение, его длительность, интенсивность. Отмечают профессиональные вредности: - облучение, контакт с химическими веществами и т.д. Собирается анамнез жизни, сведения о перенесенных и сопутствующих заболеваниях, о характере перенесенных операций. Далее приступают к объективному исследованию «с макушки до пят», к осмотру, пальпации, перкуссии.

Анамнез и объективное исследование должны быть направлены на выявление опухолевых феноменов: обтурации, деструкции, компрессии, интоксикации, опухолевидного образования. Обтурация возникает при нарушении проходимости трубчатых органов и как симптом часто сопутствует раку пищевода, желчных путей, бронхов и т.д.

Деструкция возникает при распаде опухоли и проявляется кровотечением. Компрессия бывает вызвана тем, что опухолевая ткань сдавливает кровеносные и лимфатические сосуды, а также нервные стволы, вызывая отек конечностей, боли. Известна медиастинальная форма рака легкого, при которой клиническим проявлением опухоли, поражающей метастазами средостение, является отек и набухание вен головы и шеи. Интоксикация продуктами распада опухоли может вызвать анемию и лихорадку. У 10-15% онкологических больных не удается выявить первичный очаг, а заболевание проявляется метастазами. И все-таки первым признаком злокачественного новообразования чаще всего является сама опухоль, определяемая либо визуально, либо пальпаторно, либо при проведении инструментальных методов исследования.

Лабораторные исследования. Опухолевые маркеры

Изменения периферической крови чаще отмечаются при распространенных стадиях злокачественных опухолей: это анемия, ускорение СОЭ свыше 30 мм/час, лейкопения или лейкоцитоз, лимфопения, тромбоцитопения или тромбоцитоз. Эти изменения носят неспецифический характер, также как и биохимические сдвиги. При раке поджелудочной железы наблюдается повышение липазы и амилазы, щелочной фосфатазы. На сегодняшний день не существует единственного лабораторного теста, указывающего на наличие злокачественной опухоли в организме.

При этом является установленным, что злокачественные клетки могут выделять в жидкие среды организма специфические продукты жизнедеятельности. В 1848 году Бенс – Джонс описал необычную реакцию преципитации в моче больных миеломной болезнью. Это было связано с выделением опухолью легких цепей иммуноглобулинов. Миеломные белки Бенс – Джонса представляют собой специфические моноклональные антитела.

В 1848 году биологические методы дали возможность выявлять феохромоцитому по уровню катехоламинов в крови, а хорионэпителиому – по экскреции хорионического гонадотропина. Несколько позднее научились определять серотонин крови и его метаболиты в моче при карциноидном синдроме.

Большим достижением было открытие онкофетальных антигенов советскими учеными Г.И. Абеловым и Ю.С.Татариновым (1963, 1964). Онкомаркеры отражают различные стороны функциональной активности злокачественных клеток. Это ферменты, опухолеассоциированные антигены, эктопические гормоны, некоторые белки, пептиды и метаболиты. Их более 50 и количество продолжает увеличиваться. Характеристика некоторых

опухолевых маркеров представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика опухолевых маркеров

| Маркер | Биохимические свойства | Клиническое использование |
|-----------------------|---|---|
| АФП | Гликопротеин, 4% углеводов; значительная гомология с альбумином | Диагноз и мониторинг первичного рака печени и герминогенных опухолей. Прогноз герминогенных опухолей |
| СА 125 | Муцин, идентифицированный с помощью МКА | Мониторинг рака яичника. Прогноз после химиотерапии |
| СА 72.4 | Гликопротеин, идентифицированный с помощью МКА | Мониторинг рака желудка |
| СА 19.9 | Гликолипид, несущий детерминанту группы крови Levis – a | Мониторинг рака поджелудочной железы |
| РЭА | Семейство гликопротеидов, 45 – 60% углеводов | Мониторинг ЖКТ – и др. аденокарцином |
| Cyfra 21– 1 | Фрагмент цитокератина 19 | Мониторинг рака легкого и рака мочевого пузыря |
| Рецептор эстрогена | Фактор ядерной транскрипции | Прогноз ответа на эндокринную терапию при раке молочной железы |
| ХГЧ | Гликопротеиновый гормон, бетасубъединица | Диагноз и мониторинг герминогенных опухолей, хориокарциномы, пузырного заноса, семиномы. Прогноз герминогенных опухолей |
| НСЕ | Димер энзима энolahзы | Мониторинг мелкоклеточного рака легкого, нейробластом, апудом |
| PLAP | Термостабильный изоэнзим щелочной фосфатазы | Мониторинг герминогенных опухолей (семином) |
| Рецептор прогестерона | Фактор ядерной транскрипции | Прогноз ответа на эндокринную терапию при раке молочной железы |
| ПСА | Гликопротеиновая сериновая протеаза | Диагноз, скрининг и мониторинг рака простаты |
| SCC | Гликопротеиновая фракция антигена Т4 | Мониторинг плоскоклеточных карцином |
| ТПА | Фрагменты цитокератинов 8, 18, 19 | Мониторинг рака мочевого пузыря и рака легкого |

| | | |
|-----|--------------------------|--|
| ТПС | Фрагмент цитокератина 18 | Мониторинг метастазирующего рака молочной железы |
|-----|--------------------------|--|

Онкомаркеры – новый и ценный инструмент в диагностике рака. Однако пользоваться им нужно умело и только в комплексе с традиционными методами обследования.

Эндоскопическая диагностика

Эндоскопия – это внутренний осмотр полых органов или полостей тела с помощью эндоскопов. Эндоскопическая диагностика имеет большую разрешающую способность, этим методом могут быть обнаружены опухоли малых размеров.

Аппараты жесткой конструкции используются при ларингоскопии, ректороманоскопии. Гибкие эндоскопы, созданные на основе световолоконной оптики, менее травматичны и позволяют проводить исследования всех отделов пищевой трубки с помощью фиброэзофагоскопии, фиброгастродуоденоскопии, фиброколоноскопии. Фибробронхоскопия делает возможным осмотр трахеобронхиального дерева.

При видеоэндоскопии изображение многократно увеличивается, выводится на монитор и доступно для архивирования и дополнительной компьютерной обработки.

Взятый при эндоскопической биопсии материал направляется на морфологическое исследование. Эндоскопическое исследование может быть дополнено удалением опухолевидных образований. Так, при цистоскопии, которая используется в диагностике опухолей мочевого пузыря, хирургическая эндоскопическая система позволяет производить малотравматичные операции при этой патологии.

Торакоскопия и лапароскопия также могут совмещаться с лечебным пособием при небольших резектабельных новообразованиях.

Лучевая диагностика в онкологии

Диагностика злокачественных новообразований остается одной из наиболее актуальных задач современной медицины. Выбор наиболее эффективного метода диагностики часто затруднителен и противоречив. В онкологическую практику внедрено множество методов получения диагностического изображения пораженных органов. Методы медицинской визуализации (лучевой диагностики) несмотря на различные способы получения изображения, отражают макроструктуру (иногда и микроструктуру) и анатомо-топографические особенности. Сочетанный анализ их данных дает возможность повысить чувствительность и специфичность каждого из них.

В онкологической клинике применяются разнообразные методы лучевой диагностики. Все излучения, используемые в медицинской радиологии, разделяются на две группы: неионизирующие и ионизирующие.

К основным методам лучевой диагностики относятся:

Исследования *in vivo*

- рентгенологический (в т.ч. компьютерная томография)
- радионуклидный (в т.ч. однофотонная и позитронная эмиссионная томография)
- ультразвуковой
- магнитно-резонансный (томография)
- медицинская термография

Последние три метода используют неионизирующие источники излучения.

Исследования *in vitro*

- магнитно-резонансная спектроскопия
- активационный анализ
- радиоиммунологический анализ

Традиционная рентгенография остается основным методом исследования. Усовершенствованные аппараты для рентгенографии, приборы с цифровой обработкой изображения на порядок снизили дозу облучения, повысив качество изображения, которое стало возможно подвергать компьютерной обработке. Обзорная рентгенография проводится всем пациентам с подозрением на онкологическую патологию. Особое место среди рентгенологических методов исследования занимает компьютерная томография (КТ). С помощью КТ получают изображение поперечных срезов тела человека, что позволяет судить о топографии органов, локализации, характере и протяженности патологического образования, взаимосвязи его с окружающими тканями, получить трехмерную (объемную) ориентацию патологического процесса. КТ улучшила точность и диагностическую достоверность, позволила усовершенствовать планирование лучевой терапии и более эффективно сопровождать хирургические и интервенционные процедуры.

Особое место отводится роли КТ в изучении органических и неорганических доброкачественных и злокачественных опухолей. Денситометрическая оценка оптической плотности объемных образований и различная способность накапливать контрастное вещество в опухолевых образованиях позволяет, во многих случаях, определить их органическую и тканевую принадлежность. КТ дает возможность определить особенности рентгенологической картины опухолевых образований в разных стадиях

развития, в процессе лечения (лучевой и химиотерапии).

Радионуклидные методы исследования в онкологии

В отличие от большинства диагностических методик, используемых в онкологии, радионуклидные (ядерной медицины) методы позволяют оценить не только структурные изменения в органах, но и нарушения метаболических процессов в опухолях и окружающих тканях. Важную роль эти методы играют в оценке функционального состояния органов и систем у больных с новообразованиями. Радионуклидные методы не ограничиваются выявлением опухоли. Радиофармпрепараты (РФП) используются при уже установленной опухоли для определения распространенности злокачественного процесса – наличия регионарных и отдаленных метастазов. В неясных случаях оказывают помощь в дифференциальной диагностике опухоли и других патологических процессов. Для диагностического исследования рекомендуется на первом этапе использование наиболее чувствительных методик, а на втором – наиболее специфичных.

Для диагностики опухолей применяются различные РФП, испускающие бета - и гамма излучение. Их условно делят на следующие группы:

1. РФП, способные накапливаться в тканях, окружающих опухоль (органофильные):

- в интактных тканях, в тканях, подверженных специфическим изменениям со стороны опухоли

2. РФП, тропные к мембранам опухолевых клеток:

- по реакции «антиген-антитело», по механизму клеточной рецепции

3. РФП, проникающие в опухолевые клетки:

- специфические, неспецифические.

В 1 группе РФП, тропные к той или иной ткани организма, накапливаются в ней, а наличие опухоли выявляется как очаг пониженного накопления. Например, золото-198 или коллоид технеций аккумулируются в купферовских клетках печени, а первичные опухоли печени или метастазы в ней выглядят в ней как «дефекты накопления» («холодные очаги»). Йод-123 и йод-131, технеций -пертехнетат используются в диагностике узловых образований и опухолей щитовидной железы. Недостатком этой методики является ее невысокая специфичность. РФП могут гиперфиксироваться в участках тканей, окружающих новообразование.

Например, участки ткани вокруг костной опухоли реагируют остеобластической активностью и позволяют визуализировать костные метастазы и первичные опухоли на самых ранних стадиях, когда рентгенологическими методами их обнаружить еще невозможно.

Во 2-й группе РФП, тропных к мембранам опухолевых клеток по механизму «антиген-антитело», лежит реакция меченных моноклональных антител с антигенами мембран опухолевых клеток. Реакция имеет высокую онкоспецифичность. Из РФП, тропных к мембранам опухолевых клеток по механизму клеточной рецепции, используются аналоги соматостатина при диагностике нейроэндокринных опухолей (карциноид, феохромоцитома, меланома), мелкоклеточного рака легких, новообразований ЦНС и лимфом.

В 3-й группе к специфическим РФП, проникающим в опухоли, относятся изотопы йода -123 и 131, которые используются для диагностики дифференцированных опухолей щитовидной железы, их метастазов. Йод-123 - метайод – бензил - гуанидин (йод-123 - МИБГ) обладает высокой эффективностью в выявлении нейроэндокринных опухолей. Неспецифические РФП, проникающие в опухолевые клетки (цитрат галлия - 67) многие годы используется для диагностики лимфом и мелкоклеточного рака легких, изотопы галлия-201 и 199 используются для диагностики новообразований бронхов, лимфом, рака щитовидной железы, опухолей костей, головного мозга.

Существуют различные методы радионуклидного выявления опухолей.

Радиометрия в онкологической практике применяется при диагностике пигментных новообразований. Используют фосфор-32, который является чистым бета-излучателем. Определяют процент накопления его в симметричном здоровом участке и в области новообразования. Резкое повышение концентрации фосфора указывает на злокачественный характер опухоли.

Сканирование – получение изображения органа с помощью введенного в организм РФП. Над исследуемым органом располагается движущийся коллимированный детектор, который по гамма - излучению собирает информацию и фиксирует ее в виде изображения органа. По сканограмме определяют форму, размеры, топографию, функциональную активность органа. Исследование занимает значительное время из-за небольшого размера детектора, который вынужден, для получения полного изображения органа, перемещаться над больным.

Изображение можно получить и с помощью аппарата «ГАММА-КАМЕРА», в котором коллимированный детектор имеет большой диаметр и в его поле зрения попадает сразу весь исследуемый орган. Такое исследование называется *гаммасцинтиграфией*. С ее помощью можно получить статическое и динамическое функционально-анатомическое изображение, т.е., этот метод позволяет изучать быстро протекающие процессы распределения вводимых в организм РФП. Широко применяется и

радионуклидная эмиссионная томография. Как и любая томография, она обеспечивает послойное исследование органа. Радионуклидные томографы не могут конкурировать с морфологической томографией в выявлении анатомических деталей, но зато обладают важной способностью улавливать распределение РФП в разных частях исследуемого органа, что отражает его функциональное состояние. То есть, радионуклидную томографию с полным правом называют функциональной томографией. Роль ее значительна в тех случаях, когда функциональные нарушения предшествуют явным анатомическим изменениям.

По характеру используемого излучения радионуклида все эмиссионные томографы разделяются на однофотонные (ОЭТ) и позитронные (ПЭТ) – двухфотонные. При ОЭТ в гамма-камере детектор перемещается вокруг исследуемой части тела. Используют гамма-излучающие РФП, которые выбирают в зависимости от задач исследования. При ПЭТ применяются короткоживущие радионуклиды, испускающие позитроны. Позитрон, вылетая из атома, вступает во взаимодействие с электроном в окружающей ткани; в результате встречи обе частицы исчезают и вместо них образуются два гамма - кванта (аннигиляция). В ПЭТ происходит регистрация этих гамма - квантов с помощью нескольких колец детекторов, окружающих пациента. Регистрируются только те гамма-кванты, которые образовались одновременно. ПЭТ дает уникальную диагностическую информацию. Применяется в настоящее время, главным образом, в трех областях медицины: онкологии, кардиологии и неврологии. Подобно КТ и МРТ используется техника томографии, что позволяет получать срезы в различных плоскостях.

С помощью ПЭТ возможно получение функциональных изображений, отражающих процессы жизнедеятельности органов и тканей организма человека на молекулярном уровне. Меченое вещество выбирается в зависимости от той функции организма, за которой необходимо проследить. Например, если необходимо определить, насколько быстро клетки себя строят (опухоль!), то выбирают аминокислоту С-11- метионин, (необходима при строительстве белковой молекулы). На экране будут изображены яркие участки в тех местах, где находятся эти интенсивно работающие клетки. В этих случаях применяется аналог глюкозы – фтордезоксиглюкоза с периодом полураспада 110 минут. Уникальность этого радионуклидного исследования заключается и в том, что можно получить точные сведения о метаболизме позитронного излучателя в организме в любом ограниченном объеме ткани.

Это очень важно, поскольку очень часто изменения на функциональном клеточном уровне предшествуют морфологическим

изменениям. Поэтому многие заболевания диагностируются с помощью ПЭТ намного раньше, чем на КТ и МРТ, до появления структурных изменений, что существенно улучшает прогноз. При диагностике онкологических заболеваний становится возможным не инвазивное определение степени злокачественности опухоли, определение поражения лимфоузлов, отдаленных метастазов, рецидивов, проведение дифференциальной диагностики между рубцовыми изменениями и рецидивом опухоли. ПЭТ позволяет провести мониторинг эффективности лечения – определить ответную реакцию опухоли на лучевую терапию, химиотерапевтическое лечение. При эффективности лечения снижается потребление глюкозы опухолевыми клетками, снижается уровень накопления С-11-метионина, уменьшаются количество и размеры метастазов. На сегодняшний день ПЭТ является одним из самых информативных методов, применяемых в ядерной медицине.

Для диагностики злокачественных опухолей применяется методика *радиоконкурентного анализа*. В крови больного ведут поиск веществ, выделяемых опухолью – опухолевые маркеры. По их концентрации возможно судить о наличии опухолевого процесса и уточнить прогноз заболевания. Высокая концентрация опухолевых маркеров в крови является неблагоприятным прогностическим фактором.

Перспективным методом является *иммуносцинтиграфия*, с помощью которой возможно установить местонахождение опухоли с помощью меченых противомаркерных антител. Насыщают опухоль радионуклидом и визуализируют ее на топограммах. Эта методика применяется для диагностики рецидивов леченой злокачественной опухоли и выявления ее метастазов. В настоящее время применяется при колоректальном раке, опухолях молочной железы.

В рамках лучевой диагностики складывается новое направление – *клиническая радиологическая биохимия*. К ней относятся такие методы, как рентгеноспектральный анализ – исследование химического состава биологических образцов по их рентгеновским спектрам; рентгеноструктурный анализ по распределению рассеянных лучей в пространстве и их интенсивности изучают структуру биологических объектов; активационный анализ – определение концентрации стабильных нуклидов в биологических образцах и во всем организме. Все эти методы перспективны в диагностике на ранних стадиях онкологических заболеваний.

Магнитно-резонансный метод исследования основан на явлении ядерно-магнитного резонанса. Непосредственно анализ электромагнитных сигналов релаксирующих протонов используют для спектрографии и

магнитно-резонансной томографии (МРТ).

МР - спектрография. Сущность метода состоит в следующем: исследуемый образец ткани или жидкости помещают в стабильное магнитное поле. На образец воздействуют импульсными радиочастотными колебаниями. Изменяя напряжение магнитного поля, создают резонансные условия для разных элементов в спектре магнитного резонанса. Полученные МР-сигналы анализируются. Интенсивность и плотность их зависят от плотности протонов и времени релаксации, что позволяет судить о химической и пространственной структуре вещества. По виду МР-спектра дифференцируют зрелые и незрелые опухолевые клетки, оксигенированные и гипоксические ткани, проницаемость мембран, т.е., получают важные для биологии и медицины сведения.

Магнитно-резонансная томография позволяет получать изображение любых слоев тела человека в любом сечении. МР-томограммы представляют пространственное распределение молекул, содержащих атом водорода. На них лучше, чем на компьютерных томограммах, отражаются мягкие ткани: мышцы, жировая прослойка, хрящи, сосуды. Так как в костной ткани небольшое содержание воды, кость не создает экранирующего эффекта и не мешает изображению спинного мозга, межпозвоночных дисков. Этот метод имеет высокую разрешающую способность. Высокая естественная контрастность тканей на МР-изображениях, в большинстве случаев, не требует применения контрастирующих веществ. Отсутствует лучевая нагрузка на пациента. К недостаткам метода относят: длительность исследования, необходимость полной неподвижности больного.

Показаниями к МРТ-исследованиям в онкологической практике являются: подозрения на первичные и метастатические опухоли головного и спинного мозга, опухоли мягких тканей, гортани, наличие объемных образований средостения, подозрения на сосудистый характер образования, подозрения или наличие опухолей в брюшной полости, забрюшинном пространстве, малом тазу. В случае подозрения на опухоль иногда нативное исследование дополняется контрастным усилением. Показаниями к исследованию крупных суставов является подозрение на опухолевое поражение с внутрисуставным распространением.

Термография - метод регистрации естественного теплового излучения тела человека в невидимой инфракрасной области электромагнитного спектра. При термографии определяется характерная «тепловая» картина всех областей тела. У здорового человека она относительно постоянна, но при патологических состояниях меняется. В онкологической практике этот метод чаще применяется при исследовании молочных желез. Для

злокачественной опухоли характерна зона интенсивной гипертермии (на 2-2,5 градуса выше температуры симметричной области). Структура участка гипертермии однородна, контуры сравнительно четкие, видны расширенные сосуды. Для эффективности исследования применяется способ, так называемой, активной термографии. Она проводится после физико-химических воздействий, на которые нормальные и опухолевые ткани реагируют неодинаково. При гипергликемической пробе, которая основана на внутривенном введении в организм глюкозы, при злокачественной опухоли температура повышается в зоне поражения на 0.7-3.0 градуса. Температура опухоли повышается также в условиях гипербарической оксигенации в кислородной лечебной барокамере.

Интервенционная рентгенология

На стыке рентгенологии и хирургии возникло новое клиническое направление – интервенционная рентгенология. Сущностью ее является сочетание в одной процедуре диагностических рентгенологических и лечебных мероприятий. Сначала определяют с помощью рентгенологических исследований характер и объем поражений, а затем выполняют необходимые лечебные манипуляции. Эти процедуры выполняются врачом рентген-хирургом в рентгенодиагностическом кабинете, оборудованном для проведения хирургических вмешательств и ангиографических исследований. Лечебные процедуры, как правило, осуществляются чрезкожно с помощью специальных инструментов (игл, катетеров, проводников, стилетов и пр.). Наиболее широко применяются рентгеноэндovasкулярные вмешательства. В онкологической практике рентгеноэндovasкулярная окклюзия (чрескатетерная закупорка сосуда) применяется, например, для остановки легочных, желудочных, кишечных кровотечений. Ее же применяют и при некоторых хирургических вмешательствах (при опухолях почки этот метод облегчает удаление новообразования).

Распространение рентгеноэндovasкулярный метод получил для селективного введения радиоактивных лечебных препаратов, при химиотерапии опухоли, так как местное воздействие препаратов часто оказывается более эффективным, чем внутримышечное или внутривенное.

Проводятся и экстравазальные (внесосудистые) манипуляции. Под контролем рентгенотелевидения выполняют катетеризацию бронхов для получения биопсического материала. Под рентгенологическим контролем, в частности КТ, выполняют чрескожные трансторакальные пункции внутрилегочных или медиастинальных образований. Проводится аспирационная биопсия для установления природы внутригрудных и абдоминальных образований, инфильтратов, что избавляет больных от

пробной торакотомии или лапаротомии. Она же проводится для идентификации непальпируемых образований в молочной железе. Пункции проводятся с помощью рентгенотелевизионного просвечивания, включая и КТ, или с помощью ультразвуковых исследований. Для прицельной биопсии могут использоваться различные методы лучевой диагностики. Каждый метод имеет свои преимущества и ограничения. Выбор техники биопсии зависит от конкретного случая и показаний. Например, поперечное сечение, получаемое с помощью КТ, дает возможность точно локализовать анатомические структуры и новообразования, что позволяет использовать КТ при пункции органа.

Наиболее часто КТ используется в следующих случаях: биопсия образований, визуализация которых затруднена при других методах исследования; образования диаметром менее 3 см., глубоко расположенных образований или расположенных близко к сосудам, кишке, костям; дренирования абсцессов брюшной полости; повторная биопсия при неудачных попытках использования других методов.

Из всего вышеизложенного следует, что применение лучевых методов исследования отдельных органов и систем должно использоваться целенаправленно с учетом клинических задач и характера заболевания.

Ультразвуковые исследования

Сегодня трудно представить диагностику новообразований без ультразвукового метода, и это не смотря на то, что ультразвуковое исследование (эхография) – наиболее молодая диагностическая технология (известная с начала 50-х годов прошлого века). Основанная на акустических феноменах излучения, поглощения и отражения волн ультразвукового диапазона в тканях живого организма, помноженная на бурный прогресс цифровых информационных технологий ультразвуковая диагностика сегодня представляет одно из самых высокотехнологичных диагностических направлений. За прошедшие 50 лет применения УЗИ изменилась до неузнаваемости – от примитивного аналога эхолота, способного отображать лишь частотно-амплитудную кривую на осциллографе, до реалистического трехмерного в реальном времени отображения с псевдоколонизацией.

Не секрет, что клиническая онкология – наиболее благодарное поле применения и развития различных диагностических технологий, в том числе и для ультразвукового метода, прежде всего благодаря высокому проценту морфологической верификации диагноза, что является неотъемлемым требованием при выработке лечебной тактики для онкологического больного.

Что же способствует развитию ультразвукового метода диагностики?

По сравнению с конкурентными методами (рентген, КТ и МТР, эндоскопия) ультразвуковое исследование остается самым безопасным – нет лучевой нагрузки для врача и для пациента, нетребовательным при выборе помещения, наличия специального оборудования или особенного электропитания, исследование не требует особой подготовки, нет ограничений со стороны пациента по массе тела или габаритам и т.д. Весьма существенным преимуществом является возможность полипозиционного сканирования, получения изображения в реальном времени, что позволяет наблюдать движение органов – при дыхании, перистальтику полых органов. В тоже время показатели диагностической эффективности УЗИ не только не уступают, но и превосходят при таких видах патологии как, например, кисты молочных желез, узловые образования щитовидной железы и т.д. Оценка распространенности онкологического процесса наиболее точна именно благодаря внутриволостному, либо интраоперационному ультразвуковому исследованию.

Особо хочется подчеркнуть, что, несмотря на конкуренцию с традиционными методами диагностики, ультразвуковой метод нельзя противопоставлять им как самостоятельный, в любом случае УЗИ следует рассматривать как дополняющий, подчас вносящий решающие дополнения.

Вместе с тем, наличие барьеров для традиционного ультразвука (газ, костные и фиброзные структуры) делает малодоступным эхографии опухоли грудной клетки, ЖКТ, костей, головного и спинного мозга. Однако, благодаря технологическому прогрессу в последнее время удалось достичь успеха и в этих областях применения УЗД. Желудочно-кишечный тракт осматривается с помощью эндоскопической техники с встроенным ультразвуковым излучателем. Аналогичным способом стало возможным исследовать бронхиальное дерево. С помощью лапароскопической техники с ультразвуковым оснащением исследуются как органы брюшной полости, так и органы грудной клетки.

Нельзя обойти вниманием методики, основанные на известном эффекте смещения частоты отраженного сигнала от движущегося объекта. Неоспоримым преимуществом данных методик является наиболее адекватное отображение в реальном времени параметров кровотока в органах и тканях, что позволяет точнее дифференцировать тканевую и жидкостную характер образований, идентифицировать сосудистую природу поражения, что очень важно для безопасности выполнения инвазивных манипуляций. Кроме того, использование режимов доплеровского картирования улучшает визуализацию иглы в тканях при выполнении игольной биопсии.

Несмотря на столь высокий потенциал, ультразвуковой метода

является одним из самых оператор – зависимых, т.е. от опыта исследователя, от адекватности поставленной задачи, от учета дополнительной информации и некоторых других факторов, зависит, насколько адекватным будет результат исследования. На практике постоянно приходится сталкиваться с ситуациями, когда возможности метода переоцениваются – например, назначение УЗИ в качестве метода скрининга рака молочной железы является пустой и бездарной тратой драгоценного времени и других ресурсов. Примеров, когда возможности метода недооцениваются не меньше. В лечебных учреждениях, где сильны позиции консервативных рентгенологов, например, клиницистами не принимаются в расчет данные УЗИ, указывающие на наличие скопления жидкости в плевральной полости только на основании того, что данные рентгенографии этого не подтверждают. Следует подчеркнуть, тем не менее, что набор ультразвуковых признаков патологических изменений не столь разнообразен, чтобы можно было говорить о высокой специфичности метода. Многие патологические состояния могут иметь весьма схожую ультразвуковую картину.

Какие основные задачи приходится решать ультразвуковому методу в онкологической практике? В первую очередь, конечно, это обнаружение новообразований органной и внеорганной принадлежности. Это обеспечивается разрешающей способностью прибора, опытом врача исследователя, его знаниями нормальной и ультразвуковой анатомии.

Второй задачей является оценка распространенности патологического процесса или ультразвуковая топометрия, что определяет стадию заболевания и влияет на план лечения. Для решения этой задачи подчас недостаточно традиционного УЗИ. Максимально точную информацию можно получить применяя внутрисполостной доступ – трансвагинальный при гинекологической патологии, трансректальный при патологии прямой кишки, параректальной клетчатки, предстательной железы и мочевого пузыря, эндоУЗИ транспищеводным, трансагстральным, трансбронхиальным доступами, лапароскопическое и классическое интраоперационное УЗИ, в т.ч. при трепанациях черепа.

Третьей задачей является обеспечение получения морфологического субстрата заболевания. Иными словами, ультразвуковая навигация при выполнении диагностических и лечебно-диагностических манипуляций. Следует подчеркнуть, что в этом компоненте ультразвуковой метод практически не имеет конкурентов. Благодаря своей безопасности, неприхотливости, доступности, возможности полипозиционного сканирования и в тоже время высокой точности ультразвуковая навигация

«выигрывает» у классических методов визуального контроля.

Если рассматривать возможности метода в онкологической практике, то окажется, что чувствительность УЗИ при выявлении очаговых образований в одном органе может значительно отличаться от таковой в другом органе. Более того, в зависимости от акустических характеристик образований может существенно отличаться специфичность метода. А уж возможность получить морфологический субстрат под контролем ультразвукового изображения и вовсе варьирует в зависимости от различных факторов. Практический опыт клиники областного онкологического диспансера позволяет сделать некоторые выводы по диагностической эффективности ультразвукового метода в различных ситуациях.

Таким образом, при осмотре органов брюшной полости обычно ставится задача поиска новообразований в паренхиматозных органах, забрюшинном пространстве и скоплениях жидкости. Высокое положение печени, выраженная пневматизация кишечника, неадекватная подготовка пациента резко снижают в целом высокую чувствительность УЗИ при выявлении очаговых изменений печени. Особенно трудны образования, идентичные по акустической «плотности» (изоэхогенной структуры) с окружающей тканью. В подобной ситуации облегчить задачу может применение режима так называемой тканевой гармоники – технологии цифровой обработка отраженного акустического сигнала, выделяющей и усиливающей повторно отраженный сигнал. Кроме того, осмотр подозрительных участков паренхимы в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) и энергетического доплера (ЭД). Очаги, имеющие относительно более высокую отражательную способность (повышенную эхогенность) вызывают еще большие затруднения в интерпретации, и таким образом могут проявляться как некоторые доброкачественные состояния – гемангиомы, так и злокачественные – метастазы, у которых не сразу дифференцируется характерный «ободок». Поэтому полностью полагаться на традиционный ультразвуковой осмотр нельзя. Не зря для скрининга метастазов в печень предпочитают использовать КТ. Но даже КТ уступает возможностям интраоперационному УЗИ, которое позволяет дифференцировать мелкие метастазы, не обнаруженные трансабдоминальным осмотром и КТ. По данному примеру можно сказать, что ультразвуковая диагностика обладает в целом относительно высокой чувствительностью в диагностике очаговых поражений печени, при этом относительно высокой будет вероятность ложноотрицательного результата, но и низкая вероятность ложно положительного ответа.

При поражении поджелудочной железы увидеть первичный очаг еще

большая проблема, т.к. еще более сильное влияние на возможность визуализации оказывают подготовка пациента, наличие других артефактов, а также опыт врача исследователя.

Наличие признаков билиарной гипертензии, пузырной гипертензии, эктазия вирсунгова протока косвенно позволяют предполагать наличие объемного образования в головке железы либо опухоль БДС. Наиболее адекватными методами диагностики опухолей поджелудочной железы являются КТ и трансабдоминальное эндоУЗИ, причем последний из них дает максимально исчерпывающую информацию.

Забрюшинная лимфаденопатия, обнаруженная ультразвуковым методом, имеет высокую диагностическую ценность, т.к. лимфатические узлы без злокачественного поражения практически не визуализируются УЗИ.

Морфологические методы в онкологии

Патоморфология является краеугольным камнем в онкологии. Специальное лечение онкологического больного обычно начинается после морфологической верификации опухолевого процесса. Материал, предоставляемый для морфологической верификации исследуют врачи-цитологи и врачи-патологоанатомы.

Цитология

Одним из простых и доступных методов морфологической диагностики опухолей является цитологическое исследование. Его основная цель - ранняя диагностика опухолей и предопухолевых процессов. По способам получения материала её разделяют на эксфолиативную и пункционную цитологию. При эксфолиативной цитологии исследуются жидкости - трансудаты, экссудаты, промывные воды, выделения – мокрота, моча, мазки с шейки матки, мазки с поверхности опухоли, отделяемое из свищей. Методом пункционной цитологии изучается материал, полученный при тонкоигльной аспирационной пункции опухолевых образований любой локализации, в том числе под контролем ультразвука, рентгена, компьютерной томографии. Толщина иглы, которой рекомендуют выполнять исследование - 0,7 мм., международное обозначение такого диаметра - 22 gauge (G). Пункцируют лимфатические узлы, поверхностно расположенные опухоли, железы - слюнные, молочные, щитовидную. Под контролем УЗИ и КТ выполняют пункции печени, почек, поджелудочной железы, тимуса, опухолей костей и мягких тканей, опухолей средостения, забрюшинного пространства, головного и спинного мозга и даже глаза.

Значительный объем исследований в клинической цитологии составляют мазки-отпечатки с кусочков, полученных во время столбиковой биопсии, мазков-отпечатков с операционного и биопсийного материалов,

мазков из аспириатов и щеточных соскобов, полученных при эндоскопических исследованиях (пищевода, желудка, кишечника, трахеи, бронхов и легких). Полученный материал наносится на предметное стекло, высушивается на воздухе, доставляется в цитологическую лабораторию, где окрашивается различными красителями (по Романовскому, гематоксилин-эозином).

Преимуществами цитологического исследования являются доступность, малая травматичность при получении материала, возможность исследовать рыхлый материал малого объема, возможность многократных повторных исследований, простота и быстрота приготовления препаратов, дешевизна. Для цитологического исследования необходимо значительно меньшее количество материала, из которого можно приготовить препарат без длительной предварительной подготовки - в сравнении с гистологическими исследованиями. Однако, метод имеет и свои пределы. Его ограничениями являются меньшая диагностическая информативность за счет отсутствия пространственных взаимоотношений компонентов ткани по сравнению с гистологическим исследованием.

Современный уровень цитологической диагностики во многих случаях позволяет определить характер патологического процесса, наличие воспаления, реактивных изменений, оценить степень пролиферации, выделить группу дисплазий, диагностировать рак в начальных стадиях, в доклинический период. Кроме того,

цитологический метод позволяет в большинстве случаев установить тканевую принадлежность и степень дифференцировки опухоли. С его помощью можно оценить степень распространенности опухоли, определить наличие рецидива или метастатического поражения, в ряде случаев установить источник метастазирования. Он дает возможность оценить чувствительность опухоли к лечебным воздействиям (химиолучевым), используется для динамического контроля за результатами лечения. Цитологическое исследование широко применяется во время оперативных вмешательств с целью определения природы патологического процесса, наличия метастазов, прорастания опухоли в соседние органы и ткани, для определения наличия/отсутствия опухолевых клеток в краях резецированного материала.

Особенно широко цитологический метод применяется при массовых профилактических осмотрах населения, в частности при гинекологическом скрининге рака шейки матки. Цитологическое исследование мазков с шейки матки в 10 раз повышает выявляемость опухолей по сравнению с обычным гинекологическим осмотром. С помощью цитологического метода возможно обоснованное формирование групп повышенного риска возникновения рака

шейки матки. Данный метод является высокоэффективным при проведении скрининга узловых новообразований щитовидной железы для отбора пациентов, подлежащих хирургическому лечению.

Критерием точности цитологического ответа служит гистологическое исследование. Совпадение цитологических заключений, с последующими гистологическими, при раках составляет 87- 95%, при саркомах 79– 87%, при доброкачественных процессах - 88%. Очень ценными являются параллельные цитологические и гистологические исследования. Такое сочетание значительно повышает уровень диагностики.

Важным при проведении цитологических исследований является получение полноценного адекватного материала. При получении материала для цитологического исследования необходимо соблюдать ряд условий. При тонкоигольной аспирационной пункции необходимо, чтобы игла и шприц были сухими. Не рекомендуется проводить предварительную анестезию. Пунктировать следует периферические участки новообразований. Необходимо избегать пункции размягченных и плотных участков опухолевидных образований. При пункции образований богато васкуляризированных рекомендуется использовать иглу с мандреном (щитовидная железа, сосудистые опухоли, кости). Мандрен необходимо извлечь после того, как убедиться, что игла находится в том участке, из которого предполагается получение материала. Пункцию лучше осуществлять под контролем рентгена, ультразвука, компьютерного томографа.

При изготовлении препаратов отделяемого из различных органов капля отделяемого наносится на стекло и готовится мазок. Отпечатки со слизистых и кожных покровов можно делать непосредственно на стекло или делать соскоб щеточками, шпателями, тампонами.

При получении жидкости ее немедленно доставляют в лабораторию для центрифугирования и приготовления мазков из осадка. Если доставка материала в цитологическую лабораторию осуществляется не сразу, в емкость с жидкостью обязательно добавляется несколько кристалликов цитрата натрия для предотвращения свертывания. При получении большого количества жидкости исследованию лучше подвергать первые и последние порции.

При приготовлении отпечатков со среза биоптата или кусочка оперативно удаленной ткани рекомендуется прикоснуться поверхностью разреза к стеклу, предварительно сняв кровь на фильтровальную бумагу, и лишь затем нанести отпечатки. Кроме того, возможно приготовление соскоба с поверхности разреза.

Выбор способа получения материала определяется возможностью проведения инструментальных исследований. Желательно исследовать материал, полученный всеми методами, т.к. эффективность цитологического исследования в этом случае составляет 100%.

На цитологических мазках при соответствующей подготовке можно выполнять цитохимические исследования (выявлять гликоген, жир, железо, липиды), иммуно-цитохимические исследования (рецепторы гормонов и факторы роста, определения гистогенеза опухоли и источника метастазирования). Анализируя изображение цитологических мазков на компьютере, можно измерять множество параметров (морфометрия), выявляя различные закономерности, что объективизирует исследование.

Разработаны методики электронно-микроскопического и молекулярно-генетического исследования на цитологических препаратах.

В последние годы развивается такой раздел клинической цитологии, который обозначают термином, который переводится на русский язык как "жидкостная цитология", когда материал, полученный для исследования, помещается в специальную жидкую среду и с помощью цитоцентрифуги готовится цитологический препарат. Жидкостные технологии приготовления препаратов имеют значительные преимущества и позволяют избежать загрязнения их кровью и элементами воспаления. Полученные препараты содержат исследуемые клетки в виде "монослоя", что облегчает просмотр цитологических мазков и сокращает количество ложноотрицательных результатов. Монослойные препараты с хорошо сохранившимися клетками на определенной фиксированной площади позволяют использовать современные компьютерные технологии анализа и обработки изображения, проведения морфометрии. Уменьшается расход дорогостоящих реактивов, что особенно важно при иммуноцитохимических и молекулярно-генетических исследованиях. В настоящее время цитологические исследования как метод морфологической диагностики рака, предраковых изменений и неопухолевых заболеваний, продолжает широко использоваться в практике медицинских учреждений. Современные разработки оптимизируют способы получения материала, его обработки, повышая эффективность, точность, чувствительность и специфичность цитологического метода исследования в онкологии.

Макроскопическое исследование биопсийного и операционного материала

Весь удаляемый материал, как биопсийный, так и операционный, подлежит обязательному морфологическому исследованию. Биоптаты, а также удаленные органы и органокomплексы непосредственно в

операционной помещают в 5-10% раствор нейтрального формалина, где он находится до транспортировки в патоморфологическую лабораторию. Объем фиксирующей жидкости должен превышать объем фиксируемого материала в 10 раз. После фиксации, продолжительность которой должна быть не менее 12, но не более 24 часов, материал промывается проточной водопроводной водой. Патологоанатом вырезает необходимое количество кусочков из исследуемого материала, взвешивая, измеряя и подробно описывая при этом все детали макропрепарата. Каждому вырезанному кусочку присваивается номер, который станет номером гистологического препарата (стекла). Номер гистологического препарата является своего рода «юридическим паспортом», на основании которого ведется документация патогистологической лаборатории. Каждый вырезанный кусочек – это один парафиновый блок – один гистологический препарат (стекло) с уникальным номером, зафиксированным в журнале сквозной документации патологоанатомического отделения/лаборатории.

Следует помнить, что для адекватной патоморфологической оценки патологического процесса необходимо вырезать и исследовать достаточное количество кусочков из определенных мест. Так, для полноценного ответа после гастрэктомии по поводу рака желудка, патоморфологу необходимо вырезать 4-5 кусочков опухоли из разных отделов ее, в том числе и на границе со здоровой тканью, вырезать проксимальный и дистальный края резекции (4-6 кусочков), правильно ориентируя их при формировании блока. Кроме того, для оценки по системе TNM *необходимо вырезать и исследовать не менее 15 регионарных лимфатических узлов*. Итак, для полноценного исследования макропрепарата после гастрэктомии по поводу рака желудка (желудок + сальник + лимфоузлы) необходимо вырезать и исследовать 25-30 кусочков. Патогистолог описывает опухоль, степень её дифференцировки, наличие/отсутствие поверхностного изъязвления, очагов некроза, глубину прорастания стенки желудка, наличия раковых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах, рост опухоли по краям резекции, метастазы в лимфоузлах.

После подробного формального описания опухолевого процесса, патогистолог дает заключение, куда входит точное название гистотипа опухоли, кодировка её по шифру МКБ-О, оценка степени злокачественности (grading - G). Распространенность процесса дается по цифровой шкале TNM (tumor, nodus, metastasis) с индексом «р» - (patology). Встречающаяся в медицинской документации терминология "...pT3M1N1" означает, что степень распространенности процесса у данного пациента была оценена после патогистологического исследования удаленного в ходе хирургической

операции органа (органоконплекса).

Для адекватной оценки по шкале pTNM, кроме исследования основного опухолевого узла и краев резекции необходимо изучение регионарных лимфатических узлов. Для макропрепарата удаленной толстой кишки по поводу карциномы необходимо исследовать не менее 12-ти лимфатических узлов, для пищевода – не менее шести, для почки – не менее восьми.

Гистологическое исследование

После вырезки, полученные кусочки достаточного размера – 1,5-2 см запускаются в парафиновую проводку, которая длится около суток, проходя процедуру обезвоживания и уплотнения. С полученных парафиновых блоков лаборант-гистолог на микротоме делает тонкие срезы (5-8 микрон), наносит их на предметные стекла. Срезы депарафинируют, окрашивают гематоксилин-эозином, заключают в бальзам и закрывают покровным стеклом. Микроскопическое исследование данных срезов позволяет оценить гистоструктуру опухоли. Патогистолог оценивает наличие или отсутствие опухоли, гистотип, степень её дифференцировки, полноту удаления, метастазы в лимфоузлах и т.д. Для 85-90% случаев онкопатологии достаточно микроскопического изучения окрашенных гематоксилин-эозином срезов (плоскоклеточный рак шейки матки, аденокарцинома толстой кишки). В некоторых случаях необходимо бывает провести гистохимическое исследование для уточнения некоторых деталей и для этого провести такие широко распространенные окраски, с помощью которых выявляют липиды, гликоген, мукополисахариды, железо, эластин, амилоид и пр. Так, при окраске альциановым синим можно выявить наличие кислых мукополисахаридов в перстневидных клетках рака желудка, конго красным - амилоид в медулярном раке щитовидной железы, реактивом Шиффа – гликоген в клетках саркомы Юинга. Однако, для верификации таких опухолей, как мягкотканые саркомы и злокачественные лимфомы, в настоящее время необходимо использовать иммуногистохимические, цитогенетические и молекулярно-генетические методы.

Имунофенотипирование (имуногистохимия, имуноцитохимия)

Метод стал внедряться в практику онкоморфолога с начала 1980 годов. Основан на проведении иммунологических реакций в гистологических срезах и в цитологических мазках. Выявление тканеспецифических белков помогает определить гистогенез опухоли в сложных случаях, когда приходится дифференцировать между лимфомой, саркомой, беспигментной меланомой и карциномой. Определяя факт выработки опухолевыми клетками белка меланосом (HMB-45), и отсутствия экспрессии белков цитоскелета

эпителия (цитокератинов) и мезенхимы (виментин), а также мембранного белка лимфоидных клеток CD-45, мы с уверенностью диагностируем меланому. Определяя тканеспецифичные белки в метастазах без первично выявленного очага, мы можем выявить первичную опухоль. Так, положительная реакция на кальцитонин в клетках метастатической опухоли говорит о медулярном раке щитовидной железы, положительная реакция на тиреоглобулин – о фолликулярной или папиллярной карциноме щитовидной железы, выработка опухолевыми клетками простатспецифического антигена – о железистом раке предстательной железы.

Перечень необходимых антител для верификации опухолей:

- Цитокератины различного молекулярного веса для определения плоского, железистого и переходного эпителиев; антиген эпителиальных мембран. Являются маркерами карцином.

- Виментин, характерный для клеток мезодермального происхождения, таких, допустим, как фибробласты. Являются маркерами сарком.

- CD, или так называемые кластеры дифференцировки, - белки лимфоидных и кроветворных клеток. Есть белки, общие для всех лимфоидных клеток (CD-45), есть белки, характерные для T, - и B-клеточной линии (CD-3 и CD-79a), белки макрофагальных клеток – CD-68 и пр. В настоящее время можно определять более ста кластеров дифференцировки лимфоидных клеток.

- Протеин S-100 – белок, характерный для тканей нейроэктодермального происхождения. Являются маркерами нейрогенных опухолей.

- Белки меланосом и премеланосом – HMB-45. Являются маркерами меланом.

- Маркеры нейроэндокринных тканей и опухолей – синаптофизин, хромогранин, нейронспецифическая энолаза.

- Органоспецифические маркеры – тиреоглобулин, кальцитонин, простатспецифический антиген, лактоферрин.

Антитела к рецепторам эстрогенов, прогестерона, эпидермальному фактору роста.

Методика проведения иммунофенотипирования заключается в том, что на депарафинированные срезы или цитологические мазки наносятся растворы моноклональных антител к интересующим белкам. После инкубации проводят выявление места реакции антиген/антитело визуализирующей системой, где коричневый или красный краситель, прикрепленный к специфическому белку, указывает место реакции

(мембрана клетки или мембрана ядра, цитоплазма, внеклеточный матрикс, внутриядерная окраска и пр.), а интенсивность окраски указывает на концентрацию изучаемого белка (антигена). Для проведения такого исследования в патогистологической лаборатории необходимо иметь вышеуказанные моноклональные антитела и систему визуализации. Очень важно помнить, что для проведения иммунофенотипирования пригоден материал, фиксированный только нейтральным формалином, срок фиксации не должен быть менее 10 часов, и не более 24 часов. При нарушении этих правил (операция в пятницу, доставка в ПАО - в понедельник) возможны артефакты, не позволяющие выявить истинный гистогенез опухоли. В России широкое практическое внедрение ИФТ-методов началось с 2000 года. Одним из преимуществ ИФТ-исследования является возможность ретроспективного исследования архивного материала, т.е. парафиновые блоки даже многолетней давности можно применять для исследования.

Электронная микроскопия

Позволяет рассмотреть ультраструктуру клеток, определить природу их происхождения (гистогенез). Так, в клетках опухоли неясного, спорного гистогенеза можно рассмотреть такие структуры, как нейросекреторные гранулы в карциноидах, синаптические пузырьки нейрогенных опухолей, премеланосомы беспигментных меланом, капли липидов в дедифференцированных липосаркомах, скопления гликогена в саркомах Юинга, филаментозную субстанцию рабдоидных опухолей, саркомерных формаций в рабдомиосаркомах. Типы межклеточных соединений дают возможность установить гистотип клеток.

Цитогенетическое исследование и молекулярно-генетический анализ

Цитогенетическому исследованию подвергаются опухолевые клетки, которые после взятия биологического материала (биопсия, операция, пункция) инкубируют несколько дней в термостате в асептических условиях. Сложность заключается в выделении из свежего, «тёплого», нефиксированного материала жизнеспособных опухолевых клеток; отделении их от стромы, что при исследовании солидных опухолей может представлять значительные сложности, т.к. необходимо специальное оборудование - гомогенизаторы, фильтры/сетки с очень малым размером ячеек и пр. После упомянутой инкубации в культуру клеток добавляют вещество, стимулирующее митоз, затем колхицин, под влиянием которого формируется метафазная пластинка (блокируется синтез микротрубочек из белка тубулина, сокращение которого перемещает хромосомы в центры будущих дочерних клеток). После этого, из культуры клеток делают мазок, который фиксируют и окрашивают в очень кислой среде краской Гимзы

(Giemsa stain). В результате такой окраски хромосомы приобретают специфическое неравномерное окрашивание в виде полос, которые принято называть G-бэндами. Каждая пара хромосом имеет свое специфическое окрашивание, своеобразный «рисунки», который изменяется в случае хромосомных аберраций (делеции, транслокации, инверсии).

Другие молекулярно-биологические методы, применяемые для уточняющей диагностики опухолей – исследование реаранжировки генов методом «саузеринг-блоттинга», проточная цитометрия, флуоресцентная гибридизация “in situ” (FISH), многоцветное кариотипирование, сравнительная геномная гибридизация и самая последняя разработка – применение биочипов. Описание этих методик следует смотреть в соответствующих руководствах.

На некоторые виды опухолей, где возможно получать клоны опухолевых клеток, такие как лейкозы и лимфомы, составлены уточненные карты хромосомных аберраций. В настоящее время многие солидные опухоли также подвергаются углубленному хромосомному и молекулярно-генетическому исследованию. Развитие вышеуказанных методик привело к тому, что «золотым стандартом» в диагностике лимфом и мягкотканых сарком сейчас является молекулярная генетика.

Морфологические исследования тесно связаны с клиникой, определением биологических особенностей опухолевого роста (чувствительность/резистентность к химиопрепаратам, облучению) и поэтому их значение в практической онкологии неуклонно возрастает.

2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Основными методами специального лечения в онкологии являются: *хирургический, лучевой, химиотерапевтический*. Эти методы могут быть использованы как отдельно, так и в различных комбинациях. Выбор метода и его эффективность зависит от локализации опухоли, гистологической структуры, стадии, общего состояния больного. Во всех случаях обязательна морфологическая верификация новообразования, на основании которой можно обеспечить адекватное лечение.

В онкологии выделяют комбинированный и комплексный методы.

Комбинированный метод лечения – это применение операции с лучевой терапией в любой последовательности.

Комплексным будет такой метод, когда операция либо лучевая терапия дополняются химиотерапией.

Кроме трех основных методов, используются дополнительные, которые повышают эффективность основных, либо способствуют уменьшению отрицательных последствий на организм. Это *иммунотерапия, гормонотерапия, локальная гипертермия* и т.д.

Большую роль в лечении онкологических больных играет симптоматическая терапия, которая заключается в проведении дезинтоксикации, адекватного обезболивания и лечения нарушений, возникающих вследствие развития опухоли.

Хирургическое лечение

Хирургический метод является наиболее древним, в то же время он непрерывно совершенствуется. Основные принципы хирургического лечения опухолей, типы операций, их характеристика представлена в таблице 2.

Таблица 2. Хирургическое лечение опухолей

| | |
|-----------------|--|
| Операции | Радикальные Паллиативные Симптоматические Пробные Циторедуктивные |
|-----------------|--|

Радикальные операции: простые или стандартные расширенные комбинированные.

Операции характеризуются асептикой, абластикой, антибластикой, футлярностью, зональностью.

Операции могут выполняться с помощью скальпеля, лазера, ультразвука, криодеструкции и могут быть:

- реконструктивно – восстановительные;
- микрохирургические;
- пластические;
- эндоскопические, в том числе лапароскопические;
- сберегательные.

Радикальной является операция, при которой опухоль удаляется в пределах здоровых тканей единым блоком с окружающей клетчаткой и региональными лимфоузлами.

Паллиативной операцией считается удаление первичной опухоли с оставлением неоперабельных метастазов. При таких операциях устраняется, например, непроходимость, кровотечение и создаются предпосылки для возможного лучевого и лекарственного лечения.

К симптоматическим операциям относят такие, при которых устраняют какой-то ведущий патологический синдром, угрожающий жизни. Примером может служить операция наложения гастростомы при неоперабельном раке пищевода.

Пробные - это оперативные вмешательства, когда был выполнен оперативный доступ, но опухоль технически убрать не удалось.

Циторедуктивные операции выполняют для удаления основной, иногда значительных размеров, массы опухоли. Это делается, во-первых, в связи с невозможностью радикального удаления всего первичного очага, во-вторых, чтобы создать условия для более эффективного воздействия химиопрепаратов. Особенно часто подобные операции выполняются при раке яичников и его рецидивах, которые чувствительны к химиотерапии и чувствительность тем выше, чем меньше масса опухоли.

Радикальные операции к настоящему времени хорошо разработаны применительно к каждой локализации и стандартизированы. Стандартной операцией, например, для рака правой половины ободочной кишки, является правосторонняя гемиколэктомия.

Радикальная операция может быть комбинированной, если наряду с удалением первичного очага, удаляется или резецируется соседний орган, пораженный метастазами. Например, гастрэктомия по поводу рака желудка с резекцией печени по поводу метастазов.

Радикальную операцию считают расширенной, если расширяется общепринятый объем лимфаденэктомии. К примеру, общепринятыми для рака желудка является удаление малого и большого сальников и заложенных

в них региональных лимфоузлов. Если при этой операции удаляют лимфоузлы парааортальные, вдоль печеночной артерии, в гепатодуоденальной связке - то такое оперативное вмешательство будет считаться расширенным. Асептика является обязательным условием успешных исходов всех операций, не только онкологических.

Абластик - это способ оперирования, специфический для хирургии злокачественных новообразований, при нем удаляют все опухолевые (бластные) элементы. Н.Н. Петров писал: «Рак целиком заключается в раковых клетках; удалить или сжечь их без остатка - значит вылечить больного; оставить на месте и рассеять по ране хотя бы минимальное количество живых раковых клеток - значит сделать плохую работу и зачастую принести больному вред вместо пользы». Принцип абластики реализуется комплексом мероприятий, направленных на предотвращение попадания в операционную рану опухолевых клеток и гематогенной диссеминации. Необходимо придерживаться бережной тактики хирургических манипуляций, не раздавливать и не кусковать опухоль, а осторожно удалять ее единым блоком. Соблюдению абластики способствуют обкладывание операционной раны стерильными салфетками с заменой их на определенных этапах вмешательства вместе с частой сменой перчаток и инструментов, выполнение тщательного гемостаза и др.

Антибластик - это комплекс мероприятий, направленных на уничтожение и удаление опухолевых клеток, которые могли попасть в операционную рану. С этой целью используют обработку последней растворами антисептиков, например спиртом 70% концентрации, 3% раствором перекиси водорода.

Максимально обеспечить абластику и радикализм операции помогает оперирование в пределах анатомических фасциально-жировых футляров, как анатомических барьеров, ограничивающих распространение опухоли. Понятие «зональности» хирургического вмешательства представляет собой методику оперирования, при которой учтены особенности распространения первичного очага (Т) и предполагаемых или выявленных метастазов опухоли в регионарные лимфатические узлы (N).

В онкологии различают понятия операбельности и резектабельности. Операбельным является пациент, у которого опухоль является технически резектабельной, что зависит от стадии процесса, и функциональное состояние конкретного больного позволяет ее удалить. При нерезектабельных опухолях в связи с большой распространенностью нет технических возможностей для их удаления. Современные онкологические операции могут выполняться с помощью ультразвука, скальпеля, лазера,

криодеструкции. Бурное развитие анестезиологии, реаниматологии, медицинской техники, антибактериальной терапии, трансфузиологии, а также успех в таких разделах как микрохирургия, эндохирургия, эндопротезирование привело в последние годы к появлению качественно более совершенных методов хирургического лечения онкологических больных. На смену калечащим ампутациям и экзартикуляциям пришли сберегательные операции: реконструктивно-восстановительные, микрохирургические, пластические, эндоскопические. Новые технологии помогают улучшить качество жизни, создают условия для скорейшей и более полной реабилитации онкологических больных.

Лучевая терапия

Лучевая терапия в настоящее время является одним из основных и результативных методов лечения злокачественных новообразований и используется в комбинации с другими методами или самостоятельно. Сегодня наблюдается стойкая тенденция к улучшению результатов лечения онкологических больных. В Европе в настоящее время живут более 10 млн. человек перенесших это заболевание, 50% из которых получили лучевое лечение. Имеется тенденция к более широкому применению лучевой терапии при различных формах рака, что связано с развитием органосохраняющего лечения. Это позволяет добиться высоких показателей физической и социальной реабилитации пациентов.

Современная лучевая терапия-строгая научная дисциплина, базирующаяся на фундаментальном физико-техническом обеспечении, радиобиологическом обосновании и достижениях клинической и экспериментальной онкологии. Лучевая терапия может быть эффективна только при соблюдении ряда условий, касающихся не только правильного подведения необходимой дозы излучения к патологическому очагу, но и сведения к минимуму лучевого воздействия на окружающие здоровые органы и ткани, правильного выбора вида и энергии ионизирующего излучения, наиболее рационального подбора методики облучения. Учет всех факторов, влияющих на успешное проведение курса лучевой терапии, является чрезвычайно сложной задачей, решаемой в сотрудничестве специалистов врачей- радиологов, медицинских физиков, математиков, биологов, инженеров.

При лучевой терапии в качестве противоопухолевого средства используют различные виды ионизирующих излучений, при воздействии излучения на биологические объекты происходит ионизация и возникает цепь радиационно- химических реакций. При этом одну из основных ролей играет радиолиз воды. Цепная реакция завершается выходом свободных

радикалов, одинаково токсичных для опухолевых и нормальных клеток. Лучевая терапия основана на способности ионизирующих излучений повреждать жизненно важные структуры клетки, прежде всего ДНК, в результате чего эти клетки теряют способность к делению и погибают. Различают летальные, сублетальные и потенциально летальные виды повреждений. При диапазоне энергий и доз, используемых в клинике, преобладают суб- и потенциально летальные повреждения. Судьба их может быть двоякой- от полного восстановления до суммации и перехода в летальные. Окружающие опухоль нормальные ткани, в первую очередь соединительная, могут обеспечить резорбцию (рассасывание) погибших опухолевых клеток и замещение образовавшегося дефекта рубцом (репарацию). По этой причине при применении лучевой терапии стремятся к избирательному уничтожению опухолевых клеток и сохранению окружающих их нормальных тканей.

Под воздействием ионизирующих излучений как в опухоли, так и в нормальных тканях развиваются противоположные процессы- повреждение и восстановление. Успех лучевой терапии возможен лишь тогда, когда в опухоли преобладают процессы повреждения, а в окружающих ее тканях- восстановления. Реакцию любой ткани на воздействие ионизирующих излучений определяют многие факторы, среди которых основными являются способность к репарации (восстановлению суб- и потенциально летальных повреждений), репопуляция, оксигенация и реоксигенация и фаза жизненного цикла клеток в момент их облучения.

Биологической основой использования лучевой терапии в онкологии служит терапевтический интервал, т.е. различия в степени повреждения и восстановления опухолевой и нормальной тканей при равных уровнях поглощенных ими доз. Чем больше терапевтический интервал, тем легче добиться разрушения элементов опухоли при сохранении жизнеспособности окружающих тканей.

Чувствительность любой злокачественной опухоли к излучению зависит от специфических особенностей составляющих ее клеток и в первую очередь от радиочувствительности ткани, из которой опухоль произошла. Для полного или частичного уничтожения злокачественных опухолей необходима достаточно высокая доза излучения. Доза, при подведении которой можно рассчитывать на тотальное разрушение опухоли, называется канцерцидной. В среднем она достигает 60-80 Гр, хотя в зависимости от радиочувствительности отдельных опухолей колеблется в широких пределах от 30 до 100 Гр. Утверждение о том, что злокачественные опухоли следует делить на радиочувствительные и радиорезистентные, нужно понимать

весьма условно.

Из-за гетерогенности в одном и том же новообразовании сосуществуют участки, по разному реагирующие на воздействие ионизирующего излучения. Из-за того, что ряд характеристик опухоли весьма динамичен и способен меняться в процессе курса лучевой терапии, судить об изначальной радиочувствительности каждой конкретной опухоли весьма непросто.

Для проведения лучевого лечения с гарантированным осуществлением намеченных планов облучения, необходим целый комплекс аппаратуры (таблица 3.).

Таблица 3. Аппаратура, необходимая для проведения лучевого лечения.

| | |
|-----------------------------|--|
| Для подготовки к облучению | -симулятор, -компьютерный томограф, -ЯМР, -компьютерная система планирования физических условий облучения, -фиксирующие приспособления -индивидуальные блоки |
| Для осуществления облучения | Дистанционного: |
| Для подготовки к облучению | -симулятор, -компьютерный томограф, -ЯМР, -компьютерная система планирования физических условий облучения, -фиксирующие приспособления -индивидуальные блоки |
| | -рентгенотерапевтические установки, -гамма-терапевтические аппараты с зарядом радиоактивного кобальта (Co-60), -линейные ускорители различного диапазона энергий Контактного (внутриполостного и внутритканевого) |
| Для контроля | Различного вида дозиметры (клинические, индивидуальные, in-vivo дозиметрия, оперативного контроля). |

Важной задачей является выбор энергии излучения и основным фактором этого выбора является глубинная характеристика дозного распределения для фотонов и электронов данной энергии, необходимой при опухолях различной локализации. Для создания оптимальных условий дистанционного облучения должна быть возможность изменения энергии

излучений в зависимости от глубины расположения патологического очага и наличия критических нормальных органов, прилегающих к нему. Это может быть обеспечено наличием ускорителей генерирующих тормозное излучение в пределах от 5 до 20 МэВ, гамма-терапевтических аппаратов и рентген-терапевтических установок.

Дистанционное облучение может быть статическим и подвижным. Статическое облучение производится через одно или несколько входных полей и называется соответственно однопольным или многопольным. Многопольное позволяет уменьшить дозу в поверхностных тканях. При проведении подвижного облучения источник движется вокруг пациента, оставаясь при этом «наведенным» на патологический очаг. Наиболее распространены три способа подвижного облучения: ротационное (источник перемещается по окружности с центром в мишени и применяется при глубоко расположенных опухолях), секторное (источник перемещается по дуге в пределах выбранного угла), касательное-эксцентрическое (пучок направлен по касательной к телу больного, проходя под его поверхностью на небольшой глубине и применяется при поверхностно расположенных опухолях большой протяженности).

При использовании контактных методов облучения радиоактивные источники помещаются в опухоли или в непосредственной близости от нее. Полная реализация энергии излучателей на расстоянии до нескольких мм позволяет создавать высокие дозы облучения в органе-мишени без повреждения окружающих тканей.

Существуют и другие виды лучевой терапии: протонная терапия, нейтронная, терапия тяжелыми ионами, терапия отрицательными пионами.

С точки зрения противоопухолевого эффекта предпочтительнее однократное использование дозы, эквивалентной канцерцидной, но при этом появляется опасность необратимого повреждения нормальных тканей. Поэтому с целью щажения нормальных тканей общую дозу делят на части-фракционируют и проводят облучение с разными интервалами. При выборе стратегии временного распределения дозы при лучевом лечении следует учитывать хотя бы два основных фактора: биологические параметры, заложенные в ее основу и конкретное временное распределение дозы в облучаемом объеме. Для поиска рациональной схемы облучения используют общие биологические закономерности, имеющие в основе качественные и количественные особенности реакций различных тканей на действие ионизирующей радиации с учетом конкретных клинических ситуаций, которые определяются общим состоянием больного, степенью распространенности и видом злокачественной опухоли. В таблице 4

приведены схемы фракционирования, которые используются в клинике.

Таблица 4. Схемы фракционирования

| Вид фракционирования | Величина разовой очаговой дозы, гр | Схема ее подведения | Длительность курса облучения, недели |
|-----------------------|---|--|--------------------------------------|
| Конвенциональное | 2 | Ежедневно, 5 раз в неделю | 6 |
| Гиперфракционирование | 1-1,25 | Ежедневно, 2 раза в сутки с интервалом 4-5 часов, 5 раз в неделю | 5-6 |
| Гипофракционирование | 4-10 | 1-3 раза в неделю | 2 и более |
| Ускоренное | 1,2-2 | Ежедневно, 2-3 раза в сутки с интервалом 4-5 часов, 5 раз в неделю | 4 |
| Динамическое | Величина дозы изменяется во время курса облучения | Сочетание конвенциональной схемы с гиперфракционированием; гипофракционирования с гиперфракционированием | 4 и более |
| Расщепленный курс | 2-2,5 | Ежедневно, 5 раз в неделю, перерыв в облучении на половине суммарной дозы (2-3 недели) | |

Основное требование клинической радиологии заключается в создании максимальной дозы в патологическом очаге при минимальном облучении нормальных тканей. Этот принцип можно реализовать путем выбора оптимальных вариантов пространственного распределения энергии излучения (дозиметрическое планирование). Благодаря наличию различных источников излучения, многообразию методов и методик облучения, достаточному набору специальных приспособлений и формирующих пучок излучения устройств- облучить можно объем любой конфигурации. Формируя оптимальное пространственное распределение дозы излучения физическими методами, одновременно используют различные способы радиомодификации, которые обеспечивают избирательную защиту нормальных тканей или усиление степени повреждения злокачественной опухоли, т.е. расширяют терапевтический интервал.

Все современные способы радиомодификации основаны на достижениях радиобиологии. Выявленная зависимость степени лучевого повреждения тканей от их кислородного насыщения (т.е. кислородный

эффект) легла в основу использования гипербарической оксигенации и электроакцепторных соединений в качестве радиосенсибилизаторов опухоли, а жгутовой и общей газовой гипоксии в качестве протекторов для защиты нормальных тканей. Для радиосенсибилизации используют и некоторые противоопухолевые препараты. К универсальным сенсибилизаторам относят гипертермию, повышающую за счет усиления кровотока степень оксигенации и ингибирующую процессы постлучевого восстановления. С этой же целью применяют гипергликемию. Известны варианты полирадиомодификации.

При использовании лучевой терапии как самостоятельного метода в зависимости от конкретной ситуации, которая определяется особенностями злокачественного заболевания и общим состоянием больного, различают радикальное, паллиативное и симптоматическое лечение.

Радикальную лучевую терапию применяют для полного уничтожения опухолевой паренхимы, резорбции опухоли и ее регионарных метастазов в расчете на излечение больного. Радикальная лучевая терапия включает облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования. Применяемые дозы 60- 80 Гр.

В задачи паллиативной лучевой терапии входит торможение роста опухоли и сокращение ее объема, за счет чего удается не только продлить жизнь пациентов, но и улучшить их общее состояние (качество жизни). В этих случаях используют дозы 40- 50 Гр.

Таблица 5. Радиотерапевтическая технологическая цепочка



Симптоматическая лучевая терапия может способствовать устранению тяжелых симптомов злокачественного процесса, улучшить качество жизни. Разработаны специальные короткие курсы лучевой терапии для быстрого снятия тяжелых симптомов.

Одним из основных условий успеха лучевой терапии является тщательно составленный план облучения, включающий определение объема облучения, локализации мишени, уровня поглощенных доз (в опухоли и нормальных тканях). Планирование лучевой терапии включает клиническую топографию, дозиметрию и последующий контроль за воспроизведением намеченного плана от сеанса к сеансу (таблица 5).

Установлено, что отклонение очаговой дозы от запланированной в сторону ее увеличения на 5 % приводит к клиническим проявлениям реакций нормальных тканей, а также отклонение в сторону уменьшения – к увеличению числа рецидивов.

Подобно другим методам лечения, лучевая терапия может сопровождаться реакциями и осложнениями. Главные факторы от которых они зависят- разовая и суммарная дозы, объем облучения, индивидуальные особенности организма, состояние тканей в объеме облучения. В течение всего курса лучевой терапии необходимо систематическое наблюдение за состоянием больного, скоростью и степенью регрессии опухоли, развитием общих и местных реакций и осложнений. При адекватном планировании общие реакции выражены слабо и после завершения лучевой терапии быстро исчезают. Лишь при облучении больших объемов, особенно в области таза, брюшной и грудной полостей и подведении относительно высоких суммарных доз могут наблюдаться тошнота, рвота, головные боли, изменение картины периферической крови. Разработаны методы их коррекции.

Становление принципиально новой современной лучевой терапии, пришедшей на смену прошлой, сугубо эмпирической, позволяет признать этот метод высокоэффективным научно-обоснованным методом противоопухолевого воздействия.

Принципы химиотерапии

Под термином химиотерапия в онкологии понимается лечение злокачественных новообразований с помощью цитостатиков, то есть лекарственных веществ, избирательно угнетающих пролиферацию опухолевых клеток, или необратимо повреждающих их. В современной онкологии наряду с цитостатиками широко используются гормональные средства и биопрепараты, поэтому более точно суть метода отражает понятие лекарственной терапии злокачественных опухолей. В широком смысле,

термин химиотерапии может использоваться как синоним лекарственной терапии и отображать все многообразие возможностей лекарственной терапии новообразований.

Являясь, наряду с хирургией и лучевой терапией основным методом лечения, химиотерапия в отличие от локальных методик, обеспечивает комплексный подход, воздействуя на рассеянные или циркулирующие в организме опухолевые клетки, так характерные для большинства злокачественных новообразований.

Развитие лекарственной терапии рака началось со случайного обнаружения лимфотоксического эффекта горчичных газов, использовавшихся во время 1 и 2-й мировых войн. Аналог боевого отравляющего вещества – азотистый иприт, стал первым цитостатиком с успехом использовавшимся для лечения различных видов лимфом в сороковых годах прошлого столетия. Первый опыт химиотерапии был опубликован в 1946 году, с тех пор химиотерапия прочно вошла в практику лечения злокачественных новообразований, со временем, став ведущим и наиболее быстро развивающимся методом лечения в онкологии.

В настоящее время эффективное использование противоопухолевой лекарственной терапии требует глубокого понимания процесса роста и гибели клеток, основ фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств и механизмов их действия.

Успехи молекулярной биологии стали толчком к пониманию путей внутриклеточной передачи сигнала и регуляции клеточного цикла, благодаря чему мы стали свидетелями создания и появления в клинической практике препаратов целенаправленного действия – так называемых «таргетных» (англ. target – цель, мишень) препаратов.

Основные свойства злокачественных новообразований.

В отличие от клеток здоровых органов и тканей, злокачественные имеют целый ряд особенностей.

Основными свойствами злокачественных новообразований обеспечивающими неуклонную прогрессию заболевания ведущую к гибели организма являются следующие:

- Клональность: опухоль возникает из единственной стволовой клетки, пролиферирующей с образованием клонов.
- Автономия: рост не регулируется нормальными физическими и химическими влияниями организма.
- Анаплазия: потеря нормальной дифференцировки клеток.
- Инвазивный рост и метастазирование: клетки приобретают способность к неограниченному росту и диссеминации в другие органы и

ткани.

Злокачественная опухоль может метастазировать с током лимфы и крови даже при микроскопических размерах первичного очага, с увеличением размеров опухоли увеличивается и вероятность метастазирования. В этих условиях проведение только локальных методов лечения (хирургии, лучевой терапии) не ведет к излечению. Использование химиотерапии позволяет проводить профилактику метастазирования при локальных стадиях, и оказывает лечебный эффект при наличии клинически определяемых метастазов, становясь основным методом противоопухолевого лечения в условиях диссеминации.

Задачи химиотерапии:

Основными задачами лечения в онкологии, в том числе и при проведении химиотерапии является излечение пациента, под которым понимают отсутствие признаков заболевания, длительную безрецидивную выживаемость при удовлетворительном качестве жизни. Около 50 % онкологических больных излечимы. Если излечение не возможно, основными задачами становятся увеличение продолжительности жизни больных и устранение симптомов обусловленных наличием опухоли. Выделяют лечебную, адъювантную и неоадъювантную химиотерапию. В случаях когда химиотерапия является основным самостоятельным методом лечения направленным на достижение ремиссии и увеличение продолжительности жизни пациента, она называется – лечебной. Адъювантная химиотерапия подразумевает ее назначение после проведенной операции или лучевой терапии по радикальной программе, в таком случае первичный очаг излечен и воздействие направлено на подавление субклинических микрометастазов, поэтому ее еще называют профилактической. Существенными недостатками проведения химиотерапии после локального лечения являются:

1. невозможность определить индивидуальную чувствительность опухоли к проводимому лекарственному лечению
2. откладывается время начала системного лечения, за которое могут реализоваться отдаленные метастазы.

Это дало толчок к развитию неоадъювантной химиотерапии, когда лекарственное лечение назначается первым этапом после постановки диагноза, до проведения операции или радикальной лучевой терапии. Это позволяет снизить биологическую активность опухоли, уменьшить ее размеры, повысить резектабельность, а в ряде случаев позволяет уменьшить объем оперативного вмешательства и провести органосохраняющее лечение. Одновременно предоставляется возможность определить индивидуальную

чувствительность опухоли к проводимой химиотерапии на основании объективной оценки и определения степени терапевтического патоморфоза, которая устанавливается при гистологическом исследовании удаленной опухоли после операции. Выраженная степень повреждения опухоли является показанием к продолжению химиотерапии по той же схеме, что и до операции. И наоборот, в случае низкой степени патоморфоза, рассматривается вопрос о смене программы лечения.

Оценка эффективности.

Для объективизации оценки эффективности проводимой химиотерапии разработаны специальные критерии. В настоящее время в основном используются 2 системы: RECIST - предложенная национальным институтом рака США и критерии ВОЗ. Несмотря на имеющиеся различия в оценке ответа, в основе лежит определение эффективности проводимой лекарственной терапии по изменению объема опухоли до начала и в процессе проведения лечения (таблица 6).

Таблица 6. Критерии ВОЗ для оценки эффективности химиотерапии

| |
|--|
| Полная ремиссия (полная регрессия) – отсутствие всех признаков опухоли |
| Частичная ремиссия (уменьшение опухоли более 50%) |
| Стабилизация (уменьшение менее чем на 50% или увеличение не более 25%) |
| Прогрессирование (увеличение более 25% или появление новых очагов) |

Кроме того, существуют временные критерии оценки эффективности терапии:

2. Общая выживаемость - процент пациентов, которые на момент анализа живы

3. Медиана времени до прогрессирования - среднее значение времени от начала лечения до прогрессирования для исследуемой популяции больных

4. Медиана выживаемости - время от начала лечения до момента, когда половина пациентов включенных в исследование еще живы

В случае проведения адьювантной (профилактической) химиотерапии – оценка эффективности возможна только по временным критериям.

Возможности химиотерапии

Возможности химиотерапии можно продемонстрировать на примере лимфомы Ходжкина (старое название лимфогранулематоз)(таблица 7).

Таблица 7. Выживаемость больных лимфомой Ходжкина

| | | | |
|--|--------|-------|--------|
| | 3 года | 5 лет | 10 лет |
|--|--------|-------|--------|

| | | | |
|------|-----|-----|-----|
| 1940 | 12% | 2% | 0% |
| 1970 | 86% | 77% | 61% |

Злокачественные новообразования неодинаково чувствительны к химиотерапии (таблица 8).

Таблица 8 Эффективность химиотерапии при отдельных формах опухолей

| Высокая (излечимые) | Высокая | Умеренная | Низкая |
|--|---|--|--|
| Саркома Юинга Герминогенные опухоли яичка | Острые лейкозы Миеломная болезнь Мелкоклеточный рак | Рак ободочной и прямой кишки Рак молочной железы | Рак шейки матки Рак печени Рак поджелудочной |
| Лимфома Ходжкина Хорионэпителиома матки Лимфома Беркитта Лимфобластные лимфомы Диффузная В-крупноклеточная лимфома Альвеолярный вариант рабдомиосаркомы | легкого Рак яичников Неходжкинские лимфомы Опухоль Вильмса Ретинобластома | Саркомы мягких тканей Остеогенная саркома Плоскоклеточный рак головы и шеи Рак мочевого пузыря Рак желудка Немелкоклеточный рак легкого | железы Рак почки Меланома Рак пищевода |

В ряде случаев, таких как гемобластозы, герминогенные опухоли яичка лекарственная терапия ведет к излечению. Однако, для большинства солидных неоплазий, химиотерапия является необходимым компонентом комплексного лечения. Так необходимость дополнения оперативного лечения адъювантной химиотерапией при колоректальном раке была убедительно продемонстрирована в исследовании Moertel C. et al. Назначение профилактической химиотерапии фторурацилом и левамизолом при операбельных формах рака ободочной кишки привело к достоверному увеличению пятилетней общей выживаемости на 13% и снижению количества рецидивов с 49 до 34%. Проведение только иммуномодуляции оказалось не эффективным.

Разделение по чувствительности носит условный характер и число опухолей при которых химиотерапия не эффективна постепенно сокращается с появлением новых препаратов и схем лечения. Так еще 10 лет назад считалось, что проведение лекарственной терапии при диссеминированных

формах немелкоклеточного рака легкого малоперспективно. Однако, проведенные исследования показали повышение медианы выживаемости в 3 раза в группе химиотерапии, по сравнению с группой наилучшей поддерживающей терапии, а так же увеличение с 3 до 25% числа больных переживших 2-х летний рубеж.

Арсенал средств химиотерапии

Используемые в настоящее время противоопухолевые препараты принадлежат к следующим фармакологическим группам: алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, препараты растительного происхождения, ферментные препараты, гормоны, модификаторы биологических реакций и средства целенаправленного («таргетного») действия.

Одна из самых многочисленных групп противоопухолевых средств - алкилирующие агенты (табл. 9), основной в механизме действия которых является реакция алкилирования, замещения атома водорода в органических соединениях на алкильную группу, определяющим в гибели клеток является повреждение ДНК.

Таблица 9. Алкилирующие агенты

| | | |
|---|--------------------------------|--|
| 1 | Хлорэтиламины | Эмбихин (Мустарген, Кариолизин), Хлорамбуцил, Мелфалан, Сарколизин, Допан, Циклофосфан, Ифосфамид, Миелобромол, Проспидин, Темодал |
| 2 | Азиридины (этиленимины) | Тиофосфамид, Гексаметилмеламин (Гексален), Фторбензотэф, Имифос, Фотрин |
| 3 | Эфиры дисульфоновых кислот | Миелосан |
| 4 | Производные нитрозомочевины | BCNU (Кармустин), CCNU (Ломустин, Белюстин), ACNU (Нидран), Араноза, Мюстофоран, Стрептозотоцин, Нитруллин |
| 5 | Метилирующие агенты (триазины) | Дакарбазин (ДТИК), Прокарбазин (Натулан) |
| 6 | Комплексные соединения платины | Цисплатин, Карбоплатин, Циклоплатам, Оксалиплатин (Элоксатин) |

Группа антиметаболитов (табл. 10) характеризуется сходством с естественными метаболитами необходимыми для синтеза нуклеиновых кислот, включаясь в обмен опухолевой клетки вместо естественного метаболита, они ведут к гибели клеток за счет нарушения функций ферментов. Впервые стимулирующие влияние фолиевой кислоты на культуры лейкемических клеток описал Sidney Farber в 1946, это послужило основой к разработке и внедрения в клиническую практику первой

подгруппы антиметаболитов – агонистов фолиевой кислоты (антифолатов).

Таблица 10. Антиметаболиты

| | | |
|----|---|--|
| 1. | Антагонисты фолиевой кислоты (антифолаты) | Метотрексат, Триметрексат, Пеметрексед (Алимта) |
| 2. | Антагонисты пиримидина | 5-Фторурацил, Фторафур (Тегафур), UFT, Азацидин, Капцитабин (Кселода), Цитарабин (Цитозар, Алексан), Гемцитабин (Гемзар) |
| 3. | Ингибиторы тимидилатсинтетазы | Томудекс |
| 4. | Антагонисты пурина | 6-Меркаптопурин (Пуринетол), 6-Тиогуанин (Ланвис), Пентостатин, Кладрибин, Флударабин (Флюдара) |
| 5. | Ингибиторы рибонуклеозидредуктазы | Гидроксимочевина (Гидреа) |

Среди препаратов природного происхождения (табл. 11) выделяют противоопухолевые антибиотики, ферменты и вещества растительного происхождения.

Таблица 11. Противоопухолевые препараты природного происхождения

| | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|--|
| 1. | Актиномицины | Дактиномицин (Актиномицин Д) |
| 2. | Антрациклины | Даунорубицин (Дауномицин, Рубомицин, Доксорубицин (Адриамицин, Адриабластин, Доксодем), Эпирубицин (Фарморубицин), Карминомицин, Акларубицин, Идарубицин (Заведос) |
| 3. | Антраценидионы | Митоксантрон (Новантрон) |
| 4. | Флеомицины | Блеомицин, Блеомицетин, Пепломицин |
| 5. | Производные ауреоловой кислоты | Оливомицин, Митрамицин |
| 6. | Прочие антибиотики | Брунеомицин, Митомицин С (Мутамицин) |
| Средства растительного происхождения | | |
| 1. | Ингибиторы митоза | |
| | Винкаалкалоиды | Винбластин, Винкристин (Онковин), Виндезин, Винорельбин (Навельбин) |
| | Таксаны | Паклитаксел (Таксол, Интаксел), Доцетаксел (Таксотер) |
| 2. | Ингибиторы топоизомеразы I | |

| | | |
|---|-----------------------------|--|
| | Ингибиторы топоизомеразы II | Топотекан (Гикамтин), Иринотекан (Кампто), Камптотецин |
| | Ингибиторы топоизомераз ДНК | Подофиллотоксины-Этопозид (Вепезид), Тенипозид (Вумон) |
| V. Ферментные препараты | | |
| L - аспарагиназа; PEG – аспарагиназа (Онкаспар) | | |

Способность гормонов воздействовать на течение опухолевого процесса была замечена в конце 19 века. Гормонозависимость характерна для рака молочной железы и рака предстательной железы. На современном этапе лечение этих часто встречаемых новообразований невозможно представить без применения арсенала гормонотерапии (табл. 12). В настоящее время интерес к гормонотерапии продолжает возрастать. Идентифицированы рецепторы к различным гормонам при таких новообразованиях как рак почки, меланома, менингиома, некоторые виды сарком мягких тканей.

Таблица 12. Противоопухолевые гормоны и антигормоны

| | | |
|-----|-------------------------------------|---|
| 1. | Андрогены | Тестостерона пропионат, Медротестрона пропионат, Пролотестон, Тетрастерон (Омнадрен) |
| 2. | Кортикостероиды | Дексаметазон, Преднизолон |
| 3. | Эстрогены и их производные | Диэтилстильбэстрол, Фосфэстрол, Этинилэстрадиол, Хлортианизен, Эстрадурин |
| 4. | Прогестины | Оксипрогестерона капронат, Медроксипрогестерона ацетат (Провера, Депо-провера), Мегестрол ацетат (Мегейс) |
| 5. | Антиэстрогены | Тамоксифен (Нолвадекс), Торемифен (Фарестон) |
| 6. | Антиандрогены | Флютамид (Флюоцином), Андрокур, Анандрон, Касодекс |
| 7. | Агонисты LH-RH | Гозерелин (Золадекс), Лейпрорелин, Декапептил, Супрефакт (Бузерелин) |
| 8. | Ингибиторы и инактиваторы ароматазы | Аминоглутетимид (Мамомит), Анастрозол (Аримидекс), Летрозол (Фемара), Экзаместан (Аромазин), Форместан |
| 9. | Аналоги соматостатина | Октреотид (Сандостатин) |
| 10. | Супрессоры коры надпочечников | Орто-пара ДДД (Хлодитан, Митотан, Лизодрен) |

Биотерапия и «таргетная» терапия рака

Понимание механизмов дифференцировки и пролиферации клеток, закономерностей роста и прогрессии опухоли привело к выделению нового направления в лекарственной терапии злокачественных неоплазий – биотерапии. Наиболее перспективные разделы биотерапии представлены в таблице 13.

Таблица 13. Биотерапия злокачественных опухолей

| | | |
|----|-------------------------|---|
| 1. | Цитокинотерапия | Интерфероны Интерлейкины Колонистимулирующие факторы |
| 2. | Моноклональные антитела | Неконъюгированные Конъюгированные Антиидопатические (вакцины) |
| 3. | Вакцинотерапия | 1. Аутологичные 2. Аллогенные 3. Геномодифицированные |
| 4. | Антиангиогенная терапия | Прямые ингибиторы неоангиогенеза (МКА к VEGF) Непрямые ингибиторы неоангиогенеза (снижение синтеза GF) Ингибиторы матриксных металлопротеиназ |
| 5. | Дифференцирующие агенты | Ретиноиды |
| 6. | Генная терапия | Антисенс-терапия (синтез антисмысловой РНК) Замена поврежденного гена |

Цитокины (термин введен N.Cohen в 1974 г.)это биологически активные вещества, вырабатываемые клетками эндотелия и иммунной системы, регулирующие ряд важнейших процессов в организме, среди которых: регуляция гемопоэза, иммунного и воспалительного ответов, участие в неоангиогенезе, апоптозе, хемотаксисе и др. Данные процессы играют важную роль в развитие опухоли, соответственно, использование цитокинов и их антагонистов может использоваться для терапии опухолей. Первыми из цитокинов были описаны интерфероны. Открытие интерферонов принадлежит А. Isaaks и Y. Lindenmann, которые в 1957 году описали вещество пептидной природы ответственное за интерференцию вирусов. В настоящее время, описано более 30 различных цитокинов, функциональные свойства которых представлены в таблице 14.

Таблица 14. Цитокины

| Функции | Цитокины |
|---|--|
| Гемопоэз | ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-11, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-14, Г-КСФ, ГМ-КСФ, М-КСФ |
| Регуляция иммунного ответа (созревание, пролиферация и функциональная активность иммунокомпетентных клеток) | Интерфероны I и II типа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, ИЛ-18, фактор некроза опухолей (ФНО) |
| Воспаление | ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-11, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-16, ИЛ-18 |
| Апоптоз | ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-12, ИФ- α |
| Ангиогенез | ГМ-КСФ, Г-КСФ, ТРФ, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-13 |
| Нейрогенез | ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-11 |

Функции цитокинов

В клиническую практику, на сегодняшний день, прочно вошли колониестимулирующие факторы, используемые для усиления гемопоэза, а также интерфероны-а и интерлейкин 2, которые могут применяться при лечении некоторых видов неходжкинских лимфом, диссеминированном раке почки, меланоме.

Генная терапия

Рак считается болезнью нестабильности генома и в настоящее время основные молекулярно-генетические механизмы возникновения опухолей выяснены. Идентифицирована группа онкогенов – генов ответственных за трансформацию нормальной клетки в опухолевую, и, в то же время, описаны гены супрессоры – подавляющие клеточный рост. Активируя гены супрессоры, подавляя онкогены или устраняя генные повреждения можно оказывать патогенетическое воздействие на развитие опухоли. В настоящее время нет одобренных к клиническому применению методик генной терапии, но идет планомерная работа по разработке метода. Несомненно, что генная терапия это терапия будущего направленная на устранение не симптомов, а причины заболевания.

Вакциотерапия

Безусловно перспективным направлением является разработка методов противоопухолевой вакцинации, как для профилактики, так и для лечения новообразований. Вакцинация – это способ создания активного специфического иммунитета в иммунокомпетентном организме с помощью вакцины, содержащей иммуногенный антиген. Основной задачей

противоопухолевой вакцинации является индукция и поддержание иммунного ответа, направленного на распознавание и элиминацию иммунорезистентных опухолевых клеток с помощью противоопухолевых вакцин. В настоящее время, завершается целый ряд клинических исследований по применению противоопухолевых вакцин, и ожидается их внедрение в клиническую практику.

Ингибиторы неоангиогенеза

Неоангиогенез является ключевым механизмом в росте и метастазировании злокачественной опухоли. Блокируя образование новых сосудов, мы можем остановить развитие опухоли. Существует несколько точек приложения: создание моноклональных антител (МКА) к рецепторам сосудистого фактора роста (VEGF), снижение синтеза сосудистого фактора роста (GF), ингибирование металлопротеиназ – ферментов ответственных за нарушение структуры матричного комплекса. Идет активное создание и изучение препаратов влияющих на неоангиогенез. В настоящий момент один

из таких препаратов бевацизумаб МКА к (VEGF) зарегистрирован к клиническому применению.

Моноклональные антитела (МКА)

Использование МКА относится к методам пассивной иммунотерапии. Механизм противоопухолевого действия моноклональных антител достаточно сложный и включает следующие элементы:

- комплементзависимая цитотоксичность,
- антителозависимая клеточная цитотоксичность,
- индуцирование апоптоза,
- ингибирование сигнальной трансдукции,
- Ab2 вакцины,
- фагоцитоз (только активированные макрофаги),
- блокада рецепторов (антирецепторы)

МКА являются препаратами целенаправленного действия, взаимодействуя лишь с клетками имеющими рецепторы к ним. Создание МКА к рецепторам присутствующим на клетках опухоли и отсутствующими на здоровых клеточных линиях, обеспечивает избирательность действия на опухоль.

3. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ И ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

3.1. Основная литература

1. Онкология [Электронный ресурс]: учебник / М.И. Давыдов, Ш.Х. Ганцев [и др.]. - Москва: ГЭОТАР Медиа, 2020. - 920 с. - ЭБС «Консультант врача» - Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970456163.html>
2. Онкология. Национальное руководство [Электронный ресурс]: краткое издание / под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 576 с. - ЭБС «Консультант врача» - Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439821.html>

3.2. Дополнительная литература:

1. Онкология [Электронный ресурс]: национальное руководство / под ред. Чиссова В.И., Давыдова М.И. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1072 с. - ЭБС «Консультант врача» - Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432846.html>
2. Амбулаторно-поликлиническая онкология [Электронный ресурс]: руководство для врачей / Ш.Х. Ганцев, В.В. Старинский, И.Р. Рахматуллина и др. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 448 с. - ЭБС «Консультант врача» - Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428757.html>
3. Онкология [Электронный ресурс]: клинические рекомендации / Абузарова Г.Р., Алексеев Б.Я., Антипов В.А. и др.; под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 928 с. - ЭБС «Консультант врача» - Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/RML0307V3.html>
4. Атлас онкологических операций [Электронный ресурс] / под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга, А.И. Пачеса - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 632 с. - ЭБС «Консультант врача» - Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970407127.html>

3.3. Информационно-телекоммуникационные ресурсы сети «Интернет»

1. Образовательный портал ФГБОУ ВО «МГТУ» - <https://mkgtu.ru/>
2. Официальный сайт Правительства Российской Федерации - <http://www.government.ru>
3. Информационно-правовой портал «Гарант» - <http://www.garant.ru/>

4. Научная электронная библиотека www.eLIBRARY.RU -
<http://elibrarv.ru/>
5. Электронный каталог библиотеки -
<http://lib.mkgtu.ru:8004/catalog/fo12;>
6. Единое окно доступа к образовательным ресурсам -
<http://window.edu.ru/>
7. Федеральная электронная медицинская библиотека -
<http://www.femb.ru/>
8. Портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России - <https://www.edu.rosminzdrav.ru/>
9. Социальная сеть для врачей - <https://vrachivmeste.ru/>
10. Лучшие медицинские сайты: Режим доступа: <https://links-med.narod.ru/>

Содержание

| | |
|---|----|
| Введение | 3 |
| 1. Организация онкологической помощи в России. основные принципы диагностики онкологических заболеваний | 7 |
| 2. Общие принципы лечения злокачественных опухолей | 32 |
| 3. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины | 52 |
| 3.1. Основная литература | 52 |
| 3.2. Дополнительная литература | 52 |
| 3.3. Информационно-телекоммуникационные ресурсы сети «Интернет» | 52 |