

№ЛД-16

**Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования "Северо-Осетинская  
государственная медицинская академия" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
Кафедра хирургических болезней № 1**



## **ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ**

Учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов

**Владикавказ 2020 г.**

Составители:

Беслекоев УрузмагСаламонович – заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 СОГМА.

Ардасенов Тимур Багратионович – доцент кафедры хирургических болезней №1 СОГМА;

ХутиевЦараСардионович – профессор кафедры хирургических болезней №1 СОГМА;

Вахоцкий Владимир Васильевич – доцент кафедры хирургических болезней №1 СОГМА;

НаниевБатраз Леонидович – ассистент кафедры хирургических болезней №1 СОГМА;

Дзахов Владимир Русланович – ассистент кафедры хирургических болезней №1 СОГМА.

В пособии отражены классификация, эпидемиология канцерогенез, методика выполнения основных диагностических манипуляций и способов лечения онкозаболеваний. Пособие иллюстрировано оригинальными рисунками.

Рецензенты:

Заведующий кафедрой госпитальной хирургии Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», доктор медицинских наук, профессор Тотиков В.З.

## ОСВЕЩАЕМЫЕ ВОПРОСЫ

- История онкологии
- Классификации и формулировка диагноза в онкологии
- Эпидемиология злокачественных новообразований
- Канцерогенез
- Анамнез
- Физикальное обследование
- Диагностика онкологических заболеваний
- Лечение онкологических заболеваний

## ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ

Онкологический термин «*cancer*» укоренился в литературе со времен Цельса. В англоязычной литературе «*cancer*» - самое общее понятие, равноценное русскому «злокачественная опухоль». Термин «*carcinoma*» относят только к эпителиальным новообразованиям и раку.

*Рак* - термин, имеющий два значения: одно соответствует широкому понятию - злокачественное новообразование, другое, в противоположность саркоме, означает злокачественную опухоль эпителиального происхождения. Нелишне подчеркнуть различие между малым и ранним раком. Термин «малый» уточняет только размеры первичного очага опухоли. Малый рак может иметь метастазы. «Ранний рак» - это малый рак без метастазов. Понятие «ранний» отражает благоприятный прогноз, высокую вероятность успеха радикального лечения.

*Радикальность* - категория, отражающая объём полноты удаления злокачественной опухоли и зон её лимфогенного метастазирования. В отношении лучевой или химиотерапии о радикальности лечения можно говорить, если достигнута полная ремиссия (исчезновение опухоли и её компонентов не менее чем на 4 нед). Радикальность в онкологии всегда условна, так как даже самые передовые методы не всегда дают возможность диагностировать скрытую диссеминацию процесса. Клиническую радикальность оценивают сразу после лечения (определяют окончательную стадию заболевания), биологическую - по отдалённым результатам (исходная стадия уже не меняется). *Рецидив* - развитие такой же опухоли в том же органе на том же месте после радикальной операции или после полной ремиссии, достигнутой при консервативных методах лечения. Об остаточной опухоли принято говорить после паллиативных хирургических вмешательств или после частичной ремиссии после облучения. К *паллиативному* относят любое нерадикальное воздействие. В отечественной литературе начали выделять *симптоматическое* лечение, направленное на ликвидацию осложнений роста злокачественных новообразований без воздействия на опухоль и метастазы. К симптоматической хирургии (пока непривычный термин) относят обходные анастомозы, наружное дренирование жёлчных путей, остановку кровотечения, трахеотомию, гастростомию, колостомию, эндопротезирование пищевода и бронхов.

Под «комбинированным» лечением понимают использование двух принципиально разных методов, например хирургического и лучевого, а под «комплексным» - применение более двух разноплановых методов воздействия на злокачественную опухоль. Использование однородных методов с разными механизмами действия и технического оснащения относят к «сочетанной терапии» (например, телегамматерапия в сочетании с внутриволостной гамматерапией).

В онкологической литературе часто используют термины «гиперплазия» (увеличение количества и/или размеров клеток без качественных изменений), «метаплазия» (замещение нормальных клеток элементами другой дифференцировки), «дисплазия» (нарушение формы, структурирования и организации клеточных пластов), «автономность» (бесконтрольность роста), «пролиферация» (размножение), «анаплазия» (дифференцировка, утрата способности клеток формировать нормальные тканевые структуры и потеря ими специализированной функции).

## КЛАССИФИКАЦИИ И ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА В ОНКОЛОГИИ

Наиболее известна классификация опухолей по органам, в которых они развиваются, в связи с тем, что они обладают характерными признаками и клинической симптоматикой.

Исходя из гистологического происхождения, выделяют следующие группы новообразований:

- из эпителия;
- из клеток соединительной ткани;
- из клеток гемопоэтической и иммунной системы;
- из клеток нервной системы;
- множественного гистогенетического происхождения.

С точки зрения прогноза все опухоли делят на 2 большие группы - доброкачественные и злокачественные.

**Таблица 1.** Биологическая классификация новообразований

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

*Опухолеподобные заболевания.* От истинных опухолей следует отличать опухолевидные поражения. К ним относят пороки развития, *дисгормональные гиперплазии* и очаги избыточной регенерации. Наиболее часто к новообразованиям ошибочно относят кисты - патологические полости в органах и тканях, имеющие стенку и наполненные различным содержимым. От кист нужно отличать кистомы - серозные или муцинозные опухоли с неуклонным ростом, которые нередко достигают больших размеров.

*Дисгормональные расстройства* могут привести к локальной гиперплазии в гормонально зависимых органах, например в молочной железе (мастопатия не является опухолью).

К опухолеподобным заболеваниям относят также некоторые формы гиперрегенераторных полипов и кондилом. *Полипы* - доброкачественные образования, выступающие в просвет полого органа над поверхностью слизистой оболочки на ножке или широком основании (указанные образования называют полипами независимо от их микроскопического строения). *Кондиломы* - множественные бородавчатые разрастания воспалительного происхождения на коже наружных половых органов.

*Хористома (гетеротопия)* - микроскопически нормальные клетки или ткани, расположенные в органе или области органа, в которых в норме они отсутствуют (например, в стенке толстой кишки или желудка могут присутствовать участки ткани поджелудочной железы; клетки надпочечника иногда выявляют в лёгких, почках, яичниках и др.).

*Гамартома* - опухолевидное локальное разрастание тканей, характерных для данного органа. Гамартомы занимают промежуточное положение между пороками развития и опухолями, граница между которыми нечёткая и интерпретируется по-разному.

**1. Основное заболевание.** Перстневидно-клеточный рак нижней трети желудка I стадии (T2N0M0); состояние после резекции по Бильрот I в мае 2003 г. Рецидив опухоли с диссеминацией по брюшине; состояние после двух курсов химиотерапии в 2004 г.; частичная ремиссия. **Осложнения.** Рецидивирующее желудочное кровотечение. Двусторонняя пневмония. **Сопутствующие заболевания.** Атеросклеротический коронарокардиосклероз, пневмосклероз, эмфизема лёгких.

**2. Основное заболевание.** Первично-множественный метастазный рак: 1. Рак сигмовидной кишки III стадии, T2N1M0; состояние после левосторонней гемиколэктомии в 2004 г. и двух курсов химиотерапии в 2005 г. 2. Периферический рак верхней доли правого лёгкого II стадии, T3N0M0; состояние после верхней лобэктомии в 2001 г. **Осложнение.** Тромбоцитопения. **Сопутствующие заболевания.** Атеросклеротический коронарокардиосклероз. Хронический обструктивный бронхит.

Факторы риска злокачественных новообразований

• *Группа 1.* Вызывают ЗН у человека (получены достоверные эпидемиологические доказательства причинной связи между воздействием и ЗН). К этой группе относят бензол, хром, некоторые нефтепродукты, бериллий, мышьяк, никель, кадмий, диоксины.

• *Группа 2.* Возможно, канцерогенны для человека (кобальт, свинец, цинк, никель, продукты переработки нефти, формальдегид).

• *Группа 3.* Канцерогенность для человека не доказана. Основные источники загрязнения атмосферного воздуха, почвы, водных бассейнов - предприятия металлургической, коксохимической, нефтеперерабатывающей, химической, целлюлозно-бумажной промышленности, а также транспорт. Поступление канцерогенных веществ в организм происходит ингаляционным путём, а также с пищей и водой. Высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха городов и близость места проживания к некоторым типам промышленных предприятий связаны с увеличением риска рака лёгкого и других форм злокачественных опухолей. К основным канцерогенным веществам, загрязняющим воздух, относят полициклические ароматические углеводороды, асбест и некоторые металлы. В качестве индикатора загрязнения воздуха принят 3,4-бензапирен, обладающий высокой канцерогенной активностью.

Ионизирующее излучение, независимо от вида и способа воздействия, обладает канцерогенным эффектом вследствие повреждения генетического аппарата клетки. В настоящее время принята беспороговая концепция радиационного канцерогенеза. Под влиянием облучения наиболее высок риск развития гемобластозов, поражений кожи, костей, лёгкого, молочной и щитовидной желёз, яичников. Имеет значение возраст в момент облучения. Чувствительность тканей к воздействию ионизирующего излучения зависит от пролиферативной активности клеток. В периоды активного роста и развития ткани наиболее чувствительны к облучению. Латентный период для гемобластозов составляет 2-5 лет. Для солидных опухолей этот период равен 10 годам и более.

Интенсивность неионизирующих электромагнитных излучений вблизи линий электропередачи, радио- и телевизионных станций, средств радиолокации, аппаратуры научного, медицинского, бытового назначения превышает фоновые значения в 100-100000 раз. Основанием для этого послужили данные о росте частоты гемобластозов и опухолей мозга у детей, подвергшихся длительному воздействию интенсивных электромагнитных полей.

С профессиональным воздействием связывают не более 5% случаев новообразований у мужчин и 1% у женщин. Профессиональные факторы вызывают чаще опухоли тех локализаций, для которых характерен прямой контакт с канцерогенными факторами.

Существуют неоспоримые доказательства роли солнечной инсоляции в этиологии меланомы и других ЗН кожи. Количественные оценки свидетельствуют о росте риска с увеличением экспозиции к излучению ультрафиолетовой части спектра (длина волны 280-320 нм). Активность инсоляции в большей степени связана с риском плоскоклеточного рака (по сравнению с базальноклеточным раком). Вероятность развития всех гистологических типов ЗН кожи резко возрастает при наличии в анамнезе солнечных ожогов.

Четыре семейства вирусов определены как этиологические агенты ЗН человека. С вирусами, содержащими дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), ассоциированы гепатоцеллюлярный рак, некоторые виды лимфом, рак шейки матки, вульвы, полового члена. С ретровирусами, содержащими рибонуклеиновую кислоту (РНК), связывают развитие Т-клеточного лейкоза. К настоящему времени накоплены достаточно веские доказательства возможного вирусного происхождения менингиомы, глиобластомы, меланомы, лимфогранулематоза, саркомы Капоши. Доказана связь лимфомы Беркитта и рака носоглотки с вирусом Эпштейн-Барр.

Вирусы гепатита типов В и С признаны вторым по значимости (после курения) канцерогенным фактором в мировой популяции. По оценкам ВОЗ 80% всех первичных злокачественных опухолей печени индуцированы этими агентами. В среднем 75% больных гепатоцеллюлярным раком имеют АТ к вирусу типа С. Около 200 млн человек на планете являются носителями вирусов гепатита. В ряде стран Азии и Африки хроническое инфицирование вирусами В или С носит почти тотальный характер. Широкое проведение специфической вакцинации существенно снижает риск развития гепатоцеллюлярного рака в популяции с высоким уровнем инфицирования.

Некоторые типы вируса папилломы человека, передающиеся половым путём, ответственны за развитие рака шейки матки, вульвы, полового члена. Вирусы группы герпеса являются синергистами с вирусом папилломы человека в этиологии ЗН гениталий.

Шистосомоз сопровождается повышением риска развития ЗН мочевого пузыря, описторхоз - желчевыводящих путей. Механизмы канцерогенеза связаны с усилением канцерогенного эффекта нитрозаминов в результате жизнедеятельности паразита.

Наиболее значимым, широко распространённым и потенциально устранимым канцерогенным фактором считают *курение*. По оценкам ВОЗ, с курением табака ассоциируются приблизительно 80-85% случаев рака легкого, 80% рака губы, 75% рака пищевода, 40% мочевого пузыря, 85% рака гортани. Весьма ярким современным достижением следует считать снижение заболеваемости основными формами ЗН и смертности от них в США в 1990-х годах (в среднем на 0,5% в год). Это результат широкой кампании по борьбе с курением. По распространённости курения Россия занимает одно из первых мест в мире. Приблизительно 50-60% мужчин являются активными курильщиками, возраст начала курения в последние годы снизился до 10 лет, катастрофически растёт частота курения среди женщин.

Накоплены доказательства синергизма канцерогенного действия курения и злоупотребления алкоголем. *Этанол - наиболее мощный канцерогенный агент, сознательно потребляемый человеком*. Связь употребления алкоголя с повышенным риском развития ЗН полости рта, глотки, пищевода, гортани, печени, молочной железы, лёгкого, толстой кишки подтверждена материалами многочисленных эпидемиологических исследований. Канцерогенами являются как крепкие, так и слабоалкогольные напитки. Распространённость бытового пьянства в России достигает 20%. Ежегодное официальное подушевое потребление алкоголя (в пересчёте на этиловый спирт) составляет 15 л, между тем потребление 8 л эксперты ВОЗ оценивают как высокое.

Степень реализации канцерогенного потенциала как инфекционных, так и других канцерогенных агентов в существенной мере зависит от состояния иммунной системы. При иммунодефицитных состояниях, обусловленных приёмом иммунодепрессантов после трансплантации почки риск развития у реципиента неходжкинских лимфом возрастает в 32 раза, рака печени - в 30,4 раза, лёгкого - в 2,4 раза, мочевого пузыря - в 5,5 раза, шейки матки - в 4,7 раза, меланомы и рака щитовидной железы - в 4,2 раза. Инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) сопряжена с высоким риском неходжкинских лимфом и саркомы Капоши.

Для опухолей легкого, шейки матки, желудка установлена связь с низким социально-экономическим уровнем. Получены весьма весомые доказательства возможной ассоциации с низким социально-экономическим статусом злокачественных опухолей полости рта, пищевода, гортани, печени, мочевого пузыря. В группах с высоким социально-экономическим уровнем высок популяционный риск развития рака молочной железы, меланомы, рака тела матки.

По разным оценкам 30-70% случаев рака толстой кишки связаны с избыточным потреблением жиров, соли, нитритов и нитратов, копчёностей и консервантов, дефицитом клетчатки и витаминов, избыточной энергетической ценностью пищи. Доказана роль жиров, особенно насыщенных, в этиологии и патогенезе рака молочной железы, предстательной железы, толстой и прямой кишки, лёгкого.

Важное значение имеют и гормональные факторы. Общепризнанна роль эстрогенов в генезе рака молочной железы. Заместительная терапия эстрогенами ведёт к повышению риска рака эндометрия. Данные о влиянии пероральных контрацептивов весьма противоречивы: показано, что они снижают риск рака эндометрия и яичников, но могут повышать риск рака молочной железы. Приём пероральных контрацептивов в молодом возрасте ведёт к повышению риска как доброкачественных, так и ЗН печени.

В мире ежегодно регистрируют приблизительно 10 млн случаев ЗН, из них на развитые страны приходится около 48%. Абсолютное количество случаев онкологических заболеваний в мире увеличивается, что связано с ростом численности населения планеты и увеличением продолжительности жизни. Прослеживается тенденция к росту общей заболеваемости у мужчин и слабому её снижению у женщин. Последнее обусловлено заметным снижением заболеваемости раком шейки матки в развивающихся странах.

Прослеживается существенная вариабельность показателей онкологической смертности по 40 странам мира. У мужчин они различаются в 6-24 раза, у женщин - в 6-17 раз. В Европе смертность от ЗН различается по странам в 2-10 раз. По 26 локализациям ЗН в 36 странах Европы

в целом смертность за последние 5 лет снизилась на 7% у мужчин и женщин. Считают, что в значительной мере снижение заболеваемости и смертности мужчин связано с отказом от курения во многих странах Европы. Рост заболеваемости отмечается во всех возрастных группах, однако у мужчин преимущественно в возрасте старше 60 лет, у женщин - в возрасте старше 50 лет. При этом прирост заболеваемости женщин почти в 2 раза выше, чем мужчин. В то же время отмечено снижение заболеваемости раком губы, желудка, пищевода, лёгкого, гортани, печени.

Наиболее распространённое ЗН в мире - рак лёгкого: ежегодно диагностируют около 1 млн случаев, из них 61% - в развитых странах. Заболеваемость и смертность от рака лёгкого возросли по сравнению с уровнем начала века. В структуре ЗН на рак лёгкого приходится 11,8% (в России - 13,3%), у мужчин - 17,6% (в России - 23,3%). Рост заболеваемости во многих странах Европы, СССР, Австралии, Новой Зеландии, Западной и Юго-Восточной Азии на протяжении 1960-1980-х гг. приобрёл характер эпидемии. В большинстве стран заболеваемость выше в городских, чем в сельских районах, среди мужчин выше, чем у женщин. В целом эти показатели коррелируют с уровнями распространённости курения в период за 10 лет до диагностики. Риск развития рака лёгкого у пассивных курильщиков превышает базовый уровень на 70%.

Заболеваемость раком лёгкого в России - одна из самых высоких в мире: на более 40 из 80 территорий России она превышает 40 случаев на 100 000 населения. Через 10 лет в России неизбежен рост заболеваемости в связи с ростом распространённости курения, особенно среди женщин.

Совершенствование способов хранения и обработки пищи, повлекшее снижение потребления копченостей, маринадов, соли, нитратов, нитритов, является основной причиной снижения риска рака желудка. Заболеваемость раком желудка начала снижаться в западных странах через несколько лет после широкого внедрения замораживания как основного метода хранения продуктов. Кроме того, предполагают, что изменение системы хранения продуктов привело к снижению распространённости *Helicobacter pylori*. Параллельно с ростом благосостояния общества происходит изменение рациона: снижение потребления жареных мяса и рыбы, муки, сахара, повышение потребления свежих овощей и фруктов.

Рак колоректальной зоны - второе по распространённости ЗН в развитых странах. Наиболее высокая заболеваемость зарегистрирована в США. В России опухоли этой локализации в структуре ЗН занимают 3-е место (11%). Рак прямой и ободочной кишки связывают с потреблением жирной, высококалорийной пищи, красного мяса, ожирением, низкой физической активностью, низким потреблением богатой пищевыми волокнами пищи, алкоголем, высоким социально-экономическим статусом, в ряде случаев с генетической предрасположенностью.

Опухоли печени - важная проблема развивающихся стран, на которые приходится 77% всех случаев. Заболеваемость раком печени в Азии и Африке в 10-15 раз выше, чем в других территориях мира. В Северной Африке (территории, прилегающие к пустыне Сахара) на рак печени приходится 15,4% всех случаев ЗН, высока заболеваемость в Восточной и Юго-Восточной Азии. 43,7% всех случаев рака печени регистрируют в Китае. В ряде стран (Китай) заболеваемость достигает 160 случаев на 100 000 населения. Уровни заболеваемости в развитых странах низкие. Соотношение заболеваемости среди мужчин и женщин - 2:1. В России это относительно редкое ЗН (1,5% в структуре онкологической заболеваемости), однако в дальнейшем прогнозируют рост заболеваемости в связи с увеличением распространённости хронических вирусных гепатитов.

Повсеместно во всех возрастных группах увеличивается заболеваемость раком молочной железы. Это наиболее распространённая опухоль у женщин в мировой популяции (19,1%). Заболеваемость максимальна в Северной Америке (свыше 100 случаев на 100 000), низкие показатели отмечают в Западной Африке и Азии. В России в возрастной когорте женщин 40-55 лет рак молочной железы - основная причина смерти.

Рак шейки матки занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения планеты (11,6%). В развитых странах рак шейки матки - относительно редкое заболевание. В России злокачественные опухоли шейки матки составляют 5,2% всех новообразований у женщин, а заболеваемость достигает 16,1 на 100 000 женского населения.

Ежегодно в мире регистрируют 170 000 случаев рака яичников, что составляет около 4,3% всех злокачественных новообразований у женщин. В структуре онкологической заболеваемости



женщин в России на рак яичников приходится 5,1%. Географическая распространённость рака яичников имеет много общего с таковой новообразований тела матки. Рак предстательной железы занимает 4-е место среди ЗН у мужчин (7%) в мировой популяции. Отмечается ежегодный прирост заболеваемости в мире (приблизительно 3%). Приблизительно 9% опухолей ПЖ обусловлены генетически, маркер высокого риска заболевания - повышенная активность 5- $\alpha$ -редуктазы, участвующей в метаболизме андрогенов.

Рак мочевого пузыря приблизительно в 3 раза чаще развивается у мужчин. Эту опухоль выявляют преимущественно в развитых странах. Повышение риска сопряжено с курением, химическими канцерогенами, в том числе пестицидами. В России на рак мочевого пузыря приходится 2,7% всех новообразований. Наблюдают рост заболеваемости, преимущественно в старших возрастных группах.

Рак гортани также поражает преимущественно мужчин (отношение мужчин и женщин среди заболевших - 20:1). В мировой популяции на него приходится 3,1% всех новообразований. Высокую заболеваемость регистрируют в Южной Европе, Северной Африке, Западной Азии. Основные факторы риска - курение и употребление алкоголя.

Первичная профилактика злокачественных новообразований. Многочисленными исследованиями доказана протективная роль потребления свежих овощей и фруктов применительно к ЗН многих локализаций. Наиболее ярко этот эффект выражен в отношении рака желудка, прямой кишки, ротоглотки, полости рта, гортани, пищевода, лёгкого, молочной железы. Доказана зависимость «доза-эффект». Определены наиболее активные в профилактическом плане виды растительной пищи: прежде всего цитрусовые, томаты, чеснок, лук, различные светло-зелёные овощи. Признана роль витамина С как в составе овощей и фруктов, так и в виде лекарственного препарата. На экспериментальных моделях продемонстрировано участие аскорбиновой кислоты в обезвреживании канцерогенов непосредственно на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Подтверждён активный протективный эффект  $\beta$ -каротина, в меньшей степени ретинола и других каротиноидов. Доказана антиканцерогенная роль ликопинов, причём их активность возрастает при лёгкой термической и механической обработке овощей. Потребление богатых растительными волокнами культур (особенно овощей и фруктов) снижает риск, прежде всего ЗН органов системы пищеварения.

Европейская противораковая программа под эгидой ВОЗ приводит следующие рекомендации по питанию.

- Вероятность ЗН в значительной мере определена генетически, но уровень знаний не позволяет уверенно идентифицировать лиц, подверженных высокому риску. Рекомендации должны быть приложены ко всей популяции для лиц старше 2 лет.
- Специфические рекомендации по питанию.
  - Жиры не должны превышать 30% общей энергетической ценности пищи (не более 10% должны приходиться на насыщенные жиры, 6-8% - на полиненасыщенные, оставшаяся часть - на моносенасыщенные).
  - Желательно употребление разнообразных свежих овощей и фруктов несколько раз в день.
  - Необходимо сбалансировать физическую нагрузку и рацион для сохранения нормальной массы тела.
  - Пищевые добавки можно принимать только после обсуждения с врачом.
  - Необходимо ограничить потребление соли и пищи, консервированной при помощи нитритов, нитратов. Норма потребления соли - не более 6 г/сут.
  - Необходимо резкое ограничение потребления алкогольных напитков.
- Соблюдение всех пунктов позволит снизить риск приблизительно на 35%.

## КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Основываясь на клеточной теории строения организма, сформулированной им в 1855-1858 гг., Вирхов утверждал, что любой патологический процесс служит суммой нарушений, происходящих в каждой клетке.

### Молекулярные механизмы канцерогенеза и опухолевой прогрессии

Процесс онкогенеза кратко можно описать следующим образом. В результате воздействия физических факторов, химических агентов, эмоционального стресса, гормонов, а также вирусов в клетке происходят изменения, приводящие к перенапряжению окислительно-восстановительной и других биохимических систем, к нарушению перекисного окисления липидов и поверхностной архитектоники. За этим следует дискоординация подачи и приёма местных, регионарных и отдалённых сигналов.

В результате возникших биохимических и структурных нарушений в клетке включаются адаптивные механизмы защиты, приводящие к нормализации её жизнедеятельности, либо программа апоптоза. Однако при избыточном действии одного или нескольких мутагенов в результате срыва адаптивных механизмов в клетке может происходить нарушение нормальных процессов, протекающих в её генетическом аппарате. При повышенном содержании химических канцерогенов и облучении при неполноценной антиоксидантной защите происходят прямые поломки в геноме, т.е. точечные мутации, генные делеции и хромосомные перестройки, нарушающие нормальную функцию генов и кодируемых ими белков. В итоге описанные нарушения приводят к ещё большей изоляции клетки, искажению её сигнального и генетического аппаратов и, как следствие, к появлению трансформированных клеток.

Опухолевая клетка характеризуется комплексом нарушений на генном, хромосомном и геномном уровнях, которые выражаются в разнообразных типах точечных мутаций, хромосомных аберрациях и изменении количества хромосом.

В настоящее время обнаружено более 100 транслокаций, типичных для клеток лейкозов и лимфом, а также десятки транслокаций и делеций для клеток солидных новообразований человека. При этом показано, что опухолевая прогрессия характеризуется усилением нарушений в генетическом аппарате клетки и нарастанием гетерогенности клеток по генотипическому признаку. Так, анеуплоидные опухоли являются более агрессивными и имеют повышенную способность к инвазии, неоангиогенезу и метастазированию.

В процесс малигнизации вовлечены 3 основных класса генов: онкогены, антионкогены и гены, экспрессирующие мишени для онкобелков и антионкобелков (гены-эффекторы трансформации). При этом по существующим представлениям понятия «онкоген» и «антионкоген» отражают не столько суть явления, сколько экспериментальный феномен. Следствием мутаций различного характера, приводящих к появлению опухолевой клетки, является перепрограммирование генома в результате инактивации или торможения нормальных генов и антионкогенов и активации протоонкогенов и онкогенов. Онкогены через свои белковые продукты запускают, стимулируют и регулируют все процессы жизнедеятельности опухолевой клетки и обеспечивают её автономный рост. Подавляющее большинство онкобелков относится к протеиназам, фосфорилирующим аминокислотные мишени по тирозиновым, сериновым и треониновым остаткам и играющим наиболее заметную роль в регуляции клеточного деления. Большую роль играют онкобелки, участвующие в регуляции пролиферации и транскрипционной активности целых групп генетических элементов.

Антионкогены изучены в меньшей степени, что обусловлено рядом технических трудностей. Наиболее известные антионкогены - гены *RB-1* и *p53*. Ген *RB-1* кодирует фосфорилированный белок *p105*, обладающий ДНК-связывающими свойствами и участвующий в транскрипции ряда генов. Принципиальными являются процессы фосфорилирования и дефосфорилирования, поскольку показано, что дефосфорилированная форма *p105* препятствует делению клетки. Белок *p53* также участвует в торможении клеточного деления. «Дикий» тип гена *p53* и ген *RB-1* способны вызывать частичную реверсию трансформированного фенотипа. Существуют многочисленные данные о том, что в опухолевых клетках снижена экспрессия антионкогенов за счёт их повреждений (делеции, точечные мутации).

В последние годы активно исследуют механизмы, ответственные за выключение в опухолевой клетке программы её гибели. Идентифицированы гены, как ответственные за апоптоз (*TRPM-2*, *SJP*), так и ген *Bc1-2* (онкоген), обеспечивающий защиту злокачественной клетки от апоптоза.

Перепрограммирование генома сопровождается искажением сигнального, рецепторного и биохимического аппарата клетки. Это приводит к созданию условий для неконтролируемого роста, нарушению в программах конечной дифференцировки и смерти клетки, а также к появлению способности к метастазированию и повышению устойчивости (резистентности) клеток к различным воздействиям. Такая клетка даёт потомство, способное расселяться за пределами базальных мембран.

Формирование первичного и метастатического очагов включает неоваскуляризацию, инвазию опухолевых клеток в окружающую ткань, миграцию в кровеносные и лимфатические сосуды, циркуляцию в них с последующим прикреплением к эндотелию в органе-мишени, а затем выход в ткань с образованием метастатического очага. Ключевыми моментами на этом этапе онкогенеза являются процессы инвазии и неоваскуляризации.

Для осуществления инвазии опухолевая клетка секретирует на своей поверхности и выделяет в межклеточное пространство протеолитические ферменты, способствующие разрушению структур базальных мембран и межклеточного матрикса. Наряду с этим на поверхности опухолевых клеток происходит перераспределение специфических клеточных молекул адгезии: молекулы, направленные на гомологичные связи, исчезают, и появляются другие молекулы, способствующие связыванию гетерологичных клеток. Другим фактором, наиболее важным в механизме инвазии, считают изменение подвижности опухолевых клеток. Существует мнение, что опухолевая клетка представляет собой химиомеханическую машину, работающую «по системе протяжённого действия». Ряд ростовых факторов, которые выделяются другими клетками по принципу обратной связи, являются хемоаттрактантами для опухолевой клетки. Контроль содержания протеиназ и их ингибиторов, молекул адгезии и хемоаттрактантов осуществляется на уровне генома.

В механизме неоваскуляризации огромную роль отводят переводу опухолевых клеток в ангиогенный фенотип. Он характеризуется повышенной секрецией стимуляторов ангиогенеза (факторов роста фибробластов, эндотелиальных клеток и других веществ) с одновременным снижением секреции ингибиторов ангиогенеза. Это сопровождается повышением синтеза и секреции хемотаксических молекул, активирующих макрофаги, тучные клетки, фибробласты и эндотелиальные клетки, а также усиленным синтезом протеолитических ферментов, осуществляющих разрушение базальных мембран и способствующих продвижению клеток эндотелия по направлению к опухолевым клеткам.

В механизмах миграции злокачественной клетки в кровеносные, лимфатические сосуды и прикрепления к эндотелию в органе-мишени большую роль также отводят протеолитическим ферментам и молекулам адгезии. В процессе циркуляции опухолевые клетки приобретают защитный потенциал, образуя эмболы, окружённые фибрином.

На пути клеток с предтрансформационным и трансформированным потенциалом встают системы естественной резистентности и иммунной защиты. Существуют 2 основных механизма борьбы с новообразованием. Один основан на физическом уничтожении злокачественных клеток клетками организма-хозяина, другой - на блокировании жизненно важных процессов опухолевой клетки.

- Первый путь - узнавание и уничтожение злокачественных клеток с помощью цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток, а также антиген-презентирующих, в частности дендритных, клеток. Эти процессы протекают при непосредственном участии опухолеассоциированных Ag, главных комплексов гистосовместимости I-II типа, многочисленных молекул адгезии и интегринов. Управляют этой операцией и регулируют её все известные цитокины: фактор некроза опухоли, интерфероны, интерлейкины (ИЛ). В свою очередь функция противоопухолевой защиты находится в прямой зависимости от согласованного действия ряда гуморальных и клеточных систем, включая клетки крови, костного мозга, фибробласты, эндотелиальные клетки. Такая кооперация осуществляется медиаторами-цитокинами и контролируется на уровне центральной нервной системы (ЦНС). Нарушение динамического

равновесия в функционировании этих систем может приводить к существенному снижению эффективности противоопухолевой защиты. Эмоциональные стрессы, бактериальные инфекции и другие факторы, приводящие к вторичным иммунодефицитам и ослаблению функций клеток естественной резистентности, предшествуют обнаружению ЗН или его прогрессированию.

- Альтернативный механизм активной противоопухолевой защиты состоит не в физическом уничтожении опухолевой клетки, а в создании условий для блокирования процессов инвазии, неоваскуляризации, миграции трансформированных клеток в сосуды и их выход в орган-мишень. Этот путь связан с воспроизводством и секрецией в окружающее пространство биологически активных соединений - антагонистов факторов прогрессии и метастазирования. Огромную роль в этом отводят антипротеиназам, антиангиогенным факторам, антагонистам факторов роста и их рецепторам, антиадгезивным молекулам и антихемоаттрактантам. В этом процессе активное участие принимают эпителиальные клетки, резидентные макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, эндотелиальные клетки, тромбоциты, эритроциты и RES-клетки.

Таким образом, перерождение нормальной клетки в опухолевую и дальнейшее противостояние организма ЗН зависят от согласованного функционирования всех гуморальных и клеточных систем организма, а также от сохранения целостности его внутренней среды.

Главенствующая роль в поддержании гомеостаза и формировании устойчивости организма к различным воздействиям принадлежит антиокислительному звену, которое осуществляет обезвреживание и элиминацию свободнорадикальных и перекисных соединений. Несостоятельность антиоксидантной защиты является пусковым механизмом нарушения синтеза белка, а также биохимических, сигнальных и адгезивных срывов. Эти процессы могут способствовать ускорению роста и метастазирования злокачественных опухолей.

Данные о патогенетических механизмах развития злокачественных новообразований, полученные в последние годы, стали основой для развития нового направления в лечении онкологических больных - биотерапии рака.

## ДИАГНОСТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Предопухолевым заболеванием (состоянием), или предраком, принято считать врождённые или приобретённые изменения тканей, способствующие возникновению злокачественных новообразований. С клинической точки зрения различают облигатные и факультативные предопухолевые состояния.

- *Облигатный предрак*, как правило, обусловлен генетическими или врождёнными факторами и рано или поздно перерождается в рак. К таким заболеваниям относят семейный полипоз толстой кишки, пигментную ксеродерму, дерматоз Боуэна, аденоматозный полип желудка. Истинно доброкачественные опухоли, в основном, не малигнизируются.

- *Факультативный предрак* трансформируется в злокачественное новообразование относительно редко. Факультативный рак чаще не связан с наследственными и врождёнными изменениями тканей. Чем дольше существует факультативное предраковое состояние, тем выше вероятность развития злокачественной опухоли, хотя у большинства больных в течение жизни она не развивается. К факультативному предраку относят дисгормональную гиперплазию с пролиферацией эпителия протоков молочной железы, атрофический гастрит с глубокой перестройкой слизистой оболочки, неспецифический язвенный колит, эрозию шейки матки, кожный рог, кератоакантому, папиллому и др.

Тем не менее наряду с гипотезой о предраковых изменениях как неперенной стадии процесса малигнизации существует точка зрения о возможности возникновения злокачественных новообразований *de novo*. Категорически отвергать подобную точку зрения нельзя, поскольку хорошо известны случаи возникновения злокачественных опухолей из морфологически неизменённых тканей. С другой стороны, возможно, что «отсутствие» стадии малигнизации может быть связано с быстрым прогрессированием опухоли и отсутствием динамического наблюдения за этапами канцерогенеза.

Все изменения клеток и формирующихся из них структур связаны с нарушением дифференцировки клеток-предшественниц. Существует 3 основных варианта нарушений тканевой дифференцировки.

- Врождённые пороки развития (врождённые уродства, гетеротопии, гетероплазии, гамартомы).
- *Метаплазия* - замещение одного типа дифференцированных клеточных элементов другим вследствие хронического воспаления, эндокринного воздействия и нарушений питания. Например, переходный эпителий мочевого пузыря при хроническом воспалении может превращаться в многослойный плоский или железистый призматический; при длительном дефиците витамина А развивается плоскоэпителиальная метаплазия эпителия дыхательных путей; островки многослойного плоского ороговевающего эпителия обнаруживают в молочной, щитовидной и предстательной железах при хронических воспалительных процессах и гормональных нарушениях. Явления метаплазии крайне разнообразны. Они возможны не только в эпителии, но и в соединительной ткани (например, появление кости и хряща в посттравматических рубцах).
- *Дисплазия* характеризуется появлением клеток с внешними характеристиками злокачественных новообразований. Диспластические изменения нередко возникают на фоне метаплазии. В широком смысле понятие «дисплазия» должно включать в себя не только весь спектр предраковых изменений, но и инвазивный рак. Однако на практике дисплазией обозначают только контролируемые и обратимые нарушения дифференцировки эпителия предракового характера в результате пролиферации камбиальных элементов (недифференцированных клеток-предшественниц, стволовых клеток) с развитием их атипии, утратой полярности и нарушением структуры при отсутствии инвазии базальной мембраны.
- Клетки утрачивают мономорфность, широко варьируя по величине и форме. Ядра становятся гиперхромными, слишком крупными по отношению к размерам нормальных ядер и клеток. Увеличивается количество митозов, причём их обнаруживают в необычных местах эпителиальной выстилки. В диспластическом многослойном плоском эпителии митозы выявляют на любом уровне пласта, включая не только базальные клетки, как в норме, но и поверхностные отделы.
- Нарушения архитектоники характеризуются изменением обычной структуры эпителия, потерей полярности, а иногда и гистотипической или органотипической характеристики. Дисплазия многослойного плоского эпителия проявляется утратой вертикальной анизоморфности пласта с последующим замещением клетками базального типа вместо прогрессирующего вызревания базальных элементов по направлению к покровным роговым.

Различают три степени дисплазии: I - слабая (малая); II - умеренная (средняя); III - выраженная (тяжёлая); IV - атипичная эпителиальная гиперплазия. От степени к степени нарастает полиморфизм и гиперхромия ядер, увеличивается пролиферация клеток, сокращается продолжительность их жизни, что ведёт к быстрому сокращению клеточной популяции. Вместе с тем нарушается полярность клеток эпителия, его гистоархитектоника. IV степень дисплазии многие склонны расценивать как неинвазивный (внутриэпителиальный) рак.

Вероятность злокачественного превращения регенераторного, гиперплазированного или метаплазированного эпителия достаточно низка. Опасность малигнизации возрастает при появлении дисплазии, причём наибольшим риском отличается тяжёлая степень дисплазии, когда клеточные нарушения практически соответствуют таковым при раке. Высокая митотическая активность клеток при дисплазии III степени несомненно увеличивает вероятность мутаций и появления клеток с реактивацией генетических программ репликации, в норме находящихся в репрессированном состоянии.

Развитие опухоли занимает длительный период. Злокачественное новообразование может латентно существовать в течение нескольких лет, а диспластические изменения - десятилетиями. Прогрессирование диспластических изменений не обязательно приводит к трансформации в опухоль. Дисплазия может остановиться в своём развитии или исчезнуть совсем. Тем не менее в клинических условиях ждать нормализации (регрессии) очага неинвазивного рака нет оснований.

Диспластические изменения, возникая в равной мере в неизменённой слизистой оболочке, зонах гиперплазии и метаплазии или очаге аденомы (папилломы), в случаях дальнейшего развития (дисплазия III степени) с высокой частотой эволюционируют в направлении рака *insitu* и

злокачественных опухолей. В этой связи дисплазию I и II степени, равно как и доброкачественные опухоли без признаков выраженной дисплазии, следует относить к факультативному предраку, а дисплазию III степени - к облигатному.

### Общие принципы диагностики

В структуре заболеваемости женщин преобладают опухоли, доступные непосредственному осмотру, что при правильной организации скрининга позволяет выявлять их на ранней стадии, существенно улучшая прогноз и снижая инвалидизацию. Рак шейки матки и молочной железы в развитых странах наиболее часто выявляют в ранних стадиях. Этим объясняются и относительно благоприятный прогноз этих заболеваний. У мужчин наибольший удельный вес имеют опухоли малодоступных для прямого осмотра органов. Скрытый рак лёгкого и желудка можно выявить только при специальных методах исследования. Это одна из причин высокой запущенности ЗН у мужчин и гендерных различий в выживаемости.

ЗН наблюдают во всех возрастных группах населения, но чаще они развивается у лиц старше 50 лет. Трудности диагностики опухоли у пожилых связаны с большим количеством сопутствующих хронических заболеваний, на фоне которых развивается ЗН. Успехи противораковой борьбы зависят в основном от работы поликлиники. Диагностические ошибки в стационаре существенного влияния на общие результаты лечения не оказывают. Онкологическая настроенность подразумевает следующие основные позиции:

- Знание особенностей предраковых заболеваний, принципов их наблюдения и лечения.
- Подробный сбор анамнеза и выяснение факторов риска развития ЗН.
- Знание симптомов опухоли на ранних стадиях.
- Систематичность обследования - внимательный и скрупулёзный осмотр пациента, в том числе зон возможного метастазирования (лимфатические узлы, печень).
- Использование современных диагностических методов для исключения скрытого рака.
- Учёт возможности наличия ЗН в диагностически сложных случаях.
- Активная пропаганда онкологических знаний среди населения.

### АНАМНЕЗ

Умение тщательно собирать анамнез - важнейшее профессиональное качество врача первичного звена. Перед началом осмотра необходимо обязательно спросить больного, не появились ли (увеличились) какие-нибудь образования на коже или в подкожной клетчатке. Не менее важной является информация о патологических выделениях: кровь в моче, примесь крови к калу, характер рвоты, патологическое отделяемое из ЛОР-органов. Необходимо обращать внимание на звучность голоса, носовое дыхание, дискомфорт при глотании. У женщин особое внимание обращают на особенности гинекологического анамнеза. У мужчин обязательно выясняют проблемы с мочеиспусканием. Кроме учёта пола и возраста у каждого больного необходимо выяснить его принадлежность к группе повышенного онкологического риска. В обязательном порядке необходимо выяснить и фиксировать в истории болезни наследственную предрасположенность, гормональные или иммунологические нарушения, вредные привычки, обстоятельства серьёзных травм. Нельзя забывать о вредных воздействиях окружающей среды в ранние годы жизни, производственные вредности.

### ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

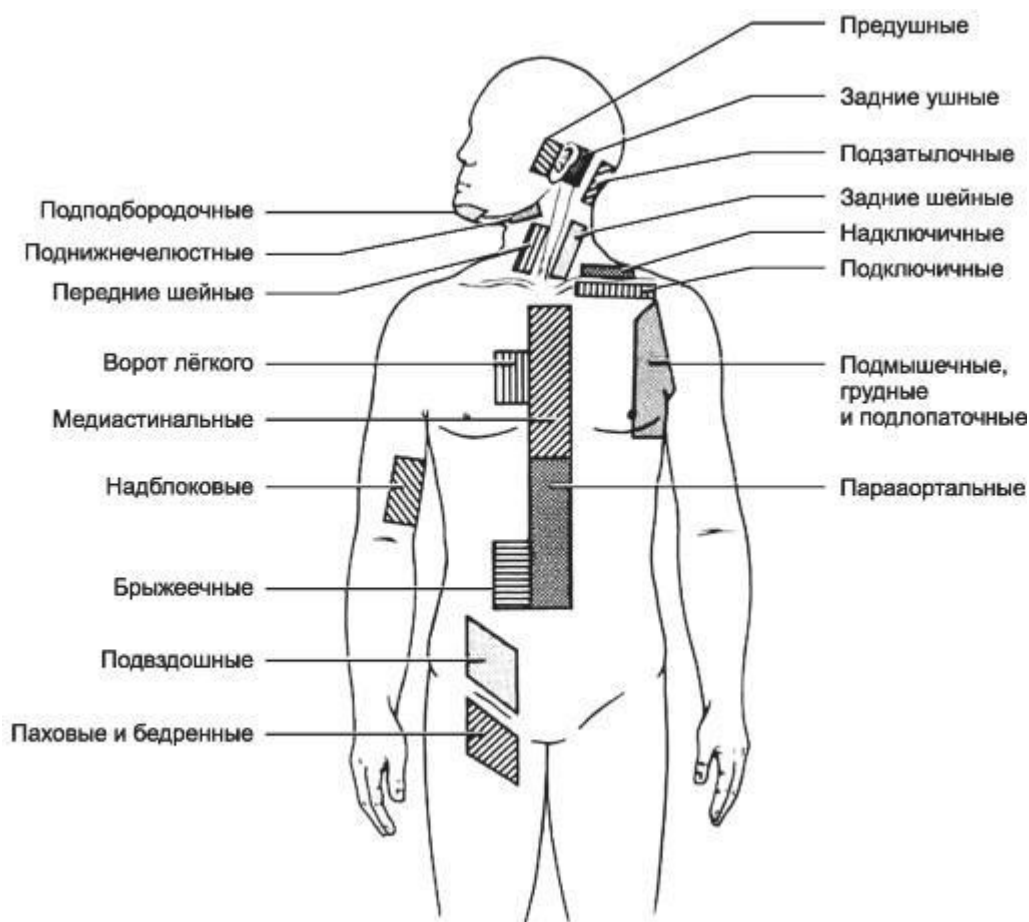
Объективное обследование начинают с оценки общего вида и состояния больного. Онкологические больные нередко угнетены, вяло и осторожно двигаются. Кожа бывает бледной, сухой, с желтушным оттенком. Однако при ранних стадиях ЗН больные могут иметь вполне здоровый вид, они сохраняют высокую двигательную активность. Переоценка внешнего вида может приводить к серьёзным диагностическим ошибкам. При ранних стадиях рака долевого бронха обтурационный пневмонит может создать ложное впечатление о тяжести и безнадежности состояния больного. Необоснованный отказ от углублённого обследования и радикального лечения при осмотре первичного больного может привести к ошибочной тактике и лишить его возможности излечения. Тяжёлая дисфагия и истощение иногда возможны при относительно ранних стадиях рака пищевода.

При общем осмотре нередко удаётся обнаружить асимметрию, расширенные или застойные подкожные вены брюшной или грудной стенок. Обращают внимание на деформацию и контуры шеи, лицевого черепа, расположение молочных желез, выделения из сосков. При осмотре конечностей необходимо обратить внимание на изменение походки, нарушение функции конечностей. Ощупывая опухоль или зону её расположения, получают ценные сведения о размерах и консистенции объёмного образования, его подвижности, взаимоотношениях с окружающими органами и тканями. Определяют флюктуацию и болезненность. Иногда удаётся определить, откуда исходит патологическое образование.

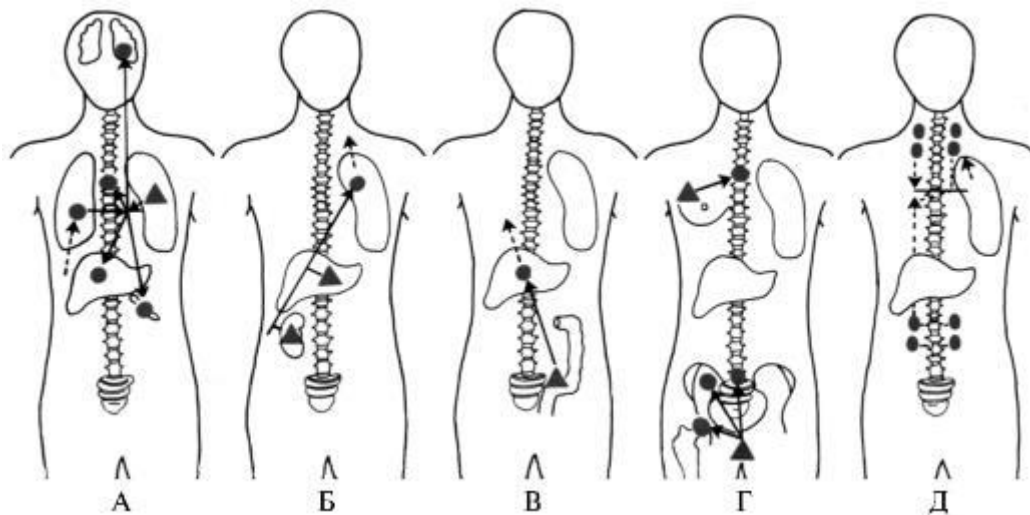
Особое внимание необходимо обратить на регионарные лимфатические узлы. В обязательном порядке следует осмотреть и прощупать шейные, подмышечные, надключичные, паховые и подколенные зоны с обеих сторон. Лимфатические узлы могут быть увеличены при системных заболеваниях или поражены метастазами. Неизменённые лимфатические узлы имеют мягкую консистенцию, небольшие размеры, овальную форму, несколько уплощены, сохраняют подвижность. При поражении метастазами лимфатический узел увеличен в размере, круглый, плотный, иногда бугристый, спаян с окружающими тканями и структурами, ограниченно подвижен. Основные группы лимфатических узлов представлены на рис.

Ряд ЗН имеет типичное расположение метастазов. Для запущенного рака ЖКТ довольно характерно поражение лимфатических узлов левой надключичной области (метастаз Вирхова), для рака желудка у женщин - поражение пупка и яичников (метастазы Крукенберга), а также области пузырьно-прямокишечной клетчатки (метастаз Шницлера).

Пальпация брюшной полости обязательна у любого первичного больного. Печень, поражённая метастазами, увеличена в размерах, край её бугристый, плотный, безболезненный. Пальцевое исследование прямой кишки также следует проводить у всех первичных больных, а также при повторных обследованиях в отдалённые сроки после лечения.



**Рис. 1.** Основные группы лимфатических узлов.



**Рис. 2.** Основные пути отдаленного метастазирования ЗН. А - метастазирование по большому кругу кровообращения (артерии); первичная опухоль находится в лёгком; через лёгочные вены и сердце попадает в аорту; метастазы нужно искать в любом органе (кости, головной мозг, печень). Б - метастазирование по большому кругу (полые вены); метастазы искать в лёгких (почка, печень, саркомы костей и мягких тканей). В - метастазирование по портальной системе: метастазы искать в печени; возможно каскадное (вторичное) метастазирование в легкие. Г - органоспецифическое метастазирование: почка, предстательная железа, молочная железа. Д - отдалённое метастазирование по лимфатическим путям.

Первичная диагностика немыслима без работы врачей общей лечебной сети и онкологов с населением. Ниже приведены 7 «сигналов» злокачественной опухоли (информационный лист Американского онкологического общества), способствующие повышению онкологической настороженности не только среди широких слоев населения, но и врачей разного профиля.

- Изменение функции кишечника или мочевого пузыря.
- Язва без тенденции к заживлению.
- Необычные кровотечения или выделения.
- Утолщение или узел в молочной железе или в любом органе.
- Нарушения глотания или стойкие расстройства пищеварения.
- Явные изменения родинки или бородавки.
- Упорный кашель или стойкая охриплость.

Если у пациента появился один из этих симптомов, то ему следует срочно обратиться к врачу.

Не стоит недооценивать значимость подобных методов санитарнопросветительской работы с населением. Доказательством их эффективности служит факт снижения смертности по некоторым локализациям рака среди образованных слоев общества. Например, в США пассивность малоимущих слоев населения и национальных меньшинств не позволяет внедрять общественные мероприятия, направленные на улучшение результатов противораковой борьбы.

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА включает в себя классические рентгенологические исследования, рентгеновскую КТ, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и радиоизотопные (радионуклидные) исследования. В настоящее время всё большее распространение получает принцип использования наиболее результативных, в том



числе дорогостоящих методов или их сочетания для получения в максимально короткие сроки высокоспецифичных результатов исследования.

В онкологической практике лучевую диагностику используют для решения следующих задач.

- Выявление новообразований и определение их топической принадлежности (первичная диагностика).
- Уточнение природы патологических изменений (дифференциальная диагностика).
- Оценка местной распространённости процесса, выявление регионарных и отдалённых метастазов.
- Пункция и биопсия патологических очагов под контролем лучевых методов для морфологической верификации процесса (интервенционная диагностика).
- Размётка для планирования объёма различных видов лечения (топометрия).
- Оценка результатов лечения - уточнение степени регрессии опухолей, радикальности хирургического лечения, выявление рецидивов заболевания, оценка жизнеспособности трансплантированных лоскутов.
- Проведение лечебных манипуляций под контролем лучевых методов исследования.

#### Рентгенологические исследования

Рентгенологические исследования включают бесконтрастные и контрастные методы.

- К бесконтрастным методам относят полипозиционную рентгеноскопию, рентгенографию, линейную томографию, маммографию, флюорографию. Эти методы в основном используют для оценки состояния органов грудной клетки, молочных желёз, костных структур, реже - брюшной полости.
- К контрастным методам относят рентгенологическое исследование органов ЖКТ, жёлчных и мочевых путей, сосудов, молочных желёз, лимфатических коллекторов. С этой целью используют жидкие контрастные вещества, например водную взвесь сульфата бария и высококонцентрированные водные растворы органических соединений йода.

Рентгенологическое исследование используют при скрининге на рак молочной железы и рак лёгкого.

- Скрининг на рак молочной железы с помощью маммографии при массовых обследованиях позволяет повысить с 30 до 70% частоту выявления ранних форм рака молочной железы, причём у 12% больных выявленные опухоли не пальпируются (скрытый рак).
- За много лет практического использования стандартной флюорографии повысить частоту выявления ранних форм рака лёгкого не удалось. Использование для скрининга рака лёгкого низкодозной спиральной КТ, по разрешающей способности превосходящей рентгенографию и флюорографию в 5 раз, позволяет выявить 80% патологических очагов, не определяемых при обычном рентгенологическом исследовании (рак лёгкого IA стадии составляет 70% случаев).

Компьютерная и магнитно-резонансная томография. КТ и МРТ позволяют получить компьютеризированный образ объекта исследования и окружающих анатомических структур в реальном времени. При КТ истинное изображение объектов можно получить в аксиальной проекции с последующей математической реконструкцией (мультипланарной, трехмерной). МРТ изначально свойственна полипроекционность исследования. Получение изображения в различных плоскостях позволяет наиболее точно определять объём поражения, характер взаимоотношения

опухоли с анатомическими структурами. Такая информация помогает правильно спланировать хирургическое вмешательство и лучевую терапию.

**Радионуклидные исследования.** Радионуклиды или меченые ими биологические субстраты, способные накапливаться в тканях. Диагностика основана на следующих принципах.

- Для визуализации первичного очага у больных раком яичников, колоректальным раком, раком молочной железы, злокачественными лимфомами используют иммуноскинтиграфию с моноклональными АТ, меченными  $^{99}\text{Tc}$  или  $^{111}\text{In}$ .

- Для визуализации опухолей нейроэндокринной системы адресным препаратом является аналог соматостатина, меченный  $^{111}\text{In}$  (соматостатин - пептид, обладающий антисекреторным и антипролиферативным действием, присутствует во многих опухолях человека: новообразованиях ЦНС, аденоме гипофиза, медуллярном раке щитовидной железы, мелкоклеточном раке лёгкого).

- В диагностике поражений костей радионуклидный метод считают наиболее информативным. Радионуклидная визуализация скелета основана на принципе «биохимической ловушки». Фосфатные и фосфонатные комплексы, меченные  $^{99}\text{Tc}$ , включаются в обмен костной ткани за счёт хемосорбции в кристаллах гидроксиапатита. Интенсивность обмена определяет количество включённого препарата, более активно связывающегося с незрелыми кристаллами, присутствующими в перестраивающейся кости в большем количестве.

- Среди радионуклидных методов, направленных на оценку функционального состояния органа, первое место по важности получаемой информации занимает комплекс исследований почек (непрямая радиоизотопная ангиография и динамическая нефросцинтиграфия). Их проводят для оценки функциональных ресурсов непоражённого органа. Не менее важно это исследование в оценке операбельности больного с заболеванием почек.

- Позитронная эмиссионная томография - более сложный вариант радионуклидных исследований. Различные вещества метят короткоживущими препаратами, излучающими позитроны. После введения такого радиофармпрепарата анализируют его пространственное и временное распределение с помощью специального устройства. Метод позволяет локально получать количественную, функциональную и биохимическую информацию. Около 90% исследований с использованием позитронной эмиссионной томографии связаны с онкологией. Основное значение этот метод имеет в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований, в выявлении скрытой первичной опухоли, метастазов в лимфатических узлах и отдалённых органах.

**Ультразвуковые исследования.** В настоящее время УЗИ наиболее широко используют в онкологической практике, особенно на ранних этапах обследования, что связано с высокой информативностью метода, неинвазивностью, возможностью повторного проведения.

УЗИ проводят для обнаружения первичной опухоли, определения степени её местной распространённости, а также признаков генерализации. В диагностике онкологических заболеваний наиболее распространено УЗИ в В-режиме. Исследование проводят как через кожу, так и с применением специальных полостных датчиков (эндовагинального, трансректального, транспищеводного, интраоперационного). Кроме исследования в В-режиме применяют различные модификации доплерографии (D-режим). Допплеровские системы определяют скорость и направление кровотока в артериальных и венозных сосудах и сосудистой системе новообразований. Несомненные преимущества для исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки имеет внутриволостное исследование - эндоскопическое УЗИ. Оно позволяет уточнить локальные и регионарные границы поражения. Этот метод особенно эффективен в диагностике ЗН, ограниченных слизистым или слизисто-подслизистым слоем.

Интраоперационное УЗИ обладает высокой разрешающей способностью. Это обусловлено отсутствием физических помех (сканирующая поверхность датчика располагается непосредственно на исследуемой области, органе) и возможностью использования высокочастотных датчиков с высоким разрешением. Применение интраоперационного УЗИ позволяет хирургам выявить непальпируемые образования, а также достоверно оценить степень распространённости ЗН и тем самым избрать адекватный объём хирургического вмешательства.

УЗИ молочных желёз предпочтительно проводить женщинам в возрасте до 35 лет. После 35 лет более информативна маммография. При первичной диагностике у женщин детородного возраста в связи с циклическими изменениями структуры молочных желёз наиболее информативно исследование с 7-го по 10-й день менструального цикла, когда железистая ткань минимально гипертрофирована. Эндоскопические исследования

Из всех существующих методов ранней диагностики злокачественных новообразований, поражающих слизистую оболочку полых органов, ведущим остаётся эндоскопическое исследование. Высокая информативность, простота и относительная безопасность эндоскопических методов позволяют использовать их как в стационарных, так и амбулаторных условиях для решения многих вопросов первичной и уточняющей диагностики, а также для диспансеризации лиц, относящихся к группам повышенного онкологического риска.

Один из путей улучшения ранней диагностики рака с помощью амбулаторных эндоскопических исследований заключается в динамическом наблюдении за пациентами, находящимися на диспансерном учёте с различными хроническими и предраковыми заболеваниями. При дисплазии III степени слизистой оболочки гортани, бронхов, пищевода, желудка и толстой кишки динамический эндоскопический контроль проводят через каждые 3 мес, с обязательной биопсией изменённых и окружающих участков, при отсутствии дисплазии - не реже 1 раза в год. Такая система диспансерного эндоскопического наблюдения позволяет повысить долю I и II стадий рака до 50%, а операбельность в целом - до 58%.

При диагностических затруднениях после осмотра слизистой оболочки полого органа в стандартном белом свете с оценкой цвета, рельефа, равномерности сосудистого рисунка прибегают к хромоэндоскопии. Для этого используют различные красители. Участки неоплазии остаются неокрашенными в противоположность тёмно-коричневому окрашиванию нормального эпителия. Применение раствора уксусной кислоты целесообразно для изучения архитектуры метаплазированной слизистой оболочки пищевода Барретта. Для хромоэндоскопии желудка и толстой кишки наиболее часто используют раствор индигокармина (0,5-1%). Он помогает разграничить гиперпластические и неопластические участки слизистой оболочки. Хромоэндоскопию с метиленовым синим (0,1-0,5%) используют для выявления кишечной метаплазии в стенках пищевода, желудка и толстой кишки.

За последние годы всё чаще используют диагностические возможности флуоресцентной эндоскопии. Метод флуоресцентной диагностики злокачественных новообразований основан на различиях в интенсивности и спектральном составе собственной флуоресценции здоровой и опухолевой ткани. При возбуждении лазерным излучением в ультрафиолетовом и синем диапазонах спектра либо при избирательном накоплении фотосенсибилизаторов в ткани ЗН появляется возможность обнаружения патологического очага по характерной флуоресценции из освещаемой лазерным излучением области.

Спектр аутофлуоресценции в видимом диапазоне формируется эндогенными флуорохромами (триптофан, коллаген, эластин, флаavin), а его интенсивность определяется толщиной анаплазированной покровной эпителии слизистой оболочки.

Большие перспективы в области флуоресцентной диагностики связывают с применением 5-аминолевулиновой кислоты (промежуточный продукт синтеза гема). Введение 5-аминолевулиновой кислоты в организм приводит к индукции синтеза протопорфирина IX - эндогенного фотосенсибилизатора, интенсивно флуоресцирующего в красной области спектра. В результате преимущественного накопления этого маркера в злокачественных клетках возникает флуоресцентный контраст между опухолью и здоровой тканью. Флуоресцентная диагностика позволяет обнаруживать опухоли сверхмалых размеров (до 1 мм), локализующихся в поверхностных слоях.

Морфологические исследования. В связи с расширением возможностей консервативного лечения онкологических больных всё более остро встаёт проблема морфологического подтверждения диагноза. Эта задача нередко возлагается на хирурга. Биопсия - метод получения ткани живого организма для гистологического исследования с диагностической целью. Существует несколько методов этого вмешательства: открытая (хирургическая) *инцизионная* или *тотальная эксцизионная* биопсия. При открытой инцизионной биопсии фрагмент ткани получают непосредственно из патологического очага или с помощью хирургического доступа

к поражённому органу. Тотальная эксцизионная биопсия - хирургическая операция, направленная на удаление всего патологического очага (секторальная резекция молочной железы, клиновидная резекция лёгкого, удаление подозрительного лимфатического узла). Если опухоль до операции подвергалась лекарственной или лучевой терапии, можно определить степень вызванных лечением изменений (патоморфоз опухоли). На основании повторных биопсий можно судить об эффективности консервативного лечения. Морфологическое подтверждение диагноза можно получить и менее травматичным способом. При *тонкоигольной аспирационной* биопсии материал для цитологического исследования получают через тонкую иглу. При глубоком расположении очага положение иглы контролируют с помощью УЗИ или рентгенологически. Гистологическое подтверждение диагноза можно получить при использовании *трепанобиопсии* (специальная игла или трепан позволяют получить столбик изменённой ткани). Для этого существуют удобные инструменты, позволяющие с минимальной травматизацией органа получать полноценный фрагмент опухоли. Это исследование обычно выполняют хирурги, так как такое вмешательство требует соответствующего обезболивания и иногда связано с риском осложнений.

Основа современной морфологической диагностики - определение тканевой принадлежности опухоли (гистогенез). При этом учитывают не только особенности атипических клеток (размеры, контуры, строение, патология цитоплазмы и ядер), но и характер структур, которые они формируют (гистоархитектоника). Кроме того, учитывают наличие кровоизлияний, полей некроза, форму питающих сосудов и их количество. В большинстве случаев можно установить диагноз с помощью традиционных методов обработки препаратов. Многие классификации строятся на обычной световой микроскопии биоптата или удалённой опухоли.

Большое значение имеют методики обработки операционного материала или полученного при аутопсии. Квалифицированные патологоанатомы выбирают характерные участки поражённого органа для обработки и изготовления адекватных микропрепаратов. В разных участках опухоли неодинаково выражена клеточность, встречаются большие различия в дифференцировке злокачественных клеток и в особенностях сформированных ими структур. Материал для гистологического исследования стараются получить из наиболее жизнеспособных участков ЗН и на границе с нормальной тканью.

Некоторые опухоли целиком построены из недифференцированных клеток. Диагностика таких ЗН особенно трудна и требует учёта содержания ряда биохимических маркёров, которые можно выявить только электронно-микроскопическими или иммуногистохимическими методами. Ультратонкие срезы 30-50 нм в сочетании с гистохимическими методами позволяли выявить строение злокачественных клеток на субклеточном и макромолекулярном уровне с оценкой локализации и метаболизма ферментов и тканевых гормонов.

## Иммуногистохимические методы

В 1975 г. Кохлер и Милштейн разработали *«гибридную технологию»* получения моноклональных АТ и открыли широкие перспективы для использования моноклональных АТ в онкологии. В настоящее время моноклональные АТ используют не только для диагностики, но и для направленной цитостатической терапии. Моноклональные АТ позволяют визуализировать невидимые микроструктуры тканей. Их соединяют с различными метками, по которым можно определить степень насыщенности антигенных детерминант.

Существует множество различных методов иммуноферментной окраски, которые позволяют определить локализацию Аг: прямой метод, непрямые методы, методы с использованием ферментных иммунных комплексов, авидин-биотиновые методы, *EPOS*, *ENVISION*.

Наиболее чувствительным считают стрептовидин-биотиновый метод. Наиболее популярна современная усовершенствованная непрямая пероксидазно-антипероксидазная технология с использованием наборов *«Novocastra»* и *«Dako»*. Этот метод позволяет в 20 раз сократить количество расходуемых АТ по сравнению с традиционными методиками. С помощью иммуногистохимических методов можно изучать рецепторный аппарат злокачественной клетки, цитоскелет, гормоны, ферменты, иммуноглобулины. Это даёт возможность получить информацию о функциональных возможностях клетки, состоянии системы апоптоза и уточнить межклеточные взаимоотношения. Специальные окраски микропрепаратов в сложных диагностических случаях позволяют дифференцировать эпителиальные и мезенхимальные опухоли, мелкоклеточный рак и

лимфомы, фенотипировать первичный очаг и метастазы. Особенно широко иммуногистохимические методы применяют в онкогематологии. Иммуногистохимические реакции регистрируют в гистологических срезах на предметном стекле. Считается, что диагностика 10-15% ЗН требует применения иммуногистохимических методов. В развитых странах иммунный фенотип опухоли устанавливают в 40-50% случаев. Иммунофенотипирование поражений лимфоидной и гематopoэтической системы, ЗН мягких тканей проводят в большинстве крупных онкологических центров.

## Молекулярно-генетические исследования

Среди большого разнообразия хромосомных аномалий выделяют специфические или первичные изменения кариотипа, которые характерны для определённых вариантов лейкозов и солидных ЗН. К первичным изменениям хромосом относят структурные поломки (транслокации, делеции, инверсии и амплификации), в которые вовлекаются онкогены, гены ростовых факторов, клеточных рецепторов и другие биологически активные гены. Перенос, активация или потеря генов, контролирующих работу онкогенов в составе нормального генома, а также образование вследствие транслокаций новых генетических последовательностей ДНК играют ключевую роль в процессах злокачественной трансформации, причём генетические перестройки могут значительно опережать морфологическую перестройку клеточных структур и служить индикатором предопухолевых изменений.

С 1990-х гг. в онкологическую практику стали внедрять новые методики прямого выявления нуклеиновых кислот в клетках и средах организма. Это гибридизация *insitu* и полимеразная цепная реакция. Особенно велика их роль в изучении этапов канцерогенеза. Появилась возможность количественной оценки хромосомных аномалий в ядрах клеток и уточнения потенциальной возможности злокачественной трансформации. Молекулярно-генетические исследования с использованием полимеразной цепной реакции позволяют обнаружить нереализованные микрометастазы в лимфатических узлах, вирус папилломы человека и Эпштейна-Барр. Открыты генетические маркёры транслокации, характерные для саркомы Юинга -  $t(11,22)(q24;q12)$ , альвеолярной рабдомиосаркомы -  $t(2,13)(q35-37;q14)$  и других форм ЗН. Молекулярные основы диагностики получили широкое распространение.

Большие ожидания связаны с молекулярной диагностикой мутаций генетического аппарата злокачественной клетки. Определились следующие направления исследований: диагностика наследственных форм рака и поиск генетических маркёров; поиск молекулярных маркёров, имеющих прогностическое значение; поиск маркёров предикции (предсказания) эффективности химиотерапии и подбор индивидуальных доз цитостатиков.

Разработаны технологии по определению хромосомных перестроек с помощью гелевых микрочипов, представляющих микроматрицу из мобилизованных на стекле или пластике полусфер полиакриламидного геля, содержащих олигонуклеотиды, химически «пришитые» к гелю. При проведении анализа на микрочипе используют полимеразную цепную реакцию. Гибридизационную картину считывают с помощью специальной компьютерной программы и проводят анализ изображения. Информация с микрочипов скорее «мимикрировала» под уже существующие классификации и не дала ощутимых результатов в индивидуализации схем лечения. Одна из проблем заключается в том, что практически невозможно получать гомогенную массу злокачественных клеток. В реальной практике лаборатория получает не чистую культуру клеток, а гетерогенную смесь из злокачественных элементов, фибробластов, эндотелиальных клеток, лимфоцитов, что вызывает столь существенные погрешности в результатах микрочипового анализа, что применить их для выработки тактики лечения у конкретного больного пока не представляется возможным.

Цитологический метод исследования технически прост, быстр, сравнительно дешёв, малотравматичен. Однако «лёгкость» метода обманчива, так как цитологическое исследование должно заканчиваться формулировкой ответственного заключения, на основе которого разрабатывается тактика лечения. Материал для цитологического исследования получают с помощью:

- тонкоигольной аспирационной биопсии патологических очагов и регионарных лимфатических узлов;
- эксфолиативной биопсии, мазков с поверхности ран и язв;

- сбора мокроты, мочи, асцитической жидкости, плеврального экссудата (транссудата), содержимого кист, секрета;
  - отпечатков новообразований и лимфатических узлов во время операции.
- Основные принципы цитологической диагностики
- Различие клеточного состава в норме и патологии.
  - Оценка не одной отдельно взятой клетки, а их совокупности; большое значение придают фону препарата.
  - Цитологу необходимо пройти традиционную патологоанатомическую подготовку.
  - Каждое исследование завершают формулировкой чёткого заключения.

#### Критерии цитологической диагностики злокачественных новообразований

- Изменения клетки.
  - Увеличение размеров (могут быть гигантскими). Редко злокачественные клетки имеют нормальные размеры (например, при тубулярном раке, маститоподобном варианте долькового рака молочной железы, фолликулярном раке щитовидной железы, светлоклеточном раке почки), что затрудняет цитологическую диагностику.
  - Изменение формы и полиморфизм клеточных элементов.
  - Нарушение соотношения ядра и цитоплазмы в сторону увеличения ядра.
  - Противоречие в степенях зрелости ядра и цитоплазмы: например, молодое ядро в ороговевшей цитоплазме при высокодифференцированном плоскоклеточном раке.
  - Изменения ядер клеток: увеличение, полиморфизм, бугристость, неравномерный рисунок хроматина, неровность контуров (наиболее постоянный признак), гиперхромия; наличие фигуры клеточного деления (в цитологических препаратах сравнительно редки).
  - Изменения ядрышек: увеличение количества (больше, чем в нормальной клетке) и размеров, неправильная форма.

Несмотря на выявление критериев злокачественности в подавляющем большинстве элементов, в некоторых клетках опухоли эти критерии могут отсутствовать или выражены не в полном объёме. В этом случае обращают внимание на особенности взаимного расположения клеток, характер межклеточных связей. Критерием цитологической достоверности является сопоставление с результатами планового гистологического исследования. Наибольшее число совпадений цитологического заключения с окончательным гистологическим диагнозом наблюдают при исследовании злокачественных новообразований кожи, молочной и щитовидной желёз, при метастатическом поражении лимфатических узлов. Результаты исследования гиперпластических процессов в эндометрии часто оказываются неудовлетворительными. Это вынуждает искать пути совершенствования метода. Повторное применение цитологического метода позволяет изучать лечебный патоморфоз при лекарственной, лучевой и фотодинамической терапии в динамике, а также с минимальной травматизацией больных.

Иммуноцитохимический метод исследования основан на оценке реакции клеток на различные маркёры. Это расширяет возможности морфологической диагностики. Специфических маркёров ЗН на сегодняшний день не существует. Например, трудно дифференцировать злокачественную лимфому и реактивную гиперплазию лимфоидной ткани, рак и тяжёлую дисплазию эпителия, реактивный фиброматоз и фибросаркому даже с помощью этого метода.

Минимальный набор сывороток для установления природы патологического очага включает

Иммуноцитохимический метод широко применяется для иммунофенотипирования злокачественных лимфом, что, согласно современным представлениям, необходимо для начала лечения.

Иммуноцитохимическое исследование позволяет до операции установить важнейшие факторы прогноза и учитывать их при выборе схемы лечения. В первую очередь это относится к определению рецепторного статуса опухоли. Так, большое значение принадлежит определению экспрессии онкопротеинов *C-erbB-2* или *HER-2/neu* (тирозинкиназные рецепторы, участвующие в передаче митогенного сигнала), *p53*, *Ki-67*, ангиогенных факторов и др.

## ОНКОМАРКЕРЫ

Связанные с опухолью маркёры, или онкомаркёры, - вещества, повышение концентрации которых в биологических жидкостях (крови или моче) ассоциируется с наличием злокачественной опухоли и/или отражает степень её распространения и эффект проводимого лечения.

В большинстве случаев онкомаркёры - сложные белки (гликопротеины или липопротеины), синтезируемые опухолевыми или окружающими опухоль нормальными клетками. В клинической практике широко применяют определение приблизительно 20 онкомаркёров (чаще радиоиммунологическим и иммуноферментным методами).

Для практических целей онкомаркёры классифицируют по их относительной специфичности и информативности в диагностике злокачественных опухолей конкретных локализаций (табл. 4-1).

**Таблица 1.** Наиболее информативные маркёры злокачественных опухолей различных локализаций

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

Биологическая классификация онкомаркёров основана на их химической структуре и биологических функциях.

- Онкофетальные и онкоплацентарные Аг (РЭА,  $\alpha$ -фетопротеин,  $\beta$ -ХГЧ, трофобластический  $\beta$ -глобулин).
- Опухоль-ассоциированные гликопротеины (CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CA 72-4, CA 242, SCC).
- Цитокератины (UBC, SCC, TPA, TPS).
- Ферменты (ПСА, нейрон-специфическая енолаза, *Tu M2-PK*, *TRAP 5b*).
- Цитокины (ИЛ-6, ИЛ-10).
- Белки острой фазы (ферритин, С-реактивный белок).

Следует учитывать, что ни один из онкомаркёров не обладает абсолютной специфичностью, так как их концентрация может изменяться не только при ЗН, но и при других заболеваниях (хотя и, как правило, в меньшей степени). Характеристикой каждого онкомаркёра является дискриминационный уровень, т.е. допустимая верхняя граница концентрации этого белка у здоровых лиц. Маркёр удовлетворяет требованиям опухолевого, если при заданном дискриминационном уровне его специфичность достигает 90-95%, а чувствительность превышает 50%.

Чаще в клинической практике используют следующие онкомаркёры:

- РЭА относится к классу онкофетальных маркёров. У плода он синтезируется в клетках слизистых оболочек желудка и кишечника. После рождения продукция этого Аг резко снижается. В крови взрослого человека концентрация РЭА не превышает 3-5 нг/мл. У курильщиков возможно повышение концентрации РЭА до 10 нг/мл.

- РЭА - маркёр колоректального рака. В зависимости от стадии опухолевого процесса его концентрация повышается у 20-90% больных. Кроме того, концентрации РЭА, превышающие дискриминационные уровни, выявляют в 22-50% случаев при аденогенных новообразованиях желудка, молочной железы, женских половых органов. Наибольшей чувствительности для злокачественных опухолей органов ЖКТ удаётся достичь при использовании 3 онкомаркёров: РЭА, CA 19-9 и CA 72-4.

- Концентрация РЭА в крови возрастает при некоторых неонкологических заболеваниях (циррозе печени, эмфиземе, муковисцидозе, болезни Крона, аутоиммунных процессах).

- РЭА - один из наиболее чувствительных маркёров гематогенных метастазов аденокарциномы. Особенно высока его концентрация при метастазах в костях, печени, лёгких. У больных злокачественными опухолями органов ЖКТ этот онкомаркёр незаменим для оценки эффективности терапии, а также доклинического выявления рецидива или метастазов.

- $\alpha$ -Фетопротеин - онкофетальный Аг, имеющий сходство с альбумином.  $\alpha$ -Фетопротеин синтезируется в желточном мешке, а с 13-й недели беременности - в печени плода. Основная функция  $\alpha$ -фетопротеина в период эмбрионального развития - транспортная.  $\alpha$ -Фетопротеин обнаруживают в крови плода с 4-й недели беременности, а пик концентрации отмечают между 12-13-й недель.

Затем содержание его постепенно снижается и достигает нормального уровня (менее 15 нг/мл) в возрасте 1 года.

- Наличие у плода пороков развития ЦНС сопровождается значительным повышением концентрации  $\alpha$ -фетопротеина в крови матери во II триместре беременности. Напротив, в крови беременных плодом с синдромом Дауна содержание  $\alpha$ -фетопротеина во II триместре понижено.

- Концентрация  $\alpha$ -фетопротеина в крови взрослого человека, вне зависимости от возраста и пола, не превышает 15 нг/мл. Повышение содержания этого маркёра наблюдают при неопухолевых заболеваниях печени (вирусном гепатите, циррозе), тирозинозе.



- α-Фетопротеин считают надёжным маркёром гепатоцеллюлярного рака - у 90% больных наблюдают повышение его концентрации. В 10-15% случаев содержание α-фетопротеина повышается при опухолях разных локализаций с метастатическим поражением печени. Высокие концентрации α-фетопротеина в крови характерны также для пациентов с герминогенными опухолями яичников (дисгерминомы, хорионэпителиомы, тератомы, опухоли энтодермального синуса) и яичка. Обнаружена прямая зависимость между содержанием α-фетопротеина и стадией болезни у первичных больных. Кроме того, исходные концентрации α-фетопротеина коррелируют с прогнозом заболевания. Оценку содержания α-фетопротеина целесообразно использовать в комплексе диагностических методов при первичном раке печени и герминогенных новообразованиях, а также для мониторинга больных с указанными заболеваниями.

- СА 19-9 - аналог гаптена антигенной детерминанты группы крови *Lewis (a)*. В сыворотке крови он находится в составе высокомолекулярного муцина. У людей с редкой группой крови *Lewis (a/-b-)* (7-10% в популяции) СА 19-9 в организме не вырабатывается.

- В эмбриогенезе СА 19-9 экспрессируется в эпителии органов ЖКТ и относится, таким образом, к классу онкофетальных маркёров. У взрослого человека данный Аг обнаруживают в следовых количествах в железистом эпителии большинства внутренних органов. Верхняя граница нормы СА 19-9 составляет 37 ЕД/мл. Маркёр выводится исключительно с жёлчью, поэтому неспецифической причиной повышения его сывороточного уровня может быть холестаз.

- СА 19-9 обладает умеренной специфичностью, так как его концентрация в крови может повышаться у больных с различными воспалительными заболеваниями и доброкачественными опухолями: циррозом печени, различными гепатитами, холециститом, жёлчнокаменной болезнью, панкреатитом, эндометриозом, миомой матки.

- Среди всех злокачественных опухолей концентрация СА 19-9 наиболее часто повышается при раке поджелудочной железы (в 75% случаев), гепатобилиарном раке, раке желудка, колоректальном раке и раке яичников. Таким образом, относительно низкая специфичность СА 19-9 ограничивает диагностические возможности маркёра. В то же время его высокая чувствительность при злокачественных опухолях органов ЖКТ, а также раке яичников позволяет успешно использовать маркёр для мониторинга больных с целью доклинического выявления прогрессирования заболевания.

- СА 72-4 - высокомолекулярный муциноподобный гликопротеин, представитель класса онкофетальных маркёров.

- СА 72-4 обнаруживают в эпителиальных клетках ЖКТ плода. В этих же структурах взрослого человека он экспрессируется в следовых концентрациях. Его дискриминационный уровень составляет 5,3 ЕД/мл. СА 72-4 характеризуется высокой специфичностью (более 90%), так как редко повышается при воспалительных процессах и доброкачественных опухолях. Лишь в отдельных случаях отмечают незначительное увеличение концентрации СА 72-4 при циррозе печени, остром панкреатите, хроническом бронхите, пневмонии, язвенной болезни желудка.

- Повышение содержания СА 72-4 наблюдают, прежде всего, при раке желудка. При этой опухоли он является маркёром выбора. Кроме того, его концентрация может быть повышена при колоректальном раке, раке эндометрия, лёгкого и других аденогенных раках. При муцинозном раке яичников его чувствительность составляет 70-80%, что позволяет рассматривать его как маркёр выбора для этих злокачественных опухолей. Сочетанное определение СА 125 и СА 72-4 у обследуемых с новообразованиями в яичниках можно использовать как дополнительный метод дифференциальной диагностики: повышенная концентрация СА 72-4 с вероятностью более 90% свидетельствует о наличии злокачественной опухоли.

- СА 242 - один из маркёров злокачественных опухолей органов пищеварения, прежде всего рака поджелудочной железы. СА 242 представляет собой сialiрированный углеводный эпиглоп высокомолекулярного муцинового гликопротеина *CanAg*. Верхняя граница нормы СА 72-4 составляет 21,7 ЕД/мл. СА 242 обладает высокой чувствительностью (около 80%) для рака поджелудочной железы при очень высокой специфичности (95%). Лишь у 5,8% больных с доброкачественными опухолями или воспалительными заболеваниями органов пищеварения он может незначительно превышать дискриминационный уровень. Его целесообразно использовать для дифференциальной диагностики и мониторинга больных раком поджелудочной железы.

125 относится к классу онкофетальных белков. Его выявляют в эпителии серозных оболочек плода и тканях, производных эпителия целома. У взрослых лиц его экспрессия в следовых количествах сохраняется в мезотелии брюшной и плевральной полостей и перикарда. Основным источником СА 125 у здоровых женщин является эндометрий, что и обуславливает изменение величины этого онкомаркёра в процессе менструального цикла. Дискриминационный уровень СА 125 составляет 35 ЕД/мл. Повышение содержания Аг обнаруживают у 24% беременных в I триместре (в среднем 85 ЕД/мл).

- Концентрация СА 125 может повышаться при заболеваниях, сопровождающихся вовлечением в воспалительный процесс серозных оболочек: экссудативном плеврите, перикардите, асците разной этиологии, перитоните, а также при воспалительных процессах органов малого таза, остром панкреатите, гепатите, пневмонии, почечной недостаточности. Умеренное (до 150 ЕД/мл) повышение содержания маркёра наблюдают в 15-20% случаев при доброкачественных опухолях яичника и при эндометриозе.

- Уровни СА 125, превышающие дискриминационные, обнаруживают у больных раком желудка, поджелудочной железы, колоректальным раком, раком лёгкого, молочной железы, эндометрия, печени, а также неходжкинскими лимфомами. Частота повышения концентрации и сама концентрация СА 125 при аденокарциноме существенно выше, чем при плоскоклеточном раке. Следует отметить, что у больных с указанными заболеваниями СА 125 не является основным маркёром, но он может быть включён в комплексную диагностику (с целью повышения её чувствительности), а также может использоваться для мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов.

- СА 125 - основной онкомаркёр серозного рака яичников. Частота повышения концентрации СА 125 увеличивается со стадией рака от 49% (I стадия) до 100% (IV стадия). Кроме того, содержание СА 125 выше у больных с низкодифференцированными опухолями, чем с высокодифференцированными. При раке яичников, сопровождающемся асцитом, концентрации СА 125 чрезвычайно велики (у отдельных больных свыше 20 000 ЕД/мл). В этих случаях основным источником маркёра является мезотелий брюшины. В настоящее время определение СА 125 при серозном раке яичников считают обязательным мероприятием для оценки эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов заболевания. Содержание маркёра начинает увеличиваться за 3- 8 мес до выявления рецидива традиционными диагностическими методами. Следует иметь в виду, что у оперированных больных раком яичников дискриминационный уровень СА 125 снижается до 5 ЕД/мл (вследствие отсутствия матки). В последние годы определение концентрации СА 125 предлагают использовать для раннего выявления рака яичников. Установлено, что концентрация СА 125 начинает увеличиваться за 1,5-2,5 года до клинического проявления опухолевого процесса. Определение содержания СА 125 у женщин старше 55 лет каждые полгода с последующим углублённым обследованием (при выявлении возрастания концентрации СА 125) позволяет выявить рак яичников I-II стадий.

• *SCC (squamous cell carcinoma antigen)* - маркёр плоскоклеточного рака. Это гликопротеин, в норме экспрессирующийся в плоском эпителии, преимущественно в шиповатом и зернистом слоях эпидермиса. Дискриминационный уровень SCC у здоровых лиц составляет 1,5 нг/мл. Концентрация SCC в сыворотке может увеличиваться при некоторых доброкачественных заболеваниях лёгких (туберкулёз, пневмония, саркоидоз, бронхогенная киста) и кожи (экзема, псориаз, красный плоский лишай, пемфигоид), при нарушении уродинамики верхних и нижних мочевых путей и заболеваниях гепатобилиарной системы.

- Основная область применения SCC в онкологии - мониторинг течения заболевания и эффективности терапии больных плоскоклеточным раком головы и шеи, шейки матки, пищевода, лёгкого, заднепроедного канала, вульвы.

- Концентрация SCC увеличивается со стадией опухолевого процесса. При прогрессировании опухоли повышение содержания маркёра наблюдают в среднем у 60-70% больных. Рост концентрации онкомаркёра начинается приблизительно за полгода до того, как удаётся обнаружить рецидив стандартными диагностическими методами. В связи с этим SCC целесообразно использовать для доклинического выявления рецидивов плоскоклеточного рака.

- *CYFRA 21-1* - фрагмент цитокератина 19. Верхняя граница нормального содержания *CYFRA 21-1* составляет 2,3 нг/мл. Как и другие цитокератины, он является маркером эпителия и, соответственно, злокачественных новообразований эпителиального генеза. Наиболее информативен *CYFRA 21-1* при раке лёгкого в аспекте дифференциальной диагностики, особенно между мелкоклеточной и немелкоклеточной карциномой. Диагностическая чувствительность *CYFRA 21-1* при раке шейки матки составляет 42-52%. Концентрация *CYFRA 21-1* у больных плоскоклеточным раком (лёгкого, шейки матки) адекватно отражает эффективность проведённого лечения: повышенное содержание онкомаркера после завершения лечения считают аргументом в пользу остаточной опухоли, а его возрастание свидетельствует о прогрессировании заболевания. Концентрация *CYFRA 21-1* может повышаться и при ЗН других локализаций: колоректальном раке, раке поджелудочной железы, желудка, печени, молочной железы, простаты, однако в этих случаях маркер имеет относительно низкую диагностическую чувствительность.

- Трофобластический  $\beta_1$ -глобулин в норме определяют в плаценте и сыворотке крови беременных, начиная уже с первых недель беременности. В крови небеременных содержание трофобластического  $\beta_1$ -глобулина, так же как и  $\beta$ -ХГЧ, не превышает 5 мкг/мл. У онкологических больных концентрация трофобластического  $\beta_1$ -глобулина в значительной степени повышается при хориоэпителиоме (пузырном заносе) и хориокарциоме, в ряде случаев она может быть повышена и при раке лёгкого, яичников, молочной железы, органов ЖКТ. Основное предназначение трофобластического  $\beta_1$ -глобулина (как и  $\beta$ -ХГЧ) - мониторинг эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов у больных с опухолями трофобласта.

- $\beta$ -ХГЧ - гликопротеиновый гормон, секретируемый плацентой, хорионом (при эктопической беременности), пролиферирующими клетками трофобласта (при пузырном заносе и хориокарциоме). Дискриминационный уровень  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови мужчин и небеременных женщин составляет 5 ЕД/мл. Высокое содержание  $\beta$ -ХГЧ может быть признаком многоплодной беременности или патологической пролиферации клеток, происходящих из трофобласта (пузырный занос, хориокарцинома). Кроме того,  $\beta$ -ХГЧ применяют для мониторинга больных с герминогенными опухолями яичника и яичка.

- Ингибин - гликопротеиновый гормон, в норме продуцируемый клетками гранулы и *theca* фолликулов яичников и селективно подавляющий секрецию фолликулостимулирующего гормона. В сыворотке крови ингибины представлены димерами  $\alpha$ -субъединицы и одной из двух  $\beta$ -субъединиц ( $\beta$ A и  $\beta$ B). Таким образом, существует по крайней мере два вида димеров:  $\alpha\beta$ A (ингибин А) и  $\alpha\beta$ B (ингибин В). Повышенная экспрессия ингибина (как димера, так и свободной  $\alpha$ -субъединицы) характерна для опухолей стромы полового тяжа яичников (гранулёзоклеточных опухолей, теком, гонадобластом) и, в меньшей степени, для аденокарциномы яичников. Концентрация сывороточного ингибина В при рецидивах и метастазах гранулёзоклеточных опухолей повышена более чем в 70% случаев, что позволяет рассматривать ингибин в качестве серологического маркера для мониторинга в онкогинекологии.

- Эстрадиол - дополнительный онкомаркер гранулёзоклеточных опухолей яичников. Следует иметь в виду, что как ингибин А, так и эстрадиол не пригодны для мониторинга женщин репродуктивного возраста после органосохраняющих операций (аднексэктомия на стороне поражения), так как концентрации этих маркеров в сыворотке крови зависят от фазы менструального цикла.

- СА 15-3 - маркер выбора при раке молочной железы. Это гликопротеиновый эпитоп муцина, относящийся к классу онкофетальных Аг. Верхняя граница нормы у здоровых небеременных составляет 28 ЕД/мл. Физиологическое возрастание содержания СА 15-3 (до 50 ЕД/мл) возможно в III триместре беременности.

- СА 15-3 отличается высокой специфичностью: концентрация Аг может повышаться до 40 ЕД/мл лишь в редких случаях мастопатии и доброкачественных опухолей молочных желез. Описаны случаи повышения содержания СА 15-3 при хроническом гепатите, циррозе печени, саркоидозе, туберкулёзе, хроническом бронхите, пневмонии, системной красной волчанке и ВИЧ-инфекции.

- При раке молочной железы повышение содержания СА 15-3 обнаруживают в 85% случаев при распространённом опухолевом процессе и только в 20% - при I-II стадиях. Концентрация маркера коррелирует со степенью дифференцировки опухоли. СА 15-3 отличается высокой чувствительностью (более 70%) при рецидивах опухоли (в среднем за 2,7 мес до появления клинических симптомов). В целом изменение концентрации СА 15-3 в процессе динамического

наблюдения за больными раком молочной железы, как правило, коррелирует с клиническим течением заболевания, что позволяет успешно использовать маркер для мониторинга пациенток.

- Содержание СА 15-3 в крови может быть повышено при раке яичников (46%), лёгкого (26%) и печени (30%). В отдельных случаях концентрация этого маркера может возрастать при гемобластозах и саркомах.

• ПСА - гликопротеин, выделенный из экстракта простаты человека.

ПСА вырабатывается железистым эпителием простаты и секретируется в семенную жидкость. В сыворотке крови ПСА находится в 2 формах: свободной и связанной с антипротеазами. Большая часть связана с  $\alpha_1$ -антихимотрипсином и незначительное количество - с  $\alpha_2$ -макроглобулином. Диагностическое значение в онкологии имеет определение как ПСА<sub>общ</sub>, включающего обе формы маркера, так и соотношение ПСА<sub>своб</sub> и ПСА<sub>общ</sub>

- Верхняя граница нормы ПСА<sub>общ</sub> у здоровых мужчин до 45 лет составляет 4 нг/мл. Содержание маркера несколько увеличивается с возрастом (старше 70 лет - до 6,5 нг/мл), что обусловлено доброкачественными гиперпластическими процессами в простате.

- ПСА<sub>общ</sub> - основной серологический онкомаркер рака простаты. Высокая чувствительность ПСА<sub>общ</sub> (65-95% в зависимости от стадии процесса) позволяет использовать его для диагностики рака простаты. В то же время возникают трудности при дифференциальной диагностике рака с аденомой простаты при концентрации маркера в диапазоне 4-10 нг/мл («серая зона»). Для повышения специфичности лабораторной диагностики рака простаты у пациентов со значениями маркера, находящимися в «серой зоне», используют дополнительный параметр - соотношение ПСА<sub>своб</sub> к ПСА<sub>общ</sub>, которое не зависит от возраста. Такой подход основан на том, что при развитии рака простаты снижается доля ПСА<sub>своб</sub> и увеличивается доля ПСА, связанного с  $\alpha_1$ -антихимотрипсином, и в итоге соотношение ПСА<sub>своб</sub>/ПСА<sub>общ</sub> снижается. В норме доля ПСА<sub>своб</sub> не должна быть менее 25%. Кроме того, для улучшения диагностики рака простаты у лиц со значениями ПСА, находящимися в «серой зоне», используют показатель плотности ПСА<sub>общ</sub>. Он рассчитывается как отношение уровня ПСА<sub>общ</sub> к объёму простаты, определённому с помощью УЗИ. При отсутствии в простате узловых образований и значении ПСА<sub>общ</sub> в диапазоне 4-10 нг/мл плотность ПСА не должна превышать 0,15 нг/мл на 1 см<sup>3</sup> железы.

- Содержание ПСА<sub>общ</sub> может повышаться в ряде случаев при простатитах и доброкачественной гиперплазии простаты. В связи с этим в скрининговых программах, направленных на раннее выявление рака простаты, используют дополнительный критерий - скорость увеличения ПСА<sub>общ</sub> во времени. В норме она не должна превышать 0,75 нг/мл в год. В противном случае пациент попадает в группу риска развития рака простаты.

- Наряду с диагностикой рака простаты ПСА<sub>общ</sub> широко используется для мониторинга больных раком, а также доброкачественной гиперплазией простаты. Так, после радикальной простатэктомии остаточная концентрация ПСА<sub>общ</sub> не должна превышать 0,1- 0,2 нг/мл. При дальнейшем наблюдении за больными первым показателем, указывающим на начало развития рецидива болезни, становится увеличение содержания ПСА<sub>общ</sub>. Критерием эффективности лучевой терапии при раке простаты считают уменьшение концентрации ПСА<sub>общ</sub> через 1 мес после её завершения не менее чем на 50% от исходной. При гормональной терапии больных раком простаты оценку содержания ПСА<sub>общ</sub> необходимо осуществлять каждые 3 мес для выявления случаев первичной или приобретённой резистентности к лечению с целью коррекции его тактики. Мониторинг эффективности лечения больных доброкачественной гиперплазией простаты с помощью ПСА<sub>общ</sub> осуществляют сходным образом.

• *UBC(UrinariBladderCancer)* - растворимый фрагмент цитокератинов 8 и 18 (промежуточных микрофиламентов эпителиальных клеток). Наиболее перспективно определение их в моче как онкомаркеров при раке мочевого пузыря. Чувствительность *UBC* у первичных больных раком мочевого пузыря достигает 87% при специфичности 95%. В отдельных случаях концентрация *UBC* несколько повышается при циститах. Содержание *UBC* при раке мочевого пузыря отражает стадию опухолевого процесса и пролиферативную активность опухолевых клеток. Концентрация *UBC* существенно выше при инвазивном раке, чем при поверхностном. У больных раком мочевого пузыря, находящихся в стадии ремиссии, *UBC* был отрицателен в 97,4% случаев и, напротив, у 70% больных содержание маркера повышено при рецидивах. Всё это

позволяет использовать *UBC* при оценке факторов прогноза рака мочевого пузыря, эффективности лечения и для доклинического выявления рецидивов заболевания.

- *BTA (BladderTumorAntigen)* - белок, ассоциированный с фактором Н комплемента человека (*hCFHrg*). Маркёр выделен из культуры клеток рака мочевого пузыря. При злокачественной трансформации экспрессия *BTA* в клетках уротелия увеличивается, что приводит к возрастанию содержания этого Аг в моче. Использование *BTA* в качестве онкомаркера переходного-клеточного рака мочевого пузыря имеет существенное клиническое значение. Разработано два метода определения *BTA* в моче: количественный (*Trak*) и качественный (*Stat*). Диагностическая чувствительность *BTA Trak* (при дискриминационном уровне 14 ЕД/мл) составляет 61,4% при специфичности 98%. Содержание *BTA Trak* возрастает по мере увеличения стадии опухолевого процесса в мочевом пузыре и понижения дифференцировки опухолевых клеток. По чувствительности в выявлении, как первичного рака мочевого пузыря, так и рецидивов *BTA Trak* вдвое превышает цитологическое исследование клеточного осадка мочи. В то же время следует иметь в виду, что, несмотря на высокую специфичность *BTA Trak*, среди больных с урологической симптоматикой (особенно на фоне гематурии) *BTA Stat* как онкомаркер даёт высокий процент ложноположительных результатов.

- Сурвивин - белок, селективно экспрессируемый в клетках многих опухолей, в том числе рака мочевого пузыря. Маркёр определяют в моче с помощью полимеразной цепной реакции. В клетках нормальных тканей сурвивин практически не экспрессируется, что обуславливает его высокую чувствительность (до 100%) и специфичность (90%), в частности при раке мочевого пузыря. Этот онкомаркер пока мало изучен, но перспективность сурвивина связывают с его специфическими функциями в опухолевых клетках (ингибирование апоптоза), а также с высокой чувствительностью и специфичностью для переходного-клеточного рака.

- *NMP22 (NuclearMatrixProtein 22)* - белок ядерного матрикса. Этот Аг измеряют в суточной моче. При дискриминационном уровне 10 ЕД/мл и специфичности 80-87,2% его чувствительность для рака мочевого пузыря составляет около 70%. Как и *BTA*, *NMP22* - стадийноспецифический маркер рака мочевого пузыря и, кроме того, его содержание тем выше, чем ниже степень дифференцировки опухолей. Ложноположительные случаи *NMP22* наблюдают, главным образом, при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря.

- *Tu M2-PK* - опухолевая пируват-киназа M<sub>2</sub>-типа. Данный маркер является одним из ферментов гликолиза. В опухолевых клетках в условиях гипоксии функционирует особый тип фермента - димер M<sub>2</sub>-типа (*Tu M2-PK*). Содержание этого маркера повышается на фоне бактериальных инфекций, ревматизма, диабетической нефро- и ретинопатии. *Tu M2-PK* имеет сравнительно высокую чувствительность (до 80%) и специфичность (до 90%) при ряде злокачественных новообразований: раке почки, поджелудочной железы, лёгкого, молочной железы. У больных с опухолями этих локализаций отмечено существенное увеличение концентрации *Tu M2-PK* при прогрессировании злокачественного процесса. Кроме того, была выявлена связь между концентрациями *Tu M2-PK* у онкологических больных и стадией рака. Таким образом, *Tu M2-PK* может стать полезным онкомаркером для диагностики злокачественных новообразований, оценки эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов.

- *TPA (tissue polypeptide antigen)* - цитокератин, маркер эпителия. При злокачественной трансформации эпителия экспрессия *TPA* увеличивается. В связи с этим данный маркер в повышенных количествах можно выявить в сыворотке крови при раке молочной железы, лёгкого, шейки матки, мочевого пузыря и колоректальном раке. Верхняя граница нормы *TPA* варьирует от 85 до 120 ЕД/мл. Исследование *TPA* имеет сравнительно низкую специфичность, так как его содержание повышается при многих воспалительных заболеваниях.

- *TPS (tissue polypeptide specific antigen)* - эпитоцитокератина 18. Дискриминационный уровень *TPS* составляет 80-120 ЕД/мл. Его концентрация в сыворотке крови несколько повышается при воспалении, а также при некоторых хронических заболеваниях в период их обострения, при сахарном диабете типа 1. Определение содержания *TPS* используют для мониторинга больных раком желудка, колоректальным раком, раком молочной железы, простаты, шейки матки, переходного-клеточном раке мочевого пузыря.

- Нейрон-специфическая енолаза экспрессируется в нервной и лёгочной ткани плода, у взрослых - преимущественно в нейроэндокринных структурах. Верхняя граница нормы фермента в сыворотке крови составляет 12,5 нг/мл.

- Концентрация нейрон-специфической енолазы может повышаться до 20-25 нг/мл при пневмонии, травме головного мозга, почечной недостаточности, септическом шоке, а также опухолях лёгких и печени нейроэктодермального происхождения.

- Повышение концентрации нейрон-специфической енолазы (более 25 нг/мл) часто наблюдают при медуллярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме, карциноиде и мелкоклеточном раке лёгких, а также при семиноме и раке простаты. Следует подчеркнуть, что нейрон-специфическую енолазу, обладающую высокой чувствительностью и специфичностью для мелкоклеточного рака лёгких, можно использовать не только для мониторинга больных, но и в дифференциальной диагностике опухолей лёгкого. Кроме того, содержание нейрон-специфической енолазы часто повышено у больных со злокачественными опухолями нейроэктодермального происхождения (нейробластомы, медуллобластомы, ретинобластомы), и с помощью её определения можно осуществлять мониторинг заболеваний.

- 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, секретируемого 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.

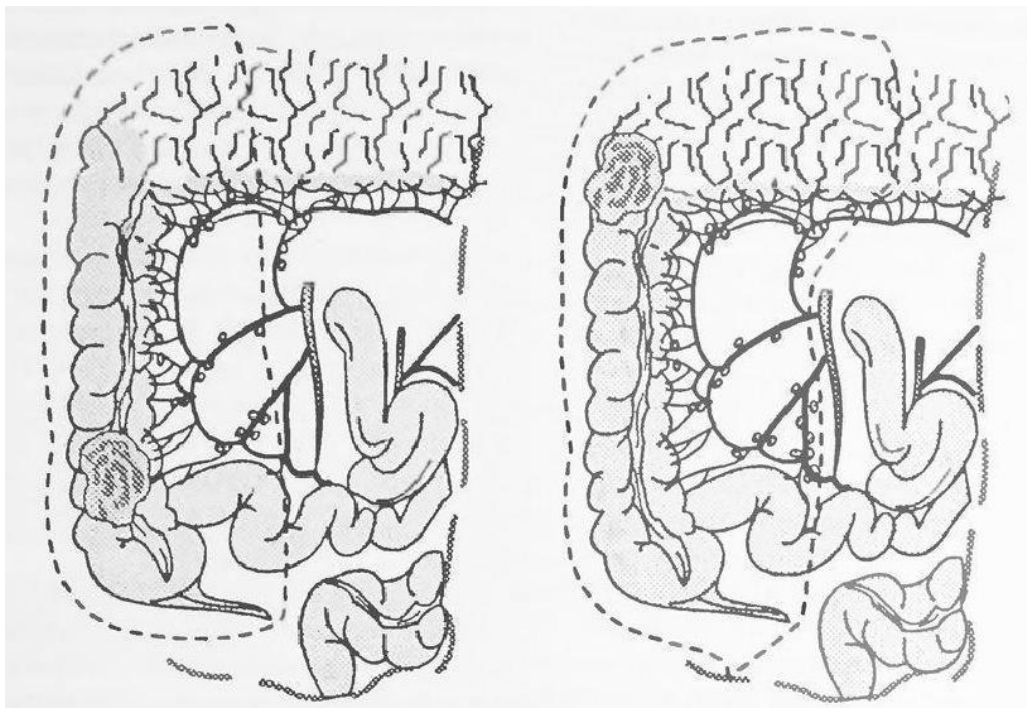
## ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

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%.

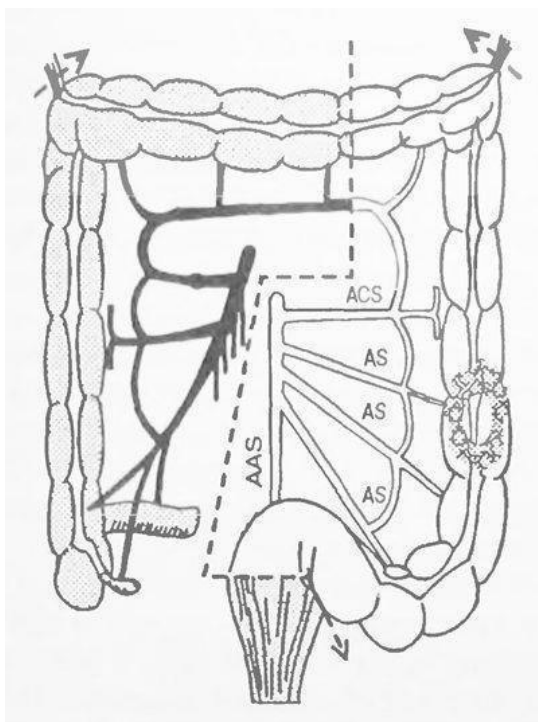
**РАДИКАЛЬНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА.** Хирургические операции до сих пор остаются основным методом лечения почти во всех разделах онкологии. Основной принцип радикального лечения - резекция органа в пределах здоровых тканей с удалением регионарных лимфатических барьеров, определённых для каждого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

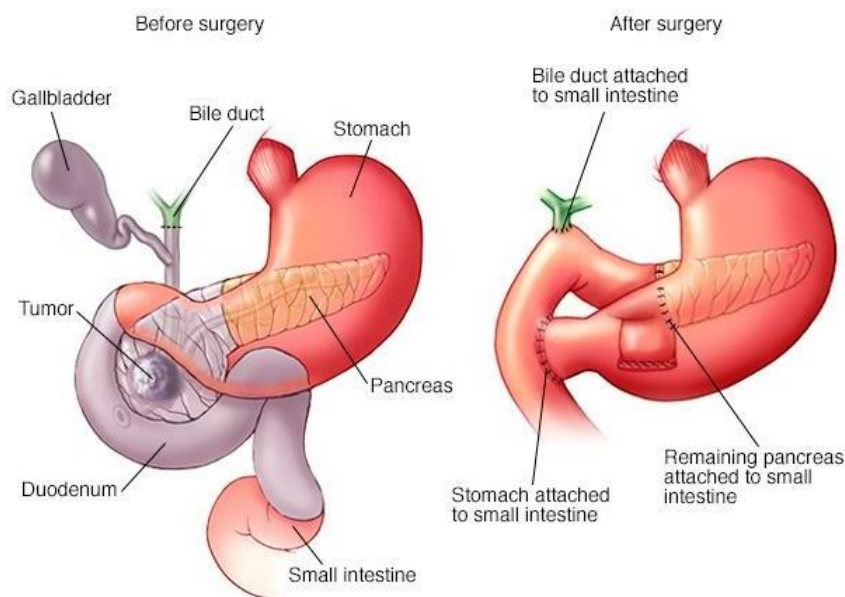


**Рис. 3.**Схема правосторонней гемиколэктомии и расширенной гемиколэктомии с лимфаденэктомией при раке правой половины толстой кишки



**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 объёма 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 дискуссионной 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 СО<sub>2</sub>-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 аэроостаз 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, флютамид);
- 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 выключения 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 метастазы.

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,  $\alpha$ -фетопротеин,  $\beta$ -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, немелкоклеточный 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 серьёзные 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 ( $\gamma$ -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  $\gamma$ -лучей служит  $^{60}\text{Co}$ . 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,  $\gamma$ -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 (внутриканевой и внутрисполостной методы). Примером внутреннего облучения может служить лечение радиоактивным йодом. Для внутреннего и внутриканевого облучения применяют радионуклиды со смешанным  $\beta$ -излучением и  $\alpha$ -излучением либо только  $\beta$ -излучатели. Вследствие короткого (несколько миллиметров) пробега этих частиц в тканях обеспечивается строго локальное облучение. Радионуклиды применяют в истинных и коллоидных растворах ( $^{198}\text{Au}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ). Для контактной лучевой терапии используют источники ( $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{252}\text{Cf}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{90}\text{J}$ ) в форме нитей, зёрен, бус, гранул, игл, проволоки.

Радиоактивный йод является  $\beta$ -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;
  - прогрессирующее 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. *Гипоксиерадиотерапия* 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, непроизвольное 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.

При подозрении 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 гнойника 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 (талък), 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<sub>2</sub>-рецепторов (циметидин, ранитидин), а также омепразол. Больным, принимающим НПВС, для предупреждения диспепсии желательна с профилактической целью использовать аналоги простагландина E (мизопростол).

**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<sub>3</sub> 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, параплегия 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, удовлетворительных 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 опиоидами первой ступени. В качестве альтернативы рассматривают бупренорфин или фентанил (в виде трансдермальных терапевтических систем) в сочетании с опиоидами 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.