

**ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ
ЛЕЧЕНИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ**

Зачем вам это нужно?

- Онкологические заболевания лечат «специально обученные» врачи, а мы не собираемся становиться онкологами
- Мы молоды и здоровы, а у детей злокачественные опухоли встречаются редко

Эта проблема нас не касается, и не коснется в ближайшее время...

Злокачественные новообразования (ЗН) по данным ВОЗ

- ◎ В 2007 г.
 - Заболели - 12,1 млн. человек
 - Умерли - 7,9 млн. человек (13% всех смертей в мире, вторая по частоте причина смерти)
- ◎ Прогноз на 2030 год
 - Заболеют - 20-26 млн.
 - Умрут - 13-17 млн. (лидирующая причина смертей в мире)

А в Российской Федерации?

- ◎ По данным регистра МНИОИ им. П.А. Герцена (2008 г.)
 - Заболели 490 734 человек (на 11,3% больше, чем в 1998 г.)
 - Умерли 286 628 человек (из них 818 детей до 14 лет)
 - Оставались под наблюдением (с учетом ранее выявленных) - 2 607 223 человек

И что это значит лично для меня?

- Население России – 141 820 500 чел.
- За 35 лет вашей врачебной практики в РФ заболеет ~17 000 000 чел.

ИТОГО: весьма велик шанс, что каждый 5-й человек из вашего окружения столкнется с проблемой ЗН

Зачем нам это нужно?

- Через 3 - 5 лет ВЫ будете решать судьбу этих больных



Где могут пригодиться полученные на цикле знания?

- Родные, близкие и знакомые
- Дифференциальный диагноз и неотложные состояния
- Больные с осложнениями противоопухолевого лечения
- Сопутствующие заболевания у онкологических больных
- Реабилитация излеченных пациентов

**ПОЧЕМУ И КАК
ВОЗНИКАЮТ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
НОВООБРАЗОВАНИЯ
(КАНЦЕРОГЕНЕЗ)**

Канцерогенные факторы

- ⊙ Факторы внешней среды
 - Физические (облучение, ожоги)
 - Химические (канцерогены)
 - Биологические (вирусы, бактерии)
- ⊙ «Внутренние» факторы
 - Генетические поломки
 - Дефекты иммунитета
 - Хронические неопухолевые заболевания

Выявлены лишь немногие предотвратимые факторы

- ⦿ Курение
- ⦿ Углеводороды, фенолы, красители
- ⦿ Ионизирующее излучение (включая УФ)
- ⦿ Вирусы гепатита В и С
- ⦿ Вирус папилломы человека

Влияние «загара» (УФО)

МЕЛАНОМА

- ⊙ Прирост заболеваемости ~3% в год
- ⊙ Шанс заболеть (белая раса) на протяжении жизни составлял
 - В начале XX века – 1:1500
 - В начале XXI века – 1:73 (Ж) и 1:49(М)
- ⊙ До 39-летнего возраста является 2 и 3 по частоте опухолью у женщин и мужчин соответственно

Значение табакокурения

- До появления устройств для массового производства сигарет рак легкого был редким заболеванием (описания случаев в медицинских журналах)
- В настоящее время это самое часто встречаемое ЗН у взрослых

Практически ни один из факторов не является

«абсолютным»

- Не все люди, которые курят, заболевают раком легкого
- Не все люди, которые не курят, избегают развития рака легкого

Опухоли – расплата за ВОЗМОЖНОСТЬ ЭВОЛЮЦИИ

- ◎ Изменчивость генома привела к появлению человека (за счет накопления «выгодных» мутаций)
- ◎ Опухоли представляют собой клон клеток, имеющих преимущество перед нормальными клетками организма

Контроль за изменениями генома

- Онкогены (протоонкогены) – гены отвечающие за развитие и прогрессирование опухолей
- Гены опухолевые супрессоры (антионкогены) – гены отвечающие за негативный контроль процессов, важных для онкогенеза
- Иммунный контроль – уничтожение клеток, несущих чужеродные антигены

Ретинобластома



- Обусловлена инактивацией гена опухолевого супрессора – Rb
 - Наследственная форма – ребенок получает дефектный ген от родителей (один аллель). Для развития опухоли необходимо повреждение второго аллеля
 - Спорадическая форма – необходимо повреждение двух аллелей в одной клетке



Ген опухолевый супрессор - p53

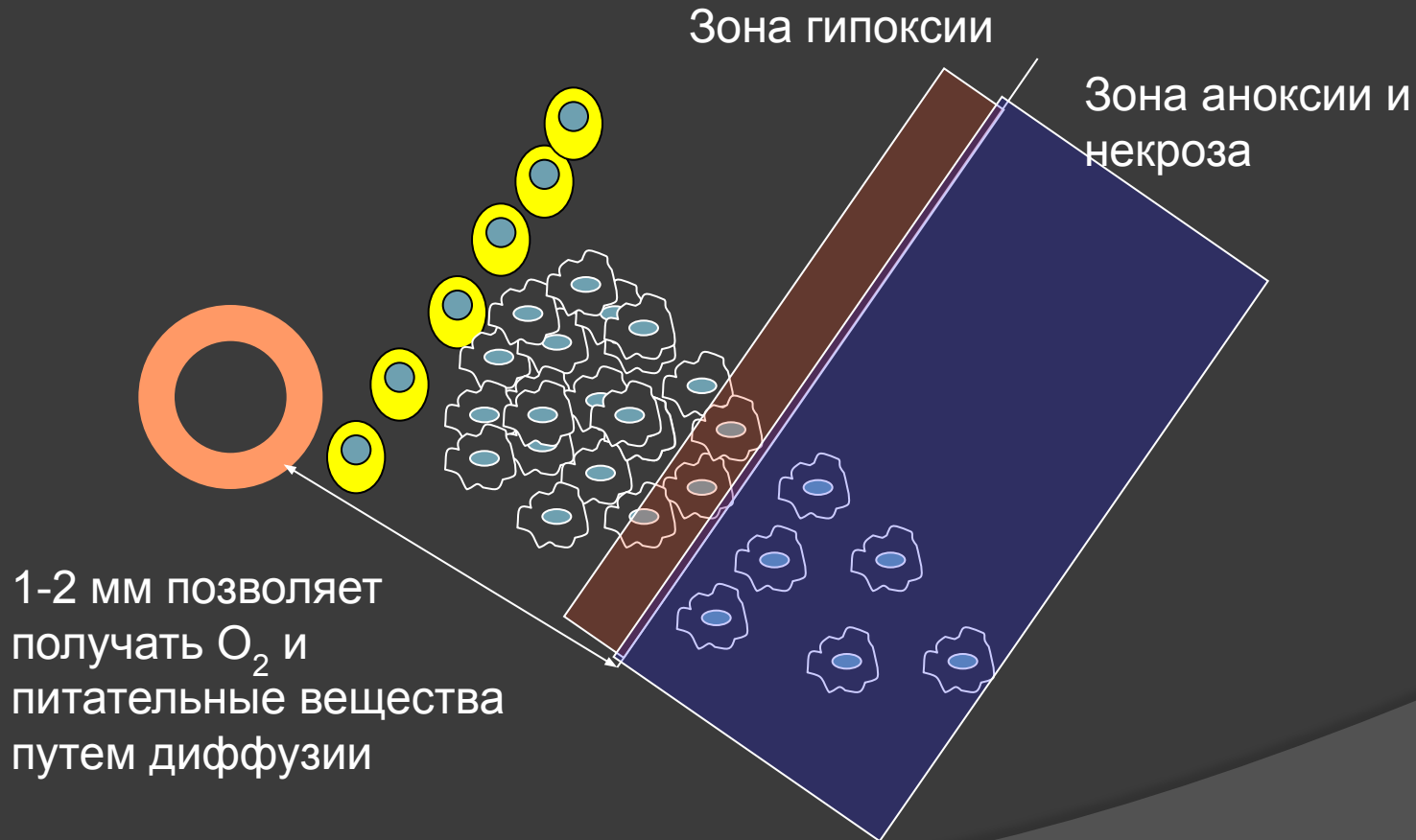
- В период эмбриогенеза отвечает за гибель «ненужных» тканей и клеток с поврежденным геномом
- Во взрослом организме отвечает за «самоубийство» (апоптоз) генетически дефектных клеток (ген «клеточной совести»)
- Мутирован во многих опухолях и отвечает за резистентность к цитостатикам и лучевой терапии

Ген von Hippel-Lindau (VHL)

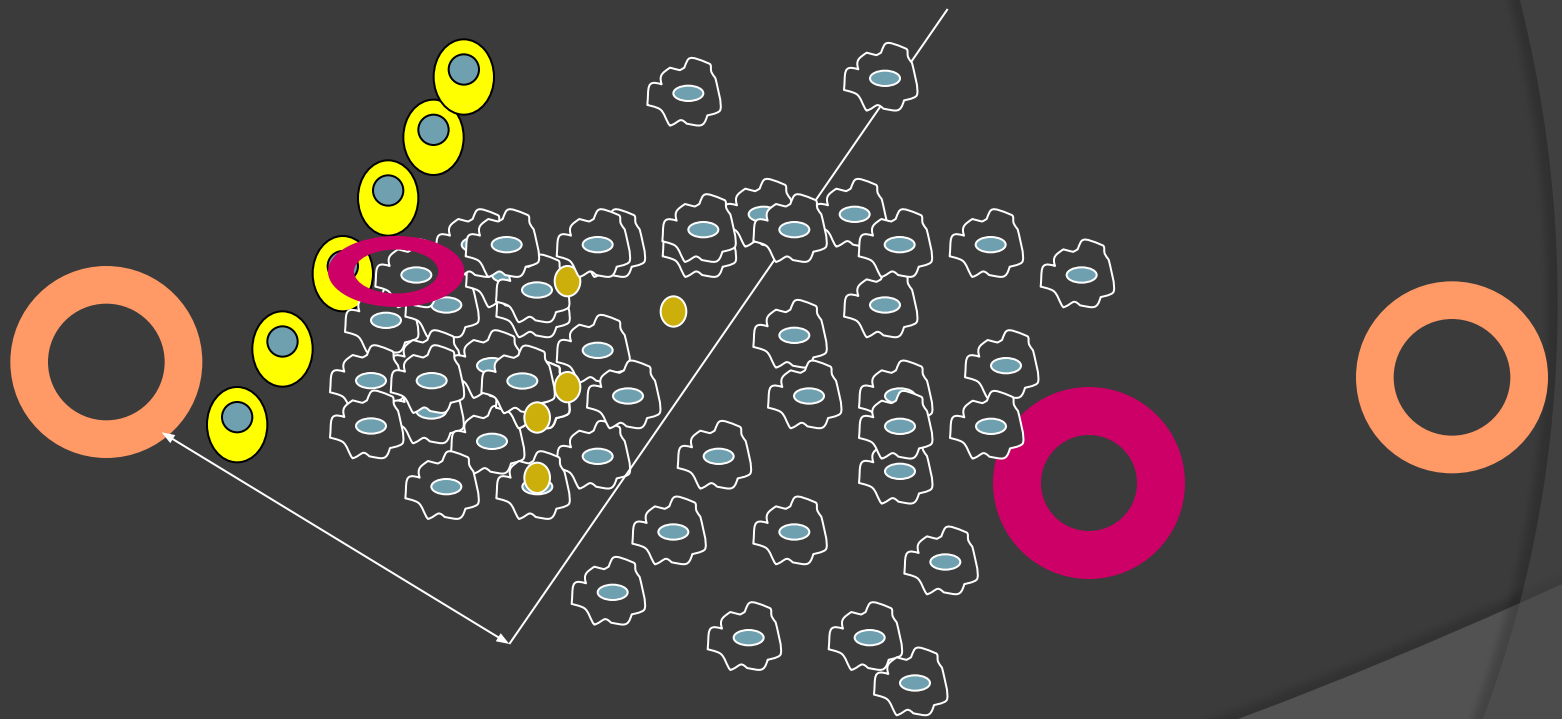
- ⦿ Инактивирует фактор индуцируемый гипоксией (HIF), который накапливается только при недостатке O_2 и отвечает за приспособление клетки к гипоксии
- ⦿ При дефекте гена VHL накопление HIF происходит постоянно, что приводит к частому образованию различных опухолей

Процесс опухолевого роста зависит от кровоснабжения.

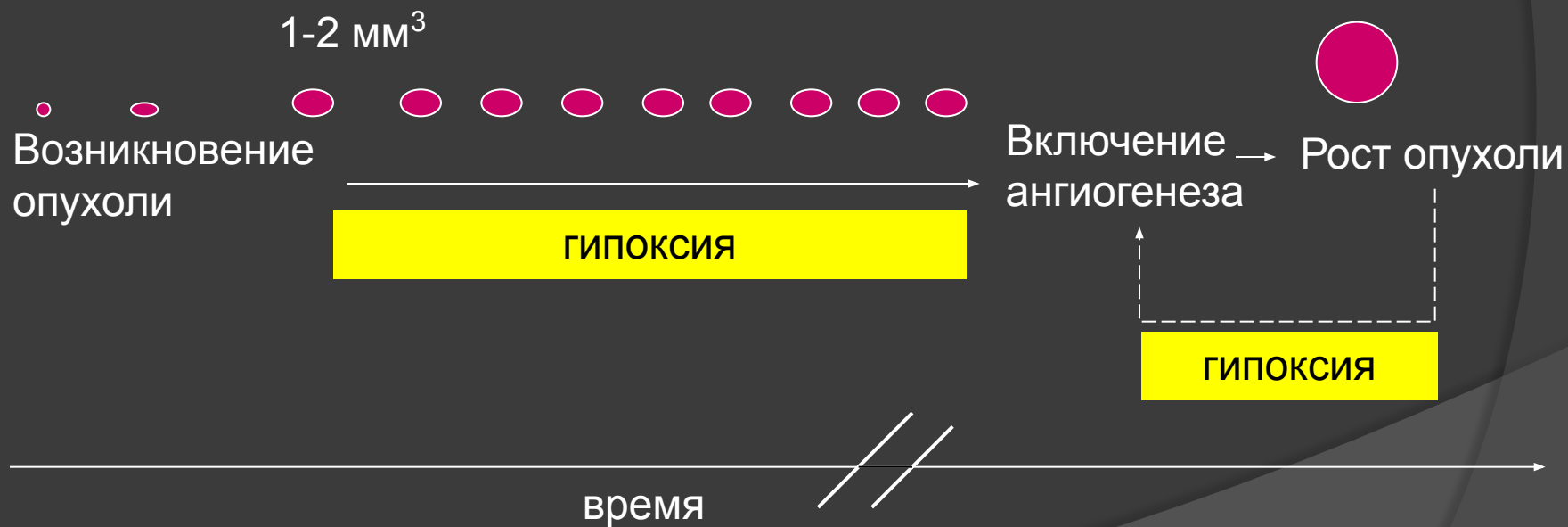
Состояние до «включения» ангиогенеза.



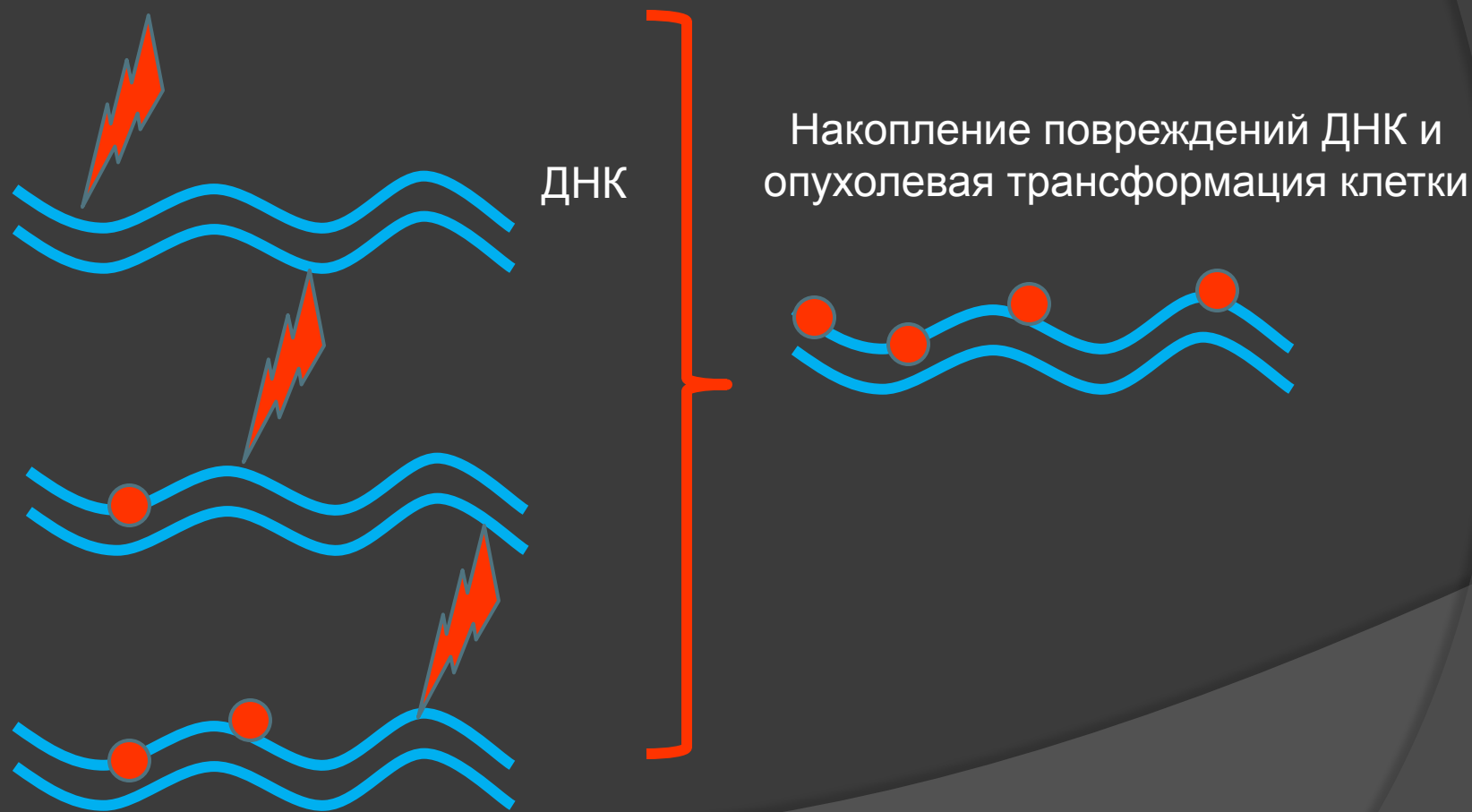
«Включение» ангиогенеза, формирование
НОВЫХ СОСУДОВ и рост опухоли...



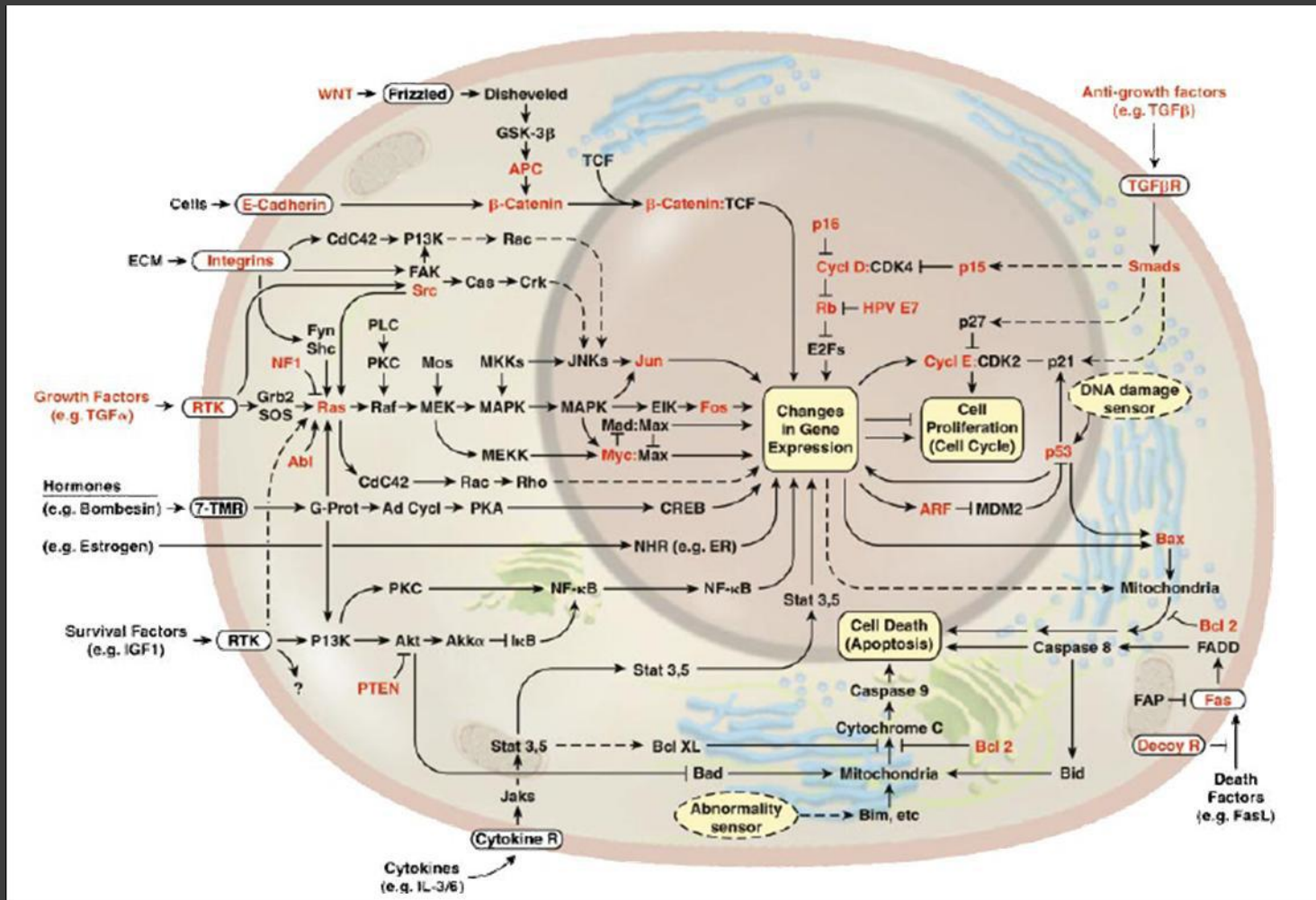
Цикл опухолевого ангиогенеза...



Теория «нескольких ударов»



Появление и прогрессирование опухоли обусловлено активацией и/или торможением множества сигнальных путей...



**ЧТО ПРЕДСТАВЛЯЮТ
СОБОЙ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
НОВООБРАЗОВАНИЯ**

Злокачественные новообразования

- ⦿ Разрастание трансформированных (видоизмененных) клеток организма, которые **утратили способность**
 - Дифференцироваться
 - Погибать в ответ на повреждение генома
 - Отвечать на стимулы, тормозящие деление
- ⦿ **приобрели способность**
 - Метастазировать (давать отсевы в другие органы и ткани)
 - Разрушать (деструкция) окружающие ткани

Бесконтрольное деление и/или бесконтрольная жизнь

- ⊙ В норме клеток образуется «столько, сколько нужно»
 - Остановка пролиферации
 - Гибель избытка клеток
- ⊙ При ЗН
 - Нечувствительность к тормозящим стимулам
 - «Бессмертие»

Потеря дифференцировки

- ⦿ В норме клетки образуют структуры, необходимые для выполнения их «функциональных обязанностей»
- ⦿ При опухолях полностью или частично
 - Нарушается строение клетки
 - Нарушаются функциональные свойства клетки
 - Нарушается структура ткани

Способность к деструктивному росту и метастазированию

- ⦿ В норме клетки живут только в «своей нише»
- ⦿ Опухолевые клетки способны проникать в другие ткани, разрушая их, и при этом сохраняя свою жизнеспособность
 - Контактное проникновение – деструктивный рост
 - Появление отдаленных отсеков - метастазирование

**ОЦЕНКА
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ
И ОПУХОЛЕВОГО
ПРОЦЕССА И ВИДЫ
ОПУХОЛЕЙ**

Варианты

распространенности

опухолевого процесса

- ⦿ Локализованная опухоль – опухоль, находящаяся в пределах органа +/- смежные органы и структуры +/- регионарные лимфоузлы (может быть подвергнута локальному лечению)
- ⦿ Распространенная (метастатическая, диссеминированная) опухоль – опухоль, имеющая отдаленные метастазы
- ⦿ Местно-распространенная опухоль – опухоль без отдаленных метастазов, однако проведение локального лечения невозможно

Данное деление условно и зависит от типа опухоли

- ⦿ Визуальное отсутствие метастазов не гарантирует, что их нет (при обследовании не видно очагов, содержащих менее 5×10^{11} клеток - микрометастазы)
- ⦿ Процесс метастазирования не только механистический перенос клеток, но и изменение их качественных характеристик

Виды опухолей

- ◎ Гемобластозы – опухоли из клеток кроветворной, лимфатической и/или иммунной системы
 - Лейкозы – опухоли с первичным поражением костного мозга
 - Лимфомы – опухоли с первичным поражением внекостномозговых клеток крови
- ◎ Солидные – опухоли из других клеток организма
 - Рак – опухоли из клеток эпителиального происхождения
 - Аденокарцинома – опухоль из железистого эпителия
 - Собственно рак – опухоль из других видов эпителия
 - Саркомы – опухоли из клеток мезенхимальной природы
 - Различные «-цитомы», «-бластомы»,

Солидные опухоли

- ◎ Прогноз и тактика лечения зависят от органа, из которого развилась опухоль (рак желудка и рак молочной железы – разные заболевания, требующие различного лечения)
 - При локализованных опухолях основную роль играют локальные методы лечения (хирургия, лучевая терапия)
 - Лекарственное лечение имеет ведущее значение при диссеминированных солидных опухолях

Гемобластозы

- ◎ В большинстве случаев – первично диссеминированное заболевание (шанс на наличие опухолевых клеток за пределами видимых очагов крайне высок)
 - Лекарственное лечение играет ведущую роль при любой распространенности процесса
 - Тактика лечения зависит от типа опухоли

Морфологический диагноз – основа успешного лечения

- За исключением редких случаев (тяжелое состояние пациента, необходимость немедленного лечения) получение образца опухолевой ткани для гистологического исследования является **ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ** для диагностики и лечения ЗН

Стадирование

- ◎ Детальная оценка распространённости заболевания для
 - Определения тактики лечения
 - Проведения исследований и сравнения результатов

Оценка распространенности солидных опухолей

◎ Система TNM

- ✓ T (tumor) – характеризует первичную опухоль
- ✓ N (nodus) – характеризует региональные лимфатические узлы
- ✓ M (metastasis) – характеризует отдаленные метастазы

«Т» (tumor)



Tis (carcinoma in situ)

Преинвазивный рак



T1 < 2 см в наибольшем измерении

Инвазивный рак

T2 < 5 см в наибольшем измерении

T3 > 5 см в наибольшем измерении

T4 Контактное вовлечение кожи и/или грудной стенки

«N» (nodus)

- ◎ **Региональные лимфоузлы – лимфоузлы со стороны пораженной молочной железы, в которые в первую очередь происходит лимфоотток**
- ✓ N0 – поражения лимфатических узлов нет
- ✓ N1-N2 – поражение только подмышечных или только внутригрудных лимфоузлов
- ✓ N3 – поражение подмышечных и внутригрудных лимфоузлов и/или подключичных и/или надключичных лимфоузлов

«M» (metastasis)

- ◎ **Отдаленные метастазы – клинически или гистологически выявляемые отсевы опухоли в органы и ткани, не описанные в категориях T и N**
- ✓ M0 – отдаленных метастазов нет
- ✓ M1 – отдаленные метастазы есть

NB

- ⦿ Любой «отсев» за пределы первичной опухоли (в т.ч. и в лимфоузлы или в кожу) называется метастазом
- ⦿ Метастазы имеют то же (или очень близкое) строение, что и первичная опухоль

S (serum) уровень опухолевых маркеров

- Определенный уровень веществ, выделяемых опухолью в кровь и косвенно отражающих общий объем опухолевой массы и пролиферативную активность опухоли

Группировка по стадиям

- Выделение стадий основано на различии прогноза и/или подходов к лечению

I

II

III

IV

Методы обследования при ЗН

геморрой у тебя, а не ангина!



Методы обследования при ЗН

◎ Общие

- Физикальный осмотр, сбор анамнеза
- Клинический и биохимический анализ крови, мочи
- Рентгенография (органов грудной клетки, костей скелета и т.д.)
- УЗИ
- Компьютерная и магнитно-резонансная томография
- Эндоскопическое исследование
- ...

Методы обследования при ЗН

- ◎ Специфичные для онкологии
 - Биопсия опухоли
 - Биопсия костного мозга
 - Определение уровня опухолевых маркеров (ХГЧ, АФП, РЭА, раковые антигены СА-125, 15.3, катехоламины и т.д)
 - Сцинтиграфия костей скелета
 - Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)
 - Определение молекулярных маркеров (РЭ, HER-2 и т.д.), мутаций, эпигенетических изменений и т.д.

Что можете сделать ВЫ для диагностики ЗН?

**ВОВРЕМЯ
ЗАПОДОЗРИТЬ
НАЛИЧИЕ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ
ОПУХОЛИ**

Опухоли наружных локализаций

- ⦿ Появление «плюс ткани»
- ⦿ Осмотр кожных покровов
- ⦿ Осмотр шейки матки и цитологическое исследование
- ⦿ Осмотр и пальпация молочных желез
- ⦿ Ректальное исследование и пальпация простаты (75% раков прямой кишки находятся на высоте пальца)
- ⦿ Осмотр и пальпация лимфатических узлов, миндалин

Опухоль наружной локализации

- ◎ 91,2% меланом – меланомы кожи
- ◎ В 60% случаев меланомы кожи de novo
- ◎ При злокачественной трансформации невусы претерпевают визуальные изменения

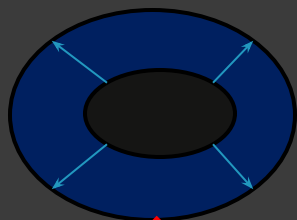
Признаки «перерождения» невуса в меланому

- ◎ Система ABCD
- ◎ **A** — asymmetry, асимметричность
- ◎ **B** — border irregularity, неровный край
- ◎ **C** — color, неодинаковый цвет разных частей
- ◎ **D** — diameter, диаметр более 6 мм

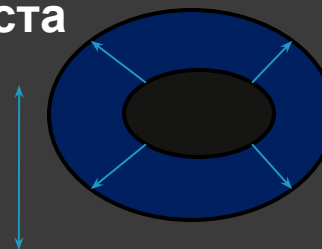


Период от появления меланомы до развития у нее способности метастазировать может исчисляться годами

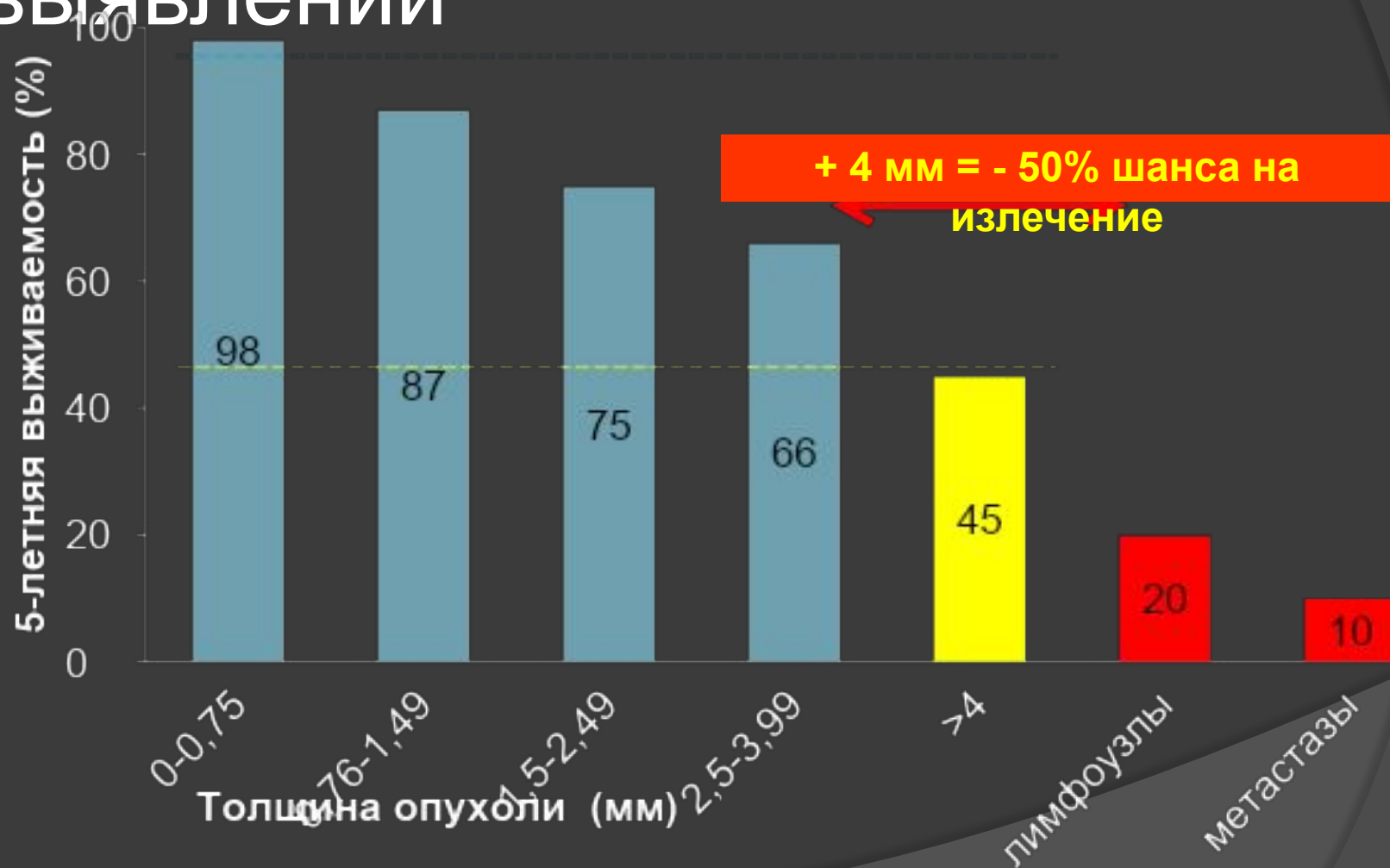
Фаза горизонтального
роста



Фаза вертикального
роста



Катастрофическое различие прогноза при раннем и позднем выявлении



Когда Вы предпочтете направить больного к онкологу? Вопрос жизни и смерти!



98% шанс
излечиться



~50% шанс прожить 5
лет



80-90% шанс умереть в
течение 5 лет

Опухоли других локализаций

- Появление «плюс ткани» при инструментальных обследованиях
 - Очаги в легких, «пневмонии» не отвечающие на антибиотики
 - Очаги в печени, забрюшинные, медиастинальные лимфоузлы
- Симптомы обструкции полых органов
- Кровотечение из ЖКТ
- Конституциональные симптомы (потливость, лихорадка неясного генеза, потеря веса)
- Изменения в гемограмме (лейкоцитоз, тромбоцитопения, анемия без видимой причины)

Любые симптомы, которые не могут быть объяснены известным вам заболеванием должны быть поводом задуматься о возможности ЗН!

К себе и к больным нужно относиться внимательнее (онкологическая настороженность)...

А я тебе говорю:
не расслабляйся!

Моль, она знаешь
какая коварная!

Я вот тоже недавно персидским был...

kotomatrix.ru - Котоматрицы



Мы поставили диагноз!

А ЧТО ЖЕ ДАЛЬШЕ?

Еще относительно недавно...

- ⦿ Излечение немногих больных с локализованным заболеванием
- ⦿ Калечащие операции
- ⦿ Токсичное лечение (тошнота, рвота, мукозиты, алопеция)

И...

- ⦿ Неминуемая мучительная смерть от прогрессирования заболевания

Теперь мы (онкологи) можем

- Излечить многие локализованные опухоли, не «унося» при этом «половину организма»
- С высокой вероятностью излечить ряд диссеминированных опухолей
- Значимо продлить жизнь и сохранить ее качество у пациентов с неизлечимыми опухолями

Виды противоопухолевого лечения (в зависимости от целей терапии)

- Излечивающее (куративное) – лечение, целью которого является полное излечение пациента или, как минимум, обеспечение длительной (годы) жизни без проявлений заболевания и необходимости проведения дополнительной противоопухолевой терапии.

Виды противоопухолевого лечения (в зависимости от целей терапии)

- Паллиативное - лечение, целью которого является продление жизни и сохранение ее качества в случае, если опухоль не может быть излечена полностью. Другими словами, это обеспечение как можно более длительного и комфортного «существования» пациента с опухолью за счет торможения ее прогрессирования.

Неизлечимые опухоли

⦿ **Хроническое заболевание**

- ✓ Рано или поздно приводит к смерти (если она не наступает ранее от интеркуррентных заболеваний)
- ✓ Течет с периодами «обострений» (прогрессирование) и ремиссий

ОДНАКО

- ✓ На фоне адекватной терапии пациент может достаточно длительно вести полноценную жизнь

Нужно ли лечить?

- ◎ Нужно ли лечить:
 - ✓ Сахарный диабет
 - ✓ Бронхиальную астму
 - ✓ ИБС
 - ✓ ...
- ◎ Хронические, неизлечимые заболевания, которые сами по себе или за счет осложнений приводят к смерти

Виды лечения ЗН (в зависимости от целей терапии)

- Симптоматическое – лечение, направленное на контроль и уменьшение симптомов, вызываемых опухолью, без воздействия на саму опухоль.

Сопроводительное лечение

- Лечение, целью которого является борьба с осложнениями противоопухолевой терапии и/или их предотвращение.

Куративное лечение

- ◎ Большинство солидных опухолей на ранних стадиях (при отсутствии отдаленных метастазов)
- ◎ Некоторые чувствительные к лекарственному лечению солидные опухоли на стадии распространенного заболевания
- ◎ Многие гемобластозы (лимфома Ходжкина, острые лейкозы, агрессивные неходжкинские лимфомы)

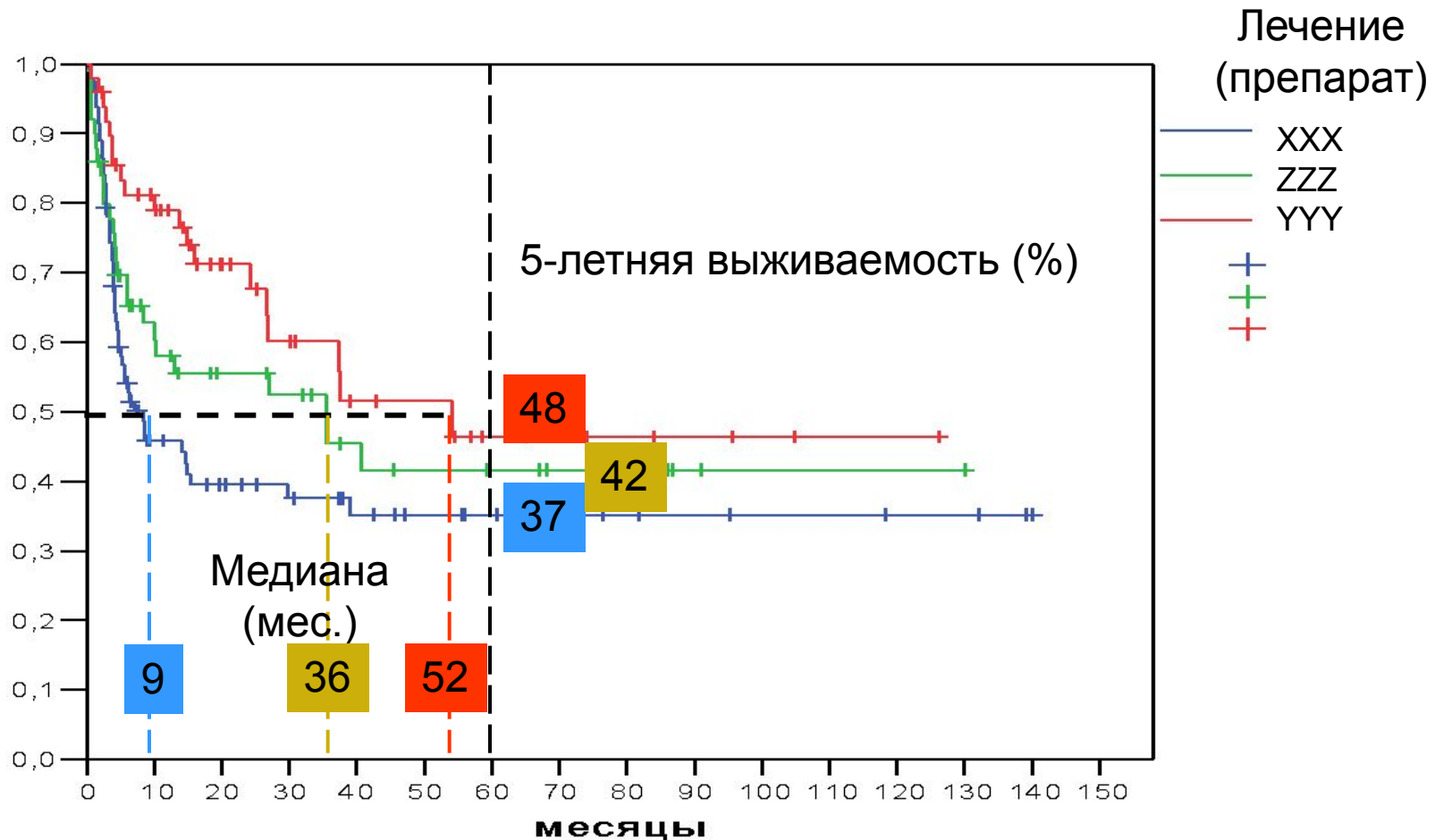
Критерии оценки эффективности лечения

- ◎ Основной показатель – выживаемость
- ✓ Безрецидивная выживаемость (relapse-free survival) – доля больных, которые прожили определенный срок без возврата заболевания
- ✓ Общая выживаемость (overall survival) – доля больных, переживших определенный срок
- ✓ Выживаемость без прогрессирования (progression-free survival) – доля больных, переживших определенный срок без прогрессирования заболевания

Примеры

- ◎ 5-летняя общая выживаемость – 45%
 - ✓ 45% больных пережили 5-летний рубеж (55% больных погибли до этого срока)
- ◎ 3-летняя безрецидивная выживаемость 70%
 - ✓ 70% больных прожили более 3-х лет без признаков рецидива (у 30% больных к этому сроку развился рецидив или они погибли от любых причин)
- ◎ Медиана общей выживаемости – 56 мес.
 - ✓ Через 56 месяцев погибло 50% больных

Как «представляют» выживаемость (Kaplan-Meier)



Непосредственный противоопухолевый эффект

- ⦿ Уменьшение размеров опухоли (ремиссия, регрессия)
 - ✓ Частичная ремиссия – сокращение размеров очагов более чем на 30%
 - ✓ Полная ремиссия – исчезновение всех опухолевых очагов
- ⦿ Контроль над болезнью – ремиссия или стабилизация заболевания более 6 месяцев.

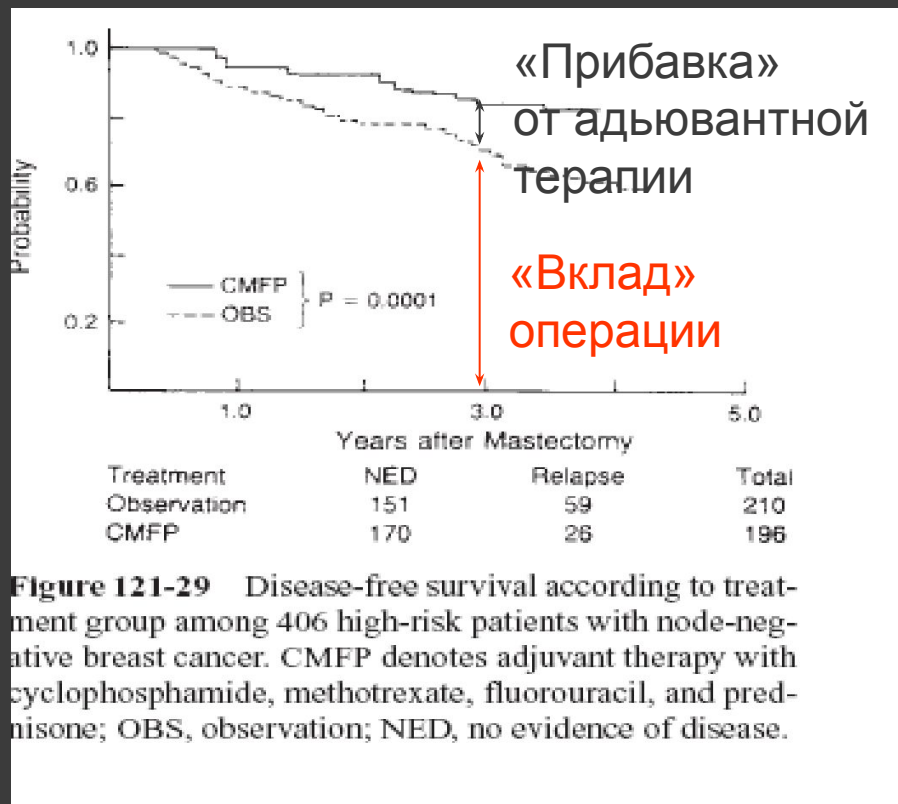
Тактика куративного лечения локализованных солидных опухолей

- Локальная терапия – удаление всех видимых проявлений заболевания (радикальная операция или радикальная лучевая терапия)
+/-
- облучение зоны первичной опухоли
+/-
- адьювантная лекарственная терапия

Адьювантная терапия

- Лекарственное лечение, проводимое после радикального удаления опухоли с целью подавления микрометастазов

Относительный «вклад» адьювантной терапии в результаты лечения



Результаты куративного лечения локализованных солидных опухолей (5-летняя выживаемость, %)

| Опухоль | Локализованное заболевание | Регионарное распространение |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Рак предстательной железы | 100 | 100 |
| Рак щитовидной железы | 100 | 97 |
| Рак яичка | 99 | 96 |
| Меланома кожи | 98 | 62 |
| Рак молочной железы | 97,5 | 80,4 |
| Рак яичников | 94 | 73 |
| Рак шейки матки | 92 | 58 |
| Рак толстой и прямой кишки | 91 | 70 |
| Рак почки | 90 | 62 |
| Рак гортани | 78 | 42 |
| Рак мочевого пузыря | 74 | 36 |
| Рак желудка | 63 | 27 |
| Рак легких | 53 | 24 |
| Рак печени | 26 | 9 |
| Рак поджелудочной железы | 22 | 9 |

Гемобластозы и диссеминированные солидные опухоли

- ⦿ Лекарственное лечение

+/-

- ⦿ Локальная терапия (для «местного» контроля наиболее массивных опухолевых очагов)

Куративное лечение диссеминированных опухолей и гемобластозов

| Заболевание | Длительная выживаемость (1960-е) | 5-летняя выживаемость Современные данные |
|---|----------------------------------|---|
| Герминогенные опухоли | единичные случаи | 80-99% |
| Острый лимфобластный лейкоз | 0% | 60-90% |
| Лимфома Ходжкина | единичные случаи | 80-90% |
| Хорионкарцинома | 0% | 80-90% |
| Острый миелоидный лейкоз | 0% | 30% |
| Колоректальный рак (резектабельные mts) | 0% | ~30-50% |
| Остеогенная и мягкотканые саркомы | 0% | ~20-30% |

Паллиативное лечение не обозначает бесперспективность терапии...

| Заболевание | 5-летняя выживаемость |
|-------------------------------|---------------------------------------|
| Хронический миелоидный лейкоз | >50% (10 лет живут более 30% больных) |
| Рак молочной железы | 23% |
| Рак предстательной железы | 31% |
| Рак яичников | 28% |
| Колоректальный рак | 11% |

Будете ли вы отказывать
этим больным в лечении
сопутствующих
заболеваний и
осложнений?!

Онкологические заболевания не так страшны при правильном лечении!

Они меня называли - Пушок!!!



**«ИНСТРУМЕНТЫ» ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ**

Виды противоопухолевого лечения

- ⦿ Хирургическое лечение
- ⦿ Лучевая терапия
- ⦿ Лекарственное лечение
 - Химиотерапия
 - Эндокринотерапия
 - Целевая терапия
 - Иммуноterapia

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение

- ◎ Радикальные
- ◎ Паллиативные, циторедуктивные
- ◎ Реконструктивные/пластические
- ◎ Диагностические

Особенности детской онкологии

- Большинство инвазивных вмешательств в педиатрии (включая диагностические, катетеризации и т. д.) являются поднаркозными!

Диагностические операции

- ◎ Получение материала для морфологического исследования
 - Аспирационная биопсия
 - Толстоигольная биопсия
 - Инцизионная биопсия
 - Эксцизионная биопсия
- ◎ Оценка распространенности опухоли
 - Лапароскопия
 - Торакоскопия и медиастиноскопия

При проведении биопсии необходимо помнить о дальнейшем лечении!

- ◎ При высокозлокачественных опухолях, малочувствительных к лекарственному лечению (саркомы костей и мягких тканей) «биопсийный канал» должен иссекаться в ходе последующей радикальной операции

Возможности использования биопсийного материала

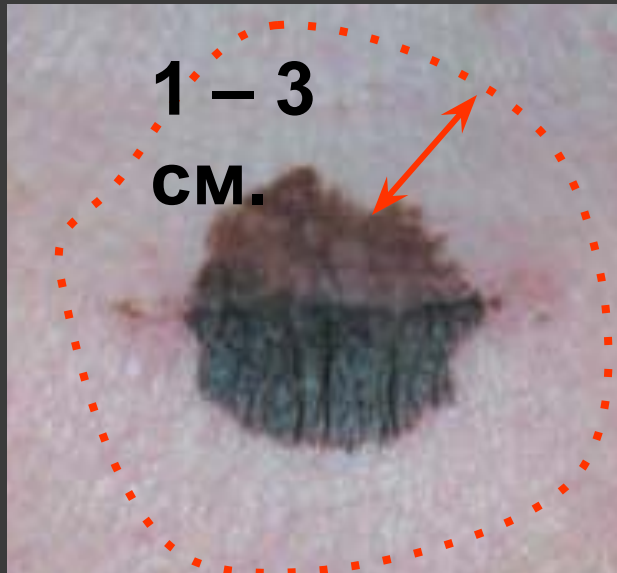
- ◎ Цитологическое исследование – оценка отдельных клеток, но не структуры (предварительный «экспресс» диагноз)
- ◎ Гистологическое исследование – оценка клеток и структуры опухоли (окончательный диагноз, определение подтипа опухоли)
- ◎ Исследование молекулярных маркеров (ИГХ, FISH и т.д.) – определение прогноза, выбор конкретного препарата для лечения

Радикальные операции

- Операции, проводимые с целью излечения и подразумевающие полное удаление опухоли в пределах здоровых тканей (с отступом, позволяющим надеяться на то, что вместе с опухолью удалены и микроскопические отсевы в окружающих тканях)

Лечение локализованной меланомы

- Широкое иссечение в пределах здоровых тканей



Лимфодиссекция

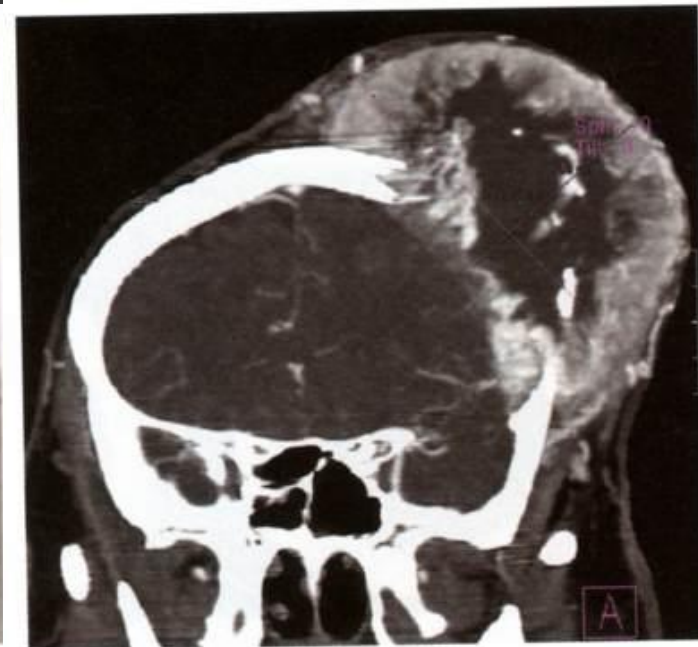
- ◎ Удаление регионарных лимфатических узлов (при опухолях с преимущественно лимфогенным путем метастазирования)
 - По вынужденным показаниям (лимфоузлы поражены клинически)
 - По принципиальным соображениям (лимфоузлы клинически не поражены)

Подтипы радикальных операций

- Расширенная – с удалением более отдаленных (чем регионарные) лимфоузлы
- Комбинированная – с удалением вовлеченных частей смежных органов и/или массива окружающих тканей

Хирургический

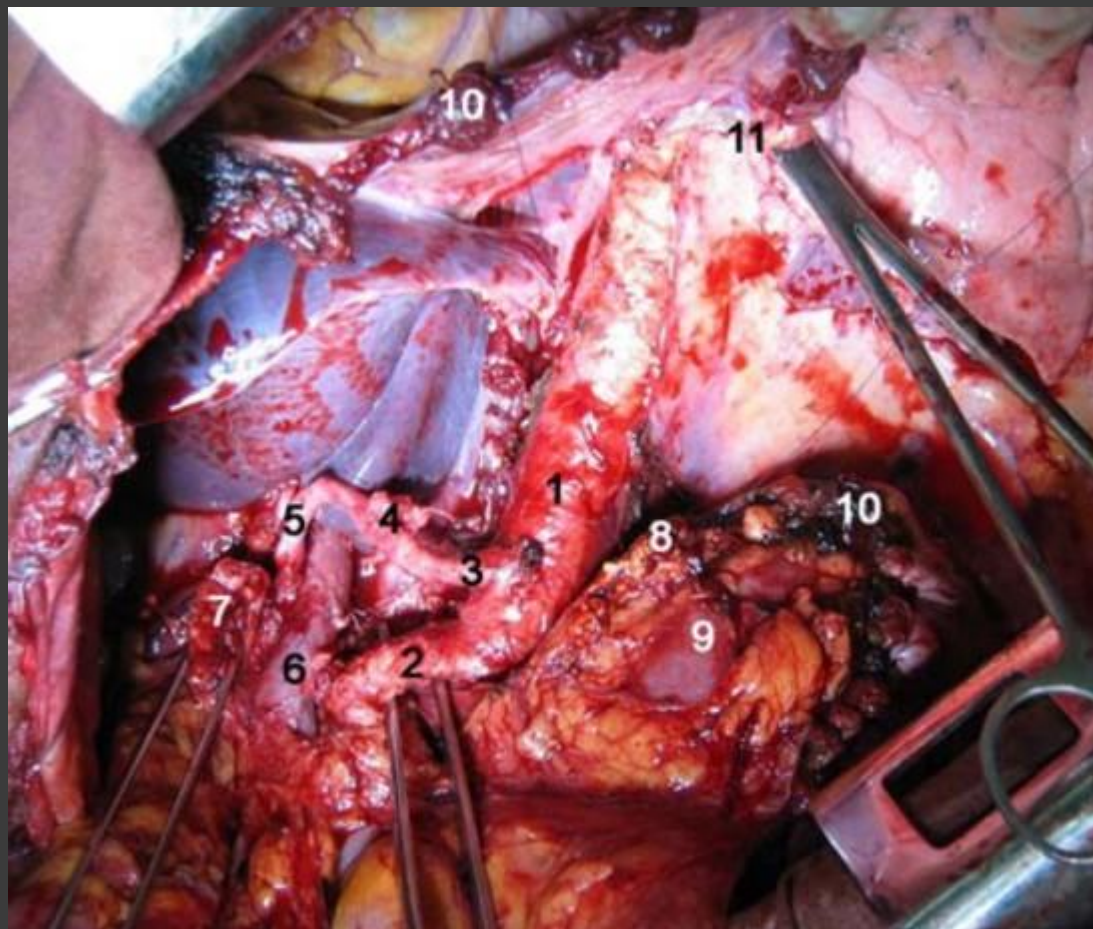
спектр



Правила абластики

- Проведение хирургического вмешательства с соблюдением правил, минимизирующих интраоперационное распространение опухолевых клеток
 - Удаление опухоли, клетчатки и лимфоузлов en-bloc
 - Перевязка вен на первом этапе операции
 - Отступ от опухоли
 - Использование коагулятора

Правильный вид операционного поля



Гастрэктомия с дистальной субтотальной резекцией поджелудочной железы, спленэктомией, резекцией левого надпочечника, жировой капсулы левой почки и расширенной лимфодиссекцией. Видны: 1 – аорта, 2 – верхняя брыжеечная артерия, 3 - чревный ствол, 4 – культы селезеночной и левой желудочной артерий, 5 – общая печеночная артерия, 6 – воротная вена, 7 – оставшаяся головка поджелудочной железы, 8 – резецированный левый надпочечник, 9 - левая почка, 10 – диафрагма, 11 – пересеченный пищевод в зажиме

Онкологические операции в неонкологических

учреждениях

- ⊙ ДЕЛАТЬ НЕ НАДО (за исключением экстренных случаев)
 - Выживаемость больных на 30-40% меньше...
- ⊙ Если уж «залезли» в живот (в грудь и т.д.) – возьмите биопсию!!!

«Цикл» хирургических ПОДХОДОВ

До появления онкологии,
как науки

До появления
лекарственного лечения
ЗН

- Супер-радикальные операции
- «Сохранные» операции
- Минимальные вмешательства

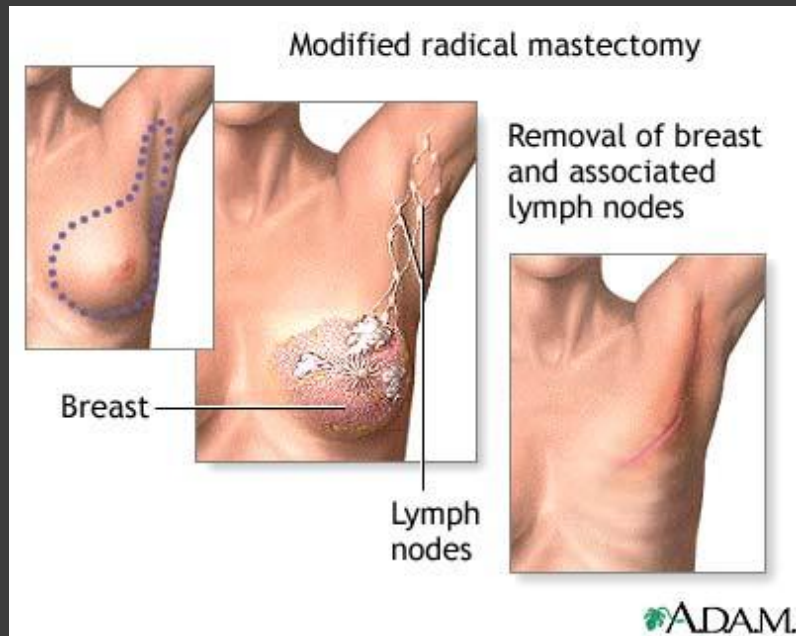
Осознание биологии
опухолей

Появление
лекарственной терапии

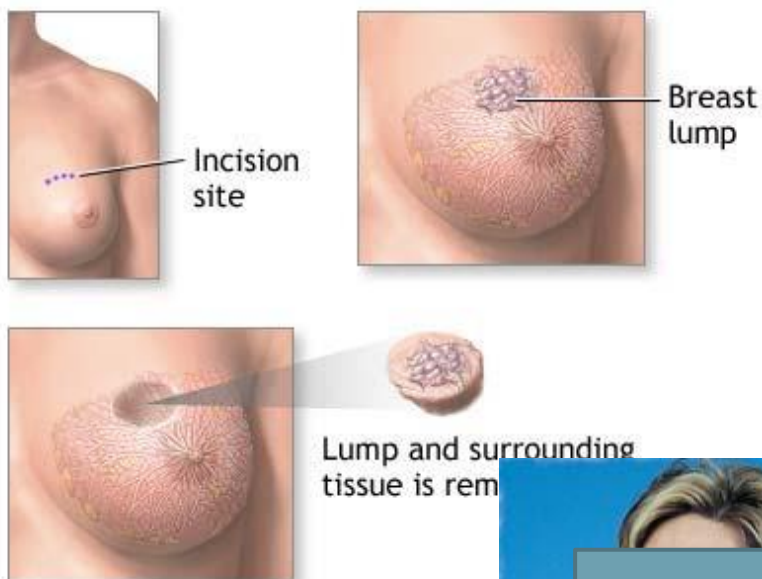
Сохранные (органосохраняющие операции)

- Возможность сохранения части органа БЕЗ снижения онкологических результатов (выживаемости)
- В большинстве случаев обеспечивается проведением дополнительного противоопухолевого лечения (адьювантной терапии)

Двусторонняя мастэктомия по Холстеду



Лампэктомия и радикальная резекция



Остеогенная саркома (1970-е)

- 5-летняя выживаемость <20%
- «Если ваш больной остеогенной саркомой прожил более 5 лет после операции (ампутации), попросите патоморфолога пересмотреть гистологические препараты»



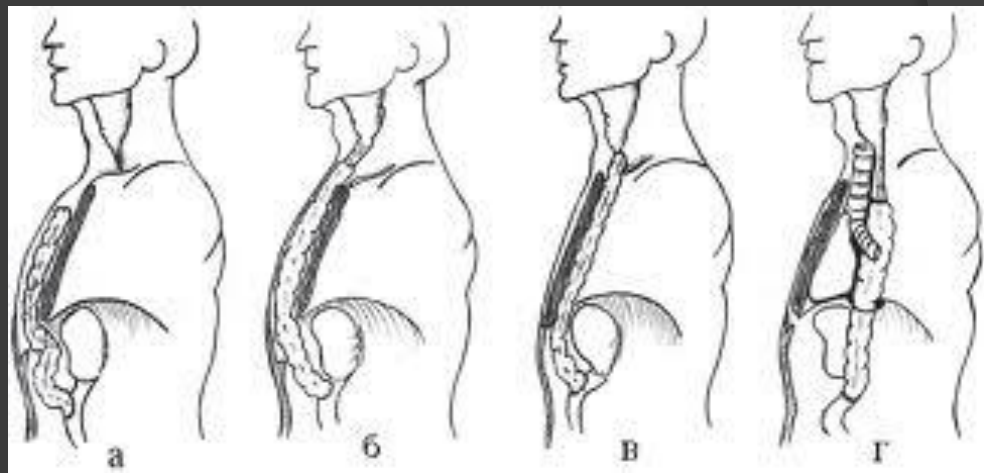
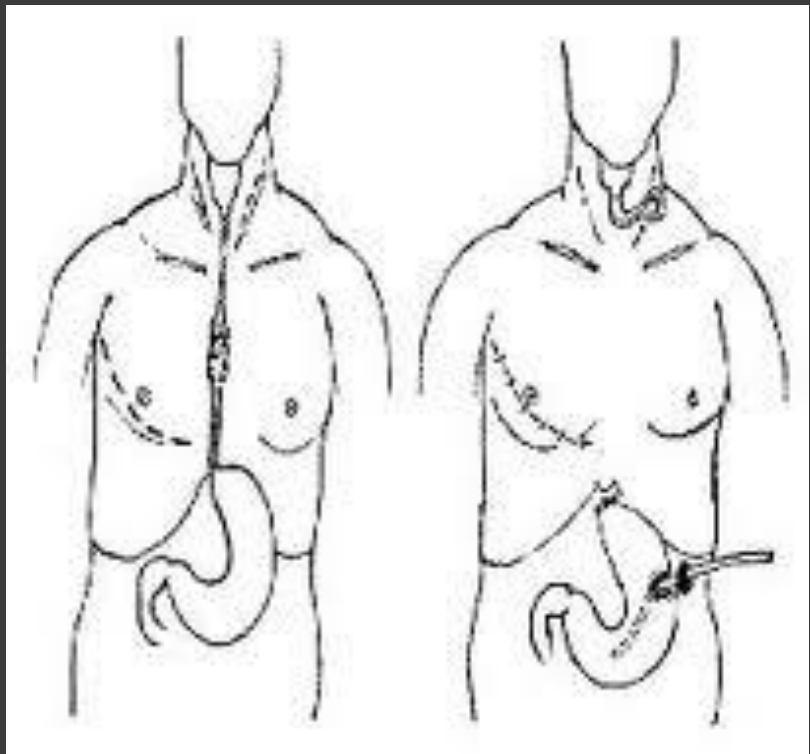
В настоящее время



- 60-75% 5-летняя выживаемость при выполнении резекции кости + химиотерапия
- Реконструкция «растущими» протезами у детей



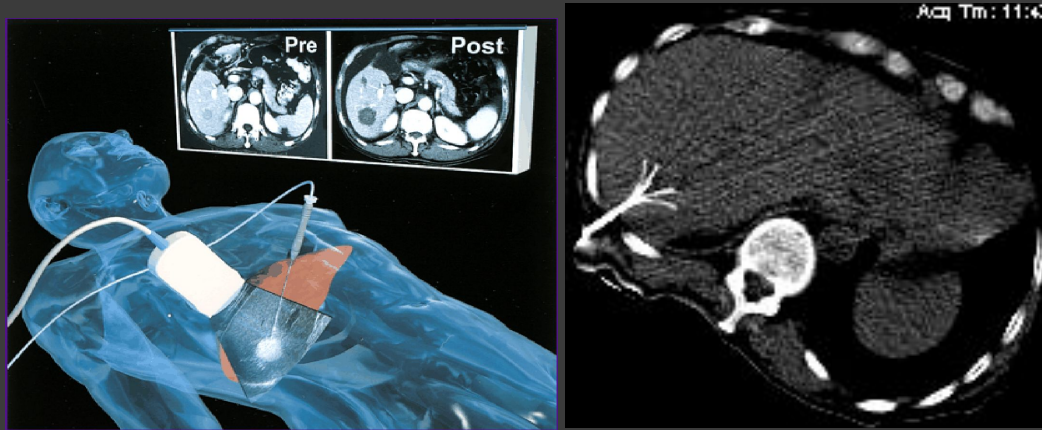
Отсроченная подкожная реконструкция пищевода



Паллиативные операции

- ◎ Предотвращение или лечение опасных (непереносимых) проявлений опухолевой прогрессии
 - Санационные (распад, кровотечение)
 - Восстановление проходимости полых органов (стомы, стентирование, шунты)
 - Косметические операции
- ◎ Циторедуктивные операции

Интервенционная радиология



Радиочастотная
абляция метастаза в печень

Лучевая терапия

- ⦿ Использование ионизирующего излучения для лечения ЗН
- ⦿ Дистанционная
 - Гамма излучение
 - Элементарные частицы
- ⦿ Контактная
 - Брахитерапия
 - Внутриполостная
 - Системная радиотерапия

Хирургия

Лучевая терапия

Лекарственное
лечение

Локальный метод лечения
Повреждает (но не удаляет) ткани
Спектр токсичности похож на химиотерапию

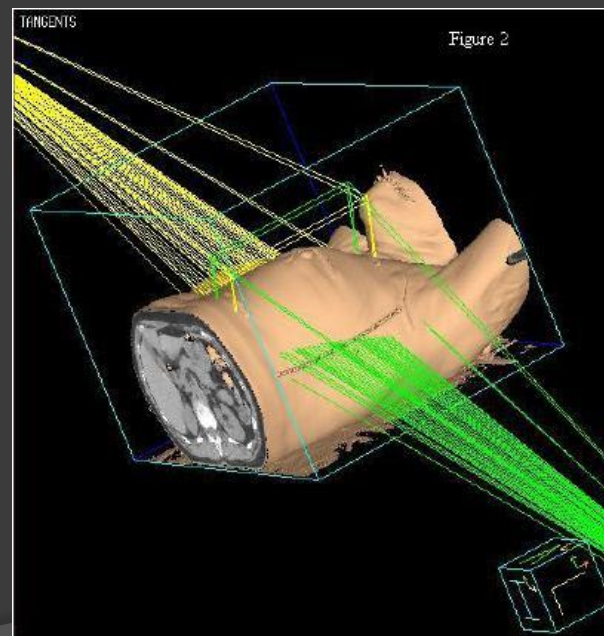
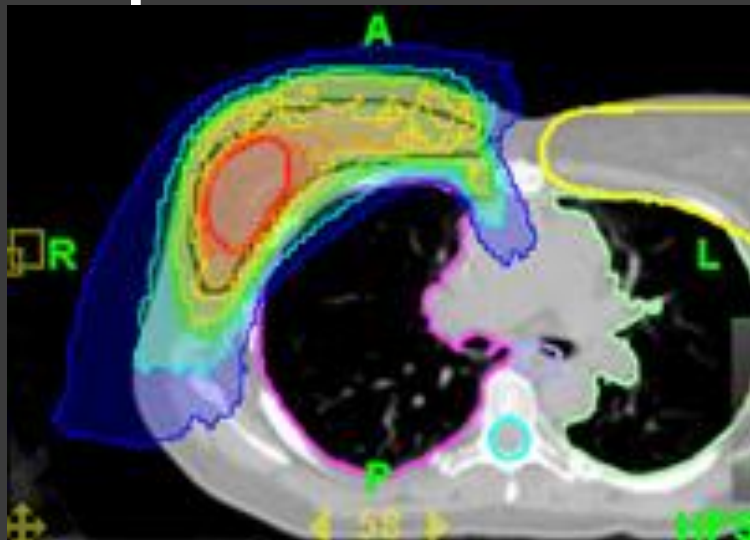
Области применения лучевой терапии в онкологии

- ◎ Куративная – вместо операции (при невозможности операции)
- ◎ Адьювантная – для профилактики местных рецидивов (после операции и/или химиотерапии)
- ◎ Паллиативная – для быстрого локального контроля «горячих» точек

Линейный ускоритель

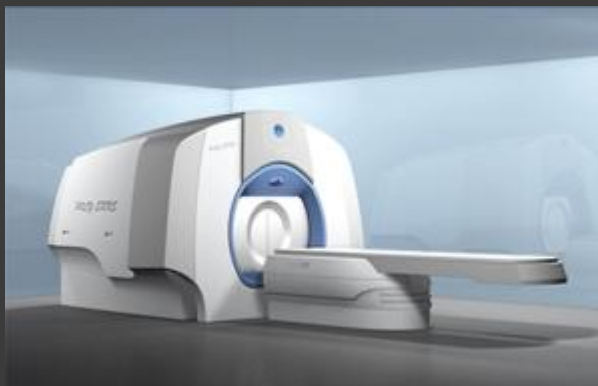


Планирование лучевой терапии



Особые виды лучевой терапии

- Гамма-нож
- Стереотаксическая радиохирургия
- Конформное облучение



Осложнения лучевой терапии

- ⦿ Повреждение органов и тканей, находящихся на пути пучка излучения
- ⦿ Острые
 - Гемодепрессия (подавление кроветворной функции костного мозга)
 - Мукозиты (поражение слизистых)
 - Пульмониты
 - Поперечный миелит
 - Кожные реакции
 - ...

Осложнения лучевой терапии

- ◎ Отсроченные
 - Вторичные опухоли
 - Увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний
 - Легочный фиброз
 - Фиброз кожи, мягких тканей, контрактуры
 - Снижение когнитивной функции
 - Бесплодие
 - ...

Лекарственное лечение ЗН

- ⦿ Данный вид лечения является СИСТЕМНЫМ (воздействует на все опухолевые клетки в организме)
 - Химиотерапия
 - Эндокринотерапия
 - Целевая терапия
 - Иммуноterapia
- ⦿ Десятки препаратов, сотни схем комбинированного лечения

Химиотерапия («классическая»)

- Первый препарат – нитроген мустард был создан на основе боевого отравляющего вещества (иприта)
- Цитостатики (химиопрепараты) – вещества, вызывающие повреждение генома или аппарата деления клетки

Эндокриотерапия

- Использование для лечения гормон-зависимых злокачественных опухолей гормонов или, наоборот, антигормонов (или воздействий, приводящих к снижению продукции эндогенных гормонов, стимулирующих опухолевую прогрессию)

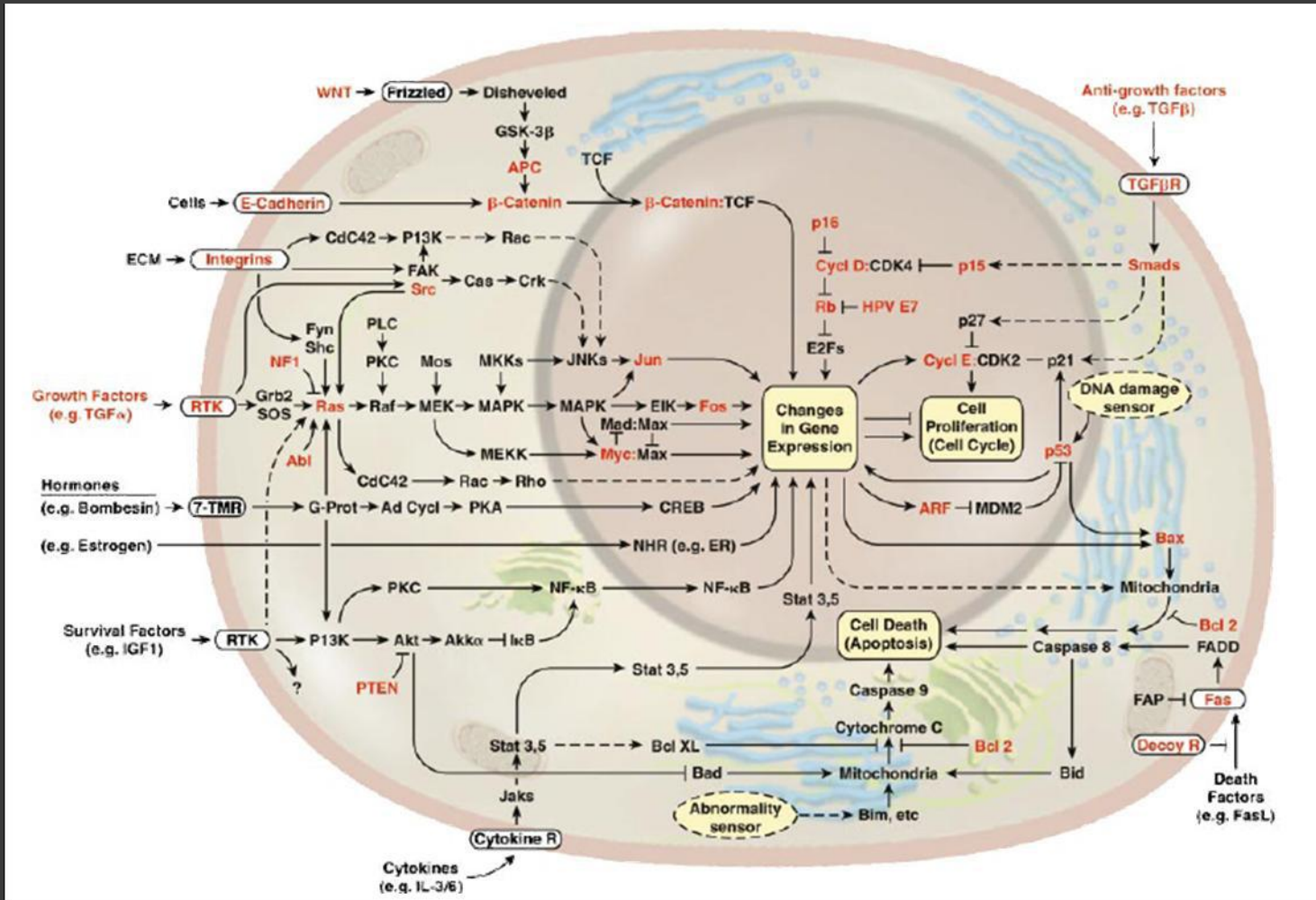
Иммунотерапия

- Использование препаратов (антитела, вакцины, цитокины), обладающих способностью воздействовать на опухоль, задействуя определенные звенья иммунной системы.

Целевая терапия

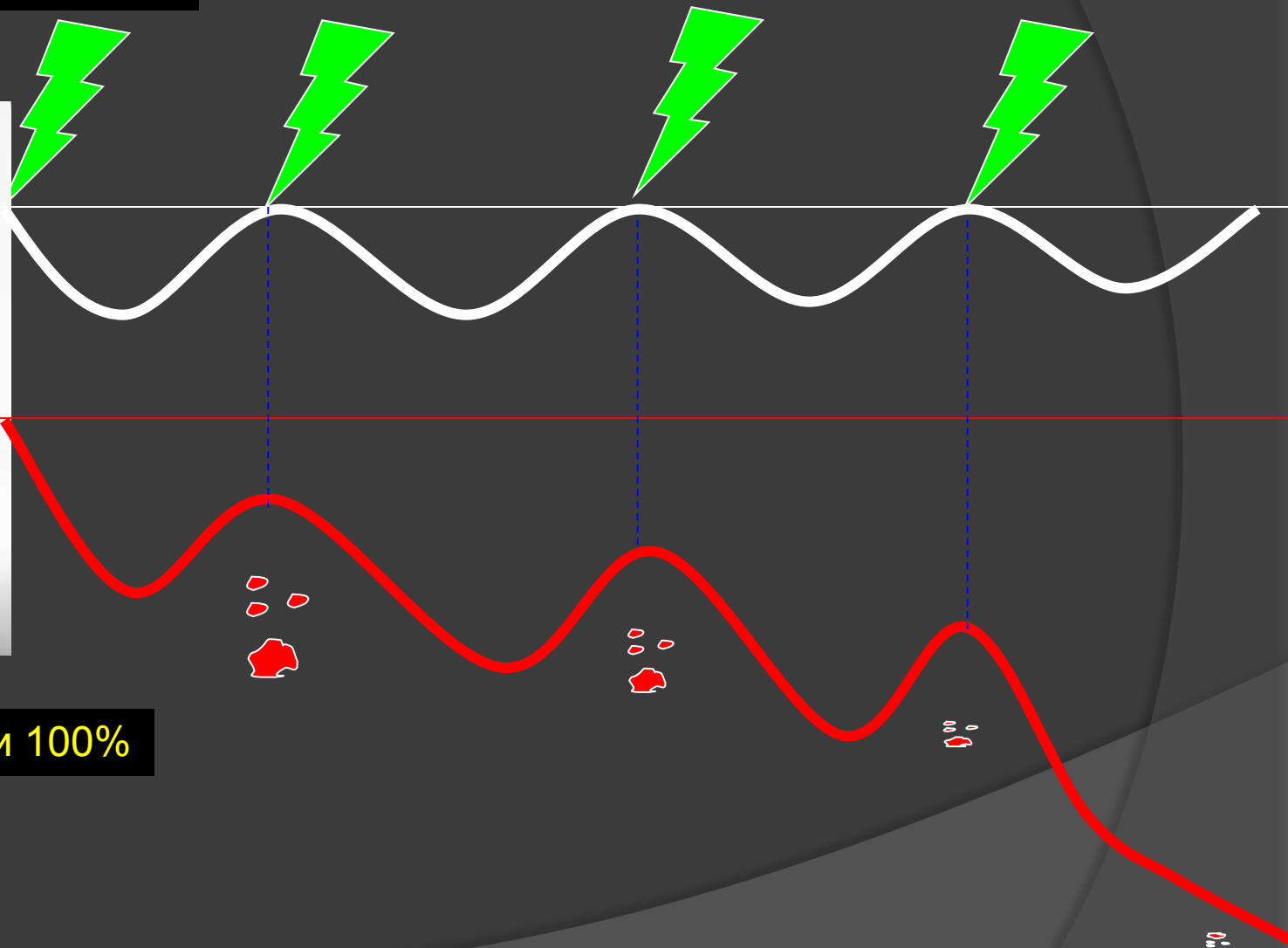
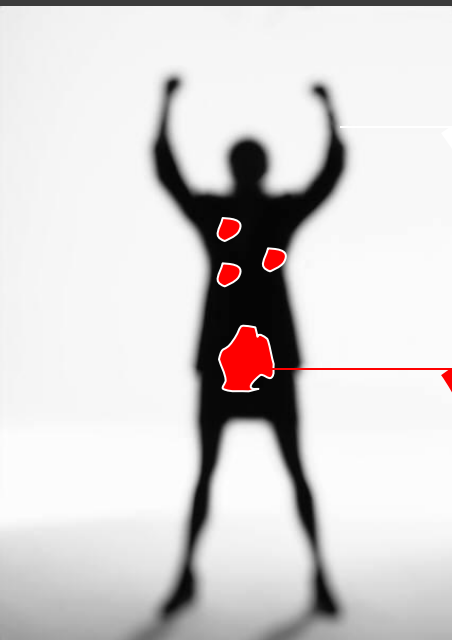
- Использование новых препаратов, воздействующие на различные сигнальные пути, стимулирующие прогрессию опухоли, или, наоборот, отвечающие за подавление способности опухолевых клеток к дифференцировке и апоптозу.

Появление и прогрессирование опухоли обусловлено активацией и/или торможением множества сигнальных путей...



Принцип успешного лекарственного лечения

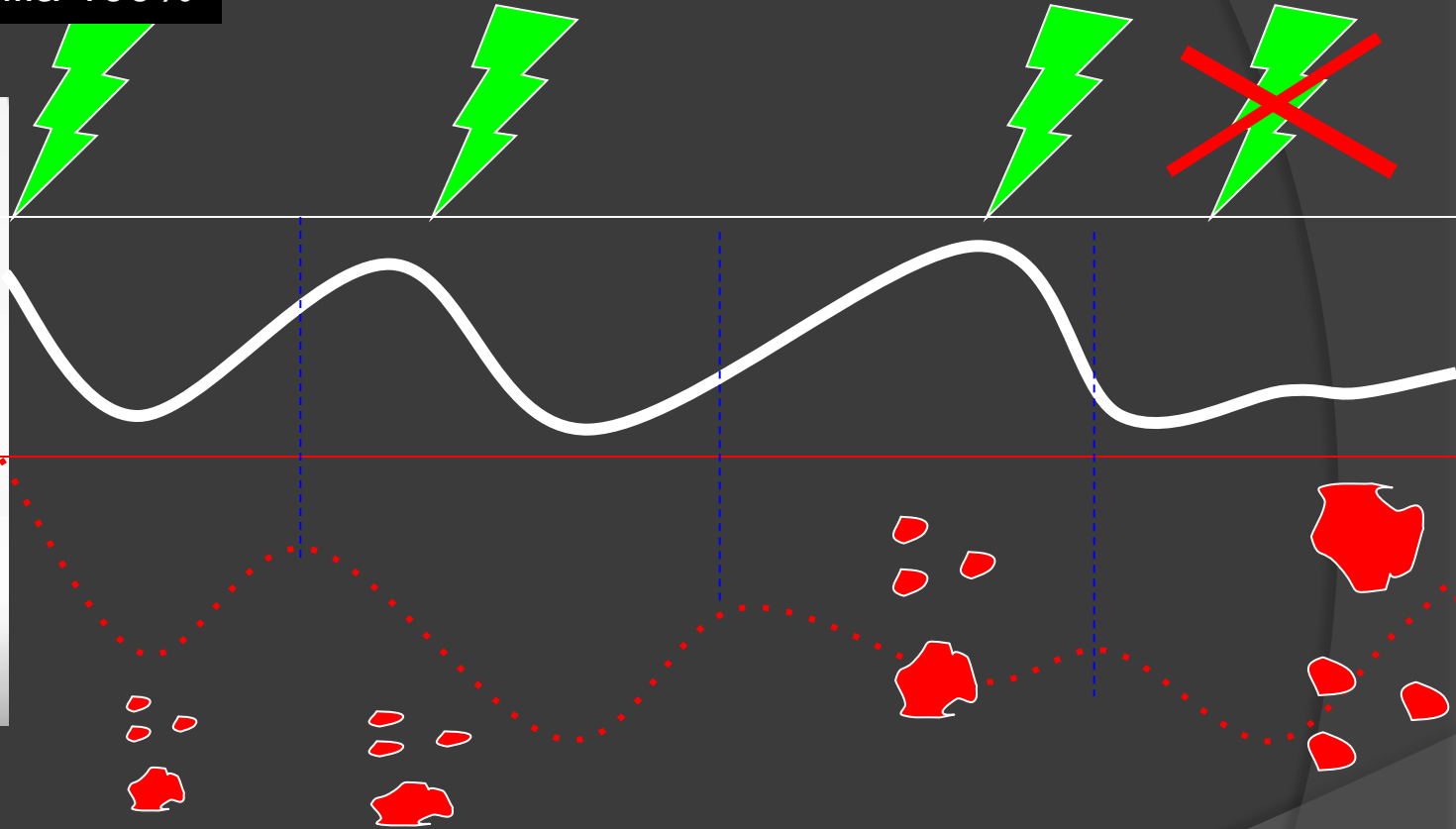
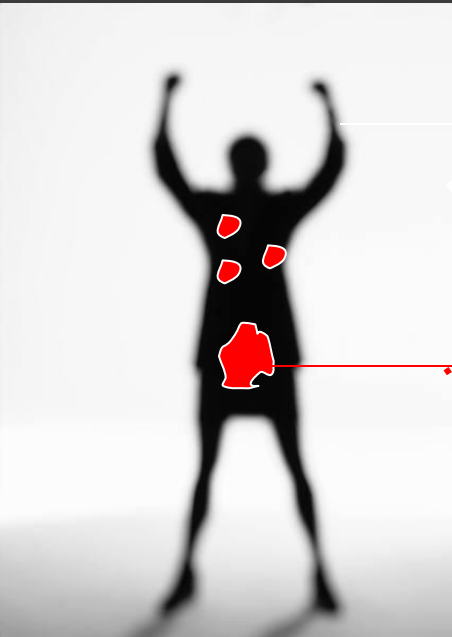
«Резервы» организма 100%



«Резервы» опухоли 100%

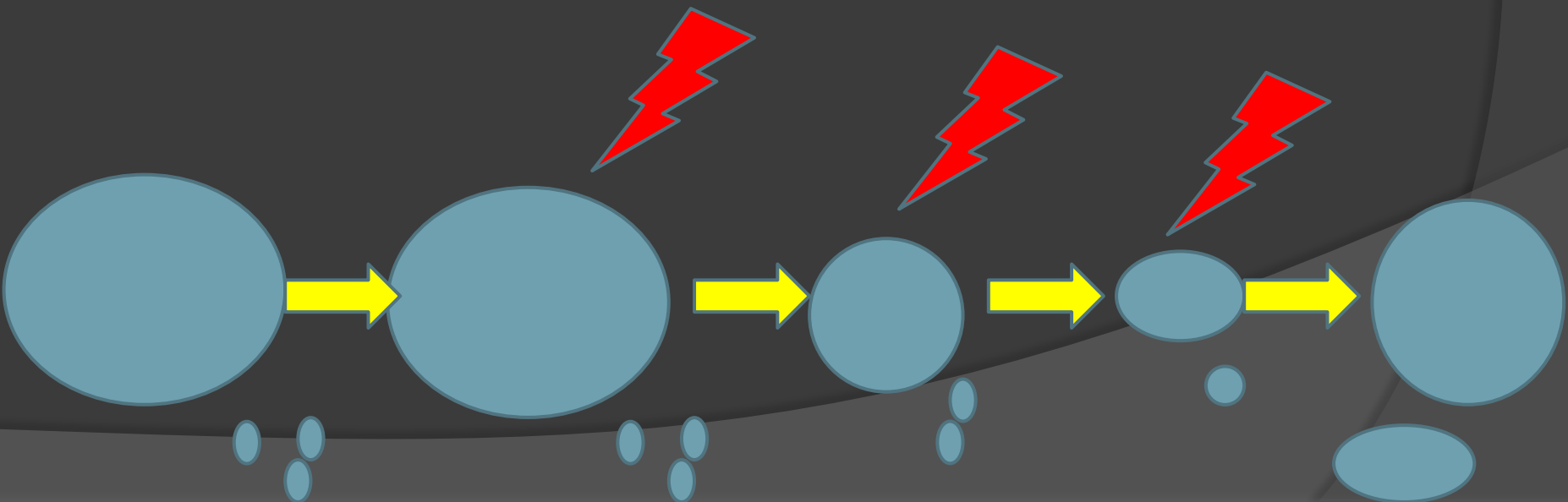
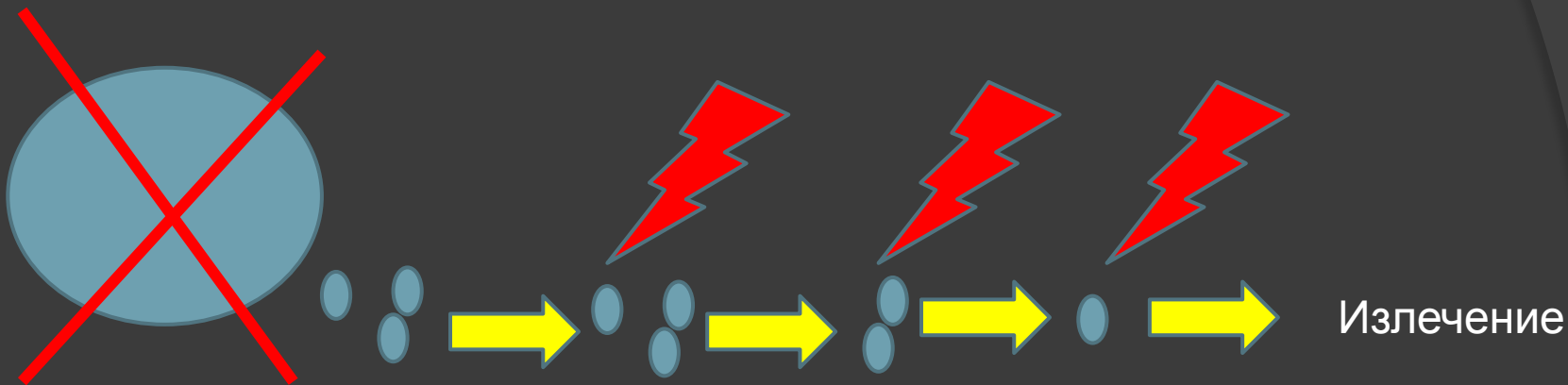
В противном случае...

«Резервы» организма 100%



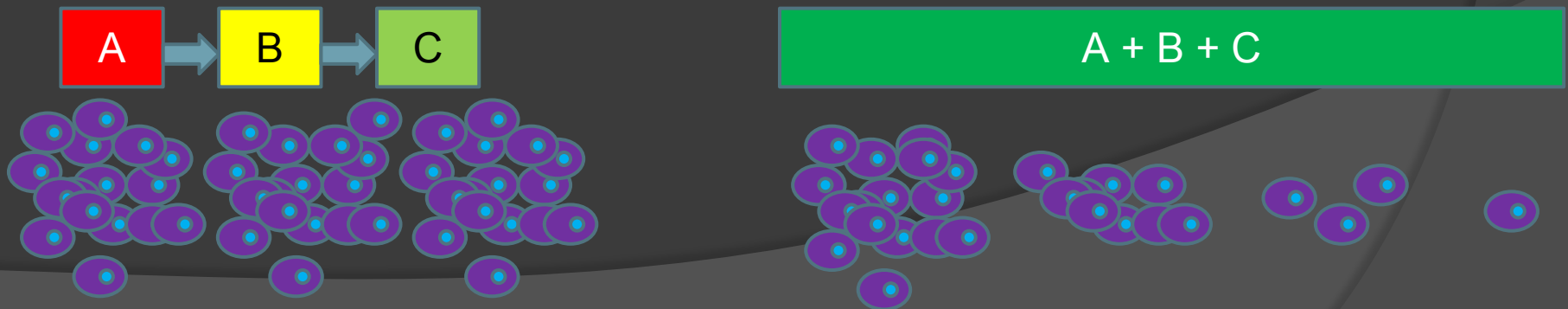
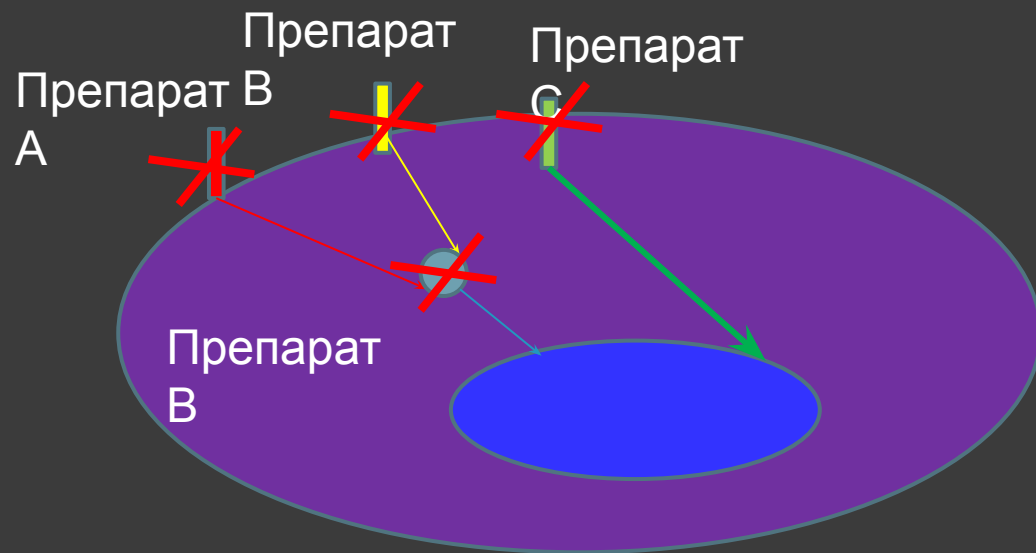
«Резервы» опухоли 100%

Радикальные и циторедуктивные операции



Комбинированная терапия

Опухоль: $1+1 = 3$



Комбинированная терапия

Организм

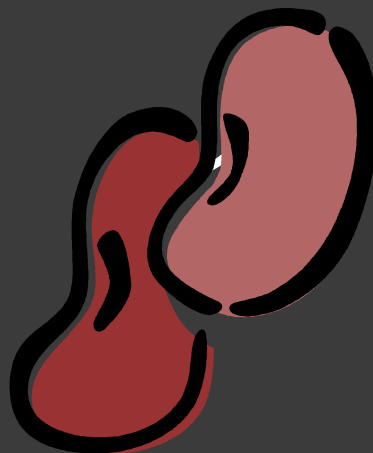
1

Препарат А



1

Препарат В

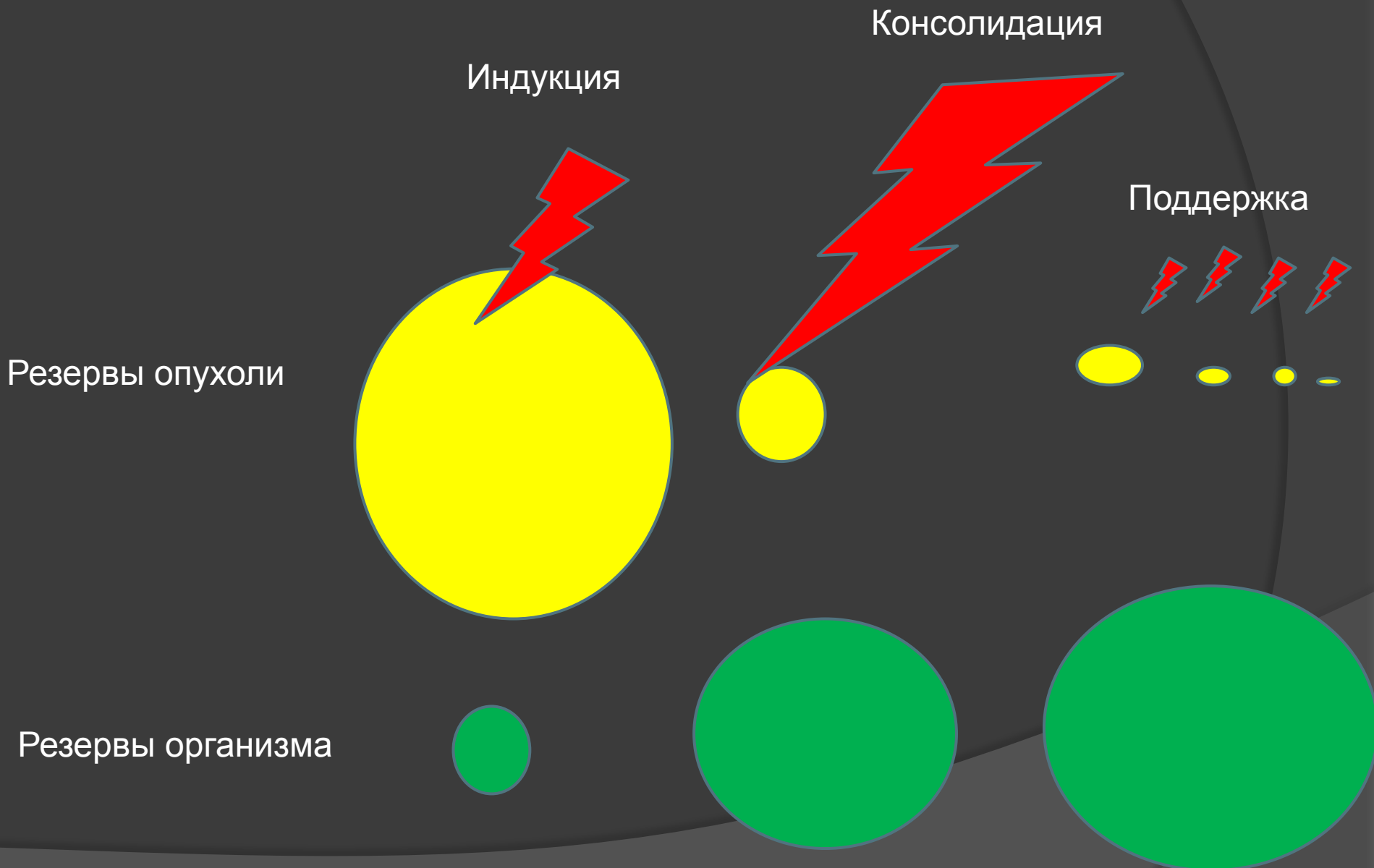


1

Препарат С



Этапное лечение



Выбор лечения должен соответствовать целям

- Курабельные опухоли (возможность значительного продления жизни) – высокоинтенсивная терапия, достижение полной ремиссии ценой определенных «потерь»

Успехи в области лечения диссеминированных курабельных опухолей

| Вид опухоли | Длительная выживаемость (1960-е) | Излечение Современные данные |
|--|----------------------------------|---------------------------------|
| Герминогенные опухоли | единичные случаи | 80-99% |
| Острый лимфобластный лейкоз | 0% | 60-90% |
| Лимфома Ходжкина | единичные случаи | 80-90% |
| Хорионкарцинома | 0% | 80-90% |
| Колоректальный рак (резектабельные mts) | - | ~50% 5-летняя выживаемость |
| | | |

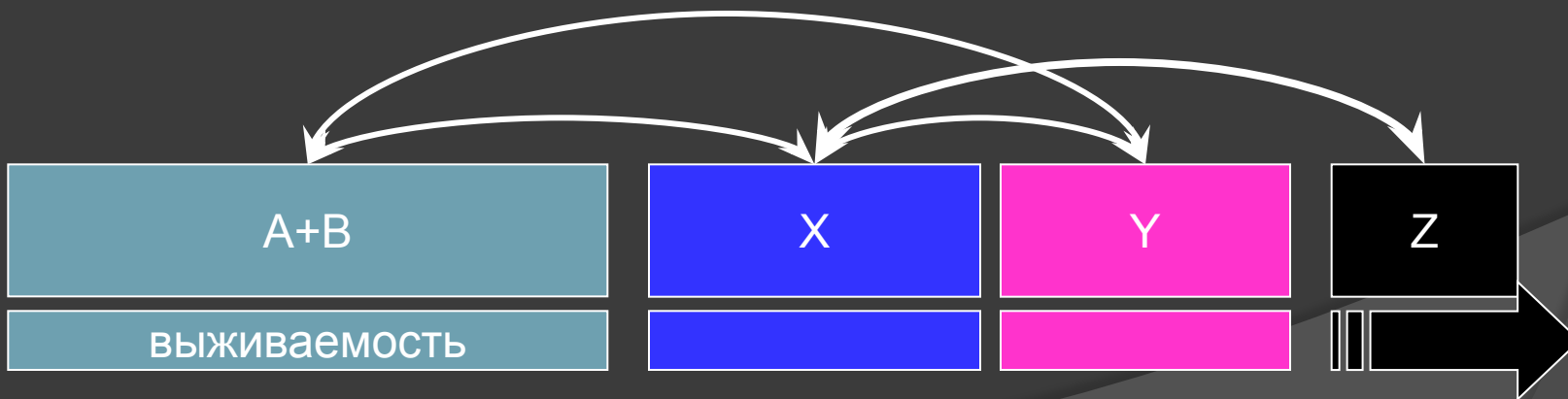
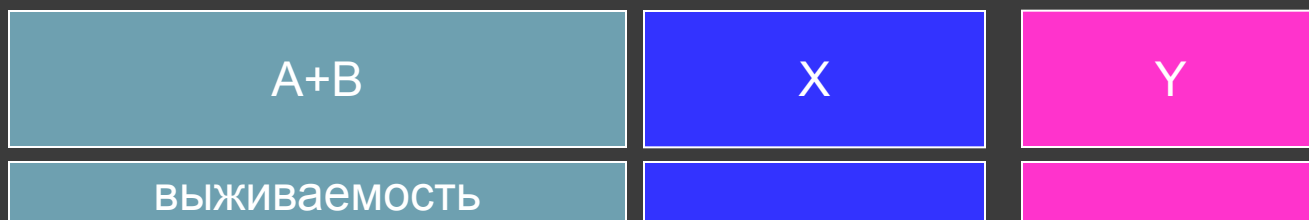
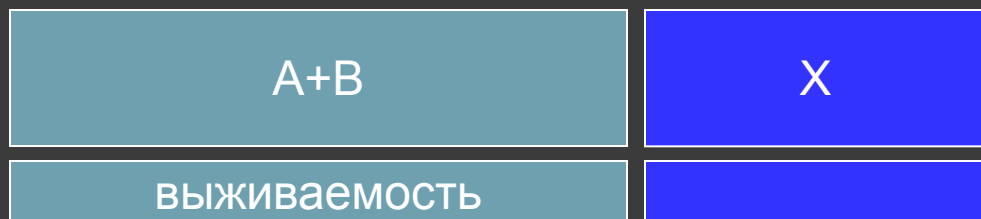
Выбор лечения должен соответствовать целям

- Инкурабельные опухоли – терапия сдерживания. Достаточно стабилизации, главное, чтобы она была долгой...

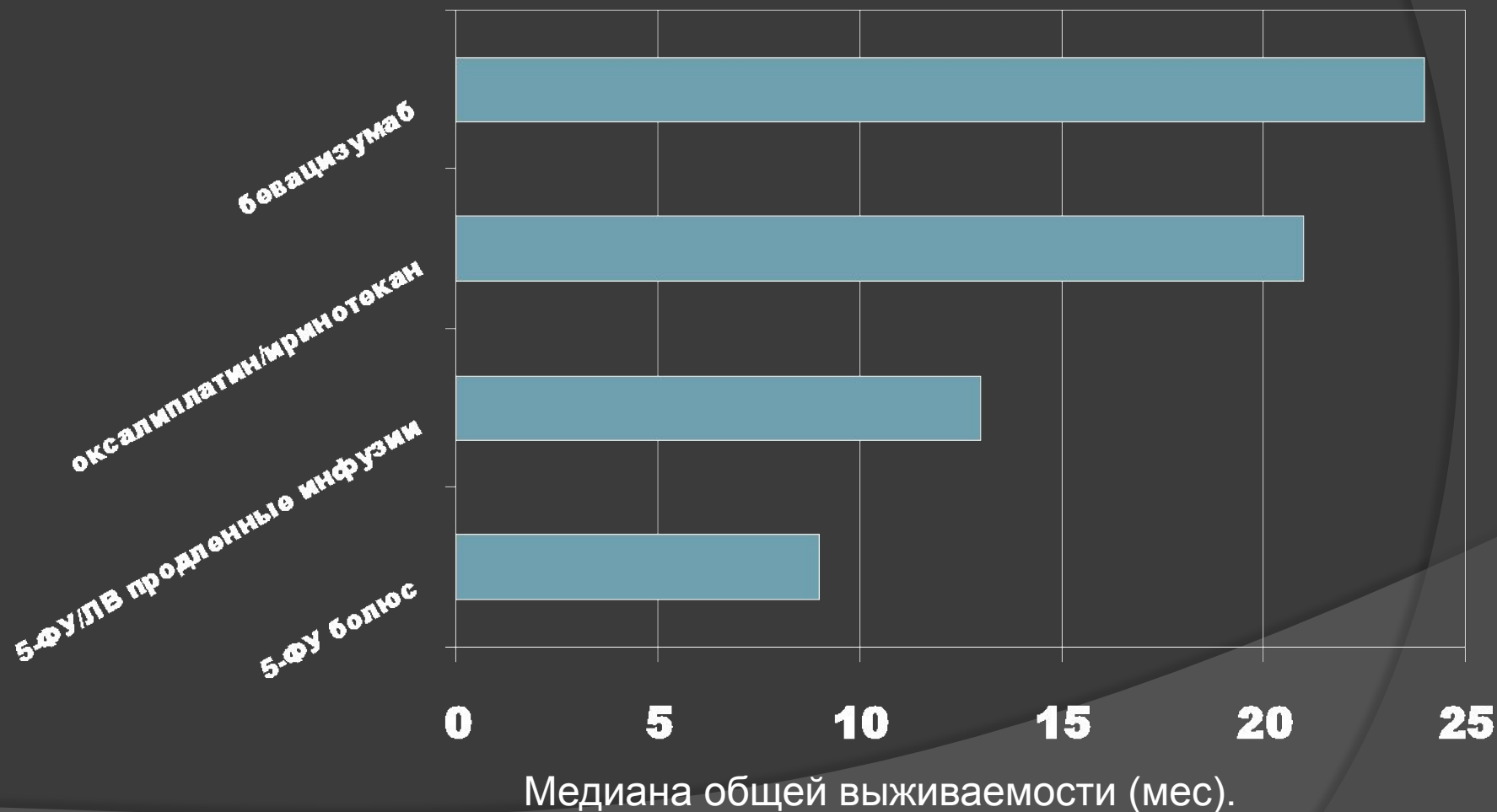
Если опухоль не может быть излечена

- Сокращение размеров опухоли (непосредственный противоопухолевый эффект) не является основным критерием эффективности лечения таких больных
- Для больного важно сколько и как он проживет (насколько долго нам удастся сдержать опухоль)

Линейность лечения



Эволюция лекарственного лечения распространенного колоректального рака



Успехи в области паллиативного лечения диссеминированных опухолей

| Заболевание | Общая выживаемость на фоне лечения | |
|----------------------------------|------------------------------------|-----------|
| | 5-летняя | 10-летняя |
| Рак молочной железы | 26% | ~10% |
| Рак головы и шеи | 30% | н/д |
| Колоректальный рак | 11% | н/д |
| Рак яичников | 28% | н/д |
| Рак предстательной железы | 31% | н/д |
| Фолликулярная лимфома | 70% | 50% |
| Хронический миелоидный лейкоз | >60% | 30% |

Осложнения противоопухолевого лечения и неонкологические заболевания у онкологических пациентов

Что это у него? Они
провели химию
(операцию,
лучевую терапию),
а что нам делать с
этим?

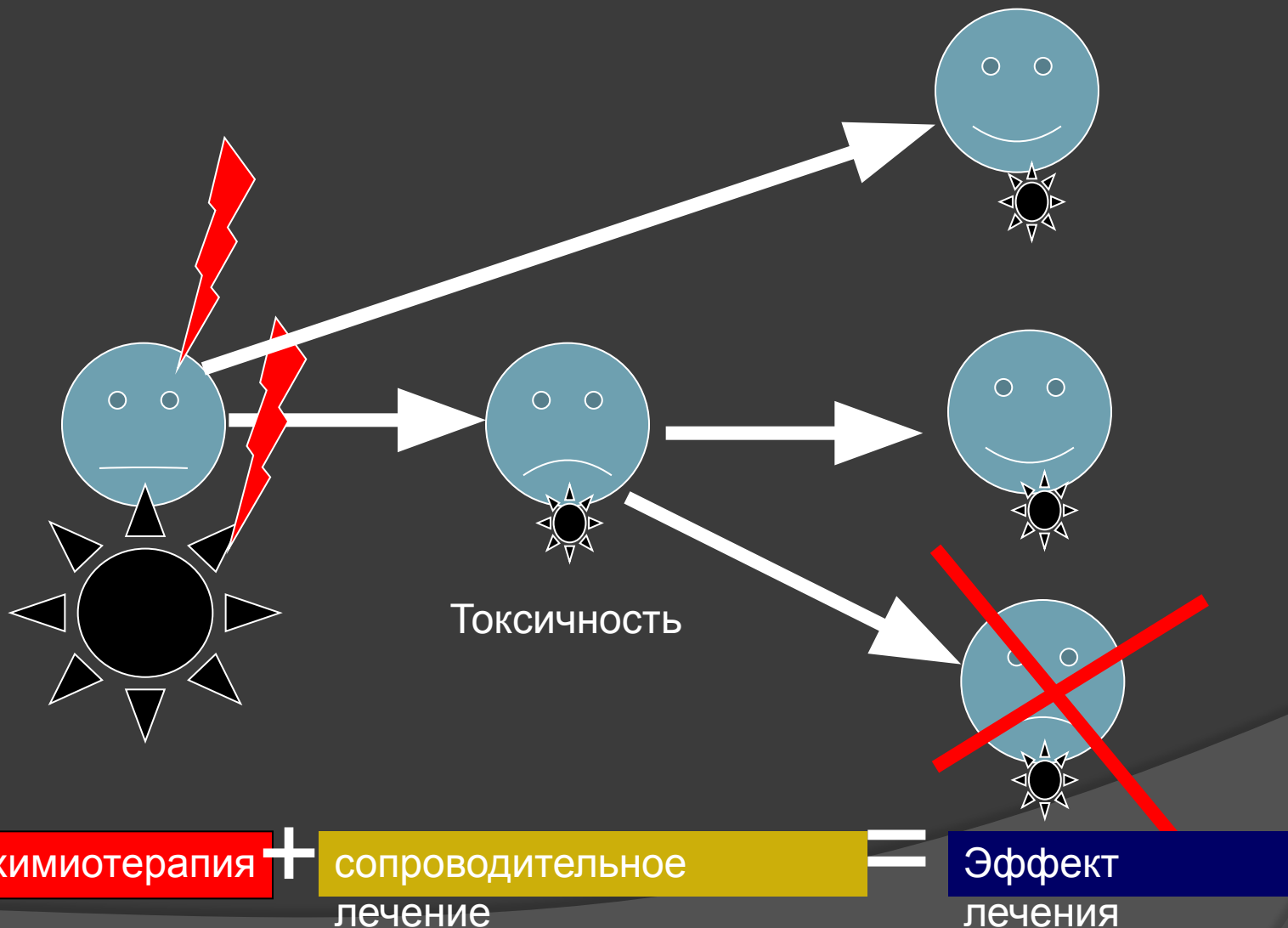
Мы не всегда можем предусмотреть развитие осложнений



СОБРАЛИСЬ НА МОРЕ?

Обеспечте кошку туалетом на весь срок вашего отдыха!

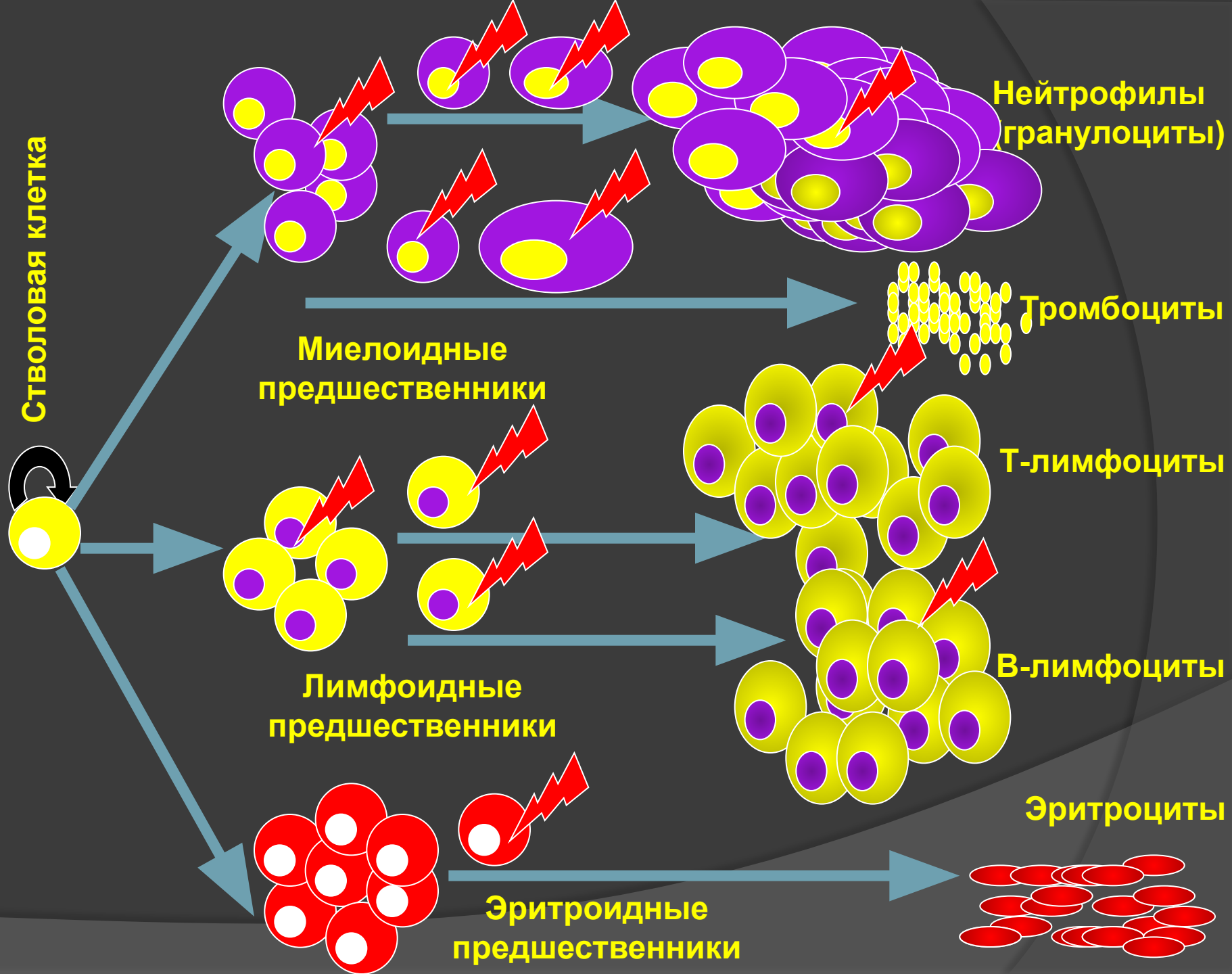
Эффект противоопухолевой терапии. Из чего он складывается?



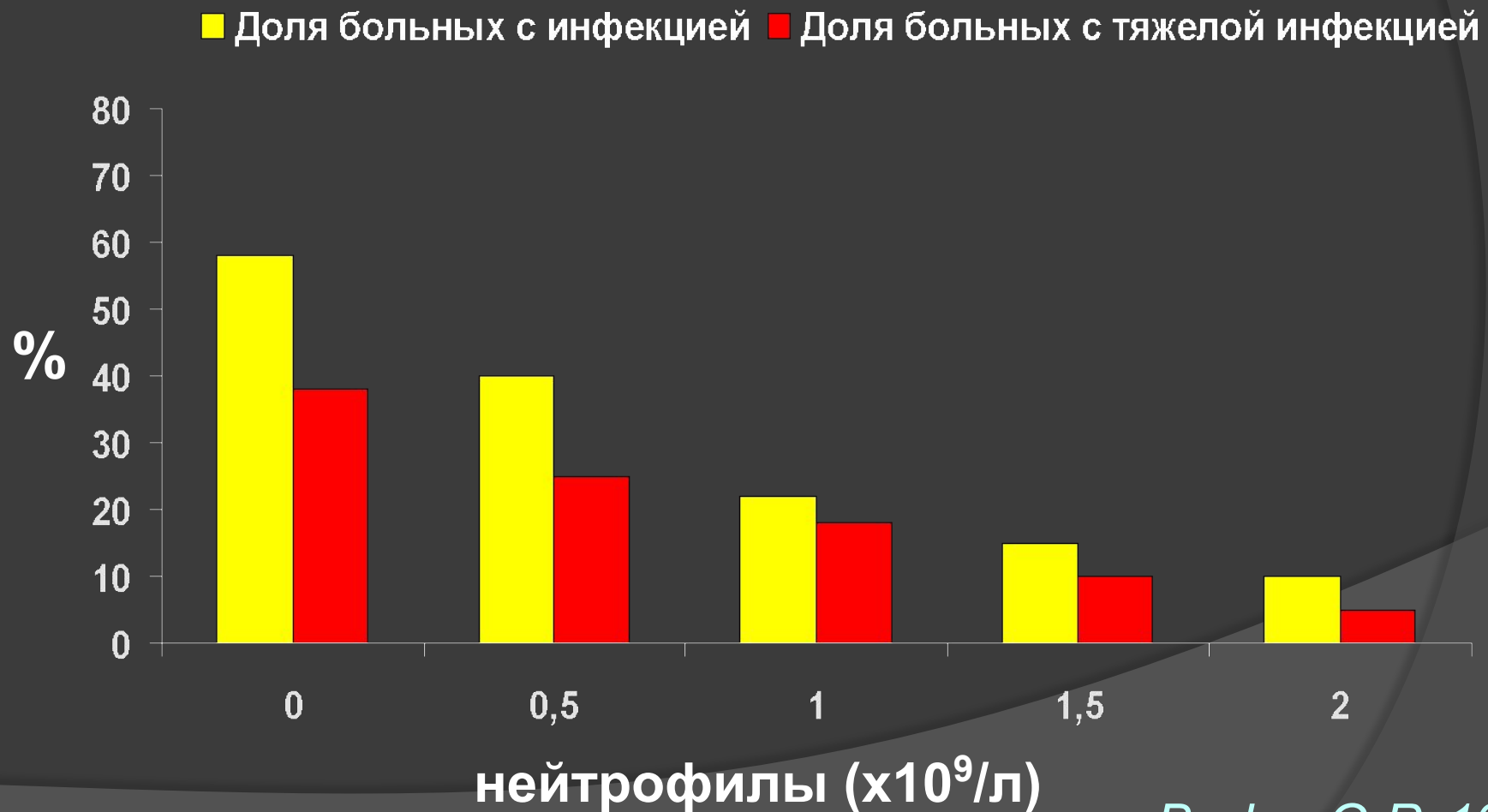
Наиболее частые побочные эффекты химиотерапии

- ⦿ Алопеция
- ⦿ Гемодепрессия (нейтропения, анемия, тромбоцитопения)
 - ▢ Риск инфекции
 - ▢ Кровотечения
 - ▢ Анемический синдром
- ⦿ Поражение слизистых – мукозиты (стоматит, эзофагит, энтеропатия)
- ⦿ Тошнота и рвота

Гемодепрессия и инфекционные осложнения

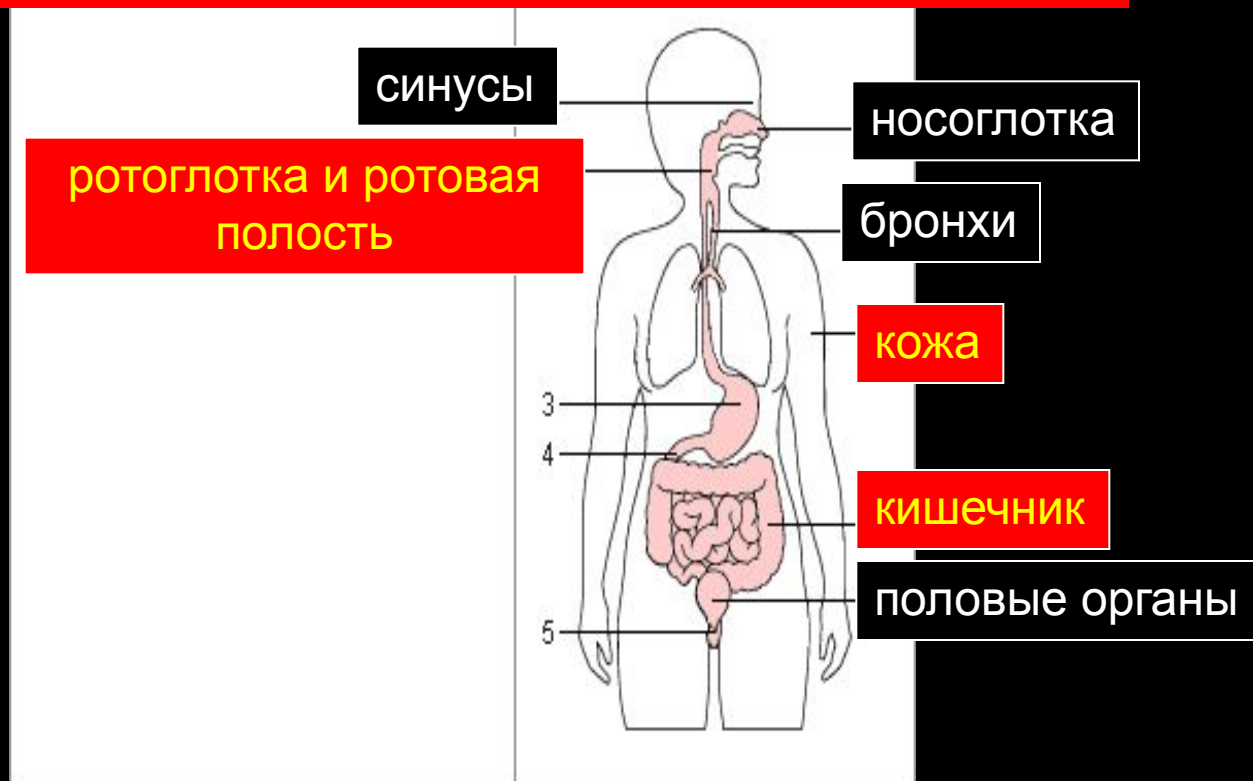


Риск инфекции в зависимости от выраженности нейтропении



Возбудители инфекций

**80% возбудителей – эндогенные
(собственные)**



Особенности инфекции при нейтропении

Кашель при пневмонии

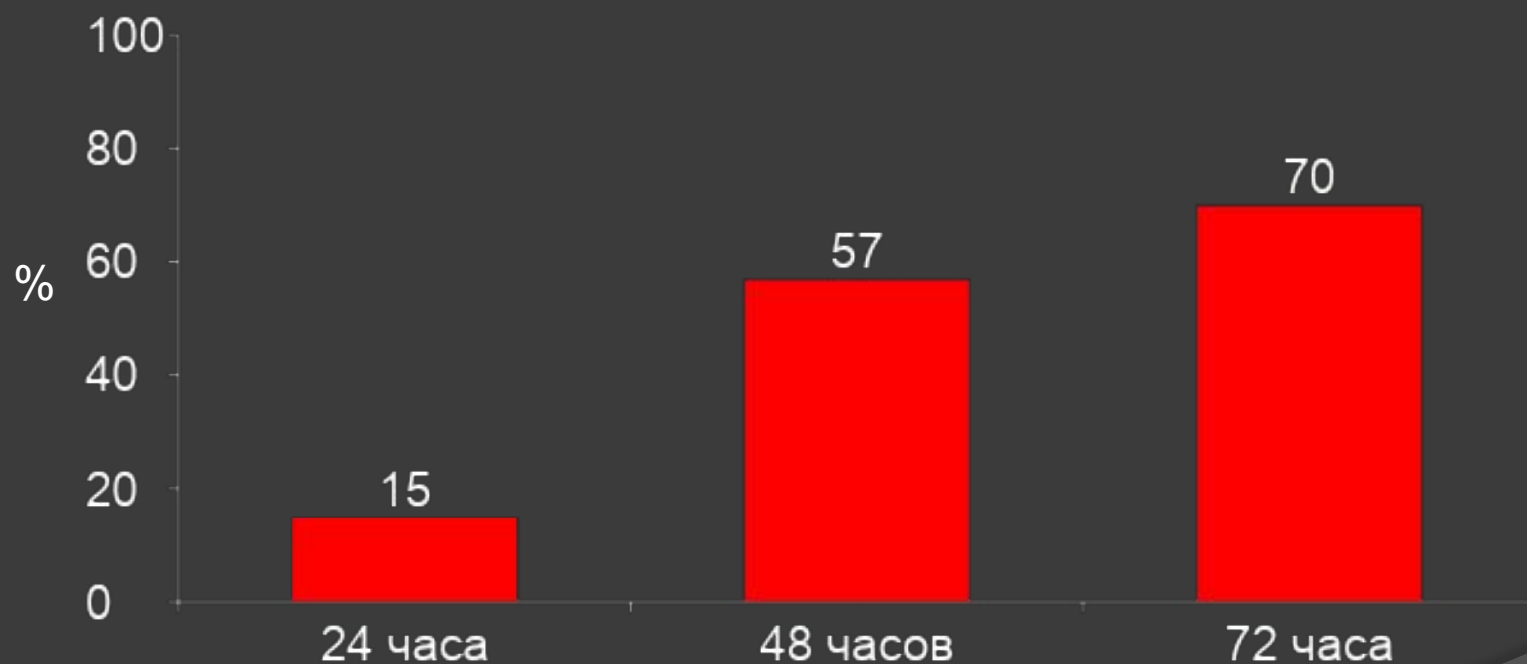
| | |
|-----------------|------|
| Без нейтропении | 93% |
| При нейтропении | 67 % |

ПРИ ЭТОМ

Бактериемия при пневмонии

| | |
|-----------------|-----|
| Без нейтропении | 17% |
| При нейтропении | 55% |

Смертность при Гр(-) бактериемии на фоне нейтропении



Задержка эффективной а/б терапии

Bodey G.P.
1985

Отличия в назначении а/б терапии у больных с или без нейтропении

| Доказанность инфекции | Без нейтропении | С нейтропенией |
|-------------------------------------|---|---|
| Бактериологически документированная | а/б терапия по спектру чувствительности патогена | а/б широкого спектра действия с обязательной активностью против <i>Ps. Aeruginosa</i> + а/б терапия, направленная на резистентный патоген |
| Клинически документированная | а/б терапия, направленная на наиболее вероятный патоген | а/б широкого спектра действия с обязательной активностью против <i>Ps. Aeruginosa</i> +/- а/б терапия, направленная на наиболее вероятный резистентный патоген |
| Лихорадка неясного генеза | Назначение а/б терапии только при клиническом или бактериологическом подтверждении инфекции | Эмпирическая а/б терапия широкого спектра действия с обязательной активностью против <i>Ps. Aeruginosa</i> |

Фебрильная нейтропения (ФН)

◎ Лихорадка неясного генеза

- повышение температуры в ротовой полости $> 38.3^{\circ}\text{C}$ однократно или $>38.0^{\circ}\text{C}$ на протяжении минимум 1 часа



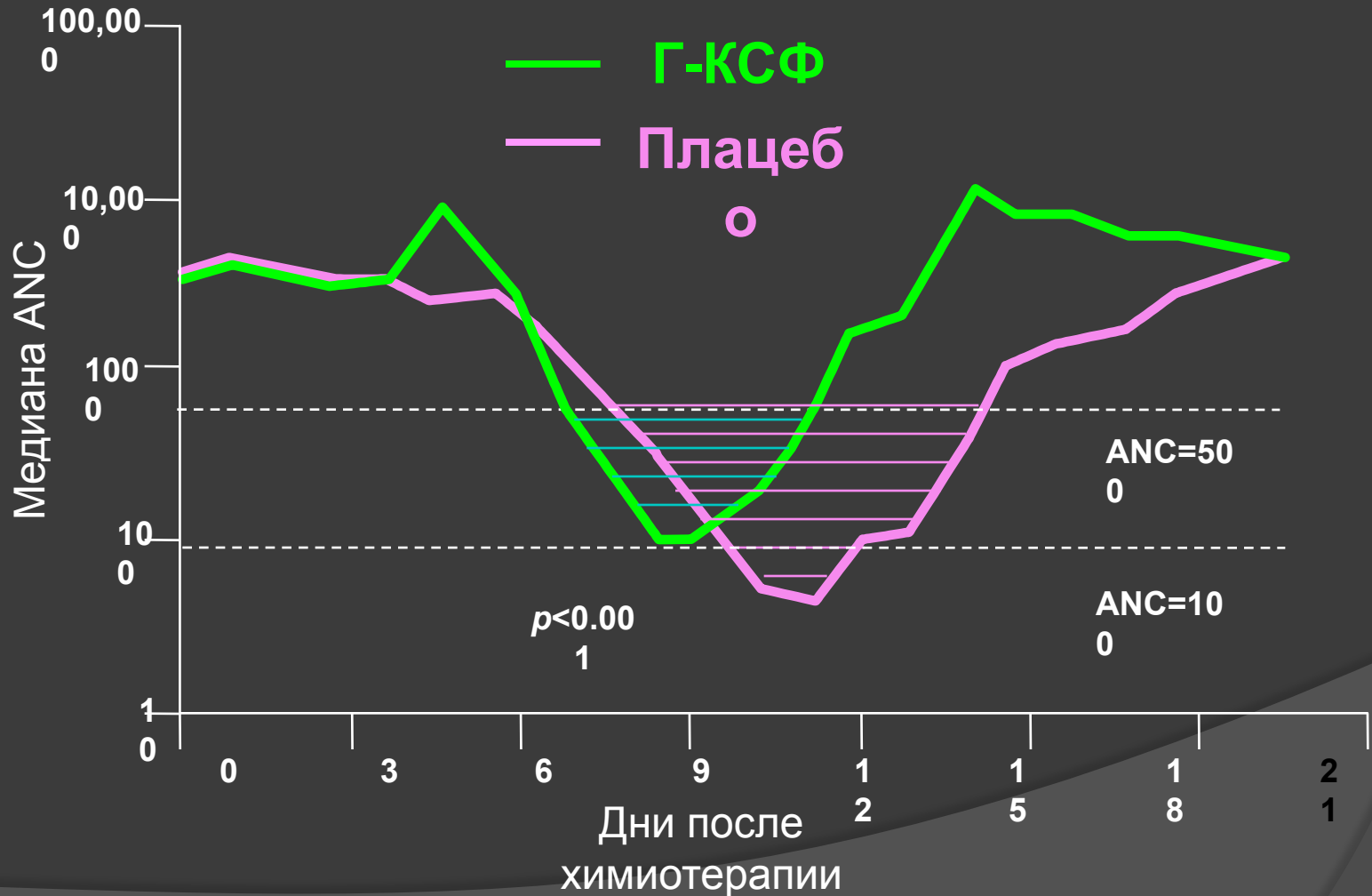
◎ Нейтропения

- содержания нейтрофилов крови $<0.5 \times 10^9/\text{л}$ или $<1.0 \times 10^9/\text{л}$ с тенденцией к дальнейшему снижению

Антибиотики для первой линии лечения нейтропенической инфекции

| Препарат | Разовая доза (граммы) | Кратность (в сутки) |
|---------------------|-----------------------|---------------------|
| Внутривенно | | |
| Цефтазидим (фортум) | 2 | 3 раза |
| Цефепим (максипим) | 2 | 3 раза |
| Имипинем (тиенам) | 0,5 | 4 раза |
| Меропенем (меронем) | 1 | 3 раза |
| +/- Амикацин | 15 мг/кг | 1 раз |
| Per os (комбинация) | | |
| Ципрофлоксацин | 0,75 | 2 раза |
| Амоксиклав | 0,625 | 3 раза |

Использование Г-КСФ для сокращения длительности нейтропении



Тромбоцитопения у онкологических больных

Показания к заместительным трансфузиям тромбоцитов.

| Уровень тромбоцитов | Другие факторы |
|------------------------|---|
| менее 10×10^9 | Абсолютное показание к трансфузии |
| менее 20×10^9 | Абсолютное показание к трансфузии при наличии лихорадки или геморрагий |
| менее 50×10^9 | Трансфузии необходимы при «макро» кровотечении и/или нарушении функции тромбоцитов, ДВС |
| менее 50×10^9 | Трансфузии необходимы при планируемом хирургическом вмешательстве |

Необходима трансфузия 1 терапевтической дозы
(3×10^{11} тромбоцитов)

**ПОРАЖЕНИЕ
СЛИЗИСТЫХ
(МУКОЗИТЫ) У
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
БОЛЬНЫХ**

Мукозиты – лучевые или цитостатические поражения слизистых.

- ⦿ Стоматит – поражение слизистой ротовой полости и ротоглотки
- ⦿ Эзофагит – поражение слизистой пищевода
- ⦿ Энтеропатия, колит – поражение слизистой кишки
- ⦿ Реже встречаются поражения слизистой бронхов, мочевого пузыря, влагалища, уретры

Стоматит

- Боль в ротовой полости
- Отечность и изъязвление слизистых
- Пленки/налет на слизистых



Лечение стоматита остается в ОСНОВНОМ СИМПТОМАТИЧЕСКИМ

1. Адекватное обезболивание (с использованием рекомендаций ВОЗ). Лечение боли ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ ДОЛЖНО ВКЛЮЧАТЬ И НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ.
2. Контроль за питанием пациента и, при необходимости, проведение парентерального питания и гидратации.
3. Адекватная системная антиинфекционная терапия (с «поправкой» на возможные ворота инфекции в ротовой полости)

Инфекционные стоматиты

- Кандидозный. Диагноз ставится при осмотре. Лечение – флуконазол 150 мг/сут
- Герпетический. Диагноз ставится при осмотре и с учетом данных анамнеза. Лечение – ацикловир 200 мг*6 раз/сут

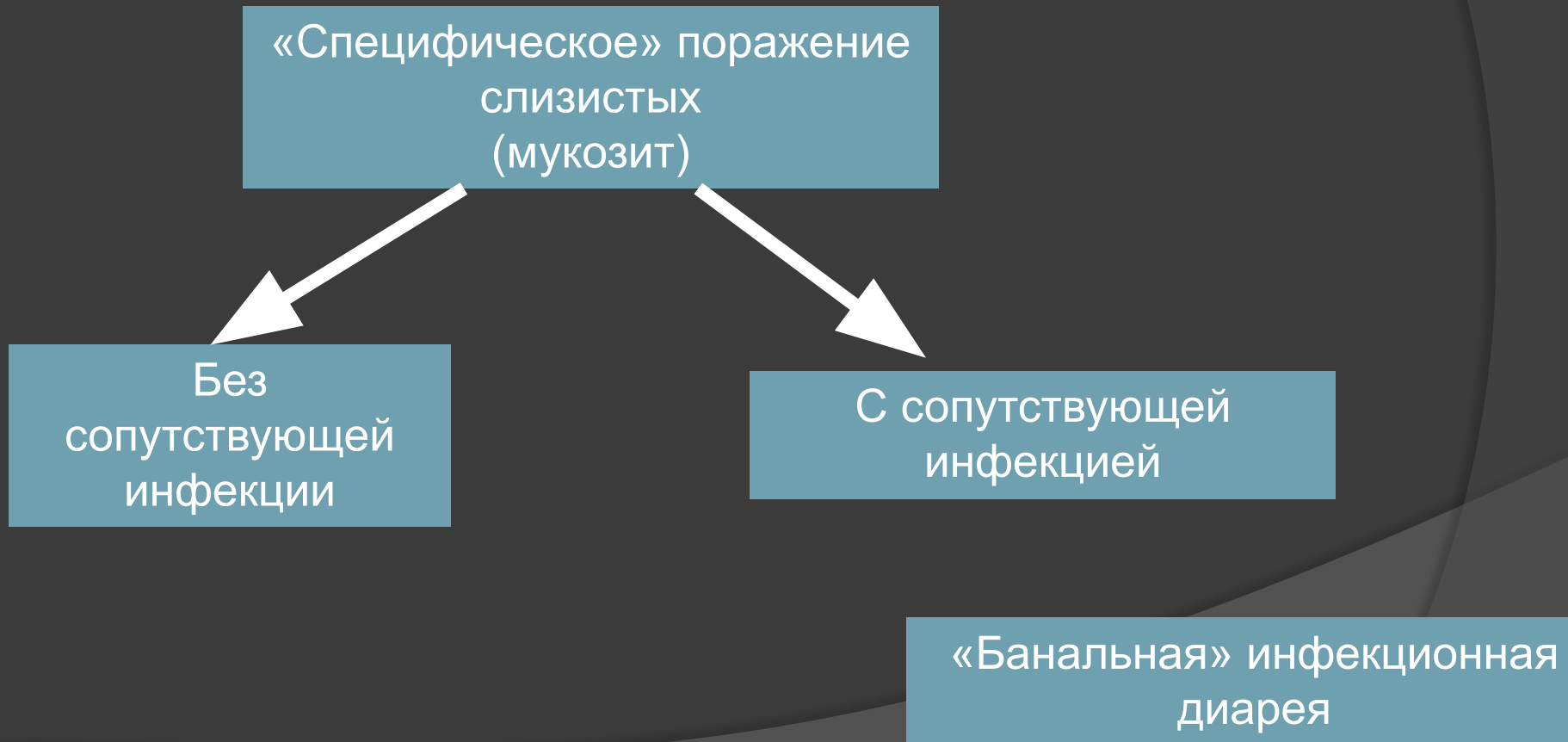
Симптомы эзофагита

- Боль/дискомфорт в за грудиной области
- Дисфагия

Последствия эзофагита

- Необходимость в обезболивании
- Невозможность адекватного питания/приема жидкости
- Повышенный риск инфекции

Диарея у больных, получающих цитостатическую терапию



Секреторная (не осложненная) диарея.

- ⦿ Возникает после «стандартной» химиотерапии
- ⦿ Провоцируется приемом пищи
- ⦿ Протекает по типу энтерита (обильный стул, мало выраженные тенезмы и боли в животе)
- ⦿ В стуле нет патологических примесей
- ⦿ Отсутствие интоксикации !!!

Подходы к лечению секреторной диареи

поражение слизистой = диарея

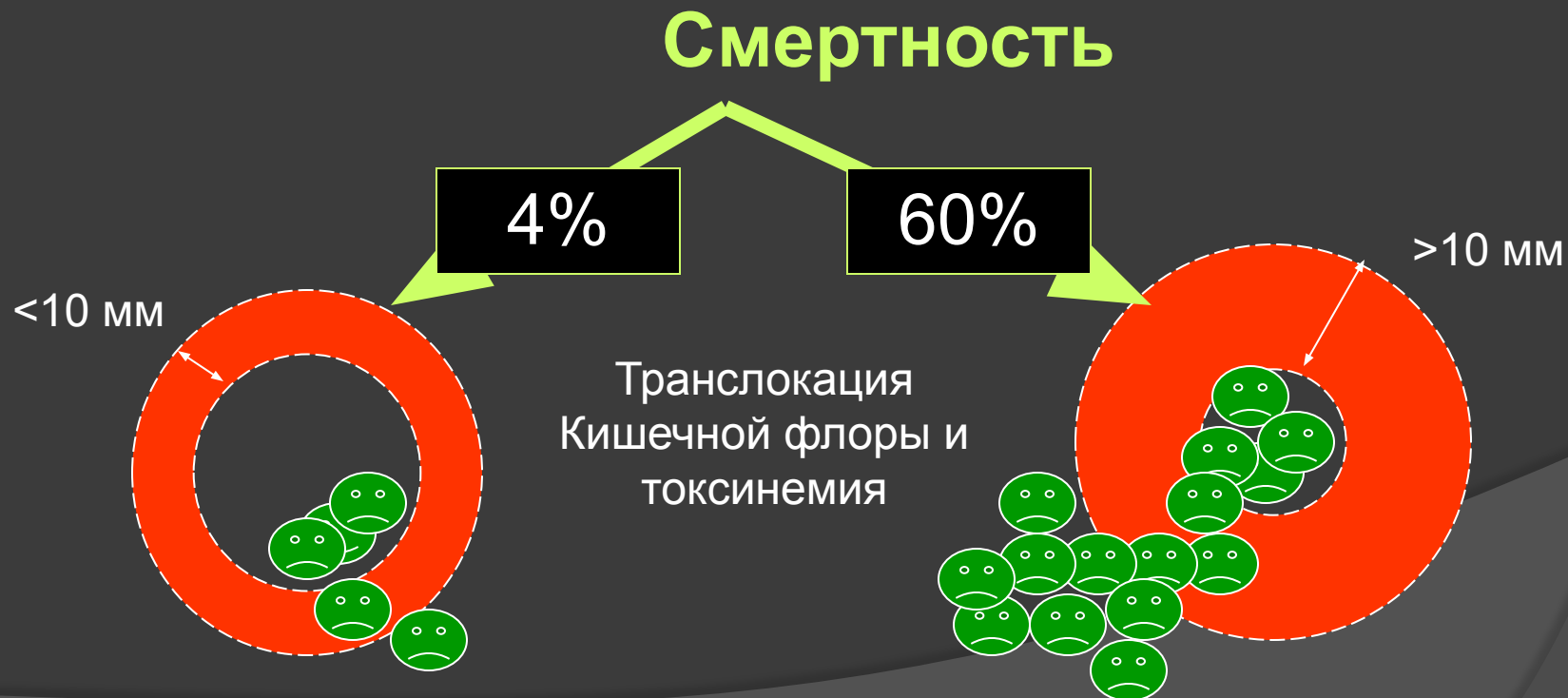
1. Препараты, тормозящие перистальтику (имодиум по 4 мг после каждого жидкого стула, при неэффективности октреотид)
2. Регидратация и коррекция электролитных нарушений
3. Диета (механически и физически щадящая пища, в тяжелых случаях – полный голод и парентеральное питание)

Инфекционные осложнения вероятны при:

- Предшествующая интенсивная химиотерапия, нейтропения
- Симптомы интоксикации, лихорадка
- Боли в животе
- Патологические примеси в стуле
- Колитический синдром (выраженные тенезмы, стул частый, небольшими порциями)
- Парез кишечника

Поражение слизистой КИШКИ

Крайняя степень поражения слизистых -
нейтропенический энтероколит
(терминальный илеит, тифлит)



Лечение

- ⦿ Максимально агрессивная антибиотикотерапия максипим+метронидазол или карбопенем
+/-
аминогликозид+/-ванкомицин+/-амфотерицин В
- ⦿ Назначение Г-КСФ
- ⦿ Декомпрессия кишки (назогастральный зонд, газоотводная трубка)
- ⦿ В тяжелых случаях терапию лучше проводить в ОРИТ

Псевдомембранозный КОЛИТ

- ⦿ Вызывается токсин-продуцирующими штаммами *Clostridium difficile*
- ⦿ Симптомы неспецифичны:
 1. Чаще возникает после использования антибиотиков
 2. Боли в животе, чаще в области сигмовидной кишки
 3. Диарея с примесью крови
 4. Колитический синдром (частый стул, малыми порциями).

В случае подозрения на псевдомембранозный колит (подтвержденного или вероятного)

- ⦿ Необходимо экстренное начало специфической терапии
 1. Мало токсична
 2. Высоко эффективна (90 – 95%)
 3. Быстрый эффект (1-3 дня)

Этиотропное лечение

- **Терапия первой линии**

метронидазол 250 мг x 4 раза в сутки per os

или

метронидазол 500 мг x 3 раза в сутки в/в

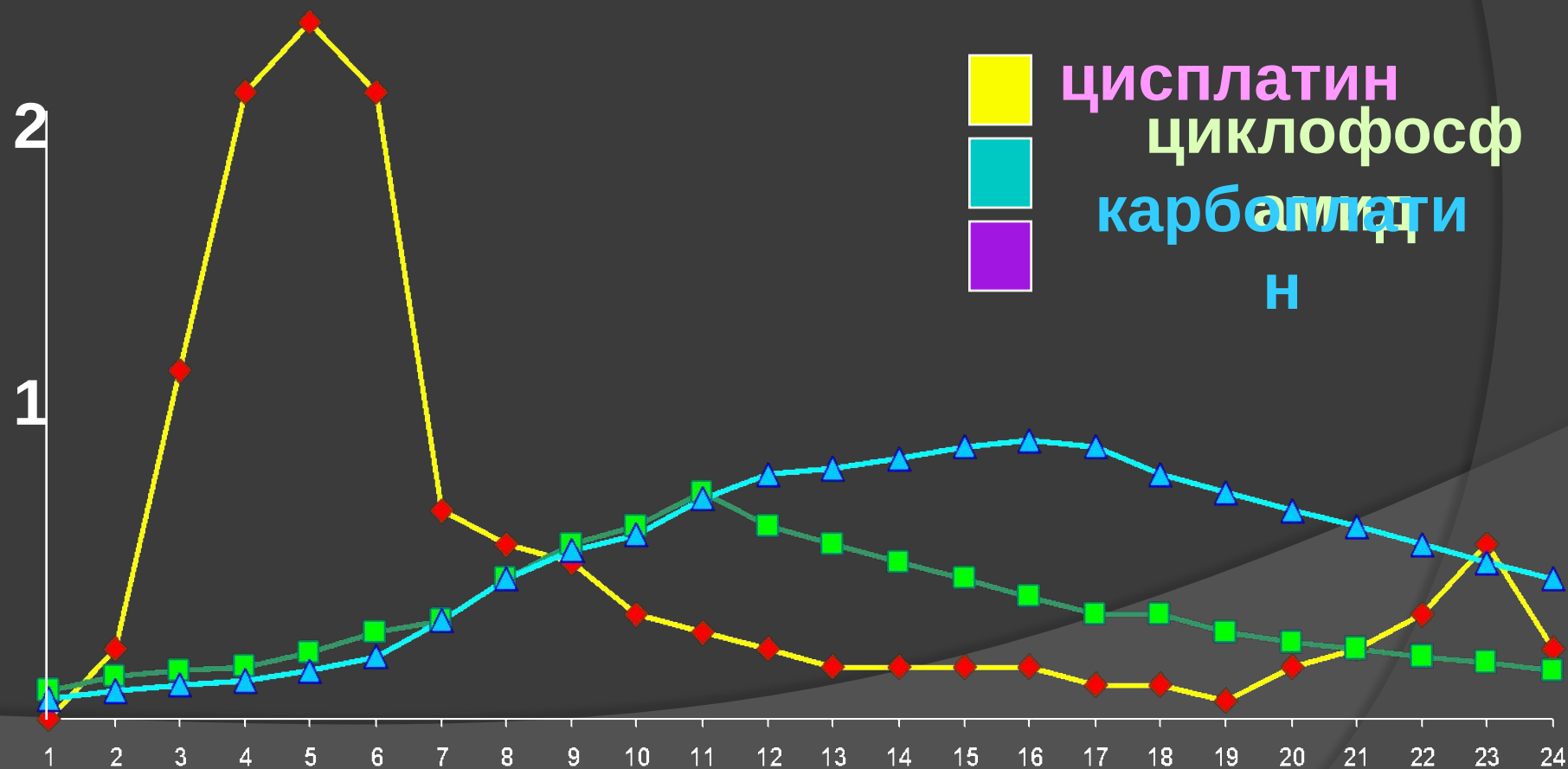
- **Терапия второй линии**

Ванкомицин 125 мг per os x 4 раза в сутки

Терапия в течение 10 дней

Тошнота и рвота у
онкологических больных,
получающих химиотерапию

Частота рвоты (эпизодов/час) в течение 24 часов после введения различных цитостатиков без использования противорвотной терапии



Использование современных антиэметиков и соблюдение стандартов противорвотной терапии позволило вытеснить тошноту и рвоту из десятки проблем, наиболее важных с точки зрения онкологических больных

| Степень важности для онкологического больного | 1983 Coates | 1993 Griffin | 2000 Carelle |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1. | тошнота и рвота | | |
| 2. | | | |
| 3. | | | |
| 4. | | | |
| 5. | | тошнота и рвота | |
| 6. | | | |
| 7. | | | |
| 8. | | | |
| | | | |
| 11. | | | тошнота и рвота |

Надеюсь, что наша встреча
прошла с пользой...



некоторые буквы знал Бердыев,
некоторые - Мухтар. Смысл письма
постепенно прояснялся.