

## ***Общие вопросы онкологии.***

По сложности и важности для человечества проблема рака не знает аналогов. Ежегодно на земном шаре от злокачественных опухолей заболевают и умирают более 6 млн человек, из них 0,3 млн – в России. Среди причин смерти злокачественные опухоли занимают второе место, уступая заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Поэтому изучение причин возникновения, закономерностей массового распространения, возможностей профилактики онкологических заболеваний и борьбы с ними, является в настоящее время чрезвычайно актуальным.

Каждый врач, не зависимо от его специальности и профессиональной деятельности обязан знать и заниматься вопросами онкологии, так как злокачественные опухоли могут поражать все ткани и органы.

Больные с онкологическими заболеваниями, как правило, первоначально обращаются в поликлинику, поэтому необходима онкологическая настороженность врачей общей практики, особенно на амбулаторных приемах в поликлинике.

Исходя из изложенного, учитывая доступность специализированной онкологической помощи, врач общего профиля должен иметь обязательный определенный объем знаний. Достижение этой задачи позволит значительно улучшить результаты лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

**Онкология** (от греч. *oncos* – нараст. опухоль и *logos* – учение, наука) – учение об опухолях.

Основные задачи онкологии:

- изучение этиологии и патогенеза опухолей;
- разработка и совершенствование методов диагностики;
- разработка и совершенствование методов лечения и профилактики опухолей.

Онкология выделилась в самостоятельный раздел медицинской науки и практики. Организована Республиканская сеть онкологической помощи населению. Головным учреждением онкологической службы является научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии. В областных

центрах и крупных городах 12 специализированных лечебно-профилактических учреждений – онкодиспансеры, которые располагают поликлиникой и стационаром. Всего в РБ около 1000 онкологических коек.

*Опухоль* – это патологический процесс, связанный с разрастанием ткани, клетки которой приобрели способность к беспредельному, нерегулируемому размножению. Синонимы термина опухолей: tumor (лат. – опухоль, припухлость); neoplasma (греч. - новообразование), blastoma (греч. - опухоль).

*Доброкачественная опухоль* – растет медленно, имеет четкие границы и нередко окружена капсулой. При своем росте и развитии доброкачественная опухоль сдавливает и оттесняет окружающие ее ткани.

*Злокачественная опухоль* – агрессивно растет и имеет свойство проникать не только в окружающие ткани, но и распространяется по кровотоку и лимфатическим сосудам в другие органы (метастазирование).

Характерные особенности опухолевого процесса:

1. Опухоль растет из себя (маноклональная гипотеза) достаточно одной клетки, подвергшейся бластотрансформации, чтобы из нее развилась опухоль;
2. Беспредельное нерегулируемое размножение клеток передаваемое по наследству;
3. Атипизм и снижение дифференцировки;
4. Особенности роста;
5. Способность к рецидивированию:
  - ложные рецидивы - после нерадикального ее удаления;
  - истинные рецидивы – появление опухоли в данном органе после радикального удаления;
6. Способность к метастазированию.

Пути MTS – имплантационный (отрыв клетки);

– лимфогенный – частый (колонии клеток в лимф. сос.);

– гематогенный (колонии клеток попадают в сосуды).

***Этиология и патогенез опухолевого роста.***

В настоящее время общепринятой концепцией развития онкозаболевания является мутационно-генетическая, т.е. в основе озлокачествления клетки лежат изменение ее генома. 2 последних десятилетия характеризовались открытием онкогенов, опухолевых супрессоров и мутаторных генов, с чем связан значительный прогресс в понимании механизмов канцерогенеза. Стоит отметить, что рождение одиночных злокачественных клеток – очень частое явление, но продолжение их роста случается редко. Супрессирующее взаимодействие с защитными факторами организма хозяина происходит на всех уровнях.

Опухоль возникает чаще всего вследствие сложного реактивного процесса, который развивается при воздействии определенных внешних или внутренних факторов. Появившийся в результате этого опухолевый зачаток приобретает автономность, обусловленную закономерностями, заложенными в самих опухолевых клетках. Таким образом, этиологический фактор при злокачественной опухоли играет роль только пускового механизма. Значение и место этиологического фактора в процессе озлокачествления клетки (опухолевая трансформация, бластотрансформация, малигнизация) отражает полиэтиологическая концепция развития опухолей. Данная концепция предусматривает наличие различных веществ и факторов воздействия, который могут вызвать специфический мутагенез: эти вещества выделены в отдельную группу – канцерогены – это агент, который в силу своих свойств может вызвать необратимые изменения или повреждения в тех частях генетического аппарата, которые осуществляют гомеостатический контроль над соматическими клетками. А процесс превращения нормальных клеток в злокачественные называется канцерогенезом.

В зависимости от скорости, активности опухолевой трансформации различают истинные и условные канцерогенные факторы.

*Истинные* – это вещества и факторы воздействия, которые в эксперименте закономерно вызывают развитие опухоли.

*Условные* – это вещества и факторы воздействия, которые могут вызвать опухолевый процесс только при строгоопределенных условиях.

В соответствии с характером действия выделяют следующие группы канцерогенов:

- механические;
- физические;
- химические;
- биологические.

*Механические канцерогены* бывают только условными, чаще всего при повторном действии умеренного механического фактора в области рубцов.

*Канцерогены физической природы.*

1. Истинные:
  - 1.1. Рентгеновские лучи;
  - 1.2. Гамма-лучи;
  - 1.3. Альфа и бета.
2. Условные:
  - 2.1. Ультрафиолет;
  - 2.2. Термические повреждения.

*Основные группы химических канцерогенов.*

1. Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ).
2. Ароматические аминосоединения.
3. Нитрозосоединения и нитрамины.
4. Металлы, металлоиды и неорганические соли.

*Канцерогенная активность химических веществ.*

I категория – канцерогенные для человека.

II категория – вероятно канцерогенные для человека.

ПА – высокая степень вероятности.

ПВ – низкая степень вероятности.

III категория – временно невозможно классифицировать.

IV категория – не обладающие канцерогенным эффектом.

*Характер действия химических канцерогенов.*

1. Локального действия – вызывающие опухоли на месте аппликации канцерогена.
2. Селективного действия – вызывающие опухоли избирательно в том или ином органе, вне зависимости от места введения.
3. Политропного (полиорганного) действия – вызывающие опухоли в различных органах и различного морфологического строения.

*Биологические канцерогены* бывают экзогенного и эндогенного происхождения.

*Экзогенные биологические факторы канцерогенеза.*

1. Некоторые продукты растительного происхождения (танин и таниновая кислота, циназин, сафрол, алколоиды папоротника – орляка и др.).
2. Микотоксины, микробные токсины – продукты жизнедеятельности плесневых грибов афлотоксин, особенно афлотоксины В<sub>1</sub>, продуцирующиеся грибом *Asparagilis flavus*.
3. Микроорганизмы – длительное хроническое воспаление, тем самым поддерживают стойкую пролиферацию клеток.
4. Вирусы: ДНК – содержащие (группа Ророва, оспы, герпеса, аденовирус) и РНК – содержащие (семейство ретровирусов) (более 100 известно РНК содержащих).

*Эндогенные биологические факторы канцерогенеза.*

1. Экстратки некоторых тканей, полученные из печени, легочной ткани, мочи, желчи.
2. Метаболиты некоторых аминокислот (триптофан, тирозин).
3. Метаболиты некоторых гормонов (экстрогены, пролактин, тиреотропин).
4. Протоонкоген – ген, регулирующий процесс и активность деления клетки, находящийся в репрессированном состоянии.

### ***Современное представление о предраке.***

Предрак – под ним следует понимать неспецифические изменения в органах и тканях, которые способствуют возникновению рака, но генетически с ним не связаны. Это любой длительный воспалительный или дистрофический процесс, сопровождающийся усиленной пролиферацией клеток. Основные предраковые заболевания, характерные для определенных органов и тканей.

- ❖ Кожа – пигментная ксеродерма, болезнь Педжета (встречаются эти заболевания редко, но перерождаются редко), Кожный рог.

- ❖ Трофические язвы и длительно существующие свищи.

- ❖ Рубцы, химические ожоги.

- ❖ Пигментные невусы – перерождаются в Меланому.

- ❖ Узловой зоб.

- ❖ Мастопатии.

Желудок – полипы, язвы, хронический гастрит.

- ❖ Желчный пузырь – камни, полипы.

- ❖ Прямая кишка, ободочная – полипы.

### ***Концепция канцерогенеза.***

Любая нормальная соматическая клетка содержит гены, целевое назначение которых – активировать клеточное деление, то есть онкогены. В настоящее время идентифицировано более 20 онкогенов, определена их локализация в хромосомах человека. Онкогены располагаются в строго регулируемых областях клеточного генома и находятся в репрессированном состоянии – протоонкоген.

Активация протоонкогена, дерепрессия данного участка генома может произойти в результате точечной мутации, либо в том случае, если протоонкоген окажется сопряженным с сильным промотором. Подобное сопряжение может возникнуть либо в результате перемещения протоонкогена по геному (транслокация), либо вследствие встраивания в соседней с ним области активного промотора.

*Транслокация генов* – явление физиологическое, осуществляется транспозонами (подвижные элементы генома), которые перемещаясь по геному, переносят

гены из заблокированных участков в другие, где происходит депрессия их. Таким путем транспозоны принимают активное участие в процессах эмбриогенеза, клеточной дифференцировки, регенерации и пролиферации.

Однако случайный захват и перенос транспозонами протоонкогенов по геному под сильные промоторы может нарушить строго сбалансированный рост клеток.

Таким образом, точечная мутация протоонкогена или сопряжение с сильным промотором приводит к усиленной транскрипции протоонкогена, то есть превращение его в активный онкоген. Вследствие этого процесса начинается синтез эндогенного (внутриклеточного) ростового фактора (онкобелок), под влиянием которого происходит опухолевая трансформация клетки.

Итак, действия канцерогенов в общих чертах сводятся к прямой или опосредованной точечной мутации протоонкогена либо к нарушению функции транспозонов.

Конкретная роль онковирусов в канцерогенезе заключается в том, что они способны, как и транспозоны, перемещать протоонкогены по геному, при определенных условиях может возникнуть ситуация, когда вблизи сильного промотора оказывается протоонкоген. Следовательно, вирусный канцерогенез является лишь частным случаем, а не универсальной закономерностью опухолевой трансформации клетки.

#### ***Особенности и механизмы действия различных канцерогенов.***

1. Длительный латентный период (у человека – 5...15 лет).
2. Стадийность морфологических изменений в процессе канцерогенеза.
3. Сенсibiliзирующий эффект.
4. Мутагенный эффект.
5. Иммунодепрессивный эффект.
6. Мембраномоделирующий эффект.
7. Метаболические расстройства.

#### ***Последовательность морфологических изменений в процессе канцерогенеза.***

I стадия – диффузная неспецифическая гиперплазия.

II стадия – очаговые пролифераты.

III стадия – доброкачественная опухоль.

IV стадия – злокачественная опухоль.

***Клинические группы онкологических больных.***

I A – больные с подозрением на онкологические заболевания.

I B – доброкачественные опухоли и предраковые заболевания.

II – гематобласты, подлежащие специальным методам лечения.

II A – злокачественные опухоли, подлежащие радикальному лечению.

III – больные, излеченные от злокачественных опухолей.

IV – поздние стадии злокачественных опухолей.

***Международные символы, применяемые для характеристики  
опухолевого процесса.***

Современная клинко-морфологическая классификация предусматривает деление больных со злокачественными новообразованиями, в зависимости от распространенности процесса на 4 стадии. В основу этой классификации положена система TNM, разработанная комитетом Международного противоракового союза.

***Символ T (тумор, опухоль)*** – описание (характеристика) первичной опухоли, имеет семь вариантов.

T<sub>0</sub> – первичная опухоль не верифицируется, хотя имеются метастазы ее.

T – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ) – опухоль локализуется в пределах слоя, в котором она возникла.

T<sub>1</sub> – маленькая опухоль (не более 2 см в диаметре), ограниченная пределами исходной ткани.

T<sub>2</sub> – небольшая опухоль (не более 4 см в диаметре), не выходящая за пределы пораженного органа.

T<sub>3</sub> – опухоль значительных размеров (до 6 см в диаметре), прорастающая серозные оболочки и капсулы.

T<sub>4</sub> – опухоль, прорастающая в окружающие ткани и органы.



$T_X$  – опухоль, величина и границы которой не могут быть точно определены.

**Символ  $N$**  (*нодулюс, узел*) – отражает степень поражения лимфатических узлов, имеет пять вариантов.

$N_{0X}$  – недостаточно данных, чтобы определить характер поражения лимфатических узлов.

$N_0$  – признаков поражения лимфатических узлов нет.

$N_1$  – поражение одного лимфатического узла, располагающегося от первичного очага на расстоянии до 3 см, диаметр пораженного узла меньше 3 см.

$N_2$  – поражение одного узла, диаметр которого 3-6 см или нескольких лимфатических узлов, диаметр которых меньше 3 см, но располагаются они на расстоянии более 3 см от первичной опухоли.

$N_3$  – поражение одного лимфатического узла, диаметр которого 6 см или нескольких узлов, диаметр которых 3-6 см, но располагаются они на расстоянии более 3 см от первичной опухоли.

**Символ  $M$**  (*метастазы*) – отражает наличие отдельных метастазов, вследствие гематогенной или лимфогенной диссеминации (метастазы в юкстарегинарные лимфатические узлы рассматриваются как отдаленные). Символ  $M$  имеет три варианта.

$M_X$  – недостаточно данных для определения степени распространенности.

$M_0$  – признаков отдаленного метастазирования нет.

$M_1$  – имеются (единичные, множественные) отдаленные метастазы.

Принцип определения стадии заболевания при злокачественных новообразованиях может быть сформулирован только в общей форме, поскольку для каждой локализации рака имеется индивидуальная особенность. Группировка по стадиям в зависимости от различных сочетаний указанных символов позволяет упростить и унифицировать количественное и качественное описание опухоли.

***Клинические стадии злокачественных опухолей в системе  $TNМ$ .***

I стадия –  $T_1N_0M_0$ ;  $T_2N_0M_0$ .

II стадия -  $T_1N_1M_0$ ;  $T_2N_1M_0$ .

III стадия -  $T_1N_{02}M_0$ ;  $T_1N_{03}M_0$ ;  $T_2N_{02}M_0$ ;  $T_2N_{03}M_0$ ;  $T_3N_{00}M_0$ ;  $T_3N_{01}M_0$ ;  $T_3N_{02}M_0$ ;  
 $T_3N_{03}M_0$ .

IV стадия – все сочетания  $T_1 - 4 N_{00} - 3 M_0 - 1$ , не вошедшие в предыдущие группы.

***Степени морфологической дифференцировки опухолевой ткани.***

- 1 – высоко дифференцированная.
- 2 – средняя степень дифференцировки.
- 3 – низкая степень дифференцировки.
- 4 – недифференцированная.

***Методы лечения онкологических больных.***

1. Хирургический (оперативный) метод.
2. Лучевая терапия.
3. Химиотерапия.
4. Гормональная терапия.
5. Вспомогательная терапия.
6. Сочетанная терапия.
7. Комбинированная терапия.
8. комплексное лечение.

***Виды оперативных вмешательств при онкологических заболеваниях.***

1. Радикальные:
  - 1.1. Типовые; 1.2. Расширенные; 1.3. Комбинированные.
2. Паллиативные;
3. Симптоматические;
4. Реабилитационные.

***Типовая*** радикальная операция при злокачественной опухоли предусматривает удаление пораженного органа или части его в пределах заведомо здоровых тканей вместе с регионарным лимфатическим аппаратом и окружающей клетчаткой единым блоком.

**Расширенная** радикальная операция – это типовая операция в сочетании с лимфаденэктомией (удаление регионарных лимфатических узлов второго и третьего порядка).

**Комбинированная** радикальная операция выполняется в тех случаях, когда в процесс вовлечено два и более органа, поэтому удаляются пораженные органы и их лимфатический аппарат.

**Паллиативные** операции – заведомо не радикальные, но продлевающие жизнь пациента.

**Симптоматические** операции – вмешательства устраняющие тягостные симптомы.

**Реабилитационные** операции – вмешательства, улучшающие качество жизни больных.

#### ***Понятие о абластике и антибластике.***

**Абластика** – система мероприятий, направленная на предупреждение рассеивания опухолевых клеток в области операционной раны и развития имплантационные МТС. Во время операции абластика реализуется следующими мероприятиями:

1. Тщательное ограничение зоны манипуляции.
2. Применение лазерного или электроскальпеля.
3. Однократное использование тупферов, шариков.
4. Повторная смена или мытье перчаток и инструментов (каждые 30-40).
5. перевязка и пересечение сосудов до начала мобилизации органа.
6. Удаление опухоли в пределах заведомо здоровых тканей *единым блоком* с регионарными лимфатическими узлами и окружающей их клетчаткой.

**Антибластика** – система мероприятий, направленных на борьбу с опухолевыми клетками, которые могут попасть в рану во время операции, создание условий, препятствующих развитию имплантационных МТС и рецидивов. Антибластика реализуется следующими мероприятиями:

1. Стимуляция резистентности организма.
2. Предоперационная лучевая и химиотерапия.

3. Создание условий, препятствующих адгезии раковых клеток.
4. Интраоперационное применение цитостатиков.
5. Лучевая и химиотерапия в раннем послеоперационном периоде.

***Методы лучевой терапии.***

1. Дистанционные.
2. Контактные.
3. Сочетанные.

***Режимы облучения.***

1. Одномоментное.
2. Непрерывное.
3. Фракционное.
4. Метод расщепленного курса.

***Классификация противоопухолевых препаратов.***

1. Алкирирующие соединения.
2. Антиметаболиты.
3. Противоопухолевые антибиотики.
4. Препараты растительного происхождения.
5. Ферменты.
6. Комплексные соединения платины.

***Виды химиотерапии:***

1. Системная – общее воздействие путем энтерального или парентерального введения.
2. Регионарная – воздействие на определенную область путем изолированной перфузии.
3. Локальная – местное воздействие путем введения в полости (брюшная, плевральная), интравезикально (мочевой пузырь), непосредственно на опухоль или опухолевые язвы.

***Чувствительность опухолей к цитостатикам:***

1. Высокочувствительные.

2. Относительно чувствительные.
3. Относительно резистентные.
4. Резистентные.

*Критерии эффективности цитостатиков:*

1. Полная регрессия – исчезновение всех признаков опухоли.
2. Частичная регрессия – уменьшение опухоли на 50%.
3. Стабилизация процесса – уменьшение опухоли менее, чем на 50% при отсутствии новых очагов.
4. Прогрессирование – увеличение опухоли более чем на 25% или появление новых очагов.

*Классификация осложнений химиотерапии.*

1. Осложнения токсического характера.
  - 1.1. Местнораздражающие эффекты: дерматиты, флебиты, циститы, серозиты и др.
  - 1.2. Системные осложнения: миелодепрессия, диспептический синдром (рвота, диарея), облысение, аминорея (прекращение менструаций).
  - 1.3. Системные специфические осложнения: невриты, энцефалопатия, гепатит, панкреатит, гломерулонефрит, дистрофия миокарда и др.
2. Осложнения, связанные с иммунным дисбалансом:
  - 2.1. Иммунодепрессия: обострение хронической инфекции, интеркуррентная инфекция, развитие вторичных опухолей.
  - 2.2. Аллергические реакции: экзема, дерматит, анафилаксия.
3. Осложнения, связанные с непереносимостью определенного цитостатика: лихорадка, отек лица, гортани, одышка, тахикардия, обморочные состояния.
4. Осложнения, обусловленные взаимодействием цитостатика с другими лекарственными веществами: усиление токсичности цитостатика или других лекарств, появление новых побочных эффектов.

*Сроки возникновения осложнений при химиотерапии:*

1. Непосредственные (первые сутки).
2. Ближайшие (1-2 недели).

3. Отсроченные (3-6 недели).
4. Отдаленные (месяцы, годы).

*Гормонотерапия:*

1. Препараты мужских половых гормонов.
2. Препараты женских половых гормонов.
3. Глюкокортикоиды.
4. Вещества не гормональной природы, блокирующее действие некоторых гормонов.

*Вспомогательная терапия.*

Различные воздействия, которые самостоятельно не оказывают влияния на течение злокачественной опухоли, но они усиливают действие лучевой, химио-гормональной терапии или повышают устойчивость организма.

1. Стимуляция иммунологической и неспецифической резистентности организма.
2. Коррекция метаболизма.
3. Стабилизация перекисного окисления липидов.
4. Гипертермия.
5. Гипергликемия.

*Сочетанная терапия.*

Сочетанное одновременное или последовательное воздействие нескольких компонентов внутри одного из методов лечения (2-3 химиопрепарата, гормона и др).

*Комбинированное лечение.*

Комбинация любых двух принципиально разных методов лечения (химио-лучевая, химио-гормональная и др.), которые применяются одновременно или последовательно.

*Комплексное лечение опухолей*

Наиболее распространенный метод лечения злокачественных опухолей, включающий три и более принципиально разных метода лечения, в том числе различные виды вспомогательной терапии.

*Наиболее реальные факторы развития рака*

(эпидемиологические данные)

- |                                       |        |
|---------------------------------------|--------|
| 1. Питание                            | - 35%  |
| 2. Курение                            | - 30%  |
| 3. Нарушение функции половых гормонов | - 10%  |
| 4. Солнечная радиация, ультрафиолет   | - 5%   |
| 5. Профессиональные вредности         | - 4%   |
| 6. Загрязнение окружающей среды       | - 4%   |
| 7. Ионизирующие излучения             | - 3,5% |
| 8. Алкоголь                           | - 2,5% |
| 9. Наследственные факторы             | - 2,3% |
| 10. Причины не установлены            | - 3,7% |

*Реальные пути профилактики рака.*

1. Коррекция психо-эмоционального статуса.
2. Рациональное питание.
3. Ограничение (устранение) действия канцерогенных факторов.
4. Режим труда и отдыха.
5. Коррекция механизмов реактивности и резистентности организма.
6. Лечение предраковых заболеваний.

Современные знания механизмов развития злокачественных опухолей позволяют определить подходы к уменьшению частоты многих злокачественных опухолей.

Различают профилактику:

1. Первичную (санитарно-гигиеническую).
2. Вторичную (медицинскую).

Первичная направлена на устранение или снижение воздействия канцерогенных факторов (химических, физических и биологических) на клетки мишени, повышение специфической и неспецифической сопротивляемости организма.

Осуществляется с помощью санитарно-гигиенических мероприятий, а также путем коррекции биохимических, генетических, иммунобиологических и возрастных нарушений.

Вторичная – или медицинская профилактика включает в себя выявление, лечение и наблюдение лиц уже имеющих предраковые заболевания, подвергающихся длительному воздействию канцерогенных факторов, нуждающихся в хирургической, лекарственной или иной коррекции.