



**Federal State Budgetary Educational Institution of Higher
Education "North Ossetian State Medical Academy" of the Ministry
of Health of the Russian Federation**

Department of Surgical Diseases No. 1

GENERAL QUESTIONS OF ONCOLOGY

Educational and methodical guide for students of medical universities

Compilers:

Beslekov Uruzmagalamonovich-Head of the Department of Surgical Diseases No. 1 of SOGMA.

Ardasenov Timur Bagrationovich-Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1 of SOGMA;

Khutievtsarasardionovich-Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1 of SOGMA;

Vakhotsky Vladimir Vasilyevich-Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1 of SOGMA;

Naniev Batraz Leonidovich-Assistant of the Department of Surgical Diseases No. 1 of SOGMA;

Dzakhov Vladimir Ruslanovich-Assistant of the Department of Surgical Diseases No. 1 of SOGMA.

The manual describes the classification, epidemiology, carcinogenesis, methods of performing basic diagnostic manipulations and methods of treating cancer. The manual is illustrated with original drawings.

Reviewers:

Head of the Department of Surgical Diseases No. 2

professoredit

Totikov V. Z.

ISSUES COVERED

- * History of oncology
- * Classification and diagnosis formulation in oncology
- * Epidemiology of malignant neoplasms
- * Carcinogenesis
- Medical history
- * Physical examination
- * Cancer diagnosis
- * Treatment of oncological diseases

HISTORY OF ONCOLOGY

The oncological term "*cancer*" has been ingrained in the literature since the time of Celsus. In the English-language literature, "*cancer*" is the most general concept, equivalent to the Russian "malignant tumor". The term "carcinoma" refers only to epithelial neoplasms and cancer.

Cancer is a term that has two meanings: one corresponds to a broad concept—a malignant neoplasm, the other, in contrast to sarcoma, means a malignant tumor of epithelial origin. It is useful to emphasize the difference between small and early cancer. The term "small" specifies only the size of the primary focus of the tumor. Small cancer can have metastases. «Early cancer" is a small cancer without metastases. The concept of "early" reflects a favorable prognosis, a high probability of success of radical treatment.

Radicality is a category that reflects the extent of complete removal of a malignant tumor and areas of its lymphogenic metastasis. With respect to radiation or chemotherapy, radical treatment can be considered if complete remission is achieved (the disappearance of the tumor and its components for at least 4 weeks). Radicalism in oncology is always conditional, since even the most advanced methods do not always make it possible to diagnose latent dissemination of the process. Clinical radicality is assessed immediately after treatment (the final stage of the disease is determined), biological radicality is assessed according to long-term results (the initial stage does not change). *Relapse* - the development of the same tumor in the same organ in the same place after radical surgery or after complete remission achieved with conservative methods of treatment. It is customary to talk about a residual tumor after palliative surgery or after partial remission after radiation. *Palliative* care includes any non-radical effect. The Russian literature began to distinguish *symptomatic* treatment aimed at eliminating the complications of the growth of malignant neoplasms without affecting the tumor and metastases. Symptomatic surgery (still an unusual term) includes bypass anastomoses, external drainage of the biliary tract, stopping bleeding, tracheotomy, gastrostomy, colostomy, endoprosthetics of the esophagus and bronchi.

"Combined" treatment is understood as the use of two fundamentally different methods, for example, surgical and radiation, and "complex" - the use of more than two diverse methods of influencing a malignant tumor. The use of homogeneous methods with different mechanisms of action and technical equipment is referred to as "combined therapy" (for example, telegammatherapy in combination with intracavitary gamma therapy).

Cancer literature often uses the terms "hyperplasia" (an increase in the number and/or size of cells without qualitative changes), "metaplasia" (replacement of normal cells with elements of other differentiation), "dysplasia" (violation of the shape, structuring and organization of cell layers), "autonomy" (uncontrolled growth), "proliferation" (reproduction), "anaplasia" (dedifferentiation, loss of the ability of cells to form normal tissue structures and loss of specialized function).

CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS FORMULATION IN ONCOLOGY

The most well-known classification of tumors by the organs in which they develop, due to the fact that they have characteristic signs and clinical symptoms.

Based on the histological origin, the following groups of neoplasms are distinguished::

- * from the epithelium;
- * from connective tissue cells;
- * from cells of the hematopoietic and immune systems;
- * from the cells of the nervous system;
- * multiple histogenetic origin.

From the point of view of prognosis, all tumors are divided into 2 large groups - benign and malignant.

Table 1. Biological classification of neoplasms

Доброкачественные	Злокачественные
Имеют капсулу	Капсула отсутствует
Экспансивный рост	Инфильтрирующий рост
Высокодифференцированная структура	Недифференцированные, анаплазированные структуры
Мало митозов	Много митозов
Медленный рост	Быстрый рост
Не метастазируют	Метастазируют

Tumor-like diseases. Tumor-like lesions should be distinguished from true tumors. These include malformations, *dyshormonal hyperplasia* and foci of excessive regeneration. Most often, neoplasms are mistakenly referred to as cysts - pathological cavities in organs and tissues that have a wall and are filled with various contents. Cysts should be distinguished from cysts-serous or mucinous tumors with steady growth, which often reach large sizes.

Dyshormonal disorders can lead to local hyperplasia in hormone-dependent organs, such as the breast (mastopathy is not a tumor).

Tumor-like diseases also include some forms of hyperregenerative polyps and warts. *Polyps* are benign formations that protrude into the lumen of a hollow organ above the surface of the mucous membrane on a pedicle or wide base (these formations are called polyps regardless of their microscopic structure). *Condylomas* are multiple warty growths of inflammatory origin on the skin of the external genitalia.

Choristoma (heterotopia) - microscopically normal cells or tissues located in an organ or area of an organ where they are normally absent (for example, in the wall of the colon or stomach, areas of pancreatic tissue may be present; adrenal cells are sometimes detected in the lungs, kidneys, ovaries, etc.).

Hamartoma is a tumor-like local proliferation of tissues characteristic of this organ. Hamartomas occupy an intermediate position between malformations and tumors, the boundary between which is unclear and interpreted differently.

1. The underlying disease. Cricoid-cell carcinoma of the lower third of the stomach stage I (T2N0M0); condition after Billroth I resection in May 2003. Tumor recurrence with peritoneal dissemination; condition after two courses of chemotherapy in 2004; partial remission. **Complications.** Recurrent gastric bleeding. Bilateral pneumonia. **Concomitant diseases.** Atherosclerotic coronary cardiosclerosis, pneumosclerosis, emphysema of the lungs.

2. The underlying disease. Primary multiple metachronous carcinoma: 1. Sigmoid colon cancer stage III, T2N1M0; condition after left-sided hemicolectomy in 2004 and two courses of chemotherapy in 2005 2. Peripheral cancer of the upper lobe of the right lung stage II, T3N0M0; condition after upper lobectomy in 2001. **A complication.** Thrombocytopenia. **Concomitant diseases.** Atherosclerotic coronary cardiosclerosis. Chronic obstructive bronchitis.

Risk factors for malignant neoplasms

* *Group 1.* Cause SN in humans (reliable epidemiological evidence of a causal relationship between exposure and SN has been obtained). This group includes benzene, chromium, some petroleum products, beryllium, arsenic, nickel, cadmium, and dioxins.

* *Group 2.* Possibly carcinogenic to humans (cobalt, lead, zinc, nickel, petroleum products, formaldehyde).

* *Group 3:* Human carcinogenicity not proven. The main sources of air, soil, and water basin pollution are metallurgical, coking, oil refining, chemical, and pulp and paper industries, as well as transport. Carcinogenic substances enter the body by on-nym inhalation, as well as with food and water. High levels of urban air pollution and proximity to certain types of industrial enterprises are associated

with an increased risk of lung cancer and other forms of malignant tumors. The main carcinogenic substances that pollute the air include polycyclic aromatic hydrocarbons, asbestos and some metals. *3,4-benzopyrene*, which has a high carcinogenic activity, is accepted as an indicator of air pollution.

Ionizing radiation, regardless of the type and method of exposure, has a carcinogenic effect due to damage to the genetic apparatus of the cell. Currently, a threshold-free concept of radiation carcinogenesis has been adopted. Under the influence of radiation, the risk of developing hemoblastosis, skin, bone, lung, breast, thyroid, and ovarian lesions is highest. And sets the value to age at the time of exposure. The sensitivity of tissues to ionizing radiation depends on the proliferative activity of cells. During periods of active growth and development, tissues are most sensitive to radiation. The latent period for hemoblastosis is 2-5 years. For solid tumors, this period is 10 years or more.

The intensity of non-ionizing electromagnetic radiation near power lines, radio and television stations, radar equipment, scientific, medical, and household equipment exceeds the background values by 100-100000 times. The reason for this was the data on an increase in the frequency of hemoblastosis and brain tumors in children exposed to long-term exposure to intense electromagnetic fields.

C Occupational exposure is associated with no more than 5% of cases of neoplasms in men and 1% in women. Occupational factors are more likely to cause tumors in those locations that are characterized by direct contact with carcinogenic factors.

There is strong evidence for the role of solar sun exposure in the etiology of melanoma and other skin diseases. Quantitative estimates indicate an increase in risk with increasing exposure to radiation in the ultraviolet part of the spectrum (wavelength 280-320 nm). Insolation activity is more associated with the risk of squamous cell carcinoma (compared to basal cell carcinoma). The probability of developing all histological types of ZN of the skin increases sharply if there is a history of sunburn.

Four families of viruses have been identified as etiological agents of human ZN. Viruses containing deoxyribonucleic acid (DNA) are associated with hepatocellular cancer, certain types of lymphomas, cervical cancer, vulvar cancer, and penile cancer. Retroviruses containing ribonucleic acid (RNA) are associated with the development of T-cell leukemia. To date, quite strong evidence has been accumulated for the possible viral origin of meningioma, glioblastoma, melanoma, lymphogranulomatosis, Kaposi's sarcoma. Link between Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal cancer and Epstein-Barr virus is proved.

Hepatitis B viruses types B and C are recognized as the second most important carcinogenic factor (after smoking) in the world population. WHO estimates that 80% of all primary liver malignancies are induced by these agents. On average, 75% of patients with hepatocellular cancer have AT to the type C virus. About 200 million people on the planet are carriers of hepatitis viruses. In a number of countries in Asia and Africa, chronic infection with viruses B or C is almost total in nature. Short-term specific vaccination significantly reduces the risk of developing hepatocellular cancer in a population with a high level of infection.

Some types of sexually transmitted human papillomavirus are responsible for the development of cervical, vulvar, and penile cancers. Viruses of the herpes group are synergists with the human papillomavirus in the etiology of genital HP.

Schistosomiasis is accompanied by an increased risk of developing bladder cancer, opisthorchiasis-biliary tract. Mechanisms of carcinogenesis are associated with an increase in the carcinogenic effect of nitrosamines as a result of the parasite's vital activity.

Smoking is considered to be the most significant, widespread and potentially avoidable carcinogenic factor *курение*. It is estimated that tobacco smoking is associated with approximately 80-85% of cases of lung cancer, 80% of lip cancer, 75% of esophageal cancer, 40% of bladder cancer, and 85% of laryngeal cancer. A very striking modern achievement should be considered a reduction in the incidence of the main forms of ZN and mortality from them in the United States in the 1990s (by an average of 0.5% per year). This is the result of a broad anti-smoking campaign. In terms of smoking prevalence, Russia is one of the first countries in the world. Approximately 50-60% of men are active smokers, the age of starting smoking has dropped to 10 years in recent years, and the frequency of smoking among women is growing catastrophically.

There is accumulated evidence of synergism between the carcinogenic effects of smoking and alcohol abuse. *Ethanol is the most powerful carcinogenic agent deliberately consumed by humans.* The association of alcohol consumption with an increased risk of developing ZN in the oral cavity, pharynx, esophagus, larynx, liver, breast, lung, and colon has been confirmed by numerous epidemiological studies. Both strong and low-alcohol beverages are carcinogens. The prevalence of domestic drunkenness in Russia reaches 20%. The annual official per capita consumption of alcohol (in terms of ethyl alcohol) is 15 liters, while the consumption of 8 liters is estimated by WHO experts as high.

The degree of realization of the carcinogenic potential of both infectious and other carcinogenic agents depends significantly on the state of the immune system. In cases of immunodeficiency caused by taking immunosuppressants after kidney transplantation, the recipient's risk of developing non-Hodgkin's lymphomas increases 32-fold, liver cancer - 30.4-fold, lung cancer - 2.4-fold, bladder cancer - 5.5-fold, cervical cancer - 4.7-fold, melanoma and thyroid cancer - 4.2-fold. Human immunodeficiency virus (HIV) infection is associated with a high risk of non-Hodgkin's lymphoma and Kaposi's sarcoma.

For tumors of the lung, cervix, and stomach, a link was established with a low socio-economic level. There is very strong evidence of a possible association with the low socio-economic status of malignant tumors of the oral cavity, esophagus, larynx, liver, and bladder. In groups with a high socio-economic level, the population risk of developing breast cancer, melanoma, and uterine cancer is high.

According to various estimates, 30-70% of colon cancer cases are associated with excessive consumption of fats, salt, nitrites and nitrates, smoked products and preservatives, lack of fiber and vitamins, and excessive energy value of food. The role of fats, especially saturated fats, in the etiology and pathogenesis of breast, prostate, colon, rectum, and lung cancer has been proven.

Важное значение Hormonal factors are also important. The role of estrogens in the genesis of breast cancer is generally recognized. Estrogen replacement therapy leads to an increased risk of endometrial cancer. Data on the effects of oral contraceptives are highly controversial: they have been shown to reduce the risk of endometrial and ovarian cancer, but may increase the risk of breast cancer. Taking oral contraceptives at a young age increases the risk of both benign and malignant liver diseases.

Approximately 10 million cases of ZN are registered annually in the world, of which about 48% are registered in developed countries. The absolute number of cases of oncological diseases in the world is increasing, which is associated with an increase in the global population and an increase in life expectancy. There is a tendency to increase the overall morbidity in men and a slight decrease in women. The latter is due to a marked decline in the incidence of cervical cancer in developing countries.

There is a significant variability in cancer mortality rates in 40 countries of the world. In men, they differ 6-24 times, in women - 6-17 times. In Europe, the death rate from ZN varies by country by 2-10 times. For 26 localities of ZN in 36 European countries as a whole, mortality has decreased by 7% in men and women over the past 5 years. It is believed that a significant reduction in morbidity and mortality in men is associated with smoking cessation in many European countries. The increase in morbidity is observed in all age groups, however, in men mainly over the age of 60 years, in women - over the age of 50 years. At the same time, the increase in the incidence of women is almost 2 times higher than that of men. At the same time, there was a decrease in the incidence of cancer of the lip, stomach, esophagus, lung, larynx, and liver.

Lung cancer is the most common disease in the world: about 1 million cases are diagnosed annually, 61% of them in developed countries. Morbidity and mortality from lung cancer have increased compared to the beginning of the century. Lung cancer accounts for 11.8% (in Russia - 13.3%), in men - 17.6% (in Russia - 23.3%). The increase in morbidity in many countries of Europe, the USSR, Australia, New Zealand, West and South-East Asia during the 1960s and 1980s became epidemic. In most countries, the incidence is higher in urban than in rural areas, and among men it is higher than among women. In general, these indicators correlate with the prevalence of smoking in the period 10 years before diagnosis. The risk of developing lung cancer in passive smokers exceeds the baseline level by 70%.

The incidence of lung cancer in Russia is one of the highest in the world: in more than 40 of the 80 territories of Russia, it exceeds 40 cases per 100 000 population. In 10 years, the incidence rate in Russia is inevitable due to the growing prevalence of smoking, especially among women.

Improvement of food storage and processing methods, which led to a reduction in the consumption of smoked products, marinades, salt, nitrates, and nitrites, is the main reason for reducing the risk of stomach cancer. The incidence of stomach cancer began to decline in Western countries a few years after the widespread introduction of freezing as the main method of food storage. In addition, it is assumed that a change in the food storage system led to a decrease in the prevalence of *Helicobacter Pylori*. In parallel with the increase in the welfare of society, there is a change in the diet: a decrease in the consumption of fried meat and fish, flour, sugar, and an increase in the consumption of fresh vegetables and fruits.

Colorectal cancer is the second most common type of cancer in developed countries. The highest incidence is recorded in the United States. In Russia, tumors of this localization occupy the 3rd place in the structure of ZN (11%). Cancer of the rectum and colon is associated with the consumption of fatty, high-calorie foods, red meat, obesity, low physical activity, low consumption of food rich in dietary fiber, alcohol, high socio-economic status, and in some cases with a genetic predisposition.

Liver tumors are an important problem in developing countries, accounting for 77% of all cases. The incidence of liver cancer in Asia and Africa is 10-15 times higher than in other parts of the world. In North Africa (territories adjacent to the Sahara Desert), liver cancer accounts for 15.4% of all cases of ZN, the incidence is high in East and South-East Asia. 43.7% of all cases of liver cancer are registered in China. In some countries (China), the incidence is as high as 160 cases per 100,000 population. Morbidity rates in developed countries are low. The ratio of morbidity among men and women is 2: 1. In Russia, this disease is relatively rare (1.5% in the structure of cancer incidence), but in the future it is predicted that the incidence will increase due to an increase in the prevalence of chronic viral hepatitis.

The incidence of breast cancer is increasing everywhere in all age groups. This is the most common tumor in women in the global population (19.1%). The incidence is highest in North America (over 100 cases per 100,000), with low rates reported in West Africa and Asia. In Russia, in the age cohort of women aged 40-55 years, breast cancer is the main cause of death.

Cervical cancer occupies the 2nd place in the structure of oncological morbidity of the female population of the world (11.6%). In developed countries, cervical cancer is a relatively rare disease. In Russia, malignant cervical tumors account for 5.2% of all neoplasms in women, and the incidence reaches 16.1 per 100,000 female population.

Every year, 170,000 cases of ovarian cancer are registered worldwide, accounting for about 4.3% of all malignancies in women. In the structure of oncological morbidity of women in Russia, ovarian cancer accounts for 5.1%. The geographical prevalence of ovarian cancer has much in common with that of uterine body neoplasms. Prostate cancer is the 4th most common cancer in men (7%) in the global population. There is an annual increase in morbidity in the world (approximately 3%). Approximately 9% of tumors of the pancreas are genetically determined, and the marker of a high risk of the disease is an increased activity of 5- α -reductase, which is involved in androgen metabolism.

Bladder cancer is approximately 3 times more likely to develop in men. This tumor is detected mainly in developed countries. Increased risk is associated with smoking, chemical carcinogens, including pesticides. In Russia, bladder cancer accounts for 2.7% of all neoplasms. There is an increase in the incidence, mainly in older age groups.

Laryngeal cancer also affects mainly men (the ratio of men and women among the patients is 20: 1). In the global population, it accounts for 3.1% of all neoplasms. High morbidity is recorded in Southern Europe, North Africa, and Western Asia. The main risk factors are smoking and alcohol consumption.

Primary prevention of malignant neoplasms. Numerous studies have proved the protective role of consumption of fresh vegetables and fruits in relation to ZN in many localizations. This effect is most pronounced in relation to the pancreas, rectum, oropharynx, oral cavity, larynx, esophagus, lung, and breast. The dose-effect relationship is proved. The most active types of plant foods in the preventive plan are identified: first of all, citrus fruits, tomatoes, garlic, onions, and various light green vegetables. The role of vitamin C is recognized both in the composition of vegetables and fruits, and in the form of a drug. The role of ascorbic acid in the neutralization of carcinogens directly on the mucous membrane of the gastrointestinal tract (GIT) has been demonstrated in experimental models. The active protective effect of β -carotene, to a lesser extent retinol and other carotenoids was confirmed. The anticarcinogenic role of lycopene has been proven, and their activity increases with light thermal and mechanical processing of

vegetables. Consumption of plant-rich fiber crops (especially vegetables and fruits) reduces the risk, primarily of digestive diseases.

The European Cancer Programme, under the auspices of WHO, provides the following dietary recommendations.

* The probability of SN is largely determined genetically, but the level of knowledge does not allow us to confidently identify individuals at high risk. Recommendations should be applied to the entire population for persons over 2 years of age.

* Specific dietary recommendations.

- Fats should not exceed 30% of the total energy value of food (no more than 10% should be saturated fat, 6-8% - polyunsaturated, the remaining part - monounsaturated).

- It is advisable to eat a variety of fresh vegetables and fruits several times a day.

- It is necessary to balance physical activity and diet to maintain a normal body weight.

- Dietary supplements can only be taken after discussion with your doctor.

- It is necessary to limit the consumption of salt and food preserved with nitrites, nitrates. The norm of salt intake is no more than 6 g / day.

- It is necessary to sharply limit the consumption of alcoholic beverages.

* Compliance with all points will reduce the risk by approximately 35%.

CARCINOGENESIS

Based on the cellular theory of the structure of the body, formulated by him in 1855-1858, Virchow argued that any pathological process is the sum of the disorders occurring in each cell.

Molecular mechanisms of carcinogenesis and tumor progression

The process of oncogenesis can be briefly described as follows. As a result of exposure to physical factors, chemical agents, emotional stress, hormones, and viruses, changes occur in the cell that lead to an overstrain of the redox and other biochemical systems, to a violation of lipid peroxidation and surface architectonics. This is followed by discoordination of local, regional, and remote signal delivery and reception.

As a result of the resulting biochemical and structural disorders, adaptive defense mechanisms are activated in the cell, leading to the normalization of its vital activity, or the apoptosis program. However, if one or several mutagens are overexposed, as a result of disruption of adaptive mechanisms in the cell, normal processes occurring in its genetic apparatus may be disrupted. With an increased content of chemical carcinogens and exposure to insufficient antioxidant protection, direct breakdowns in the genome occur, i.e. point mutations, gene deletions, and chromosomal rearrangements that disrupt the normal function of genes and the proteins encoded by them. As a result, the described disorders lead to even greater isolation of the cell, distortion of its signaling and genetic apparatus, and, as a result, to the appearance of transformed cells.

A tumor cell is characterized by a complex of disorders at the gene, chromosomal and genomic levels, which are expressed in various types of point mutations, chromosomal aberrations and changes in the number of chromosomes.

Currently, more than 100 translocations typical of leukemia and lymphoma cells have been detected, as well as dozens of translocations and deletions for human solid neoplasm cells. It is shown that tumor progression is characterized by increased disorders in the genetic apparatus of the cell and an

increase in cell heterogeneity by genotypic trait. Thus, aneuploid tumors are more aggressive and have an increased ability to invade, neoangiogenesis, and metastasis.

3 main classes of genes are involved in the process of malignancy: oncogenes, anti-oncogenes, and genes expressing targets for cancer proteins and anti-oncoproteins (transformation effector genes). At the same time, according to existing concepts, the concepts of "oncogene" and "anti-oncogene" reflect not so much the essence of the phenomenon as an experimental phenomenon. The consequence of mutations of various types that lead to the appearance of a tumor cell is reprogramming of the genome as a result of inactivation or inhibition of normal genes and anti-oncogenes and activation of proto-oncogenes and oncogenes. Oncogenes, through their protein products, trigger, stimulate and regulate all the vital processes of a tumor cell and ensure its autonomous growth. The overwhelming majority of oncoproteins belong to proteinases that phosphorylate amino acid targets at tyrosine, serine, and threonine residues and play the most prominent role in regulating cell division. An important role is played by oncoproteins involved in the regulation of proliferation and transcriptional activity of entire groups of genetic elements.

Anti-oncogenes are studied to a lesser extent, due to a number of technical difficulties. The most well - known anti- *oncogenes are the RB-1 and p53 genes.* Ген *The RB-1 gene* encodes the phosphorylated protein *p105*, which has DNA-binding properties and is involved in transcription of a number of genes. The processes of phosphorylation and dephosphorylation are fundamental, since it has been shown that the dephosphorylated form of *p105* interferes with cell division. *The p53 protein* is also involved in inhibiting cell division. The "wild" type of *the p53 gene* and *the RB-1 gene* can cause partial reversion of the transformed phenotype. There are numerous data indicating that the expression of anti-oncogenes in tumor cells is reduced due to their damage (deletions, point mutations).

In recent years, the mechanisms responsible for turning off the program of its death in a tumor cell have been actively investigated. The genes responsible for apoptosis (*TRPM-2, SJP*) and *the Bc1-2 gene* (oncogene), which provides protection of a malignant cell from apoptosis, were identified.

Reprogramming of the genome is accompanied by distortion of the signaling, receptor and biochemical apparatus of the cell. This leads to the creation of conditions for uncontrolled growth, disruption in the programs of final differentiation and cell death, as well as the appearance of the ability to metastasize and increase the resistance of cells to various influences. Such a cell produces offspring that can settle outside the basement membranes.

The formation of primary and metastatic foci includes neovascularization, invasion of tumor cells into the surrounding tissue, migration into blood and lymphatic vessels, circulation in them, followed by attachment to the endothelium in the target organ, and then exit into the tissue with the formation of a metastatic focus. The key points at this stage of oncogenesis are the processes of invasion and neovascularization.

To carry out invasion, the tumor cell secretes proteolytic enzymes on its surface and releases them into the intercellular space, which contribute to the destruction of the structures of the basement membranes and the intercellular matrix. Along with this, specific cellular adhesion molecules are redistributed on the surface of tumor cells: molecules directed at homologous bonds disappear, and other molecules appear that promote the binding of heterologous cells. Another factor that is most important in the mechanism of invasion is the change in the motility of tumor cells. There is an opinion that the tumor cell is a chemomechanical machine that works "according to the system of extended action." A number of growth factors that are released by other cells on the feedback principle are chemoattractants for the tumor cell. The content of proteinases and their inhibitors, adhesion molecules, and chemoattractants is controlled at the genome level.

In the mechanism of neovascularization, a huge role is assigned to the transfer of tumor cells to the angiogenic phenotype. It is characterized by increased secretion of angiogenesis stimulators (fibroblast growth factors, endothelial cells, and other substances) with a simultaneous decrease in the secretion of angiogenesis inhibitors. This is accompanied by an increase in the synthesis and secretion of chemotactic molecules that activate macrophages, mast cells, fibroblasts, and endothelial cells, as well as an increased synthesis of proteolytic enzymes that destroy basement membranes and promote the movement of endothelial cells towards tumor cells.

Proteolytic enzymes and adhesion molecules also play an important role in the mechanisms of migration of a malignant cell into blood and lymphatic vessels and attachment to the endothelium in the target organ. During circulation, tumor cells acquire a protective potential, forming emboli surrounded by fibrin.

Natural resistance and immune defense systems stand in the way of cells with pre-transformation and transformed potential. There are 2 main mechanisms for controlling the neoplasm. One is based on the physical destruction of malignant cells by host cells, the other is based on blocking the vital processes of the tumor cell.

- The first way is recognition and destruction of malignant cells by cytotoxic T-lymphocytes, NK-cells, as well as antigen-presenting, in particular dendritic, cells. These processes occur with the direct participation of tumor-associated hypertension, major histocompatibility complexes of type I-II, numerous adhesion molecules and integrins. This operation is controlled and regulated by well-known cytokines: tumor necrosis factor, interferons, and interleukins (IL). In turn, the function of antitumor protection is directly dependent on the coordinated action of a number of humoral and cellular systems, including blood cells, bone marrow cells, fibroblasts, and endothelial cells. This cooperation is carried out by cytokine mediators and is controlled at the level of the central nervous system (CNS). Violation of the dynamic balance in the functioning of these systems can lead to a significant decrease in the effectiveness of antitumor protection. Emotional stress, bacterial infections, and other factors leading to secondary immunodeficiency and weakening of the functions of natural resistance cells precede the detection of ZN or its progression.

- * An alternative mechanism of active antitumor protection consists not in the physical destruction of the tumor cell, but in creating conditions for blocking the processes of invasion, neovascularization, migration of transformed cells into blood vessels and their exit to the target organ. This pathway is associated with the reproduction and secretion of biologically active compounds into the environment - antagonists of progression and metastasis factors. Antiproteinases, antiangiogenic factors, growth factor antagonists and their receptors, anti-adhesive molecules, and anti-chemoattractants play a huge role in this process. Epithelial cells, resident macrophages, neutrophils, fibroblasts, endothelial cells, platelets, red blood cells, and RES cells are actively involved in this process.

Thus, the transformation of a normal cell into a tumor cell and the further resistance of the body to cancer depend on the coordinated functioning of all humoral and cellular systems of the body, as well as on the preservation of the integrity of its internal environment.

The main role in maintaining homeostasis and forming the body's resistance to various influences belongs to the antioxidant link, which neutralizes and eliminates free radical and peroxide compounds. The failure of antioxidant protection is a trigger for protein synthesis disorders, as well as biochemical, signaling, and adhesive disruptions. These processes can accelerate the growth and metastasis of malignant tumors.

Data on the pathogenetic mechanisms of malignant neoplasms development obtained in recent years have become the basis for the development of a new direction in the treatment of cancer patients - cancer biotherapy.

DIAGNOSIS OF ONCOLOGICAL DISEASES

A precancerous disease (condition), or precancer, is considered to be congenital or acquired tissue changes that contribute to the occurrence of malignant neoplasms. From a clinical point of view, there are obligate and facultative precancerous conditions.

- *Obligate precancer*, as a rule, is caused by genetic or innate factors and sooner or later degenerates into cancer. These diseases include familial colon polyposis, xeroderma pigmentosa, Bowen's dermatosis, and gastric adenomatous polyp. True benign tumors, in general, do not malignize.

- *Facultative cancer* is transformed into a malignant neoplasm relatively rarely. Facultative cancer is more often not associated with hereditary and congenital tissue changes. The longer the facultative precancerous condition persists, the higher the chance of developing a malignant tumor, although most patients do not develop it during their lifetime. Facultative cancer includes dyshormonal hyperplasia with proliferation of the epithelium of the breast ducts, atrophic gastritis with deep restructuring of the mucous

membrane, non-specific ulcerative colitis, cervical erosion, cutaneous horn, keratoacanthoma, papilloma, etc.

Nevertheless, along with the hypothesis of precancerous changes as an indispensable stage of the malignancy process, there is a point of view about the possibility of *denovo malignancies*. Such a point of view cannot be categorically rejected, since cases of malignant tumors arising from morphologically unchanged tissues are well known. On the other hand, it is possible that the "absence" of the malignancy stage may be due to the rapid progression of the tumor and the lack of dynamic monitoring of the stages of carcinogenesis.

All changes in cells and structures formed from them are associated with a violation of the differentiation of progenitor cells. There are 3 main variants of tissue differentiation disorders.

* Congenital malformations (congenital deformities, heterotopias, heteroplasias, hamartomas).

• *Metaplasia* is the replacement of one type of differentiated cellular elements by another due to chronic inflammation, endocrine effects, and nutritional disorders. For example, the transitional epithelium of the bladder in chronic inflammation can turn into a multi-layered squamous or glandular prismatic; with prolonged vitamin A deficiency, squamous epithelial metaplasia of the respiratory tract epithelium develops; islands of multi-layered squamous keratinizing epithelium are found in the mammary, thyroid and prostate glands in chronic inflammatory processes and hormonal disorders. The phenomena of metaplasia are extremely diverse. They are possible not only in the epithelium, but also in the connective tissue (for example, the appearance of bone and cartilage in post-traumatic scars).

* *Dysplasia* is characterized by the appearance of cells with external characteristics of malignant neoplasms. Dysplastic changes often occur on the background of metaplasia. In a broad sense, the concept of "dysplasia" should include not only the entire spectrum of precancerous changes, but also invasive cancer. However, in practice, dysplasia refers only to controlled and reversible disorders of precancerous epithelial differentiation resulting from the proliferation of cambial elements (undifferentiated progenitor cells, stem cells) with the development of their atypia, loss of polarity, and structural disorders in the absence of basement membrane invasion.

* Cells lose their monomorphism, varying widely in size and shape. The nuclei become hyperchromic, too large in relation to the size of normal nuclei and cells. The number of mitoses increases, and they are found in unusual places of the epithelial lining. In dysplastic multilayered squamous epithelium, mitoses are detected at any level of the formation, including not only basal cells, as in normal cases, but also surface sections.

* Architectonic disorders are characterized by changes in the usual structure of the epithelium, loss of polarity, and sometimes histotypic or organotypic characteristics. Multilayered squamous epithelium dysplasia is manifested by the loss of vertical anisomorphy of the layer with subsequent replacement by basal cells instead of progressive maturation of basal elements towards the integumentary corneal ones.

There are three degrees of dysplasia: I - mild (small); II - moderate (medium); III - severe (severe); IV-atypical epithelial hyperplasia. Polymorphism and hyperchromia of the nuclei increase from degree to degree, cell proliferation increases, and their life expectancy is shortened, which leads to a rapid reduction in the cell population. At the same time, the polarity of epithelial cells and its histoarchitectonics are disturbed. Many people tend to regard the IV degree of dysplasia as a non-invasive (intraepithelial) cancer.

The probability of malignant transformation of regenerative, hyperplastic or metaplastic epithelium is quite low. The risk of malignancy increases with the appearance of dysplasia, and the greatest risk is severe dysplasia, when cellular disorders almost correspond to those in cancer. The high mitotic activity of cells with grade III dysplasia undoubtedly increases the probability of mutations and the appearance of cells with reactivation of genetic replication programs that are normally in a repressed state.

The development of the tumor takes a long period. A malignant neoplasm can be latent for several years, and dysplastic changes can last for decades. The progression of dysplastic changes does not necessarily lead to transformation into a tumor. Dysplasia may stop developing or disappear altogether. Nevertheless, there is no reason to expect normalization (regression) of the focus of noninvasive cancer in clinical settings.

Dysplastic changes, occurring equally in the unchanged mucosa, areas of hyperplasia and metaplasia, or the focus of adenoma (papilloma), in cases of further development (dysplasia of the third degree) with a high frequency evolve in the direction of *insitu cancer* and malignant tumors. In this regard, grade I and II dysplasia, as well as benign tumors without signs of severe dysplasia, should be classified as facultative precancer, and grade III dysplasia - as obligate.

O Basic principles of diagnostics

The structure of women's morbidity is dominated by tumors that are available for direct examination, which, with the correct organization of screening, allows them to be detected at an early stage, significantly improving the prognosis and reducing disability. Cervical and breast cancer in developed countries are most often detected in the early stages. This explains the relatively favorable prognosis of these diseases. In men, tumors of organs that are not easily accessible for direct examination have the greatest share. Latent cancer of the lung and stomach can only be detected by special research methods. This is one of the reasons for the high prevalence of cancer in men and gender differences in survival.

ZN is observed in all age groups of the population, but more often it develops in people over 50 years of age. Difficulties in diagnosing a tumor in the elderly are associated with a large number of concomitant chronic diseases, against which ZN develops. The success of cancer control depends mainly on the work of the polyclinic. Diagnostic errors in the hospital do not significantly affect the overall results of treatment. Oncological alertness implies the following main positions:

- * Knowledge of the features of precancerous diseases, principles of their observation and treatment.
- * Detailed medical history and identification of risk factors for the development of phobias.
- * Knowledge of early-stage tumor symptoms.
- * Systematic examination - careful and thorough examination of the patient, including areas of possible metastasis (lymph nodes, liver).
- * Use of modern diagnostic methods to exclude latent cancer.
- * Taking into account the possibility of the presence of ZN in diagnostically complex cases.
- * Active promotion of cancer knowledge among the population.

And NAMNEZ

The ability to carefully collect anamnesis is the most important professional quality of a primary care physician. Before starting the examination, it is necessary to ask the patient if they have appeared (increased) any formations on the skin or in the subcutaneous tissue. No less important is information about pathological secretions: blood in the urine, blood admixture to the feces, the nature of vomiting, pathological discharge from ENT organs. It is necessary to pay attention to the sonority of the voice, nasal breathing, and discomfort when swallowing. In women, special attention is paid to the features of the gynecological history. Men are sure to find out problems with urination. In addition to taking into account the gender and age of each patient, it is necessary to find out whether he belongs to the group of increased cancer risk. It is absolutely necessary to find out and record in the medical history hereditary predisposition, hormonal or immunological disorders, bad habits, circumstances of serious injuries. We must not forget about the harmful effects of the environment in the early years of life, industrial hazards.

PHYSICAL EXAMINATION

Objective examination begins with an assessment of the general appearance and condition of the patient. Cancer patients are often depressed, sluggish and move cautiously. The skin is pale, dry, with a jaundiced tinge. However, in the early stages of ZN, patients may have a completely healthy appearance, they retain high motor activity. Overestimating the appearance can lead to serious diagnostic errors. In the early stages of lobar bronchial cancer, obstructive pneumonitis can create a false impression of the severity and hopelessness of the patient's condition. Unjustified refusal of in-depth examination and radical treatment during the examination of the primary patient may lead to erroneous tactics and deprive him of the possibility of recovery. Severe dysphagia and exhaustion are sometimes possible in the relatively early stages of esophageal cancer.

During a general examination, it is often possible to detect asymmetry, dilated or congestive subcutaneous veins of the abdominal or thoracic walls. Pay attention to the deformity and contours of the

neck, facial skull, location of the mammary glands, discharge from the nipples. When examining the limbs, it is necessary to pay attention to changes in gait, impaired limb function. Feeling the tumor or the area of its location, you get valuable information about the size and consistency of the bulk formation, its mobility, relationships with surrounding organs and tissues. Determine the fluctuation and soreness. Sometimes it is possible to determine where the pathological formation comes from.

Special attention should be paid to regional lymph nodes. It is mandatory to examine and feel the cervical, axillary, supraclavicular, inguinal and popliteal zones on both sides. Lymph nodes can be enlarged in systemic diseases or affected by metastases. Unchanged lymph nodes have a soft consistency, small size, oval shape, somewhat flattened, retain mobility. When metastasized, the lymph node is enlarged, round, dense, sometimes bumpy, soldered to surrounding tissues and structures, and has limited mobility. The main groups of lymph nodes are shown in Fig.

A number of ZN has a typical location of metastases. Advanced gastrointestinal cancer is quite characterized by damage to the lymph nodes of the left supraclavicular region (Virchow's metastasis), for gastric cancer in women - damage to the navel and ovaries (Krukenberg's metastases), as well as to the area of the vesico-rectal tissue (Schnitzler's metastasis).

Palpation of the abdominal cavity is mandatory in any primary patient. The liver affected by metastases is enlarged in size, its edge is bumpy, dense, and painless. Digital examination of the rectum should also be performed in all primary patients, as well as in repeated examinations in the long term after treatment.

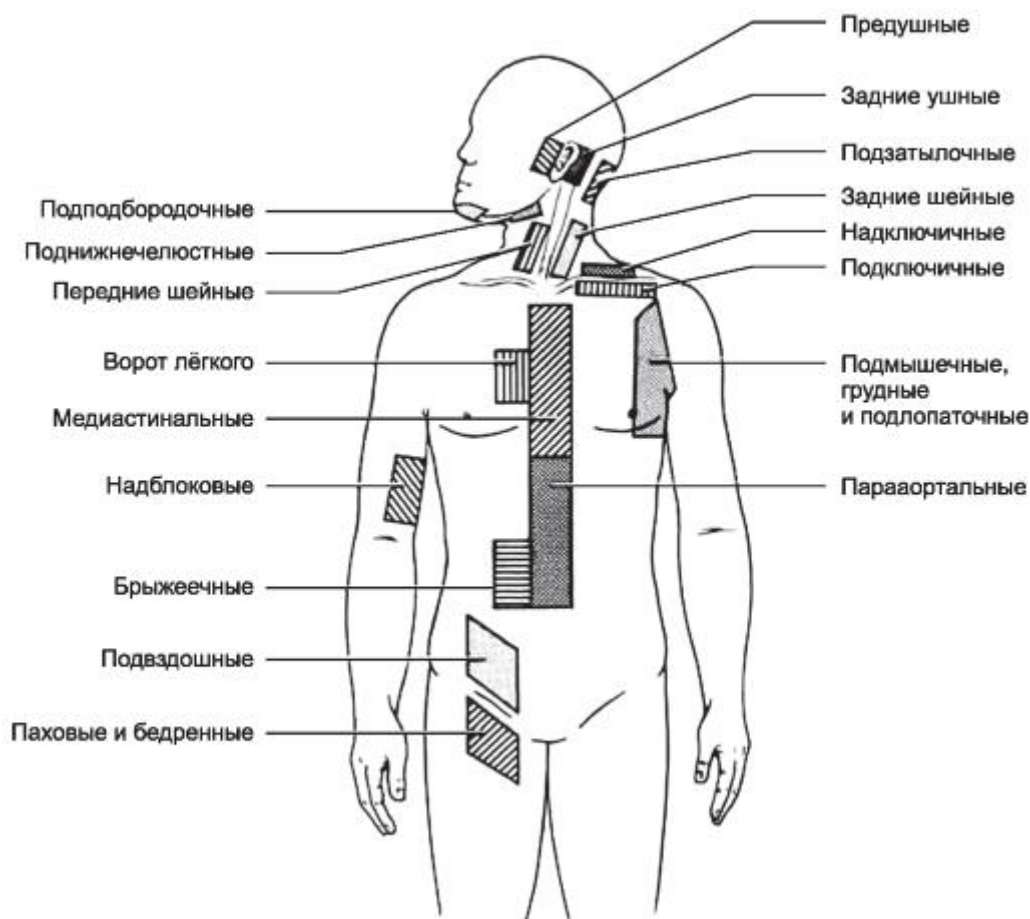


Figure 1 ..The main groups of lymph nodes.

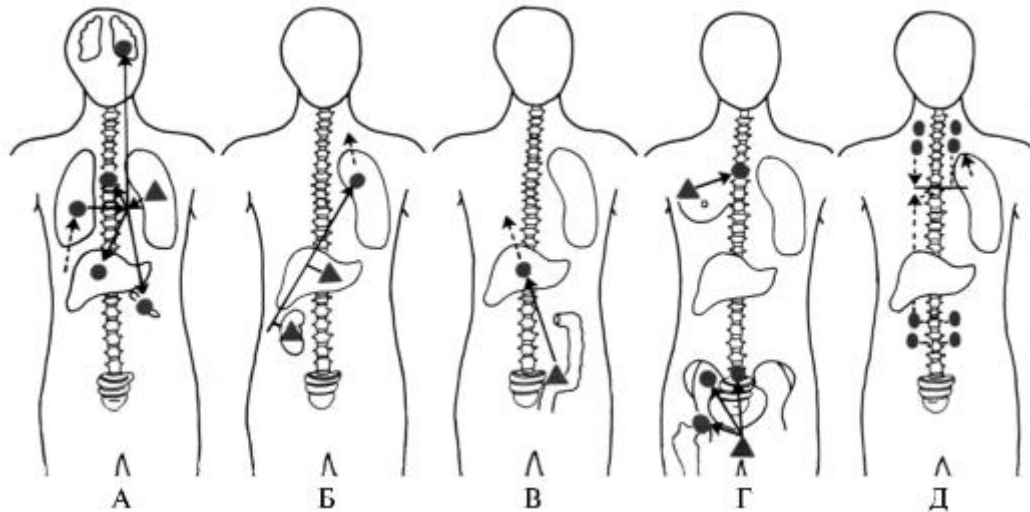


Figure 2 ..The main ways of long-term metastasis of ZN. A-metastasis in the large circle of blood circulation (arteries); the primary tumor is located in the lung; through the pulmonary veins and heart enters the aorta; metastases should be searched in any organ (bones, brain, liver). B - metastasis in a large circle (vena cava); look for metastases in the lungs (kidney, liver, bone and soft tissue sarcomas). B-portal metastasis: look for metastases in the liver; cascade (secondary) metastasis to the lungs is possible. D - organ-specific metastasis: kidney, prostate, breast. D - distant metastasis along the lymphatic pathways.

Primary diagnosis is unthinkable without the work of doctors of the general medical network and oncologists with the population. Below are 7" signals " of a malignant tumor (information sheet of the American Cancer Society) that contribute to increasing oncological alertness not only among the general population, but also among doctors of various profiles.

- * Changes in bowel or bladder function.
- * An ulcer with no tendency to heal.
- * Unusual bleeding or discharge.
- * A thickening or nodule in the breast or in any organ.
- * Swallowing disorders or persistent digestive disorders.
- * Obvious changes in the mole or wart.

Persistent cough or persistent hoarseness.

If a patient develops one of these symptoms, then they should immediately consult a doctor.

Do not underestimate the importance of such methods of sanitary and educational work with the population. The evidence of their effectiveness is the fact of reducing mortality in some cancer localities among the educated strata of society. For example, in the United States, the passivity of the poor and national minorities does not allow the introduction of public events aimed at improving the results of cancer control.

RADIATION DIAGNOSTICS includes classical X-ray examinations, X-ray CT, ultrasound (ultrasound), magnetic resonance imaging (MRI), and radioisotope (radionuclide) examinations. Currently, the principle of using the most effective, including expensive, methods or a combination of them to obtain highly specific research results in the shortest possible time is becoming increasingly widespread.

In oncological practice, radiation diagnostics is used to solve the following tasks.

- * Identification of neoplasms and determination of their topical affiliation (primary diagnosis).
- * Clarification of the nature of pathological changes (differential diagnosis).
- * Assessment of the local prevalence of the process, identification of regional and distant metastases.
- * Puncture and biopsy of pathological foci under the control of radiation methods for morphological verification of the process (interventional diagnostics).
- * Markup for planning the volume of different types of treatment (topometry).
- * Evaluation of treatment results - clarification of the degree of tumor regression, radical surgical treatment, detection of relapses of the disease, assessment of the viability of transplanted flaps.
- Performing medical manipulations under the control of radiation research methods.

X-ray examinations

X-ray examinations include contrast-free and contrast-free methods.

- * Non-contrast methods include polypositional radioscopy, radiography, linear tomography, mammography, and fluorography. These methods are mainly used to assess the condition of the chest organs, mammary glands, bone structures, and less often the abdominal cavity.
- * Contrast methods include X-ray examination of the gastrointestinal tract, bile and urinary tracts, blood vessels, mammary glands, and lymphatic collectors. For this purpose, liquid contrast agents are used, for example, an aqueous suspension of barium sulfate and highly concentrated aqueous solutions of organic iodine compounds.

X-ray examination is used for screening for breast cancer and lung cancer.

- * Screening for breast cancer using mammography during mass examinations can increase the frequency of detection of early forms of breast cancer from 30 to 70%, and in 12% of patients, detected tumors are not palpable (latent cancer).
- For many years of practical use of standard fluorography, it has not been possible to increase the detection rate of early forms of lung cancer. The use of low-dose spiral CT for lung cancer screening, which exceeds the resolution of radiography and fluorography by 5 times, allows us to identify 80% of pathological foci that are not detected by conventional X-ray examination (stage IA lung cancer accounts for 70% of cases).

Computer and magnetic resonance imaging. CT and MRI scans provide a real-time computer-generated image of the subject and surrounding anatomical structures. In CT, the true image of objects can be obtained in an axial projection with subsequent mathematical reconstruction (multiplanar, three-dimensional). MRI is initially characterized by a multi-projection study. Obtaining images in various planes allows you to most accurately determine the extent of the lesion, the nature of the relationship of the tumor with anatomical structures. This information helps you plan your surgical intervention and radiation therapy correctly.

Radionuclide studies. Radionuclides or biological substrates labeled with them that can accumulate in tissues. Diagnostics is based on the following principles.

- * To visualize the primary focus in patients with ovarian cancer, colorectal cancer, breast cancer, and malignant lymphomas, immunoscintigraphy with monoclonal AT labeled $^{99\text{Tc}}$ or ^{111}In is used.

- For visualization of neuroendocrine system tumors, a targeted drug is an analog of somatostatin labeled ^{111}In (somatostatin is a peptide with antisecretory and antiproliferative effects, present in many human tumors: CNS neoplasms, pituitary adenoma, medullary thyroid cancer, small cell lung cancer).

- * In the diagnosis of bone lesions, the radionuclide method is considered the most informative. Radionuclide imaging of the skeleton is based on the "biochemical trap" principle. Phosphate and phosphonate complexes labeled with $^{99\text{Tc}}$ are involved in bone metabolism due to chemisorption in hydroxyapatite crystals. The intensity of metabolism determines the amount of the included drug, which binds more actively to immature crystals present in a larger amount in the rearranging bone.

- Among radionuclide methods aimed at assessing the functional state of the organ, the first place in terms of the importance of the information obtained is occupied by a complex of kidney studies (indirect radioisotope angiography and dynamic nephroscintigraphy). They are performed to assess the functional resources of the unaffected organ. This study is equally important in assessing the operability of a patient with kidney disease.

- * Positron emission tomography is a more complex version of radionuclide studies. Various substances are labeled with short-lived positron-emitting drugs. After the introduction of such a radiopharmaceutical, its spatial and temporal distribution is analyzed using a special device. The method allows obtaining quantitative, functional, and biochemical information locally. About 90% of studies using positron emission tomography involve cancer. The main value of this method is in the differential diagnosis of benign and malignant neoplasms, in the detection of latent primary tumors, metastases in the lymph nodes and distant organs.

Ultrasound examinations. Currently, ultrasound is most widely used in oncological practice, especially at the early stages of examination, which is associated with the high informative value of the method, non-invasiveness, and the possibility of repeated use.

Ultrasound is performed to detect the primary tumor, determine the degree of its local prevalence, as well as signs of generalization. In the diagnosis of cancer, ultrasound in the B-mode is most common. The study is performed both through the skin and using special cavity sensors (endovaginal, transrectal, transesophageal, intraoperative). In addition to the study in B-mode, various modifications of Dopplerography (D-mode) are used. Doppler systems determine the speed and direction of blood flow in arterial and venous vessels and the vascular system of neoplasms. Intracavitary examination - endoscopic ultrasound - has undoubted advantages for the study of the esophagus, stomach and duodenum. It allows you to specify the local and regional boundaries of the lesion. This method is particularly effective in the diagnosis of ZN limited to the mucosal or mucosal-submucosal layer.

Intraoperative ultrasound has a high resolution. This is due to the absence of physical interference (the scanning surface of the sensor is located directly on the examined area, organ) and the possibility of using high-frequency sensors with high resolution. The use of intraoperative ultrasound allows surgeons to identify non-palpable formations, as well as reliably assess the degree of prevalence of ZN and thereby choose an adequate amount of surgical intervention.

Ultrasound of the mammary glands is preferably performed for women under the age of 35 years. After 35 years, mammography is more informative. In the primary diagnosis of women of childbearing age due to cyclical changes in the structure of the mammary glands, the study is most informative from the 7th to the 10th day of the menstrual cycle, when the glandular tissue is minimally hypertrophied.

Endoscopic examinations

Of all the existing methods of early diagnosis of malignant neoplasms affecting the mucous membrane of hollow organs, endoscopic examination remains the leading one. The high information content, simplicity, and relative safety of endoscopic methods make it possible to use them both in inpatient and outpatient settings for solving many issues of primary and clarifying diagnostics, as well as for medical examinations of people belonging to high-risk cancer groups.

One of the ways to improve the early diagnosis of cancer through outpatient endoscopic studies is to dynamically monitor patients who are registered at the dispensary with various chronic and precancerous diseases. With dysplasia of the third degree of the mucous membrane of the larynx, bronchi, esophagus, stomach and colon, dynamic endoscopic control is carried out every 3 months, with mandatory biopsy of the changed and surrounding areas, in the absence of dysplasia - at least once a

year. Such a system of dispensary endoscopic observation allows increasing the proportion of cancer stages I and II to 50%, and operability in general to 58%.

In case of diagnostic difficulties, after examining the mucous membrane of a hollow organ in standard white light with an assessment of the color, relief, and uniformity of the vascular pattern, chromoendoscopy is resorted to. To do this, use various dyes. Areas of neoplasia remain uncolored, in contrast to the dark brown staining of normal epithelium. The use of acetic acid solution is advisable for studying the architecture of the metaplastic mucosa of the Barrett's esophagus. For chromoendoscopy of the stomach and colon, indigocarmine solution (0.5-1%) is most often used. It helps to distinguish between hyperplastic and neoplastic areas of the mucous membrane. Chromoendoscopy with methylene blue (0.1-0.5%) is used to detect intestinal metaplasia in the walls of the esophagus, stomach and colon.

In recent years, the diagnostic capabilities of fluorescent endoscopy have been increasingly used. The method of fluorescence diagnostics of malignant neoplasms is based on differences in the intensity and spectral composition of the intrinsic fluorescence of healthy and tumor tissue. When excited by laser radiation in the ultraviolet and blue spectral ranges, or when photosensitizers are selectively accumulated in the heart tissue, it is possible to detect a pathological focus by the characteristic fluorescence from the area illuminated by laser radiation.

The visible autofluorescence spectrum is formed by endogenous fluorochromes (tryptophan, collagen, elastin, flavin), and its intensity is determined by the thickness of the anaplastic integumentary epithelium of the mucous membrane.

Great prospects in the field of fluorescent diagnostics are associated with the use of 5-aminolevulinic acid (an intermediate product of heme synthesis). The introduction of 5-aminolevulinic acid into the body induces the synthesis of protoporphyrin IX, an endogenous photosensitizer that intensely fluoresces in the red region of the spectrum. As a result of the predominant accumulation of this marker in malignant cells, a fluorescent contrast occurs between the tumor and healthy tissue. Fluorescence diagnostics can detect tumors of ultra-small size (up to 1 mm), localized in the surface layers.

Morphological studies. In connection with the expansion of the possibilities of conservative treatment of cancer patients, the problem of morphological confirmation of the diagnosis is becoming more acute. This task is often assigned to the surgeon. Biopsy is a method of obtaining tissue from a living organism for histological examination for diagnostic purposes. There are several methods of this intervention: open (surgical) *incisional* or total *excisional* biopsy. In an open incision biopsy, a tissue fragment is obtained directly from the pathological focus or by surgical access to the affected organ. Total excisional biopsy is a surgical operation aimed at removing the entire pathological focus (sectoral resection of the breast, wedge-shaped resection of the lung, removal of a suspicious lymph node). If the tumor has been treated with medication or radiation before surgery, the degree of treatment-induced changes (tumor pathomorphosis) can be determined. Based on repeated biopsies, it is possible to judge the effectiveness of conservative treatment. Morphological confirmation of the diagnosis can also be obtained in a less traumatic way. In *тонкоигольной аспирационной* fine-needle aspiration biopsy, the material for cytological examination is obtained through a thin needle. With a deep location of the focus, the position of the needle is monitored using ultrasound or X-ray. Histological confirmation of the diagnosis can be obtained by using a *trepanobiopsy* (a special needle or trepan allows you to get a column of altered tissue). To do this, there are convenient tools that allow you to get a full-fledged tumor fragment with minimal trauma to the organ. This study is usually performed by surgeons, as such an intervention requires appropriate anesthesia and is sometimes associated with the risk of complications.

The basis of modern morphological diagnostics is the determination of the tumor tissue affiliation (histogenesis). At the same time, they take into account not only the features of atypical cells (size, contours, structure, pathology of the cytoplasm and nuclei), but also the nature of the structures that they form (histoarchitectonics). In addition, the presence of hemorrhages, necrosis fields, the shape of feeding vessels and their number are taken into account. In most cases, a diagnosis can be made using traditional drug treatment methods. Many classifications are based on conventional light microscopy of a biopsy or removed tumor.

Of great importance are the methods of processing surgical material or obtained during autopsy. Qualified pathologists select characteristic areas of the affected organ for processing and manufacturing adequate micro-preparations. In different parts of the tumor, the cell size is not equally expressed, there are large differences in the differentiation of malignant cells and in the features of the structures formed

by them. The material for histological examination is obtained from the most viable areas of the SN and at the border with normal tissue.

Some tumors are built entirely from undifferentiated cells. Diagnosis of such diseases is particularly difficult and requires taking into account the content of a number of biochemical markers that can only be detected by electron microscopic or immunohistochemical methods. Ultrathin sections of 30-50 nm combined with histochemical methods made it possible to detect the structure of malignant cells at the subcellular and macromolecular levels, with an assessment of the localization and metabolism of enzymes and tissue hormones.

Immunohistochemical methods

In 1975, Kohler and Milstein developed a "*hybrid technology*" for the production of monoclonal antibodies and opened up broad prospects for the use of monoclonal antibodies in oncology. Currently, monoclonal antibodies are used not only for diagnostics, but also for targeted cytostatic therapy. Monoclonal AT allows you to visualize invisible microstructures of tissues. They are connected to various labels, which can be used to determine the degree of saturation of antigenic determinants.

There are many different methods of enzyme-linked immunosorbent staining that allow you to determine the localization of hypertension: direct method, indirect methods, methods using enzyme immune complexes, avidin-biotin methods, *EPOS*, *ENVISION*.

The most sensitive method is streptavidin-biotin. The most popular modern advanced indirect peroxidase-antiperoxidase technology using the "*Novocastra*" and "*Dako*" kits. This method makes it possible to reduce the amount of AT consumed by 20 times in comparison with traditional methods. Immunohistochemical methods can be used to study the receptor apparatus of a malignant cell, the cytoskeleton, hormones, enzymes, and immunoglobulins. This makes it possible to obtain information about the functional capabilities of the cell, the state of the apoptosis system, and clarify intercellular relationships. Special colors of micro-preparations in complex diagnostic cases allow differentiating epithelial and mesenchymal tumors, small cell cancer and lymphomas, phenotyping the primary focus and metastases. Immunohistochemical methods are especially widely used in oncohematology. Immunohistochemical reactions are recorded in histological sections on a slide. It is believed that the diagnosis of 10-15% of ZN requires the use of immunohistochemical methods. In developed countries, the immune phenotype of a tumor is established in 40-50% of cases. Immuno-phenotyping of lesions of the lymphoid and hematopoietic systems, soft tissue diseases is carried out in most large cancer centers.

Molecular and genetic studies

Among the wide variety of chromosomal abnormalities, specific or primary karyotype changes are distinguished, which are characteristic of certain variants of leukemia and solid ZN. Primary changes in chromosomes include structural breakdowns (translocations, deletions, inversions, and amplifications) that involve oncogenes, genes for growth factors, cell receptors, and other biologically active genes. The transfer, activation, or loss of genes that control the functioning of oncogenes in the normal genome, as well as the formation of new genetic DNA sequences due to translocations, play a key role in the processes of malignant transformation, and genetic rearrangements can significantly outstrip the morphological rearrangement of cellular structures and serve as an indicator of pre-tumor changes.

Since the 1990s, new methods of direct detection of nucleic acids in cells and body media have been introduced into cancer practice. This is *in situ hybridization* and polymerase chain reaction. Their role in studying the stages of carcinogenesis is especially great. Now it is possible to quantify chromosomal abnormalities in cell nuclei and clarify the potential for malignant transformation. Molecular genetic studies using polymerase chain reaction can detect unrealized micrometastases in the lymph nodes, human papillomavirus and Epstein-Barr. Genetic markers of translocation characteristic of Ewing's sarcoma - t(11,22)(q24;q12), alveolar rhabdomyosarcoma - t(2,13)(q35-37;q14) and other forms of ZN were discovered. Molecular foundations of diagnostics are widely used.

High expectations are associated with the molecular diagnosis of mutations in the genetic apparatus of a malignant cell. The following areas of research were identified: diagnosis of hereditary forms of cancer and search for genetic markers; search for molecular markers of prognostic significance;

search for markers of predicting (predicting) the effectiveness of chemotherapy and selection of individual doses of cytostatics.

PTechnologies for determining chromosomal rearrangements using gel microarrays, which represent a microarray of polyacrylamide gel hemispheres mobilized on glass or plastic, containing oligonucleotides chemically "sewn" to the gel, have been developed. Polymerase chain reaction is used for microarray analysis. The hybridization pattern is read using a special computer program and the image is analyzed. Information from microchips rather "mimicked" existing classifications and did not give tangible results in individualizing treatment regimens. One of the problems is that it is almost impossible to obtain a homogeneous mass of malignant cells. In real practice, the laboratory receives not a pure cell culture, but a heterogeneous mixture of malignant elements, fibroblasts, endothelial cells, and lymphocytes, which causes such significant errors in the results of microarray analysis that it is not yet possible to apply them to develop treatment tactics for a particular patient.

The cytological method of investigation is technically simple, fast, relatively cheap, and low-traumatic. However, the "ease" of the method is deceptive, since the cytological study should end with the formulation of a responsible conclusion, on the basis of which treatment tactics are developed. The material for cytological examination is obtained using:

- * fine needle aspiration biopsy of pathological foci and regional lymph nodes;
 - * exfoliative biopsy, swabs from the surface of wounds and ulcers;
 - * collection of sputum, urine, ascitic fluid, pleural exudate (transudate), cystic contents, secretions;
 - * fingerprints of neoplasms and lymph nodes during surgery.
- Basic principles of cytological diagnostics
- * Differences in cellular composition in normal and pathological conditions.
 - * Evaluation not of a single cell, but of their totality; great importance is attached to the background of the drug.
 - * The cytologist must complete traditional pathoanatomical training.
 - * Each study is completed with a clear conclusion.

Criteria for cytological diagnosis of malignant neoplasms

- * Cell changes.
 - Increase the size (can be huge). Rarely, malignant cells have normal sizes (for example, in tubular cancer, mastitis-like variant of lobular breast cancer, follicular thyroid cancer, clear cell kidney cancer), which complicates cytological diagnosis.
 - Change in the shape and polymorphism of cellular elements.
 - Violation of the ratio of the nucleus and cytoplasm in the direction of increasing the nucleus.
 - Contradiction in the degrees of maturity of the nucleus and cytoplasm: for example, a young nucleus in a keratinized cytoplasm in highly differentiated squamous cell carcinoma.
- * Changes in cell nuclei: enlargement, polymorphism, tuberosity, uneven chromatin pattern, uneven contours (the most constant feature), hyperchromia; the presence of cell division patterns (relatively rare in cytological preparations).
- * Changes in nucleoli: increased number (more than in a normal cell) and size, irregular shape.

Despite the detection of malignancy criteria in the vast majority of elements, in some tumor cells these criteria may be absent or not fully expressed. In this case, pay attention to the features of the mutual arrangement of cells, the nature of intercellular connections. The criterion of cytological reliability is a comparison with the results of a routine histological examination. The greatest number of coincidences of the cytological conclusion with the final histological diagnosis is observed in the study of malignant neoplasms of the skin, breast and thyroid glands, with metastatic lesions of the lymph nodes. The results of the study of hyperplastic processes in the endometrium are often unsatisfactory. This forces us to look for ways to improve the method. Repeated use of the cytological method makes it possible to study therapeutic pathomorphosis during drug, radiation and photodynamic therapy in dynamics, as well as with minimal trauma to patients.

The immunocytochemical method of investigation is based on evaluating the response of cells to various markers. This expands the possibilities of morphological diagnostics. There are currently no specific markers of ZN. For example, it is difficult to differentiate between malignant lymphoma and reactive hyperplasia of lymphoid tissue, cancer and severe epithelial dysplasia, reactive fibromatosis and fibrosarcoma even with this method.

The minimum set of sera to determine the nature of the pathological focus includes

The immunocytochemical method is widely used for immunophenotyping of malignant lymphomas, which, according to modern concepts, is necessary to start treatment.

An immunocytochemical study allows you to determine the most important prognostic factors before surgery and take them into account when choosing a treatment regimen. First of all, this applies to determining the receptor status of the tumor. Thus, it is important to determine the expression of oncoproteins *C-ErbB-2* or *HER-2/neu* (tyrosine kinase receptors involved in mitogenic signal transmission), *p53*, *Ki-67*, angiogenic factors, etc.

ABOUT NCOMARKERS

Tumor-related markers, or cancer markers, are substances whose increased concentrations in biological fluids (blood or urine) are associated with the presence of a malignant tumor and/or reflect the degree of its spread and the effect of treatment.

In most cases, cancer markers are complex proteins (glycoproteins or lipoproteins) synthesized by the tumor or surrounding normal cells. In clinical practice, the determination of approximately 20 cancer markers is widely used (most often by radioimmunological and enzyme immunoassay methods).

For practical purposes, cancer markers are classified according to their relative specificity and informative value in the diagnosis of malignant tumors of specific locations (Table 4-1).

Table 1. The most informative markers of malignant tumors of various localizations

Очаг поражения	Опухолевые маркёры
Рак молочной железы	CA 15-3, раково-эмбриональный Аг (РЭА), <i>TPS</i> , CA 72-4, пролактин, эстрадиол
Опухоли яичников	
эпителиальные	CA 125, CA 72-4, CA 19-9
герминогенные	β -Субъединица хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), α -фетопротеин
гранулёзноклеточные	Эстрадиол, ингибин В
Опухоли яичек	β -ХГЧ, α -фетопротеин
Рак шейки матки	<i>SCC</i> , РЭА, <i>TPS</i> , <i>Cyfra 21-1</i>
Рак вульвы	<i>SCC</i> , РЭА
Рак эндометрия	CA 125, CA 19-9, РЭА, CA 72-4
Рак пищевода	<i>SCC</i> , <i>Tu M2-PK</i>
Рак желудка	CA 72-4, РЭА, CA 19-9
Рак кишки	РЭА, CA 19-9, CA 72-4
Рак поджелудочной железы	CA 19-9, CA 242, <i>Tu M2-PK</i>
Рак мочевого пузыря	<i>UBC</i> , <i>BTA</i> , <i>NMP-22</i> , <i>SCC</i>
Рак почки	<i>Tu M2-PK</i> , <i>SCC</i> , CA 125
Рак простаты	$PSA_{общ}$, $PSA_{своб}$ / $PSA_{общ}$
Рак лёгкого	
мелкоклеточный	<i>HCE</i> , РЭА, <i>Tu M2-PK</i>
плоскоклеточный	<i>SCC</i> , <i>Cyfra 21-1</i> , РЭА
аденокарцинома	РЭА, <i>Tu M2-PK</i> , CA 72-4
крупноклеточный	<i>SCC</i> , <i>Cyfra 21-1</i> , РЭА
Рак щитовидной железы	
фолликулярный, папиллярный	Тиреоглобулин, тиреотропный гормон
медулярный	Кальцитонин, РЭА
Меланома	<i>S-100</i>
Метастазы в костях	<i>TRAP 5b</i>

The biological classification of cancer markers is based on their chemical structure and biological functions.

- * Oncofetal and placental oncoag (CEA, α -fetoprotein, β -hCG, trophoblastic β ₁-globulin).
- * Tumor-associated glycoproteins (CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CA 72-4, CA 242, *SCC*).
- * Cytokeratins (*UBC*, *SCC*, *TPA*, *TPS*).
- * Enzymes (PSA, neuron-specific enolase, *Tu M2-PK*, *TRAP 5b*).
- * Cytokines (IL-6, IL-10).
- * Acute phase proteins (ferritin, C-reactive protein).

It should be borne in mind that none of the cancer markers has absolute specificity, since their concentration can change not only in ZN, but also in other diseases (although, as a rule, to a lesser extent). The characteristic of each cancer marker is the discriminative level, i.e. the permissible upper limit of the concentration of this protein in healthy individuals. A marker meets the requirements of a tumor marker if, at a given discriminative level, its specificity reaches 90-95% and its sensitivity exceeds 50%.

More often in clinical practice and use the following oncomarkers:

* CEA belongs to the class of oncofetal markers. In the fetus, it is synthesized in the cells of the mucous membranes of the stomach and intestines. After birth, the production of this hypertension decreases dramatically. In the blood of an adult, the concentration of CEA does not exceed 3-5 ng / ml. In smokers, the concentration of CEA may increase to 10 ng / ml.

- CEA is a marker of colorectal cancer. Depending on the stage of the tumor process, its concentration increases in 20-90% of patients. In addition, CEA concentrations exceeding discriminatory levels are detected in 22-50% of cases with adenogenic neoplasms of the stomach, breast, and female genital organs. The greatest sensitivity for malignant tumors of the gastrointestinal tract can be achieved by using 3 cancer markers: CEA, CA 19-9 and CA 72-4.

- The concentration of CEA in the blood increases in some non-oncological diseases (cirrhosis of the liver, emphysema, cystic fibrosis, Crohn's disease, autoimmune processes).

- CEA is one of the most sensitive markers of hematogenic metastases of adenocarcinoma. Its concentration is especially high in metastases in the bones, liver, and lungs. In patients with malignant tumors of the gastrointestinal tract, this cancer marker is indispensable for evaluating the effectiveness of therapy, as well as for preclinical detection of relapse or metastasis.

* alpha-Fetoprotein-oncofetal AG, similar to albumin. alpha-Fetoprotein is synthesized in the yolk sac, and from the 13th week of pregnancy - in the fetal liver. The main function of alpha -fetoprotein during embryonic development is transport. alpha-Fetoprotein is detected in the fetal blood from the 4th week of pregnancy, and the peak concentration is noted between the 12th and 13th week.

Then its content gradually decreases and reaches a normal level (less than 15 ng / ml) at the age of 1 year.

- The presence of CNS malformations in the fetus is accompanied by a significant increase in the concentration of alpha-fetoprotein in the mother's blood in the second trimester of pregnancy. On the contrary, in the blood of pregnant fetuses with Down syndrome, the content of alpha-fetoprotein in the second trimester is reduced.

- The concentration of alpha-fetoprotein in the blood of an adult, regardless of age and gender, does not exceed 15 ng / ml. An increase in the content of this marker is observed in non-tumor liver diseases (viral hepatitis, cirrhosis), tyrosinosis.

-alpha-fetoprotein is considered a reliable marker of hepatocellular cancer - in 90% of patients, an increase in its concentration is observed. In 10-15% of cases, the content of a-fetoprotein increases in tumors of different localizations with metastatic liver damage. High concentrations of alpha-fetoprotein in the blood are also characteristic of patients with germinogenic ovarian tumors (dysgerminomas, chorionic epitheliomas, teratomas, endodermal sinus tumors) and a testicle. A direct relationship was found between the content of a-fetoprotein and the stage of the disease in primary patients. In addition, baseline a-fetoprotein concentrations correlate with disease prognosis. Evaluation of the alpha-fetoprotein content should be used in a complex of diagnostic methods for primary liver cancer and germ-forming neoplasms, as well as for monitoring patients with these diseases.

* CA 19-9 is an analog of the hapten of the Lewis(a) blood group antigenic determinant. In the blood serum, it is found in the composition of high-molecular mucin. In people with the rare Lewis (a-/b -) blood type (7-10% of the population), CA 19-9 is not produced in the body.

- During embryogenesis, CA 19-9 is expressed in the epithelium of the gastrointestinal tract and thus belongs to the class of oncofetal markers. In an adult, DANNYAG is found in trace amounts in the glandular epithelium of most internal organs. The upper limit of the CA 19-9 norm is 37 UNITS/ml. The marker is excreted exclusively in bile, so cholestasis may be a non-specific cause of an increase in its serum level.

- CA 19-9 has moderate specificity, since its concentration in the blood can increase in patients with various inflammatory diseases and benign tumors: cirrhosis of the liver, various hepatitis, cholecystitis, cholelithiasis, pancreatitis, endometriosis, uterine fibroids.

- Among all malignant tumors, the concentration of CA 19-9 is most often increased in pancreatic cancer (in 75% of cases), hepatobiliary cancer, stomach cancer, colorectal cancer and ovarian cancer. Thus, the relatively low specificity of CA 19-9 limits the diagnostic capabilities of the marker. At the same time, its high sensitivity in malignant tumors of the gastrointestinal tract, as well as ovarian cancer, makes it possible to successfully use the marker for monitoring patients for preclinical detection of disease progression.

* CA 72-4 is a high-molecular mucin-like glycoprotein, representative of the class of oncofetal markers.

- CA 72-4 is found in the epithelial cells of the fetal gastrointestinal tract. In the same structures of an adult, it is expressed in trace concentrations. Its discriminatory level is 5.3UNITS/ml. CA 72-4 is characterized by high specificity (more than 90%), as it rarely increases in inflammatory processes and benign tumors. Only in some cases, a slight increase in the concentration of CA 72-4 is noted in cirrhosis of the liver, acute pancreatitis, chronic bronchitis, pneumonia, and gastric ulcer.

- An increase in the content of CA 72-4 is observed, first of all, in gastric cancer. In this tumor, it is a marker of choice. In addition, its concentration can be increased in colorectal cancer, endometrial cancer, lung cancer and other adenogenic cancers. In mucinous ovarian cancer, its sensitivity is 70-80%, which allows us to consider it as a marker of choice for these malignant tumors. The combined determination of CA 125 and CA 72-4 in subjects with ovarian neoplasms can be used as an additional method of differential diagnosis: an increased concentration of CA 72-4 with a probability of more than 90% indicates the presence of a malignant tumor.

* CA 242 is one of the markers of malignant tumors of the digestive system, primarily pancreatic cancer. CA 242 is a sialylated carbohydrate epitope of the high-molecular-weight mucin glycoprotein *CanAg*. The upper limit of the CA 72-4 norm is 21.7UNITS/ml. CA 242 has a high sensitivity (about 80%) for pancreatic cancer with a very high specificity (95%). Only in 5.8% of patients with benign tumors or inflammatory diseases of the digestive system, it may slightly exceed the discriminatory level. It is advisable to use it for differential diagnosis and monitoring of patients with pancreatic cancer. * CA 125 belongs to the class of oncofetal proteins. It is detected in the epithelium of the serous membranes of the fetus and tissues derived from the coelom epithelium. In adults, its expression in trace amounts is preserved in the mesothelium of the abdominal and pleural cavities and pericardium. The main source of CA 125 in healthy women is the endometrium, which causes changes in the value of this cancer marker during the menstrual cycle. The discrimination level of CA 125 is 35UNITS/ml. An increase in hypertension is found in 24% of pregnant women in the first trimester (an average of 85U/ml).

- The concentration of CA 125 may increase in diseases associated with the involvement of serous membranes in the inflammatory process: exudative pleurisy, pericarditis, ascites of various etiologies, peritonitis, as well as in inflammatory processes of the pelvic organs, acute pancreatitis, hepatitis, pneumonia, kidney failure. Moderate (up to 150U/ml), an increase in the marker content is observed in 15-20% of cases with benign ovarian tumors and endometriosis.

- CA 125 levels that exceed the discriminative range are found in patients with gastric, pancreatic, colorectal, lung, breast, endometrial, liver, and non-Hodgkin's lymphomas. The frequency of increasing the concentration and the CA 125 concentration itself in adenocarcinoma is significantly higher than in squamous cell carcinoma. It should be noted that in patients with these diseases, CA 125 is not the main marker, but it can be included in a comprehensive diagnosis (in order to increase its sensitivity), and can also be used to monitor the effectiveness of treatment and preclinical detection of relapses.

- CA 125 is the main cancer marker of serous ovarian cancer. The frequency of increased CA 125 concentrations increases with cancer stage from 49% (stage I) to 100% (stage IV). In addition, the CA 125 content is higher in patients with low-grade tumors than in those with high-grade tumors. In ovarian cancer accompanied by ascites, CA 125 concentrations are extremely high (in some patients, more than 20,000U/ml). In these cases, the main source of the marker is the peritoneal mesothelium. Currently, the determination of CA 125 in serous ovarian cancer is considered a mandatory measure for evaluating the effectiveness of treatment and preclinical detection of relapses of the disease. The marker content begins to increase in 3-8 months before relapse is detected by traditional diagnostic methods. It should be borne

in mind that in operated patients with ovarian cancer, the discriminatory CA 125 level is reduced to 5U/ml (due to the absence of the uterus). In recent years, the determination of CA 125 concentration has been proposed to be used for early detection of ovarian cancer. It was found that the concentration of CA 125 begins to increase 1.5-2.5 years before the clinical manifestation of the tumor process. Determination of the CA 125 content in women over 55 years of age every six months, followed by an in-depth examination (if an increase in CA 125 concentration is detected), allows you to detect ovarian cancer of stages I-II.

**SCC (squamous cell carcinoma antigen)* is a marker of squamous cell carcinoma. It is a glycoprotein that is normally expressed in the squamous epithelium, mainly in the spiny and granular layers of the epidermis. The discriminative level of SCC in healthy individuals is 1.5 ng / ml. The concentration of SCC in serum can increase in some benign diseases of the lungs (tuberculosis, pneumonia, sarcoidosis, bronchogenic cyst) and skin (eczema, psoriasis, lichen planus, pemphigoid), in violation of the urodynamics of the upper and lower urinary tract and diseases of the hepatobiliary system.

- The main area of application of SCC in oncology is monitoring the course of the disease and the effectiveness of therapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck, cervix, esophagus, lung, anal canal, vulva.

- The concentration of SCC increases with the stage of the tumor process. With tumor progression, an increase in the marker content is observed on average in 60-70% of patients. The growth of the cancer marker concentration begins approximately six months before a relapse can be detected by standard diagnostic methods. In this regard, it is advisable to use SCC for preclinical detection of recurrent squamous cell carcinoma.

**CYFRA 21-1* -cytokeratin fragment 19. The upper limit of the normal *CYFRA 21-1 content* is 2.3 ng / ml. Like other cytokeratins, it is a marker of epithelium and, accordingly, malignant neoplasms of epithelial origin. *информативен CYFRA 21-1 is most informative* in lung cancer in terms of differential diagnosis, especially between small cell and non-small cell carcinoma. The diagnostic sensitivity of *CYFRA 21-1* for cervical cancer is 42-52%. The concentration of *CYFRA 21-1* in patients with squamous cell carcinoma (lung, cervical) adequately reflects the effectiveness of the treatment: an increased content of the cancer marker after treatment is considered an argument in favor of a residual tumor, and its increase indicates the progression of the disease. The concentration of *CYFRA 21-1* may also increase in other localizations of ZN: colorectal cancer, pancreatic cancer, stomach cancer, liver cancer, breast cancer, prostate cancer, but in these cases the marker has a relatively low diagnostic sensitivity.

* Trophoblastic β_1 -globulin is normally detected in the placenta and blood serum of pregnant women, starting from the first weeks of pregnancy. In the blood of non-pregnant women, the content of trophoblastic β_1 -globulin, as well as β -hCG, does not exceed 5 micrograms/ml. In cancer patients, the concentration of trophoblastic β_1 -globulin is significantly increased in chorioepithelioma (cystic drift) and choriocarcinoma, and in some cases it can be increased in lung, ovarian, breast, and gastrointestinal cancers. The main purpose of trophoblastic β_1 -globulin (as well as β -hCG) is to monitor the effectiveness of treatment and preclinical detection of relapses in patients with trophoblast tumors.

beta-hCG is a glycoprotein hormone secreted by the placenta, chorion (in ectopic pregnancy), and proliferating trophoblast cells (in cystic fibrosis and choriocarcinoma). The discriminative level of beta-hCG in the blood serum of men and non-pregnant women is 5 U / ml. High levels of beta-hCG can be a sign of multiple pregnancies or abnormal proliferation of cells originating from the trophoblast (cystic drift, choriocarcinoma). In addition, beta-hCG is used to monitor patients with germinogenic ovarian and testicular tumors.

* Inhibin - a glycoprotein hormone normally produced by granulosa and theca cells of ovarian follicles and selectively suppresses the secretion of follicle-stimulating hormone. In blood serum, inhibins are represented by dimers of the α -subunit and one of the two β -subunits (β_A and β_B). Thus, there are at least two types of dimers: $\alpha\beta_A$ (inhibin A) and $\alpha\beta_B$ (inhibin B). Increased expression of inhibin (both the dimer and the free α -subunit) is characteristic of ovarian stroma tumors (granulosa cell tumors, thecomas, gonadoblastomas) and, to a lesser extent, of ovarian adenocarcinoma. Serum inhibin concentration in patients with relapses and metastases of granulocellular tumors, it is increased in more than 70% of cases, which allows us to consider inhibin as a serological marker for monitoring in oncogynecology.

* Estradiol-an additional marker of granulocellular ovarian tumors. It should be borne in mind that both inhibin A and estradiol are not suitable for monitoring women of reproductive age after organ-preserving operations (adnexectomy on the affected side), since the concentrations of these markers in the blood serum depend on the phase of the menstrual cycle.

* CA 15-3-marker of choice for breast cancer. This is the glycoprotein epitope of mucin, which belongs to the class of oncofetal HA. The upper limit of the norm in healthy nonpregnant women is 28 UNITS/ml. Physiological increase in CA content 15-3 (up to 50 U/ml) is possible in the third trimester of pregnancy.

- CA 15-3 is highly specific: the concentration of hypertension can increase up to 40 U/ml only in rare cases of mastopathy and benign breast tumors. Cases of increased CA 15-3 content in chronic hepatitis, cirrhosis of the liver, sarcoidosis, tuberculosis, chronic bronchitis, pneumonia, systemic lupus erythematosus, and HIV infection are described.

- In breast cancer, an increase in the content of CA 15-3 is detected in 85% of cases with a widespread tumor process and only in 20% - with stages I-II. The marker concentration correlates with the degree of tumor differentiation. CA 15-3 is characterized by high sensitivity (more than 70%) in case of tumor relapses (on average, 2.7 months before the onset of clinical symptoms). In general, changes in the concentration of CA 15-3 during dynamic follow-up of breast cancer patients usually correlate with the clinical course of the disease, which makes it possible to successfully use the marker for monitoring patients.

- Blood CA 15-3 levels may be elevated in ovarian (46%), lung (26%), and liver (30%) cancers. In some cases, the concentration of this marker may increase in hemoblastoses and sarcomas.

* PSA is a glycoprotein isolated from human prostate extract.

PSA is produced by the glandular epithelium of the prostate and secreted into the seminal fluid. In the blood serum, PSA is found in 2 forms: free and bound to antiproteases. Most of them are associated with α_1 -antichymotrypsin and a small amount is associated with α_2 -macroglobulin. Diagnostic significance in oncology is the definition of both $PSA_{general}$, which includes both forms of the marker, and the ratio of PSA_{free} and $PSA_{general}$.

- The upper limit of normal PSA_{o6u} in healthy men under 45 years of age is 4 ng/ml. The content of the marker slightly increases with age (over 70 years - up to 6.5 ng/ml), which is due to benign hyperplastic processes in the prostate.

- PSA_{is} the main serological marker of prostate cancer. High sensitivity of the PSA_{o6u} system (65-95% depending on the stage of the process.) allows you to use it to diagnose prostate cancer. At the same time, there are difficulties in differential diagnosis of cancer with prostate adenoma when the marker concentration is in the range of 4-10 ng/ml ("gray zone"). To increase the specificity of laboratory diagnostics of prostate cancer in patients with marker values that are in the "gray zone", an additional parameter is used - the ratio of PSA_{free} to PSA_{total} , which does not depend on age. This approach is based on the fact that with the development of prostate cancer, the proportion of free PSA decreases and the proportion of PSA associated with α_1 -antichymotrypsin increases, and as a result, the ratio of free PSA_{cBo6} /free PSA_{o6u} decreases. Normally, the proportion of PSA_{cBo6} in the body should not be less than 25%. In addition, to improve the diagnosis of prostate cancer in individuals with PSA values that are in the "gray zone", the PSA density index is used $_{o6u}$. It is calculated as the ratio of the total PSA level to the prostate volume determined by ultrasound. If there are no nodules in the prostate and the PSA value is generally in the range of 4-10 ng/ml, the PSA density should not exceed 0.15 ng/ml per 1 cm^3 of the gland.

- PSA content $_{o6u}$ may also increase in some cases with prostatitis and benign prostatic hyperplasia. In this regard, screening programs aimed at early detection of prostate cancer use an additional criterion - the rate of PSA increase $_{o6u}$ over time. Normally, it should not exceed 0.75 ng/ml per year. Otherwise, the patient is at risk of developing prostate cancer.

- Along with the diagnosis of prostate cancer, PSA_{o6u} is also widely used to monitor patients with cancer, as well as benign prostatic hyperplasia. Thus, after radical prostatectomy, the residual PSA concentration $_{o6u}$ should not exceed 0.1 - 0.2 ng/ml. With further monitoring of patients, the first indicator indicating the beginning of the development of relapse of the disease is an increase in the PSA content of the drug. The criterion for the effectiveness of radiation therapy for prostate cancer is considered to be a

decrease in the PSA concentration $n_{обш}$ через 1 месяц at least 50% of the initial level in 1 month after its completion. During hormone therapy in patients with prostate cancer, $PSA_{обш}$ levels should also be evaluated every 3 months to identify cases of primary or acquired resistance to treatment in order to correct its tactics. Monitoring of the effectiveness of treatment of patients with benign prostatic hyperplasia using $PSA_{обш}$ is usually carried out in a similar way.

**UBC (Urinary Bladder Cancer)*- a soluble fragment of cytokeratins 8 and 18 (intermediate microfilaments of epithelial cells). It is most promising to identify them in the urine as cancer markers in bladder cancer. The sensitivity of *UBC* in primary bladder cancer patients reaches 87% with a specificity of 95%. In some cases, the concentration of *UBC* is slightly increased in cystitis. *The UBC content* in bladder cancer reflects the stage of the tumor process and the proliferative activity of tumor cells. *The UBC concentration* is significantly higher in invasive cancer than in superficial cancer. In patients with bladder cancer who are in remission, *UBC* was negative in 97.4% of cases, and, on the contrary, in 70% of patients, the marker content was increased with relapses. All this makes it possible to use *UBC* to assess the prognosis factors of bladder cancer, the effectiveness of treatment, and for preclinical detection of relapses of the disease.

**BTA (Bladder Tumor Antigen)* is a protein associated with human complement factor H (*hCFHrg*). The marker was isolated from a culture of bladder cancer cells. During malignant transformation, the expression of *BTA* in urothelial cells increases, which leads to an increase in the content of this Ah in the urine. The use of *BTA* as an oncomarker of transitional cell bladder cancer is of significant clinical significance. Two methods for determining *BTA* in urine have been developed: quantitative (*Trak*) and qualitative (*Stat*). Diagnostic sensitivity *BTA Trak* (at a discriminatory level of 14U/ ml) is 61.4% with a specificity of 98%. Content *BTA Trak* increases as the stage of the tumor process in the bladder increases and the differentiation of tumor cells decreases. By sensitivity in detecting both primary bladder cancer and relapses *BTA Trak* is twice as large as the cytological examination of urine cell sediment. At the same time, it should be borne in mind that, despite the high specificity of *BTA Trak*, among patients with urological symptoms (especially on the background of hematuria) *BTA Stat* as a cancer marker gives a high percentage of false positive results.

* Survivin is a protein that is selectively expressed in the cells of many tumors, including bladder cancer. The marker is determined in the urine by polymerase chain reaction. In cells of normal tissues, survivin is practically not expressed, which causes its high sensitivity (up to 100%) and specificity (90%), in particular in bladder cancer. This cancer marker is still poorly understood, but the potential of survivin is associated with its specific functions in tumor cells (inhibition of apoptosis), as well as with high sensitivity and specificity for transitional cell cancer.

**NMP22 (Nuclear Matrix Protein 22)* is a nuclear matrix protein. This hypertension is measured in daily urine. If the discrimination level is 10U/ ml and a specificity of 80-87. 2%, its sensitivity for bladder cancer is about 70%. Like *BTA*, *NMP22* is a stadium-specific marker of bladder cancer and, in addition, its content is higher the lower the degree of differentiation of tumors. False positive cases of *NMP22* are observed mainly in inflammatory diseases of the bladder.

**Tu M2-PK -M2_{type} pyruvate kinase tumor*. This marker is one of the enzymes of glycolysis. A special type of enzyme, the $M2^{2-}$ type dimer (*TuM2-PK*), functions in tumor cells under hypoxic conditions. The content of this marker increases against the background of bacterial infections, rheumatism, diabetic nephropathy and retinopathy. *Tu M2-PK* has a relatively high sensitivity (up to 80%) and specificity (up to 90%) in a number of malignant neoplasms: kidney, pancreatic, lung, and breast cancer. In patients with tumors of these localizations, a significant increase in the concentration of *Tu M2-PK* was noted with the progression of the malignant process. In addition, a link was found between the concentrations of *Tu M2-PK* in cancer patients and the stage of cancer. Thus, *Tu M2-PK* can become a useful cancer marker for the diagnosis of malignant neoplasms, evaluation of treatment effectiveness, and preclinical detection of relapses.

**TPA (tissue polypeptide antigen)*- cytokeratin, an epithelial marker. With malignant transformation of the epithelium, the expression of *TPA* increases. In this regard, this marker can be detected in increased amounts in blood serum in breast, lung, cervical, bladder and colorectal cancers. The upper limit of *the TRA norm* varies from 85 to 120 UNITS/ml. The study of *TPA* has a relatively low specificity, since its content increases in many inflammatory diseases.

•*TPS (tissue polypeptide specific antigen)*- epitopcytokeratin 18. The discriminative level of *TPS* is 80-120 UNITS/ml. Its concentration in blood serum is slightly increased during inflammation, as well as in some chronic diseases during their exacerbation, in type 1 diabetes mellitus. Determination of *TPS*

contenits used to monitor patients with stomach cancer, colorectal cancer, breast cancer, prostate cancer, cervical cancer, and transitional cell bladder cancer.

* Neuron-specific enolase is expressed in the nervous and pulmonary tissues of the fetus, in adults-mainly in neuroendocrine structures. The upper limit of the enzyme norm in blood serum is 12.5 ng / ml.

- The concentration of neuron-specific enolase can increase to 20-25 ng / ml in pneumonia, brain injury, kidney failure, septic shock, as well as lung and liver tumors of neuroectodermal origin.

- An increase in the concentration of neuron-specific enolase (more than 25 ng / ml) is often observed in medullary thyroid cancer, pheochromocytoma, carcinoid and small cell lung cancer, as well as in seminoma and prostate cancer. It should be emphasized that neuron-specific enolase, which is highly sensitive and specific for small cell lung cancer, can be used not only for monitoring patients, but also in the differential diagnosis of lung tumors. In addition, the content of neuron-specific enolase is often increased in patients with malignant tumors of neuroectodermal origin (neuroblastoma, medulloblastoma, retinoblastoma), and its determination can be used to monitor diseases.

• Тиреоглобулин - специфический йодсодержащий гликопротеин щитовидной железы (предшественник тиреоидных гормонов). Тиреоглобулин синтезируется в фолликулярных клетках (А-клетках) щитовидной железы и накапливается в фолликулах. В норме тиреоглобулин обнаруживают в сыворотке крови лишь в незначительных количествах, его секреция в кровь находится под контролем тиреотропного гормона аденогипофиза. Содержание тиреоглобулина в сыворотке крови может возрастать при тиреотоксикозе, токсической аденоме, тиреоидите. Кроме того, концентрация тиреоглобулина часто повышена при фолликулярном и папиллярном раке щитовидной железы, особенно при высокодифференцированных формах. Определение тиреоглобулина показано, прежде всего, больным после тиреоидэктомии с целью выявления скрытых метастазов и рецидива болезни.

• Кальцитонин - гормон, синтезируемый парафолликулярными клетками (С-клетками) щитовидной железы. Это маркёр медуллярного рака щитовидной железы. В связи с тем что медуллярный рак щитовидной железы относится к наследственным заболеваниям, целесообразно осуществлять контроль концентрации кальцитонина у близких родственников больного.

• *Bone TRAP* - 5б-изоформа тартрат-резистентной кислой фосфатазы (*TRAP-5b*) - фермента, секретлируемого остеокластами в процессе резорбции кости.

- Концентрация *Bone TRAP* повышается при различных заболеваниях, связанных с усиленной резорбцией костной ткани: при остеопорозе, болезни Педжета, гиперпаратиреозе, почечной остеодистрофии. Определение содержания *Bone TRAP* используют для мониторинга антирезорбтивной терапии (гормонозаместительной, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, бисфосфонатами).

- *Bone TRAP* перспективен как онкомаркёр при метастазировании в кости рака молочной железы, простаты, а также при миеломной болезни. Увеличение концентрации *Bone TRAP* в сыворотке крови при поражении скелета начинается за 2-6 мес до скинтиграфического подтверждения метастазов.

- *Bone TRAP* можно использовать для объективной оценки эффекта противоопухолевой и антирезорбтивной терапии костных метастазов. Показано снижение его концентрации при успешном применении бисфосфонатов у больных раком молочной железы и множественной миеломой, а также при паллиативной лучевой терапии метастазов в костях. При неэффективности лечения наблюдают увеличение содержания *Bone TRAP*. В отличие от других маркёров сывороточный уровень *Bone TRAP* не зависит от состояния функции почек и печени.

• Белок *S-100* используют при углублённой диагностике меланомы. Концентрация онкомаркёра в сыворотке крови коррелирует со стадией заболевания, превышая дискриминационный уровень при IV стадии у 79% пациентов. Выживаемость больных с высоким содержанием белка *S-100* в сыворотке крови заметно ниже. Маркёр может быть использован для мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления прогрессирования меланомы. Основные цели исследования онкомаркёров в клинической практике приведены ниже.

- Скрининг с целью раннего выявления злокачественных новообразований.
- Углублённая диагностика.
- Мониторинг эффективности консервативного лечения.
- Уточнение степени радикальности оперативного вмешательства.
- Мониторинг больных в ремиссии с целью выявления прогрессирования заболевания в доклинической стадии.

Онкомаркёры находят всё более широкое применение при динамическом наблюдении за больными с целью раннего выявления субклинических рецидивов и метастазов.

ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Тактика лечения зависит от анатомической распространённости опухоли (стадии), её гистогенеза, степени гистологической злокачественности (дифференцировки) и биологического статуса больного (фоновые и сопутствующие заболевания). Выбор метода уточняют в процессе диагностических исследований: в первую очередь оценивают возможность радикального хирургического лечения, затем показания к лучевой терапии, химиотерапии и другим видам противоопухолевых воздействий.

- *Радикальное лечение* - полное удаление первичного очага с надеждой на ремиссию (клиническое выздоровление).
- *Паллиативное лечение* - частичное удаление (повреждение) опухоли, после которого остаётся первичный очаг или метастазы. Смысл паллиативных мероприятий заключается в задержке роста опухоли, уменьшении её массы или профилактике фатальных осложнений. После частичной ремиссии (циторедукция) нередко появляются условия для эффективного воздействия на опухоль другим методом. Многие паллиативные вмешательства производят по неотложным показаниям (лёгочное, маточное или желудочно-кишечное кровотечения, кишечная непроходимость), *циторедуктивные* - для уменьшения объёма опухоли с целью последующей химиотерапии или лучевой терапии.
- *Симптоматическое* лечение направлено на повышение качества и длительности жизни, ликвидацию осложнений заболевания, как правило, без воздействия на первичный очаг или метастазы (трахеостомия, гастростомия, обходные кишечные анастомозы, эвакуацию выпота, облучение с целью обезболивания и др.). «Некурабельных больных» не бывает, существуют только неизлечимые стадии опухоли.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Участие хирурга необходимо практически на всех этапах диагностики, лечения и мониторинга онкологических больных. Хирургическая активность (включая операции на этапе диагностики, комбинированного лечения) в целом по России составляет 72%, причём при раке желудка и меланоме этот показатель превышает 98%, при раке молочной железы и прямой кишки - 95%.

РАДИКАЛЬНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА. Хирургические операции до сих пор остаются основным методом лечения почти во всех разделах онкологии. Основным принцип радикального лечения - резекция органа в пределах здоровых тканей с удалением регионарных лимфатических барьеров, определённых для каждого органа. Современные принципы онкологической операции следующие.

- Соблюдение принципов *зональности и футлярности*. Опухоль удаляют в пределах здоровых тканей - фасциального футляра - или с частью органа. Мобилизацию проводят острым путём - последовательно от питающих сосудов к поражённому органу во избежание рассеивания

злокачественных клеток (профилактика отдалённых метастазов). Желательно моноблочное удаление регионарных лимфатических коллекторов (*лимфодиссекция*).

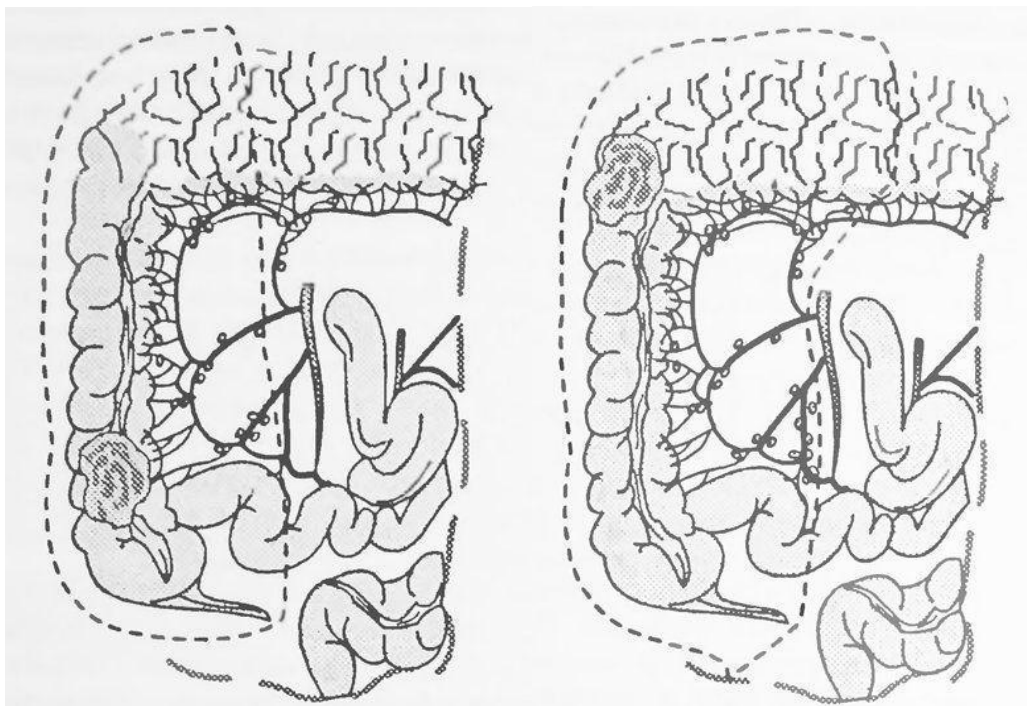


Рис. 3.Схема правосторонней гемиколэктомии и расширенной гемиколэктомии с лимфаденэктомией при раке правой половины толстой кишки

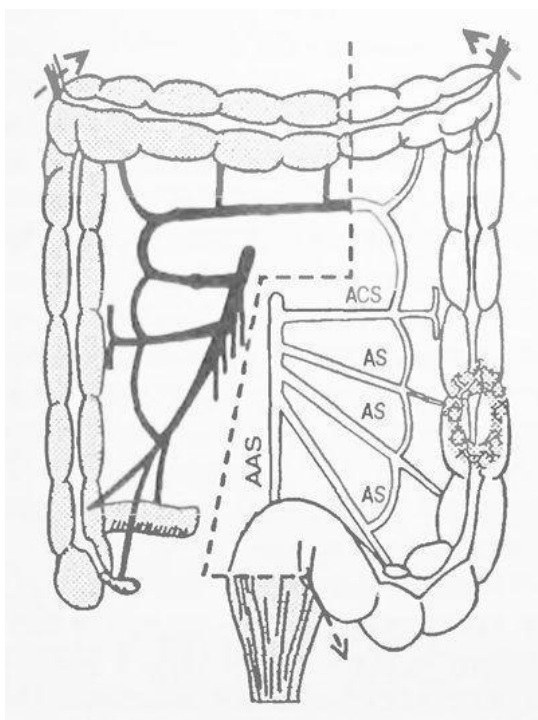


Рис. 4.Схема левосторонней гемиколэктомии с лимфаденэктомией при раке левой половины толстой кишки

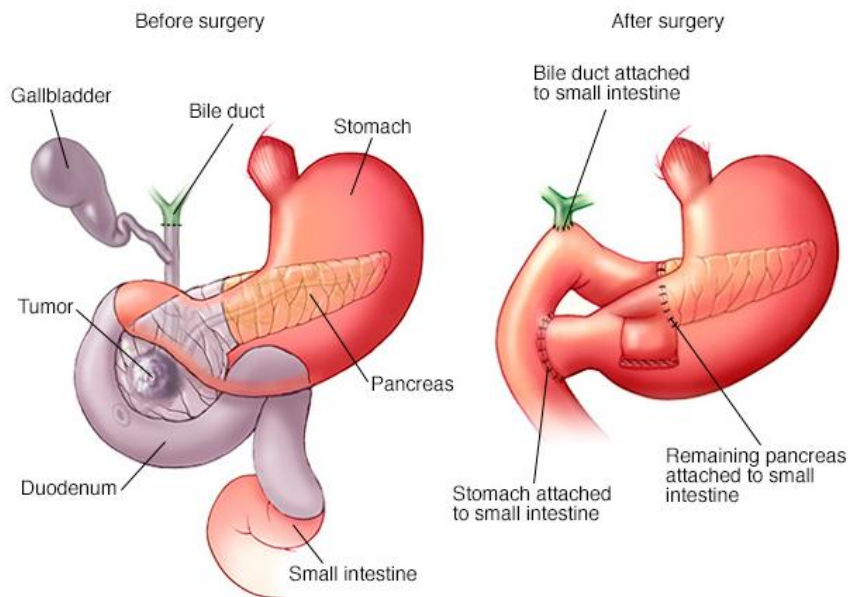


Рис. 5.Схема резекции органов при панкреатодуоденальной резекции по поводу рака головки поджелудочной железы с одним из вариантов реконструкции

- Выбор оптимального доступа и стандартного объема вмешательства: гистологический контроль радикальности по линии резекции; формирование надёжных анастомозов в пределах тканей с хорошим кровоснабжением; хорошая изоляция раны от зоны манипуляций (*абластика*), обработка зоны операции канцерцидными средствами (*антибластика*, включая облучение).
- Максимальное сохранение функции свободных от опухоли органов: полноценное использование реконструктивной пластики в зоне обширных дефектов органов, расширение показаний к органосохраняющим резекциям при ранних стадиях злокачественного процесса без ущерба радикальности, использование возможностей микрососудистой пластической хирургии (трансплантация органов и тканей).

При оценке показаний к операции обязательно учитывают общее состояние больного и сопутствующие заболевания. Решить вопрос о возможности хирургического лечения у первичного больного можно только после всестороннего обследования. Неоперабельными ошибочно признают до 20% онкологических больных, причём наиболее часто причиной отказа от хирургического вмешательства становится пожилой возраст больного. Важно помнить, что пожилой или старческий возраст сам по себе (в отсутствие выраженных функциональных нарушений) не следует считать противопоказанием к хирургическому лечению.

- При выявлении сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы функционально операбельными считают больных без клинических признаков декомпенсации кровообращения (не поддающихся коррекции стенокардии, артериальной гипертензии и др.). Рубцовые изменения миокарда, блокады, нарушения ритма сердца расценивают как относительные противопоказания к операции.
- Риск операции повышен у больных с избытком массы тела более 20% и значительным его дефицитом.

• При сопутствующих заболеваниях почек и печени функционально неоперабельными считают больных с выраженными обострениями заболеваний, а также при клинических и лабораторных признаках скрытой печёночно-почечной недостаточности.

Наиболее спорной и дискутабельной до настоящего времени остаётся проблема радикальности вмешательства. Ранее считали, что чем шире резекция, тем меньше вероятность локального рецидива. Однако радикальность операции в онкологии всегда условна. Большинство больных в конечном итоге погибают не от локо-регионарных рецидивов после радикальных резекций, а от отдалённых метастазов. Истинную биологическую радикальность резекции на момент вмешательства определить невозможно. Типовые «радикальные» операции, разработанные до появления современных диагностических методов, оказываются избыточными, а в ряде случаев неоправданно калечащими, особенно с учётом значительных успехов, достигнутых за последнее десятилетие в ранней диагностике многих новообразований. В связи с этим в настоящее время при ЗН на ранних стадиях всё чаще применяют экономные резекции.

Кроме относительной нерезектабельности, связанной с большим локальным распространением опухоли, выделяют ещё *функциональную неоперабельность*. Нередко вследствие функциональной недостаточности поражённого органа радикальная резекция стандартного объёма невозможна. В таких случаях уменьшают объём операции, хотя при этом риск локо-регионарного рецидива повышается. Такие хирургические вмешательства обычно называют *компромиссными* (например, лобэктомия с резекцией бронхов вместо стандартной пневмоэктоми).

В связи с недостаточной чёткостью определения понятий «радикальные и условно-радикальные операции» некоторые онкологи предпочитают использовать термины «*адекватные и неадекватные операции*». При этом руководствуются биологическими особенностями опухоли и организма больного. Органосохраняющая резекция на I стадии рака адекватна при высокодифференцированной опухоли и может быть неадекватна при низкодифференцированной.

При местно-распространённом раке выполняют *расширенные* или *комбинированные* хирургические вмешательства. К расширенным относят операции, при которых стандартный объём удаляемых тканей увеличивается за счёт соседних или отдалённых лимфатических коллекторов. Под комбинированными операциями понимают вмешательства, при которых в блок удаляемых тканей включаются поражённые соседние органы или их части.

У некоторых онкологических больных приходится выполнять незапланированные операции в связи с неэффективностью первичного лечения (например, быстрый рост опухоли с угрозой жизни больного после облучения по радикальной программе, что диктует необходимость незапланированной операции в зоне с выраженными постлучевыми изменениями). Такие вмешательства принято называть *вынужденными* или *операциями отчаяния (salvagesurgery)*. Они связаны с высоким риском развития осложнений.

ПАЛЛИАТИВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

В онкологической хирургии проблемы возникают у больных с нерезектабельной опухолью. Истинная распространённость процесса нередко определяется только во время операции. Вопрос о паллиативных операциях возникает и в тех случаях рака, когда опухоль оказалась нерезектабельной из-за наличия метастазов и/или невозможности технически полностью удалить очаги поражения. В большинстве случаев эти вмешательства носят вынужденный характер и выполняются по жизненным показаниям (кровотечение из распадающейся опухоли, прободение стенки полого органа, декомпенсированный стеноз и др.). *Паллиативной* (от лат. *pallio* - прикрывать, сглаживать) операцией в онкологии называют вмешательство, при котором не ставится цель полной ликвидации опухоли, т.е. радикальность. Нерадикальность должна быть подтверждена гистологическим исследованием. Остатки опухоли по возможности помечают маркерами для разметки зоны облучения, оценки эффективности дальнейшего лечения или слежения за прогрессированием процесса. Отсутствие морфологической верификации оставшихся очагов опухоли нередко ставит больного и врача в затруднительное положение. В зарубежной литературе к паллиативным (второго типа) относят также операции вне очагов опухоли (обходные анастомозы, наружные свищи для разгрузки или питания). В большинстве современных отечественных изданий вмешательства без *резекции опухоли* называют *симптоматическими*.

Показания к паллиативной резекции возникают при высокочувствительных к лучевым и лекарственным методам лечения (например, лимфома). В таких случаях хирург удаляет основной массив опухоли или метастазы, с надеждой на успех дополнительного лечения. Такие резекции обычно называют *циторедуктивными*. Паллиативная операция является компонентом комбинированного лечения. Со временем показания к паллиативным операциям в онкологии, особенно детской, расширяются по мере совершенствования лучевых и лекарственных методов лечения.

К диагностическим операциям относят различные виды открытой биопсии опухоли или операции, завершившиеся только ревизией ввиду нерезектабельности опухоли (пробная лапаротомия, диагностическая торакотомия или краниотомия).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

При хирургическом лечении онкологических больных всё чаще применяют специальные методы: электрохирургию, криохирургию, лазерохирургию. Их используют как на этапах стандартных операций, так и самостоятельно.

- Электрохирургические операции проводят в двух режимах: *электроэксцизия* и *электрокоагуляция*. В первом случае специальным электроножом иссекают ткани в зоне патологического образования, во втором - сжигают ткань опухоли (обычно в виде паллиативной процедуры).

- Криохирургия - метод глубокого замораживания ткани опухоли, что приводит к её некрозу и рассасыванию.

- С помощью лазера получают концентрированные пучки света, энергию которых можно регулировать и точно рассчитывать глубину коагуляции ткани по линии разреза или в зоне очага опухоли. В онкологических клиниках чаще используют CO₂-лазер (10,6 мкм) и лазеры (1,06 мкм) с непрерывным режимом излучения. К неоспоримым и общепризнанным достоинствам лазерной хирургии относят:

- абластичность раны;
- гемостаз и лимфостаз за счёт коагуляции сосудов;
- незначительная травма окружающих тканей;
- возможность щадящего препарирования;
- отказ от глубоких лигирующих швов и сшивающих аппаратов;
- надёжный аэрозтаз при операциях на лёгких;
- асептичность операционного поля благодаря бактерицидному действию лазерного излучения;
- отсутствие выраженной перифокальной воспалительной реакции;
- ранний репаративный процесс, обусловленный фотохимической стимуляцией рассеянного в ткани излучения.

Наряду с паллиативными операциями, главной целью которых является реканализация дыхательных путей и ЖКТ, современная эндоскопическая электрохирургическая и лазерная техника позволяет радикально удалять небольшие первичные опухоли гортани, трахеи, бронхов, пищевода, желудка, толстой кишки и мочевого пузыря. При раннем раке длительной клинической ремиссии удаётся достигнуть в 76-85% случаев, а частота тяжёлых осложнений не превышает 0,6%.

Выделяют несколько видов лекарственной терапии опухолей:

- химиотерапия;
- гормональная терапия;
- использование модификаторов биологических процессов;
- применение противоопухолевых препаратов в качестве радиомодификаторов;
- применение средств, улучшающих качество жизни.

Химиотерапевтические препараты - лекарственные средства, обладающие цитостатическим и цитотоксическим действием. Выделяют следующие группы химиопрепаратов.

- Алкилирующие соединения.
- Антиметаболиты.
- Противоопухолевые антибиотики.
- Ингибиторы топоизомеразы.
- Разные препараты.
- Алкилирующие препараты - вещества с различной химической структурой. Их активность обусловлена способностью к диссоциации в водных растворах с образованием карбониевых, сульфониевых или азониевых катионов, которые реагируют с нуклеофильными группами нуклеиновых кислот и белков клетки. Эта реакция приводит к нарушению механизмов, обеспечивающих жизнеспособность клетки, что приводит к прекращению её деления и гибели. Наиболее широко используются хлорэтиламины, производные нитрозомочевины, комплексные соединения платины.
- Большинство противоопухолевых антиметаболитов по своей химической структуре являются аналогами веществ, обеспечивающих нормальные биохимические реакции в клетках. Это позволяет им вступать в конкурентные отношения с нормальными метаболитами, блокировать обменные процессы в клетках, что приводит к нарушению передачи генетической информации и пролиферации клеток. К числу антиметаболитов относят антагонистов фолиевой кислоты, пиримидина, ингибиторов тимидилатсинтетазы и др. Особенно важна возможность активации препаратов в опухолевой клетке, что позволяет снизить токсичность при сохранении терапевтического эффекта.
- Большую группу химиотерапевтических препаратов составляют противоопухолевые антибиотики - продукты жизнедеятельности грибов. В основе их противоопухолевого эффекта лежит взаимодействие с ДНК клетки, изменение её матричной активности в процессах репликации и транскрипции.
- Большой популярностью в последние годы пользуются препараты растительного происхождения. Помимо хорошо зарекомендовавших себя ранее производных винкаалкалоидов и подофиллотоксинов используются высокоактивные препараты последнего поколения - таксаны (ингибиторы клеточного митоза), ингибиторы топоизомеразы I ДНК. Применение этих препаратов позволило получить выраженный лечебный эффект даже при некоторых опухолях, ранее нечувствительных к химиотерапии.

ГОРМОНОТЕРАПИЯ

Изучение роли гормональных факторов в развитии злокачественных опухолей показало, что существует возможность лечебного воздействия с помощью гормонотерапии. Злокачественные опухоли могут развиваться непосредственно в эндокринных органах. Кроме того,

установлено, что в некоторых органах и тканях, не обладающих эндокринной секрецией, имеются гормональные рецепторы, посредством которых гормоны оказывают действие на эти органы. Такие рецепторы обнаружены в молочной железе, яичниках, матке, предстательной железе и др. Известен также факт эктопического гормонообразования - продукции гормоноподобных веществ в опухолевой ткани органов, нормальные клетки которых не являются эндокринными. В настоящее время существуют методы иммуногистохимического и иммуноцитохимического определения наличия гормональных рецепторов и их количества. Данные о «гормональном статусе» позволяют обосновывать показания к гормонотерапии. Это особенно важно потому, что объективная оценка эффективности гормонотерапии проводится после длительного лечения. Современные подходы к гормонотерапии опухолей включают несколько основных направлений:

- снижение уровня гормонов, стимулирующих рост опухоли (непосредственное воздействие на эндокринные железы или через регулирующие их системы);
- блокирование стимулирующего действия гормонов на клетки опухоли (воздействие на клетки-мишени);
- повышение чувствительности клеток опухоли к цитостатикам и использование гормонов в качестве носителей химиотерапевтических препаратов.

Наиболее часто в клинической практике используются следующие группы гормональных препаратов и антигормонов:

- антиэстрогены (тамоксифен, фулвестрант);
- ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол, эксеместан);
- прогестины (медроксипрогестерон);
- агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (гозерелин, бусерелин);
- антиандрогены (бикалутамид, флутамид);
- глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены.

Гормонотерапия высокоэффективна при раке молочной железы, раке предстательной железы, раке эндометрия. Важно, что применение лекарственных препаратов позволило в ряде случаев отказаться от хирургического вмешательства на эндокринных органах. Например, для исключения функции яичников при раке молочной железы используют агонист гонадотропин-рилизинг гормона гипофиза - гозерелин. Адреналэктомию (операцию, приводящую к тяжелым терапевтическим осложнениям) с успехом заменяют ингибиторы ароматазы, не имеющие серьезных побочных эффектов. При распространенном раке предстательной железы основной метод лечения - так называемая «полная андрогенная блокада», которая осуществляется с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг гормона в сочетании с антиандрогенами. Исследование гормонального статуса показало, что лекарственная гормональная терапия не уступает по эффективности хирургическому методу, позволяя добиться посткастрационного уровня гормонов.

При лечении опухолей кроветворной и лимфоидной ткани на протяжении многих лет используют глюкокортикоиды, которые включают в схемы комбинированной химиотерапии. Что касается андрогенов и эстрогенов, то их место в лечении злокачественных опухолей не столь значимо из-за побочных эффектов и появления более активных препаратов. Вместе с тем эстрогенотерапия по-прежнему имеет большое значение при гормонозависимом раке предстательной железы.

Модификаторы биологических реакций - вещества природного и синтетического происхождения (цитокины, моноклональные А, ингибиторы ангиогенеза, иммуномодуляторы), которые оказывают опосредованное противоопухолевое действие путём изменения биологической реактивности организма человека. Наиболее широко применяются интерфероны, биологические свойства которых достаточно хорошо изучены. Их основные биологические эффекты - модуляция

иммунных реакций, антипролиферативная активность (замедление клеточного цикла и переход в фазу покоя), регуляция дифференцировки опухолевых клеток (контроль за пролиферацией), ингибирование онкогенов, биомодуляция цитостатиков, ингибирование ангиогенеза.

В последние годы активно изучаются и внедряются в клиническую практику препараты так называемой «смысловой терапии». Примером могут служить:

- моноклональные АТ (трастузумаб - к внеклеточному домену белка рецептора-2 эпидермального фактора роста, ритуксимаб - к CD20 рецепторам);
- ингибиторы ростовых рецепторов (гефитиниб - инактивирует тирозинкиназный домен рецепторов);
- стимуляторы ретиноидных рецепторов;
- ингибиторы неоангиогенеза (бевацизумаб).

Эти препараты используются как самостоятельно, так и в сочетании с цитостатиками.

Своеобразным направлением в онкологии является использование лекарственных препаратов в качестве *радиомодификаторов*. Использование такой комбинации позволяет усилить повреждающее действие ионизирующего излучения на ткань опухоли. Это может быть достигнуто в результате синергизма противоопухолевого действия лекарственного и лучевого компонентов, при этом повреждение нормальных тканей может быть минимальным. Обсуждают несколько возможных механизмов взаимодействия лучевой и химиотерапии:

- повышение чувствительности клеток опухоли к лучевому воздействию;
- торможение восстановления сублетальных и потенциально летальных повреждений опухолевых клеток;
- изменение клеточной кинетики.

Повышение противоопухолевого эффекта можно получить при комбинации лучевой терапии с фазовоспецифическими противоопухолевыми препаратами. В настоящее время для радиомодификации с успехом используется комбинация фторурацила и цисплатина. Известны радиомодифицирующие свойства гемцитабина, интерферонов.

Показания к назначению лекарственной терапии разрабатываются с учётом чувствительности опухоли, стадии заболевания и факторов прогноза. При планировании комплексного радикального лечения лекарственная терапия может использоваться до применения локального воздействия (*неoadъювантная терапия*), после применения локального воздействия (*адъювантная терапия*) или в обоих случаях.

Основные задачи неoadъювантной терапии:

- раннее начало системного воздействия;
- уменьшение размеров опухоли;
- изучение лекарственного *патоморфоза* (важно для определения чувствительности опухоли к цитостатикам и оценки целесообразности продолжения терапии теми же препаратами).

Как правило, неoadъювантная лекарственная терапия назначается при местно-распространённых опухолях, когда в первом этапе невозможно выполнение хирургического вмешательства.

Основная задача адъювантной терапии - воздействие на клинически недиагностируемые микрометастазы.

Показания для назначения адъювантной терапии:

- чёткое определение стадии процесса и гистогенеза опухоли;
- адъювантную терапию целесообразно проводить при опухолях, для лечения которых существуют высокоактивные препараты; только тогда можно реально улучшить прогноз и, самое главное, увеличить длительность безрецидивного периода и продолжительность жизни. Адъювантная терапия не является профилактической и должна назначаться в лечебных дозах с применением повторных курсов и соблюдением общепринятых интервалов.

В настоящее время для ряда опухолей практически доказана необходимость адъювантной терапии: рак молочной железы, рак яичников, злокачественные опухоли яичка, рак толстой кишки, остеогенная саркома и др.

Лекарственная терапия - основной метод лечения злокачественных опухолей в стадии генерализации. В зависимости от чувствительности опухоли к тем или иным препаратам может использоваться химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия или их сочетание.

При решении вопроса о назначении лекарственной терапии необходимо учитывать противопоказания, которые могут быть связаны как с опухолевым процессом, так и с сопутствующими заболеваниями.

К абсолютным противопоказаниям к назначению лекарственной терапии относят:

- тяжёлое общее состояние больного;
- угнетение кроветворения;
- гнойные процессы и распад опухоли;
- инфекционные заболевания;
- кровохарканье;
- инфаркт миокарда;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- выраженная сердечно-сосудистая недостаточность;
- тяжёлое нарушение функции печени и почек;
- тяжёлый сахарный диабет.

При наличии относительных противопоказаний (чаще - хронические сопутствующие заболевания) противоопухолевые препараты могут назначаться вне стадии обострения на фоне лечения этих заболеваний.

Основные принципы лекарственной терапии включают:

- выбор активных при данной опухоли препаратов;
- назначение адекватных доз препаратов и соблюдение режимов их введения;
- коррекция доз и режимов введения препаратов с учётом индивидуальных клинических ситуаций (при этом необходимо учитывать, что уменьшение доз и несоблюдение интервалов между курсами приводит к снижению лечебного эффекта).

Пути введения противоопухолевых препаратов различны. Предпочтение отдаётся системному введению (внутривенно, внутримышечно, подкожно). Ряд препаратов имеет таблетированную и ректальную формы. Метод регионарной терапии (внутриартериальная, эндолимфатическая и др.) даёт возможность обеспечить высокую концентрацию препарата в опухолевом очаге и ограничить его поступление к другим органам для снижения токсичности. Кроме того, существует локальная терапия, при которой препараты вводят в полости (при плеврите, асците) или внутривезикулярно (при поверхностных опухолях мочевого пузыря).

Современная лекарственная терапия, особенно химиотерапия, как правило, предусматривает одновременное использование нескольких препаратов - полихимиотерапия.

При составлении комбинации противоопухолевых препаратов необходимо учитывать основные принципы полихимиотерапии:

- активность каждого препарата при данной опухоли;
- сочетание препаратов различного механизма действия;
- различные спектры токсичности препаратов;
- отсутствие перекрёстной резистентности опухоли к препаратам. Оценка объективного эффекта лекарственной терапии наиболее часто проводится по критериям, принятым ВОЗ. Однако в последние годы, особенно при проведении научных исследований, предпочтение отдаётся критериям оценки *RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* - критерии оценки ответа при солидных опухолях).
- полный ответ - регрессия всех очагов опухоли;
- частичный ответ - уменьшение не менее чем на 30% суммы наибольших диаметров опухолевых очагов;
- прогрессирование заболевания - увеличение более чем на 20% суммы размеров опухолевых очагов или появление хотя бы одного нового очага;
- стабилизация заболевания - состояние между частичным ответом и прогрессированием заболевания.

Продолжительность ремиссии оценивается от даты её регистрации до прогрессирования.

При некоторых опухолях существуют дополнительные критерии эффективности лечения. Так, при раке яичников, опухолях яичка важное значение придается изменению концентрации опухолевых маркеров (СА-125 для рака яичников, лактатдегидрогеназы, α -фетопроtein, β -ХГЧ для опухолей яичка, ПСА для рака предстательной железы).

К высокочувствительным опухолям относится лимфогранулематоз, хорионкарцинома, опухоли яичка, рак яичников, рак предстательной железы, мелкоклеточный рак лёгкого.

Лечение часто успешно при злокачественных лимфомах, раке молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки. Менее чувствительны плоскоклеточный рак головы и шеи, мелкоклеточный рак лёгкого.

Резистентными остаются рак почки, рак шейки матки, рак пищевода, рак желудка, рак печени, поджелудочной железы, меланома. Выделяют несколько причин возникновения резистентности:

- клеточная резистентность;
- резистентность, обусловленная быстрым ростом опухоли;

- фармакокинетическая и физиологическая резистентность.

Наибольшее внимание уделяется клеточной резистентности, которая зависит от экспрессии ряда специфических белков, приводящих к нейтрализации противоопухолевого препарата (например, белков, ассоциированных с множественной лекарственной устойчивостью, - *MRP*, *Pgp 170* и др.). Она может быть также связана с нарушением апоптоза клетки при мутации некоторых генов (*p53*), уменьшении экспрессии *CD95* и др.

Фармакокинетическая резистентность может быть связана с недостаточной концентрацией препарата в клетке, плохой васкуляризацией опухоли, высоким внутриопухолевым давлением. Кроме того, при лечении агрессивных быстро растущих опухолей вводимая терапевтическая доза препарата часто недостаточна для реализации эффекта, а увеличение дозы может вызвать серьезные токсические реакции. Ведётся активный поиск биомаркёров и разработка методов их определения для оценки биологических особенностей опухоли с целью индивидуализации плана лечения.

В последние годы наряду с противоопухолевыми средствами в онкологии всё шире используются препараты, улучшающие переносимость лечения. Это, в первую очередь, препараты, уменьшающие или полностью устраняющие токсические реакции. К ним относятся антиэметики (препараты, купирующие тошноту), колониестимулирующие факторы (применяются при угнетении кроветворения) и др. Использование этих средств позволяет поддержать качество жизни больных и сохранить их социальный статус.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ чаще подразумевает локальное и регионарное воздействие ионизирующего излучения на очаги опухоли с целью необратимого повреждения злокачественных клеток; также существуют методики тотального, субтотального и зонального облучения, но их применяют реже. Ионизирующая радиация занимает ведущее место среди методов консервативного лечения злокачественных новообразований. В ряде случаев, в частности на ранних стадиях рака кожи, губы, гортани, бронхов, пищевода, шейки матки, возможно полное излечение больного с помощью только лучевой терапии.

Под ионизирующим излучением понимают испускание электромагнитных волн (фотонное, квантовое излучение) или элементарных частиц (корпускулярное излучение), обладающих энергией, достаточной для того, чтобы при взаимодействии с молекулами среды происходило выбивание электрона с орбиты атома. При этом нейтральные молекулы-мишени превращаются в электрически заряженные частицы - ионы.

- Корпускулярное излучение - поток электронов, позитронов или тяжёлых заряженных частиц.
- Электромагнитное излучение (γ -лучи) испускают распадающиеся ядра естественных и искусственных радиоактивных веществ (радий, радионуклиды), оно также возникает при столкновении заряженных частиц с атомами тормозящего вещества, например, в рентгеновских трубках (рентгеновское излучение), линейных ускорителях, бетатронах, циклотронах и др. Рентгеновские лучи отличаются от u -лучей длиной волны, что отражается на ряде параметров пространственного распределения дозы излучения в тканях. Глубина проникновения в ткани и плотность ионизации зависят от массы частицы и её заряда.
- При u -излучении глубина проникновения в ткани значительна, а плотность невелика. В большинстве радиотерапевтических аппаратов для наружного облучения источником γ -лучей служит ^{60}Co . Доза от источника к объекту облучения падает пропорционально квадрату расстояния. Максимальную дозу облучения получают ткани на глубине 0,5 см от поверхности кожи.
- Из других корпускулярных излучений в клинических целях чаще всего используют нейтроны и протоны. Протонный пучок применяют для прицельного облучения небольших, глубоко расположенных мишеней (гипофиз, очаги в сетчатке), а также при лечении особо радиорезистентных новообразований или рецидивов. Облучение нейтронами эффективно при рецидивных злокачественных процессах.

Лучевая терапия основана на способности ионизирующего излучения повреждать жизненно важные структуры, прежде всего ДНК. В результате клетки теряют способность к

делению и погибают. Различают летальные, сублетальные и потенциально летальные виды повреждений. В диапазоне энергий и доз, используемых в клинике, преобладают сублетальные повреждения. В противном случае (при подведении летальных доз) здоровые ткани, попавшие в зону облучения, также получали бы летальные повреждения и не восстанавливались (именно так образуются лучевые язвы). Окружающие опухоль здоровые ткани, в первую очередь соединительная, могут обеспечить резорбцию погибших опухолевых клеток и замещение образовавшегося дефекта рубцом (репарация). По этой причине стремятся к избирательному уничтожению опухолевых клеток и сохранению окружающих их тканей.

Существуют методы наружного и внутреннего облучения. При методе наружного (дистанционного) облучения источник находится вне организма. Для осуществления этого метода используют рентгенотерапевтические аппараты, γ -терапевтические установки, ускорители электронов и тяжёлых заряженных частиц. Разновидностью наружного является такое облучение, при котором источник соприкасается с тканью или отдалён от неё на расстоянии 1-2 см (аппликационный метод). При контактном облучении радиоактивные препараты вводят в зону патологического очага для создания там максимальной концентрации дозы (внутриканальной и внутрисполостной методы). Примером внутреннего облучения может служить лечение радиоактивным йодом. Для внутреннего и внутритканевого облучения применяют радионуклиды со смешанным β -излучением и α -излучением либо только α -излучатели. Вследствие короткого (несколько миллиметров) пробега этих частиц в тканях обеспечивается строго локальное облучение. Радионуклиды применяют в истинных и коллоидных растворах (^{198}Au , ^{131}I , ^{32}P). Для контактной лучевой терапии используют источники (^{226}Ra , ^{137}Cs , ^{60}Co , ^{192}Ir , ^{252}Cf , ^{198}Au , ^{90}J) в форме нитей, зёрен, бус, гранул, игл, проволоки.

Радиоактивный йод является β -излучателем с длиной пробега частиц в тканях 2-4 мм. Дифференцированный рак щитовидной железы его метастазы, как правило, сохраняют йоднакопительную функцию материнской ткани и поэтому поглощают весь радиоактивный йод, введённый перорально. После тиреоидэктомии радиоактивный йод поглощают только метастазы, после чего они разрушаются, не повреждая окружающие здоровые ткани.

Для измерения интенсивности ионизирующего излучения пользуются экспозиционной (рентген) и поглощённой (грей, Гр, 1 Гр равен 100 рад) дозами.

Доза, при подведении которой можно рассчитывать на тотальное разрушение опухоли, называется канцерцидной. В среднем она составляет 60-80 Гр, хотя в зависимости от радиочувствительности отдельных опухолей может варьировать в пределах от 30 до 100 и даже более 120 Гр.

При дистанционном облучении раньше чаще всего использовали дробление дозы по 2 Гр 5 раз в неделю - классическое фракционирование.

- Особый интерес представляет внутрисполостная лучевая терапия (брахитерапия). Градиент дозы позволяет сочетать её с наружным облучением. Таким способом можно значительно увеличить подводимую непосредственно к опухоли дозу ионизирующего излучения без повреждения окружающих здоровых тканей. Создание аппаратов для внутрисполостного облучения, работающих по принципу брахитерапии (*afterloading*), привело к крупнейшим достижениям в лечении рака женских половых органов, рака пищевода, плоскоклеточного рака прямой кишки, а также опухолей трахеи и бронхов. К сожалению, в нашей стране внутрисполостную лучевую терапию в комплексном лечении злокачественных опухолей пока используют ограниченно (преимущественно в онкогинекологии, редко - при раке пищевода и прямой кишки). Вместе с тем потребность в сочетанном лучевом лечении опухолей трахеи и бронхов чрезвычайно широка.

- Учитывая низкую устойчивость органов грудной клетки к ионизирующему излучению при раке трахеи и бронхов, суммарная доза при наружном облучении, как правило, не превышает 60 Гр, что при высоко- и умеренно дифференцированном плоскоклеточном, аденогенном и аденокистозном типах рака не обеспечивает стойкого локального излечения и в большинстве случаев позволяет достичь лишь паллиативного эффекта. Вместе с тем осложнённое течение местно-распространённого рака (пневмонит, обусловленный выраженным стенозом трахеи и крупных бронхов, а также кровотечение из опухоли) в ряде случаев препятствует реализации дистанционного облучения. Накоплен большой опыт использования эндобронхиальной лучевой терапии у неоперабельных больных немелкоклеточным раком лёгкого. У $2/3$ пациентов удаётся

достичь стойкого паллиативного эффекта. Данный метод лечения не сопровождается тяжёлыми лучевыми реакциями и какими-либо осложнениями. В последние годы идеология эндобронхиальной лучевой терапии существенно изменилась: от паллиативного облучения до радикального воздействия, включающего многократные эндобронхиальные сеансы и дистанционное облучение с использованием нетрадиционных вариантов фракционирования дозы в сочетании с лазерной реканализацией просвета бронха.

Показания к эндобронхиальной лучевой терапии:

- местно-распространённый рак трахеи с поражением одного или двух главных бронхов;
- прогрессирование и рецидивы опухоли после хирургического, лучевого и комбинированного лечения;
- ранний рак у неоперабельных пациентов;
- выявление опухоли по линии резекции;
- первично-множественный рак органов дыхания;
- рецидивы рака органов дыхания.

Противопоказания к эндобронхиальной лучевой терапии:

- декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы;
- хронические заболевания лёгких с симптомами лёгочной недостаточности;
- тяжёлые поражения паренхиматозных органов и ЦНС;
- прорастание опухоли в соседние органы с признаками распада, кровотечения и формирования свища.
- Возможные осложнения эндобронхиальной лучевой терапии включают стеноз дыхательных путей, профузное кровотечение, образование свищей, медиастинит.

Достижения современной лучевой терапии легли в основу новой доктрины, главные положения которой сегодня можно сформулировать следующим образом.

- При раннем раке некоторых локализаций лучевая терапия рассматривается в качестве органосохраняющей альтернативы традиционному хирургическому лечению.
- При резектабельных местно-распространённых новообразованиях увеличение эффективности органосохраняющего лечения может быть обеспечено за счёт лучевого воздействия (профилактика рецидивов).
- Возможность перевода нерезектабельной опухоли в резектабельную путём использования комплекса противоопухолевых воздействий, включая модифицированную лучевую терапию, весьма проблематична.
- При генерализованных формах расширяется сфера использования паллиативной и симптоматической лучевой терапии в комплексе с другими воздействиями для повышения качества жизни пациента.

Для повышения эффективности лучевой терапии разработан ряд методов радиомодификации, обеспечивающих избирательную защиту здоровых тканей или усиление степени повреждения злокачественной опухоли.

- Зависимость степени лучевого повреждения тканей от их кислородного насыщения (кислородный эффект) легла в основу использования *гипербарической оксигенации* и *электронацепторных соединений* в качестве *радиосенсибилизаторов* опухоли, а гипоксии - в качестве протектора для защиты здоровых тканей. Для радиосенсибилизации используют некоторые противоопухолевые препараты. К универсальным радиосенсибилизаторам относят *гипертермию*, которая повышает степень оксигенации за счёт усиления кровотока и тормозит процессы постлучевого восстановления опухоли, а также гипергликемию.

- Нестандартное фракционирование дозы - один из самых частых способов радиомодификации. При адекватно подобранном варианте дробления дозы без каких-либо дополнительных затрат удаётся добиться существенного повышения повреждения опухоли с одновременной защитой окружающих тканей. Различают три основных варианта нетрадиционного дробления дозы.

- *Гиперфракционирование* предполагает увеличение количества фракций по сравнению с классическим режимом, например подведение в день нескольких фракций по 1 Гр с интервалом 5 ч.

- При *гипофракционировании*, напротив, общее количество фракций по сравнению с классическим режимом уменьшают. Например, подводят по 4 Гр 3 раза в неделю с интервалом 48 ч либо по 5 Гр 2 раза в неделю с интервалом 72 ч.

- *Динамическими* называют режимы дробления дозы, при которых подведение укрупнённых фракций чередуется с классическим фракционированием либо подведением меньших, чем 2 Гр, доз несколько раз в день.

Лучевую терапию в сочетании с гипертермией с успехом используют при лечении опухолей различных локализаций (меланомы, рака прямой кишки, молочной железы, головы и шеи, сарком мягких тканей и т.д.). В большинстве исследований термолучевое лечение в 1,5-2 раза чаще приводит к местному излечению, чем только лучевая терапия. При нагреве до 39-40 °С усиливается кровоток, тем самым улучшая оксигенацию опухоли. Если температура в опухоли достигает 42-47 °С, можно рассчитывать на ингибицию репарации, т.е. полностью или частично блокируется восстановление суб- и потенциально летальных повреждений. В зависимости от поставленных задач гипертермию используют до либо после облучения, а иногда и до и после или между двумя сеансами лучевой терапии.

Клиническое применение облучения в условиях гипоксии подтвердило данные о преимущественной защите здоровых тканей и возможности повышения очаговой дозы без увеличения риска осложнений. *Гипоксирадиотерапия* позволяет повысить суммарную дозу при дистанционной лучевой терапии на 20-40%. Общая гипоксия в условиях наркоза позволяет без осложнений подводить интраоперационно 25 Гр однократно.

Показания и противопоказания к лучевой терапии. *Радикальную* лучевую терапию проводят при многих злокачественных опухолях, диагностированных на ранних стадиях (рак кожи, гортани, шейки матки и др.), либо обладающих высокой радиочувствительностью (злокачественные лимфомы, семиномы). Она включает облучение первичного очага и регионарных зон. На область возможного субклинического распространения опухоли подводят дозы 40-50 Гр, а к очагам явного опухолевого роста - радикальные (канцерцидные) дозы 60-80 Гр. Наружное облучение нередко дополняют внутрисполостным или внутритканевым облучением. В этом случае метод называется *сочетанной* лучевой терапией.

В задачи *паллиативной* лучевой терапии входят торможение роста опухоли и сокращение её объёма. В этих случаях используют дозы 40-50 Гр. За счёт резорбции опухоли снижается интоксикация, исчезают либо уменьшаются боли, полностью или частично восстанавливаются функции поражённых или сдавленных растущей опухолью органов. Паллиативная лучевая терапия устраняет боли при поражении костей, сдавлении спинного или головного мозга. Дозы в этих случаях не превышают 20-30 Гр.

В редких случаях, как альтернативу химиотерапии, используют системную лучевую терапию: *тотальную* (облучение всего тела) и *полутотальную* или *субтотальную* (облучение больших объёмов, например верхней или нижней половины тела при генерализации опухоли).

Абсолютные противопоказания к лучевой терапии:

- декомпенсация функции жизненно важных органов и систем;
- анемия, лейкопения, тромбоцитопения, не поддающиеся коррекции;
- сепсис;
- распад опухоли с угрозой кровотечения;
- опухолевая кахексия.

Предлучевая подготовка. Успех лучевой терапии примерно на 50% зависит от радиочувствительности опухоли, на 25% - от аппаратного оснащения и на 25% - от выбора рационального плана лечения и точности его воспроизведения от сеанса к сеансу.

Среди множества факторов, определяющих радиочувствительность, принято выделять *репарацию, репопуляцию, оксигенацию, реоксигенацию и продвижение* клеток по фазам цикла. Из-за гетерогенности в одном и том же новообразовании разные участки неодинаково реагируют на облучение. Судить об изначальной радиочувствительности каждой конкретной опухоли весьма сложно.

Конформная лучевая терапия (конгруэнтная) характеризуется геометрическим распределением дозы в точном соответствии с поверхностью опухоли. Современное оборудование позволяет концентрировать дозу облучения в 1-2 см снаружи от границы опухоли. Фигурные дозные поля огибают мишень с минимальным отклонением в непоражённые ткани. Жизненно важные структуры оказываются защищёнными. Точная и надёжная фиксация больного обеспечивает сохранение границ при повторных сеансах. Кроме того, появилась возможность коррекции границ в процессе облучения с точностью до нескольких миллиметров (бустерный метод). Поскольку поля тесно прилегают к опухоли, доза облучения может быть избирательно увеличена. Недавно появились аппараты, которые могут в пределах объёма до 3 см, определённых методом стереотаксиса, реализовать максимальную дозу облучения. Этот метод с использованием трёхмерных полей облучения и специальных коллиматоров линейных ускорителей стали называть стереотаксической радиохирургией.

Интраоперационная лучевая терапия - технически сложный метод лечения с использованием однократной высокой дозы ионизирующего облучения и обеспечением доступа к мишени хирургическим способом. Преимущество пучков ускоренных электронов перед другими видами излучения заключается в возможности концентрации дозы на заданной глубине с резким её падением за границами мишени. Интраоперационную лучевую терапию с позиции лучевого компонента комбинированного лечения применяют в нескольких вариантах:

- облучение ложа опухоли после радикальной операции (вариант послеоперационной лучевой терапии);
- облучение опухоли перед её удалением;
- облучение остаточной опухоли после нерадикальной операции;
- облучение нерезектабельной опухоли.

Для проведения интраоперационной лучевой терапии обычно используют отечественный циклический ускоритель «Микротрон-М», который генерирует набор электронных пучков с энергией от 6 до 19 МэВ. Формирование полей облучения производят без использования тубусов за счёт набора диафрагм и блоков.

Расширение радиотерапевтического интервала возможно по нескольким направлениям:

- нетрадиционное фракционирование дозы с использованием химиопрепаратов в качестве радиосенсибилизаторов;
- ультразвуковая гипертермия в качестве радиосенсибилизатора при интраоперационной лучевой терапии;
- общая газовая гипоксия в качестве радиопротектора в условиях интраоперационной лучевой терапии для повышения её однократной дозы и адекватного снижения дозы дистанционного компонента облучения.

Лучевая терапия может сопровождаться различными реакциями и осложнениями. Главные факторы, от которых они зависят, - это разовая и суммарная дозы, объём облучения, индивидуальные особенности организма, а также состояние тканей в зоне облучения. При адекватном планировании лечения общие реакции выражены слабо и после завершения лучевой терапии быстро исчезают. Лишь при облучении больших объёмов, особенно в области таза, брюшной и грудной полости, и подведении относительно высоких суммарных доз могут возникнуть тошнота, рвота, головные боли, нарушение сна, изменение картины периферической крови (лейкоцитропения). Местные лучевые реакции чаще всего выражаются в мукозитах и эпидермитах разной степени тяжести.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ. Целью комбинированной терапии с использованием лучевого и лекарственного воздействий является не снижение доз, а, скорее, повышение эффективности каждого из методов. Преимущество такого вида лечения - суммирование либо потенцирование повреждающего действия на злокачественную клетку. Некоторые цитотоксические препараты могут повышать чувствительность опухоли к облучению. Используют как синхронное проведение обоих методов, так и последовательное их применение в зависимости от характера опухоли и конкретной клинической ситуации.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ. К симптоматической терапии (паллиативной помощи) прибегают в ситуации, когда возможности противоопухолевого лечения ограничены или исчерпаны. Основные направления паллиативной помощи в настоящее время включают обезболивание, коррекцию психоэмоционального состояния, детоксикацию, паллиативные инструментальные и хирургические вмешательства, не связанные с уменьшением/удалением опухолевой массы, с использованием в ряде случаев по показаниям физических факторов воздействия (трахеостомия, гастростомия, энтеростомия, нефростомия, эпицистостомия, некрэктомия, лапароцентез, торакоцентез).

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ. Яркие клинические проявления онкологических заболеваний органов дыхания (в первую очередь рака лёгких) обусловлены местным распространением злокачественных новообразований в трахее, бронхах, лёгких, в сочетании с метастатическим поражением лимфатических узлов, плевры, средостения. Опухоль нарушает функции дыхания и способствует развитию тяжёлых осложнений (ателектаз, пневмония и др.). Кроме болевого синдрома особое место занимают осложнения, связанные с деструкцией опухоли, или метастазов с возможным развитием аррозии кровеносных сосудов и патологических переломов костей.

ОДЫШКА. Рано или поздно возникает у большинства больных раком лёгкого. Оклюзия трахеи и главных бронхов проявляется внезапной декомпенсацией дыхания. В том случае, если рак растёт преимущественно экзофитно, удаление эндобронхиального компонента опухоли приводит к резкому улучшению состояния больного. Особенно эффективна лазерная деструкция при неполной закупорке бронха и обтурационном пневмоните, связанном со скоплением в месте сужения некротических тканей, застойного секрета и сгустков крови.

- Если инфильтративный рост опухоли постепенно приводит к сдавлению трахеи (или главного бронха), вызывая тяжёлую одышку, необходимы следующие мероприятия.

- Назначение глюкокортикоидов перорально или внутримышечно. Эти препараты снимают бронхоспазм, уменьшают отёк в первичном очаге опухоли и в массивных медиастинальных метастазах и к тому же тормозят распространение карциноматозного лимфангиита. Оправдано

использование дексаметазона в дозе 8 мг/сут, однако оптимальную дозу подбирают индивидуально.

- Назначение бронходилататоров (например, теофиллина, ингаляций сальбутамола).
- Профилактика и лечение инфекций.
- Паллиативная лучевая терапия иногда даёт хороший временный эффект при центральном раке.
- Назначение атропина. Препарат снижает секрецию бронхов и обладает слабым седативным действием.
- При отсутствии специфической причины, поддающейся лечению, показано назначение следующих лекарственных средств.
- Умеренные дозы морфина (внутрь), кодеин, бензодиазепины, например диазепам.
- Комбинация хлорпромазина в низких дозах и атропина показана, если другие виды лечения не приносят ощутимого облегчения.
- Бронхолитические средства назначают в ситуации обратимой бронхиальной обструкции пациентам с хроническим бронхитом, бронхиальной астмой и курильщикам (например, сальбутамол).
- Антихолинергические лекарства (скополамин или атропин в инъекциях) подавляют продукцию секрета и эффективны при терминальном нарушении дренажа трахеи и бронхов. - Глюкокортикоиды дают бронхолитический эффект, опосредованно облегчая одышку и кашель.
- У терминальных больных для купирования одышки применяют преимущественно наркотические анальгетики.
- Оксигенотерапию (из кислородного баллона, либо из концентратора) обычно проводят с помощью лёгких масок. Применение трансназальных катетеров менее желательно. Действие газа в значительной мере психогенное. Иногда оправдано добавление в ингаляционную смесь закиси азота.

КАШЕЛЬ. Упорный и мучительный кашель может носить постоянный характер. Во время приступа кашля падение систолического давления иногда вызывает коллаптоидное состояние с потерей сознания, а запредельное увеличение центрального венозного давления - головную боль, кровоизлияния в сетчатку и конъюнктиву. Стенотический «лающий» приступообразный кашель может вызвать дисфонию, боль в груди и мышцах, патологические переломы ребер, пневмоторакс, провоцировать рвоту, произвольное мочеиспускание, кровотечение. Лечение - средства, содержащие кодеин.

КРОВОХАРКАНИЕ. Наблюдают приблизительно у 50% больных центральным раком лёгкого, реже - при периферических опухолях или лёгочных метастазах.

Лечение. Транексамовая кислота в достаточно высоких дозах. Паллиативная лучевая терапия может снизить выраженность этого симптома. Выраженное кровохарканье служит противопоказанием к лучевой терапии, так как может возникнуть профузное кровотечение в связи с быстрым распадом опухоли, инфильтрирующей стенку крупного сосуда.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ. Вторичные гнойные осложнения при распространённом раке лёгкого наблюдают у 30-40% больных. Особенно часто они проявляются в терминальной стадии заболевания и в 20% случаев служат причиной смерти. При центральном раке лёгкого нагноения в ателектазе и обтурационный пневмонит при окклюзии просвета бронха развиваются уже на ранних стадиях роста опухоли.

В терминальном периоде развивается интеркуррентная вирусная и бактериальная инфекции. Широко распространены анаэробные бактерии. Характерно развитие грибковых поражений слизистых оболочек (кандидоз, аспергиллёз) на фоне антибиотикотерапии. Реже возникают глубокие микозы.

Приподозрении на гнойный плеврит (эмпиему плевры) показана плевральная пункция. В случае выделения густых гнойных масс с некротическими включениями устанавливают дренаж с широким просветом. Это позволяет ежедневно промывать полость гноя растворами антисептиков. Обычно после этого состояние больного резко улучшается.

Если, несмотря на антибиотикотерапию, у больного сохраняется высокая температура тела, следует заподозрить онкогенную лихорадку, при которой может быть эффективен регулярный приём нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

ЛУЧЕВОЙ ПНЕВМОНИТ(острый и хронический). Величина поражения и степень выраженности пневмонита зависят от объёма облучённой зоны, величины разовой и суммарной очаговой дозы, а также количества фракций. Предшествующая или одновременная химиотерапия некоторыми препаратами может существенно повысить риск пневмонита. Острый лучевой пневмонит развивается в пределах нескольких недель после лечения, но может быть отсроченным на многие месяцы. Выраженность симптомов (одышка, кашель) варьирует от умеренной до мучительной. Острый лучевой пневмонит удаётся купировать глюкокортикоидами в умеренной дозе (преднизолон 40-60 мг/сут) и в течение 3-4 нед. Острый пневмонит может прогрессировать до стадии хронического фиброза, который развивается за время от 6 мес до 2 лет. Лёгочный фиброз может вызывать одышку и дыхательную недостаточность.

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ наблюдается приблизительно у 10% больных с распространёнными злокачественными новообразованиями лёгкого. Эмболия основной ветви лёгочной артерии вызывает острую одышку, боль в груди и кровохарканье. Большие или множественные эмболы могут привести к острому сердечно-сосудистому коллапсу и внезапной смерти. При небольшом единичном эмболе наблюдают только проходящую одышку и тахипноэ без других проявлений. Множественные мелкие эмболы вызывают прогрессирующую одышку без боли и кровохарканья.

СДАВЛЕНИЕ И ПРОРАСТАНИЕ КРУПНЫХ СОСУДОВ. Чаще наблюдают сдавление верхней полой вены. У 70% больных это происходит при мелкоклеточном раке лёгкого. Симптомы обычно нарастают быстро. Временный эффект даёт лечение глюкокортикоидами, диуретиками, антикоагулянтами. В тяжёлых случаях применяют лучевую терапию.

ПЛЕВРАЛЬНЫЙ ВЫПОТ. Гидроторакс возникает вследствие повышения проницаемости капилляров в результате опухолевой инфильтрации плевры или других причин воспаления (инфекция, инфаркт, облучение). Небольшой выпот у ослабленных больных редко проявляется клинически. Массивный гидроторакс вызывает одышку, непродуктивный кашель и боль в груди. Выраженность одышки зависит от объёма и скорости накопления выпота. Характерными признаками плеврального выпота являются уменьшение экскурсии грудной клетки, укорочение звука при перкуссии, уменьшение объёма дыхания и ослабление голосового дрожания.

Удаление жидкости в 97% случаев сопровождается рецидивом плеврита и возвратом симптомов. Для достижения плевродеза вводят цитостатики, радионуклиды, склерозирующие средства (тальк), антибиотики (тетрациклин).

Дренирование плевральной полости (удаление не более 1 л жидкости одномоментно) рекомендовано лишь при установленной связи одышки с наличием жидкости в плевральной полости. В качестве дренажа используют широкий катетер. Перед плевродезом выпот удаляют полностью. После введения склерозирующего препарата больного в течение 90 мин поворачивают с целью равномерного орошения жидкостью всех отделов плевры. Дренаж удаляют через сутки.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. В терминальной стадии болезни отягощают состояние больных и в значительной степени ухудшают результаты проводимого противоболевого лечения осложнения со стороны ЖКТ: диспепсия,

синдром сдавления желудка, тошнота и рвота, задержка стула (реже диарея), кишечная непроходимость, асцит, поражение слизистой оболочки полости рта.

ДИСПЕПСИЯ. Причинами могут быть как рост опухоли, так и сдавление желудка или пищевода извне, побочные эффекты некоторых лекарств, астенизация, сопутствующая патология. Эффективность лечения диспепсии зависит от правильности определения её причин. Тщательный сбор анамнеза позволяет выявить преобладающие симптомы и назначить адекватную терапию. Предпочтение следует отдавать пероральному приёму препаратов. При повышенной секреторной функции желудка эффективным средством служат антациды: алгелдрат + магния гидроксид и др. Активно угнетают желудочную секрецию блокаторы H_2 -рецепторов (циметидин, ранитидин), а также омепразол. Больным, принимающим НПВС, для предупреждения диспепсии желательна с профилактической целью использовать аналоги простагландина E (мизопропрост).

ТОШНОТА И РВОТА при прогрессирующем раке возникают у каждого второго больного вследствие действия психогенных или вестибулярных раздражителей, побочных действий лекарств, метаболических расстройств, механических раздражений слизистой оболочки или стенок желудка или вагусной стимуляции. Важно идентифицировать наиболее вероятные из них у каждого больного, чтобы в зависимости от ситуации назначить соответствующие лекарственные препараты. При тошноте и рвоте, связанных с лекарственной или лучевой терапией, назначают галоперидол (в дозе 1,5-3 мг) или прохлорперазин (по 5- 10 мг) через 8 ч, при таких дозах побочное действие наблюдают редко. Высокоэффективны блокаторы $5-HT_3$ серотониновых рецепторов (ондансетрон и трописетрон), выбор режима дозирования которых определяется эметогенным (вызывающим тошноту и рвоту) воздействием противоопухолевой терапии.

ЗАПОР (КОНСТИПАЦИЯ) - редкое (менее 3 раз в неделю) и затруднённое опорожнение кишки - частый симптом при прогрессирующем раке (65%). Механизм развития запора связан с дискинезией толстой кишки и/или нарушением акта дефекации. Этому способствуют анорексия, дегидратация, гиподинамия, побочные действия лекарств, болезненность при дефекации, непроходимость кишки, паралич и психологические проблемы у стеснительных пациентов.

ДИАРЕЯ обычно связана с ускоренным пассажем содержимого по кишке, что приводит к замедленному всасыванию жидкости из её просвета. Частый жидкий или водянистый стул отмечают у 7-10% больных злокачественными опухолями. Диарея может быть вызвана разными причинами: действием лекарств (слабительные, антибиотики, антациды, НПВС), обструкцией просвета кишки опухолью или каловыми массами, нарушением всасывания из кишки (опухоль поджелудочной железы, резекция тонкой кишки, гастрэктомия) или противоопухолевой лучевой терапией. Лечение включает назначение лоперамида. Кроме того, при спастических болях назначают холиноблокаторы, а с целью улучшения метаболизма жиров - панкреатические ферменты. При диарее, вызванной лучевой терапией, эффективны лечебные клизмы с настоями вяжущих трав.

КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ у больных генерализованными ЗН в зависимости от ситуации может быть механической или/и функциональной, высокой или/и низкой, одного или нескольких отделов кишки, частичной или полной, динамической или постоянной. Основными патогенетическими факторами могут быть: непосредственно опухолевый процесс, последствия противоопухолевого лечения, сопутствующая астенизация, неопухолевые процессы (например, ущемление кишки) либо комбинация этих факторов. Хирургическое лечение кишечной непроходимости у больных генерализованными ЗН возможно только при отсутствии диссеминации по брюшной полости, удовлетворительном общем состоянии и физической активности пациента и его уверенности в пользе операции. Хирургическое лечение противопоказано при карциноматозе брюшины и массивном асците, быстро накапливаемом после лапароцентеза.

АСЦИТ обусловлен портальной гипертензией при поражении печени, а также гипоальбуминемией и водно-электролитными расстройствами. Его наблюдают при запущенном раке в 15% случаев. Патогенез асцита обусловлен метастатическим поражением брюшной полости, опухолевой инфильтрацией поддиафрагмальных лимфатических путей, повышением перитонеальной проницаемости, вторичным гиперальдостеронизмом или портальной гипертензией на фоне метастатического поражения печени. Асцит характеризуется увеличением

объёма живота, дискомфортом и/или болью в животе, синдромом сдавления желудка, рефлюкс-эзофагитом, тошнотой и рвотой, лимфедемой нижних конечностей, одышкой. Лечение асцита следующее: интраперитонеальная химиотерапия (по возможности), мочегонные средства, лапароцентез. Лечение диуретиками предусматривает совместное применение спиронолактона в дозе 100-200 мг 1 раз в сутки и фуросемида в дозе 40-80 мг 1 раз в сутки в течение 1-2 нед под контролем состояния пациента и содержания иона калия в крови. При отсутствии эффекта через несколько дней дозу спиронолактона можно увеличить в 1,5-2 раза.

Лапароцентез показан при массивном асците и болях в животе, обусловленных высоким давлением в брюшной полости. Для дренирования лучше использовать периферический или центральный венозный катетер, который позволяет удалить максимально возможное количество жидкости с минимальными осложнениями. Процедуру можно повторить, если мочегонные средства недостаточно эффективно предотвращают накопление жидкости.

ИКотУ вызывают персистирующие спазмы диафрагмы. Икота бывает следствием лучевой терапии в любой зоне патогенетической рефлекторной цепи или растяжения желудка. Если причина икоты установлена, необходимо назначение специфического лечения. Растяжение желудка может быть частично устранено его опорожнением с одновременным использованием антацидов и метоклопрамида (по 10 мг подкожно 2 раза в день) и изменением режима питания. Альтернативой считают приём внутрь растительных масел, стимулирующих функцию желудка и отхождение газов за счёт релаксации гладких мышц кишки.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ. Боль - интегративная функция многих систем организма для защиты от неблагоприятного воздействия внешней среды, направленная на предупреждение вероятного повреждающего воздействия. У онкологических больных этот феномен достаточно часто проявляется в форме хронического болевого синдрома. В этом случае боль уже не носит защитной функции, предопределённой ей природой в ходе эволюции, а сама становится болезнью, отягощающей жизнь онкологического больного, и представляет не только медицинскую, но и социальную проблему.

- Патогенетическая классификация

- *Ноцицептивная* боль связана с раздражением (раздражением) болевых рецепторов. В зависимости от локализации последних ноцицептивная боль может быть висцеральной или соматической. Основные причины висцеральных болей - перерастяжение капсулы паренхиматозных органов, обтурация или сдавление извне полых органов, канцероматоз серозных оболочек. Соматические боли возникают при опухолевом поражении кожи, подкожной клетчатки, надкостницы, суставов, при мышечном спазме, метастазах в кости.

- *Нейропатическая* боль связана с поражением или дисфункцией нервной системы на периферическом или центральном уровне. В онкологии нейропатическая боль чаще всего связана с прямым повреждением периферических нервов или спинного мозга вследствие их прорастания или сдавления опухолями.

- *Психогенная* боль не связана с раздражением болевых рецепторов или поражением нервной системы и возникает как реакция на индивидуально значимое эмоциональное воздействие (тяжёлый стресс).

- По временному параметру различают острую и хроническую (более 3-6 мес) боль.

- Этиологическая классификация онкологических болевых синдромов.

- Боли, вызванные самой опухолью (поражение костей, мягких тканей, кожи, внутренних органов, окклюзия сосудов, органов

ЖКТ и др.).

- Боли при осложнениях ЗН (патологический перелом, некроз, изъязвление, воспаление, инфицирование тканей и органов, тромбозы).

- Боли при паранеопластическом синдроме (артро-, невро- и миопатии).
- Боли при последствиях астенизации (пролежни, трофические язвы, запоры).
- Боли, обусловленные противоопухолевым лечением:
 - при осложнениях хирургического лечения рака (фантомная боль, боли при спайках, рубцах, анастомозитах, отеках);
 - при осложнениях химиотерапии (стоматит, полиневропатия, генерализованная миалгия, асептический некроз, артралгии);
 - при осложнениях лучевой терапии (поражение кожи, костей, фиброз, плексит, неврит, миелопатия).

Диагностика

Для установления тяжести болевого синдрома необходимо изучить анамнез (давность, интенсивность, локализация, тип, факторы, усиливающие или уменьшающие боль; время возникновения боли в течение дня, применявшиеся ранее анальгетики и их эффективность). При клиническом обследовании важно изучить физический, неврологический и психический статус.

Оценку интенсивности хронического болевого синдрома проводят с помощью специальных шкал либо анкетных тестов (например, Макгилловского болевого опросника). Наиболее простой и удобной для клинического применения является 5-балльная вербальная шкала, которая заполняется врачом со слов больного: 0 баллов - боли нет, 1 балл - слабая боль, 2 балла - боль умеренная, 3 балла - боль сильная, 4 балла - нестерпимая, сильнейшая боль. Часто применяют и визуально-аналоговую шкалу, по которой пациент оценивает выраженность боли от 0 до 100%.

Лечение. Для купирования болевых синдромов у онкологических больных. При слабой боли (первая ступень) применяют неопиоидные анальгетики, при усилении боли их дополняют «мягкими» опиоидными анальгетиками (вторая ступень), при неэффективности этой комбинации назначают сильнодействующие опиоидные анальгетики в комплексе с адъювантной терапией (третья ступень). Некоторые исследователи последнее время всё чаще выделяют четвертую ступень, когда при неэффективности или плохой переносимости препаратов третьей ступени необходимо применение инвазивных методов анальгезии. В целом такая тактика позволяет достичь удовлетворительного обезболивания в 85-90% случаев.

• Неопиоидные анальгетики:

- НПВС: ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин, диклофенак, кетопрофен, лорноксикам;
- производные парааминофенола (парацетамол);
- производные пиразолона (метамизол натрия).

• «Мягкие» опиоидные анальгетики:

- ненаркотические анальгетики: трамадол, буторфанол, налбуфин;
- наркотические анальгетики: кодеин, тримеперидин, пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин.

• Сильнодействующие опиоидные анальгетики: бупренорфин, морфин, фентанил.

• Первая ступень - слабая боль.

- На первом этапе обычно используют метамизол натрия, парацетамол, НПВС, а также комплексные препараты на их основе. НПВС различных групп, в том числе избирательные

ингибиторы циклооксигеназы-2, являются препаратами выбора у этой категории больных. При применении всех этих лекарственных средств у ослабленных онкологических больных, многие из которых относятся к старшей возрастной группе, следует учитывать их возможные побочные эффекты и взаимодействие между собой.

- Если лекарственные средства из группы НПВС недостаточно эффективны, не следует сразу переключаться на наркотические анальгетики. При необходимости назначения более сильнодействующего средства нужно выбрать препарат следующей ступени по градации анальгетиков, предложенной ВОЗ.

- Вторая ступень - умеренная боль.

- Неэффективность применяемой фармакотерапии на первой ступени является показанием к переходу на более высокую ступень, т.е. подключение на следующем этапе слабых опиоидов. Это могут быть ненаркотические опиоиды - трамадол, буторфанол и налбуфин или наркотический анальгетик - кодеин. Из них только трамадол и кодеин имеют неинвазивные формы выпуска для их длительного применения у онкологических больных. - Комбинированное применение по такой схеме существенно повышает эффективность каждого лекарственного средства в отдельности.

- Третья ступень - сильная и нестерпимая боль. Препарат выбора в этой группе больных - морфин в сочетании с неопиоидами первой ступени. В качестве альтернативы рассматривают бупренорфин или фентанил (в виде трансдермальных терапевтических систем) в сочетании с неопиоидами первой ступени.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКИХ БОЛЕЙ

При нейропатических болях традиционные анальгетики, в том числе опиоидные, недостаточно эффективны; для их купирования препаратами первой линии служат антиконвульсанты, антидепрессанты, а также местные анестетики.

Возбуждение и страх в сочетании с болью способствуют усилению боли и углублению психических расстройств. Порочный круг разрывают нейролептиками (галоперидол, дроперидол), транквилизаторами (диазепам) и антидепрессантами (амитриптилин, мапротилин, кломипрамин, имипрамин).

- Системная противоопухолевая терапия обладает слабым локальным обезболивающим эффектом, а назначение химиопрепаратов связано с дополнительной токсичностью, что неприемлемо у тяжёлых больных, поэтому к данному методу лечения прибегают редко. Тем не менее при некоторых гистологических формах генерализованных ЗН можно достигнуть удовлетворительного обезболивания. Это относится к мелкоклеточному раку лёгкого, иногда к анаплазированным формам рака молочной железы.

- Глюкокортикоиды наиболее эффективны при отёке тканей головного мозга и повышении внутричерепного давления, а также при сдавлении периферических нервных стволов, кровеносных и лимфатических сосудов. Комбинации глюкокортикоидов с анальгетиками эффективны при сопутствующих воспалительных процессах и отёках тканей.

- При раке молочной железы анальгетического эффекта можно достигнуть с помощью назначения тамоксифена, а также новых ингибиторов ароматазы (анастрозол, летрозол).

- При раке предстательной железы обезболивающий эффект достаточно выражен при угнетении функции яичек с помощью аналогов лютеинизирующего рилизинг-гормона.

- Локальное облучение уменьшенными дозами обычно используют при болезненных единичных отдалённых метастазах. Схему лучевой терапии (дозу и фракционирование) подбирают в зависимости от общего состояния больного, типа опухоли и локализации болезненного метастаза. Вопрос этот решают на консилиуме с участием радиолога и онкоортопеда.

Принципы купирования болевого синдрома в онкологической практике

- Назначение опиоидных и неопиоидных анальгетиков «по восходящей» - от слабых к сильным. В упрощённом варианте: парацетамол, метамизол натрия, НПВС - трамадол, кодеин - пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина гидрохлорид - бупренорфин - морфин, фентанил.
- Строгое соблюдение режима приёма и дозы препарата.
- Максимально долгое использование пероральных ЛС, особенно в амбулаторных условиях.
- Профилактика побочного действия опиоидных и неопиоидных анальгетиков.

Список литературы:

1. Онкология. Национальное руководство /под ред.В.И.Чиссова, М.И.Давыдова/. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Онкология. Учебник /под ред.В.И.Чиссова, С.Л.Дарьяловой /. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
3. Онкология. Учебник / под ред. М.И. Давыдова, Ш.Х. Ганцева / – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.