

**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)

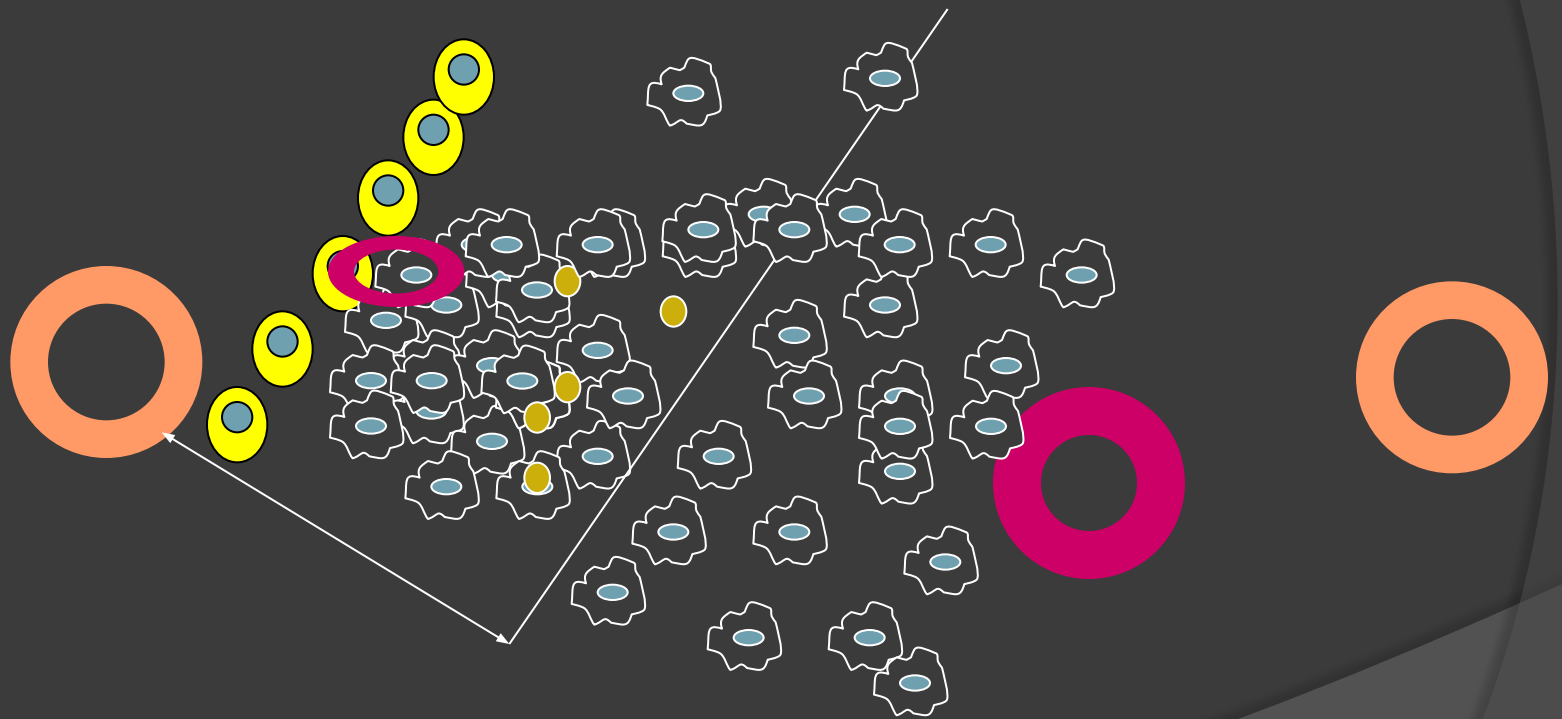
- ⦿ Инактивирует фактор индуцируемый гипоксией (HIF), который накапливается только при недостатке O_2 и отвечает за приспособление клетки к гипоксии
- ⦿ При дефекте гена VHL накопление HIF происходит постоянно, что приводит к частому образованию различных опухолей

Процесс опухолевого роста зависит от кровоснабжения.

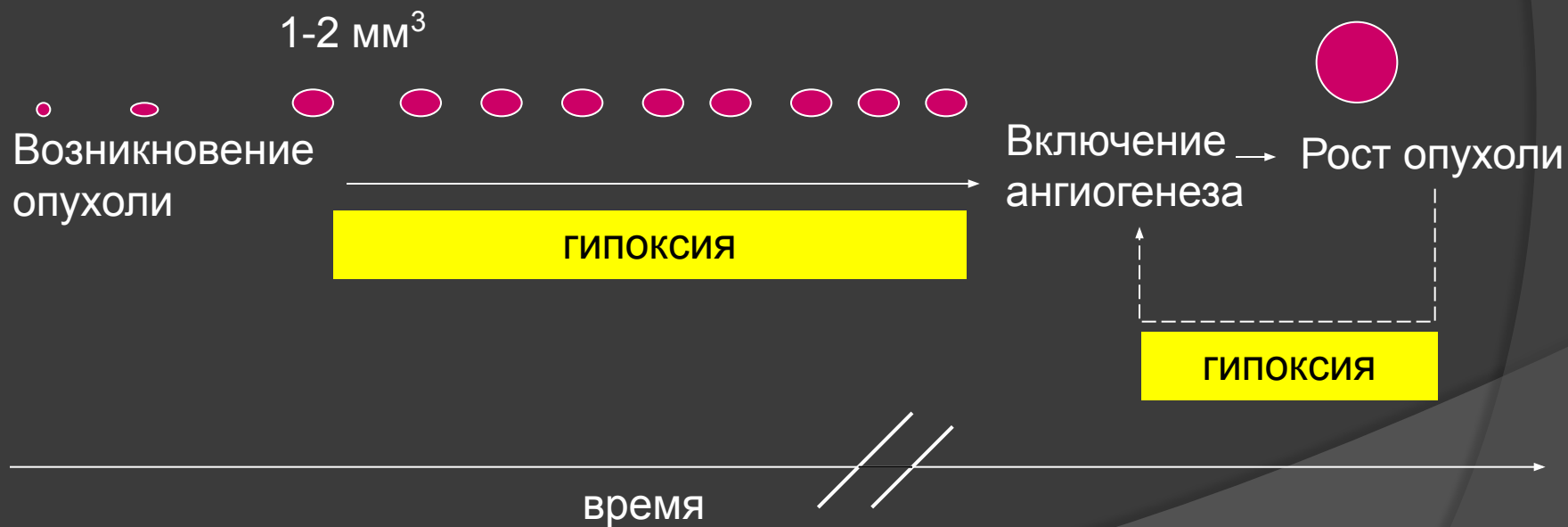
Состояние до «включения» ангиогенеза.



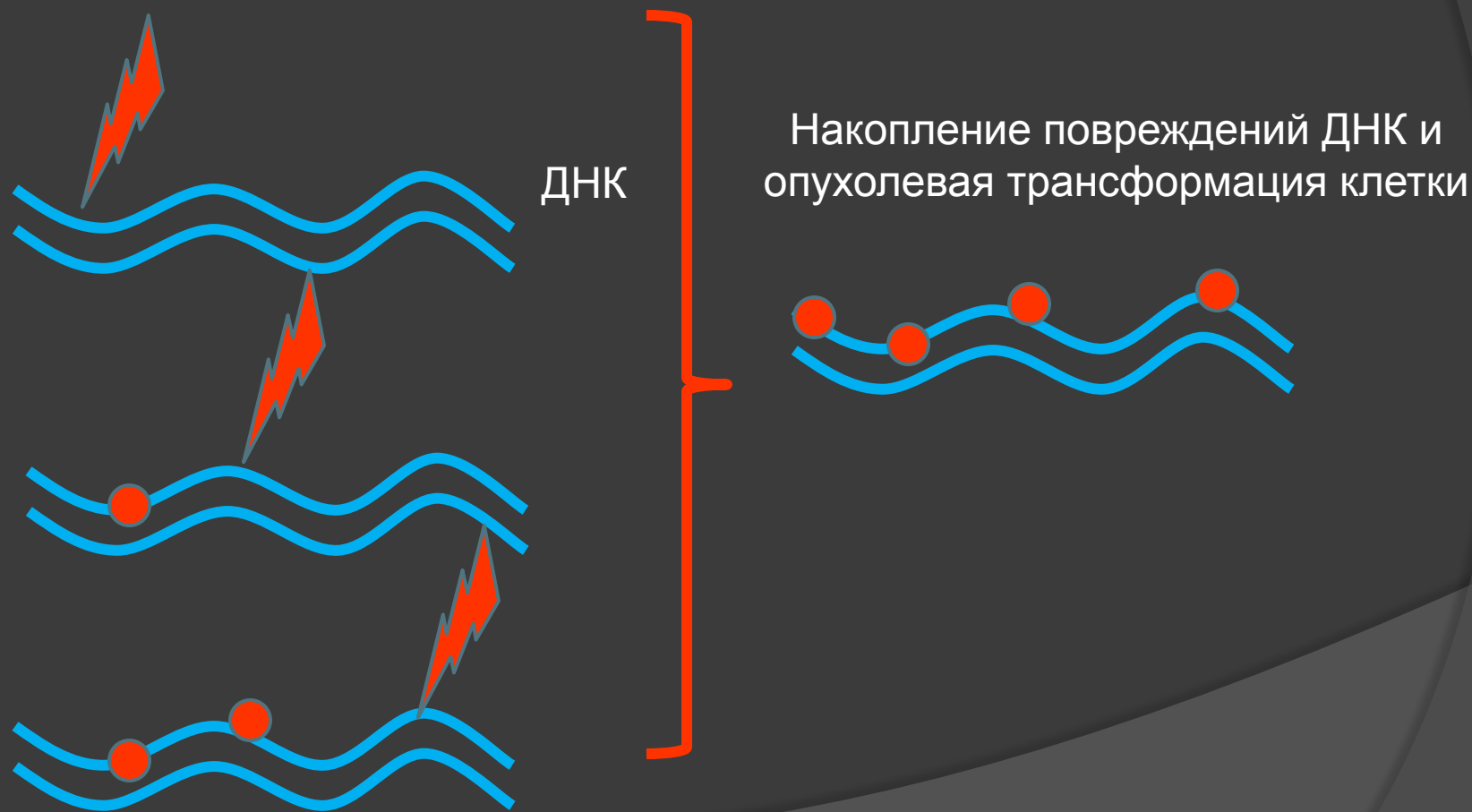
«Включение» ангиогенеза, формирование
НОВЫХ СОСУДОВ и рост опухоли...



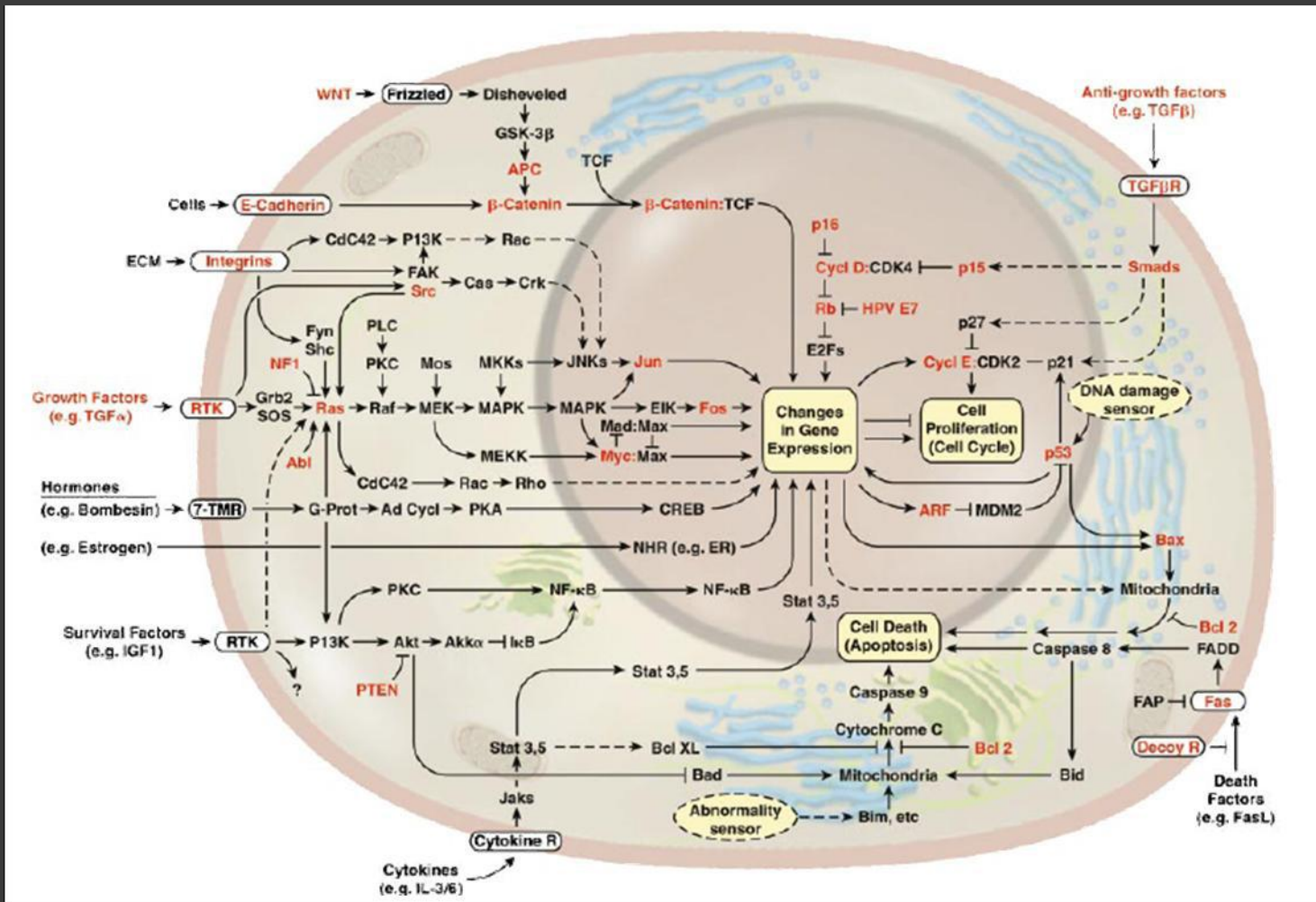
Цикл опухолевого ангиогенеза...



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

T2 < 5 см в наибольшем измерении

T3 > 5 см в наибольшем измерении

Инвазивный рак



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

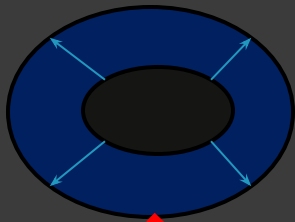
Признаки «перерождения» невуса в меланому

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

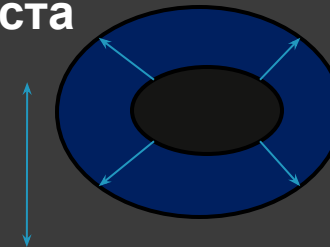


Период от появления меланомы до развития у нее способности метастазировать может исчисляться годами

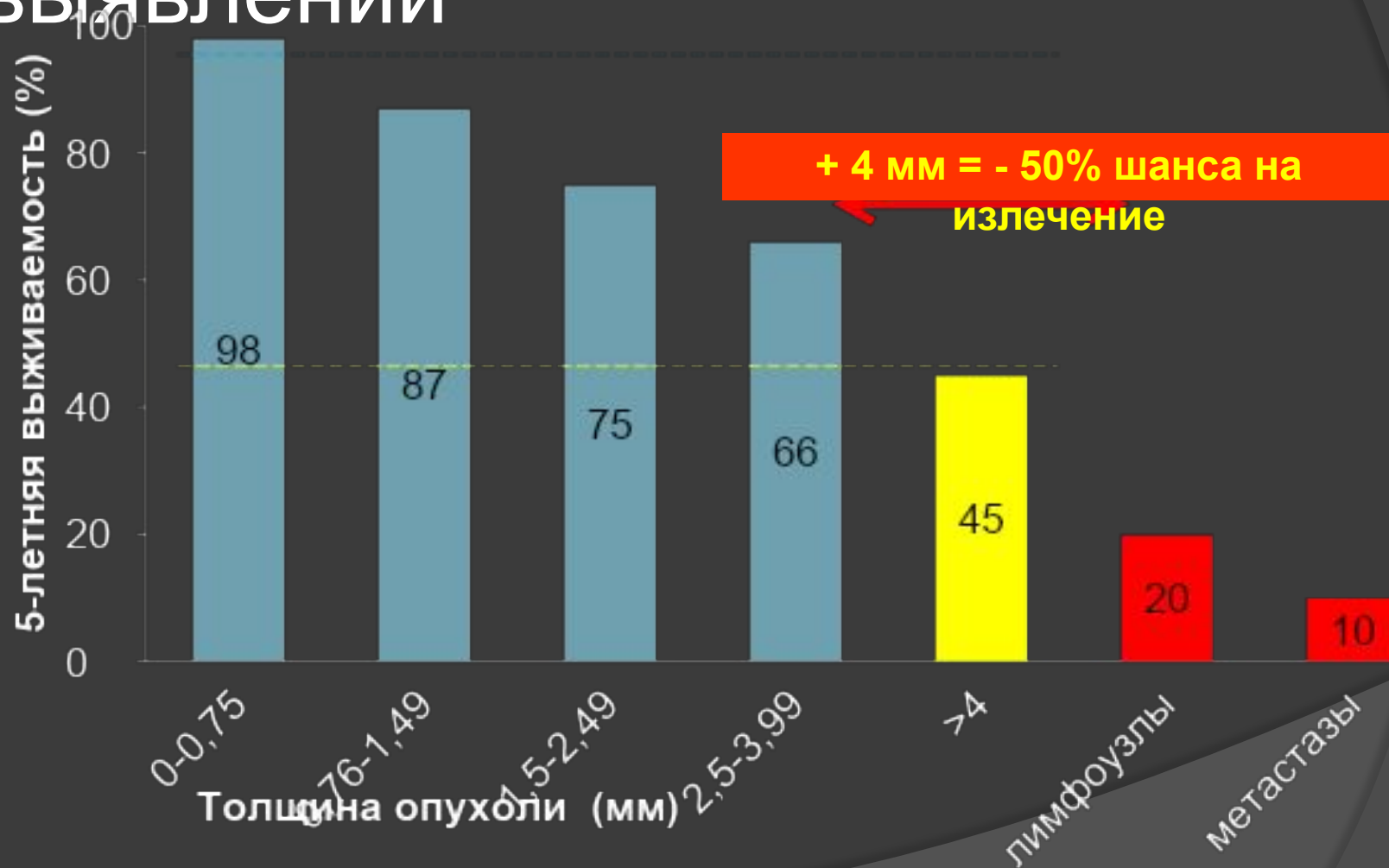
Фаза горизонтального
роста



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 знает
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)

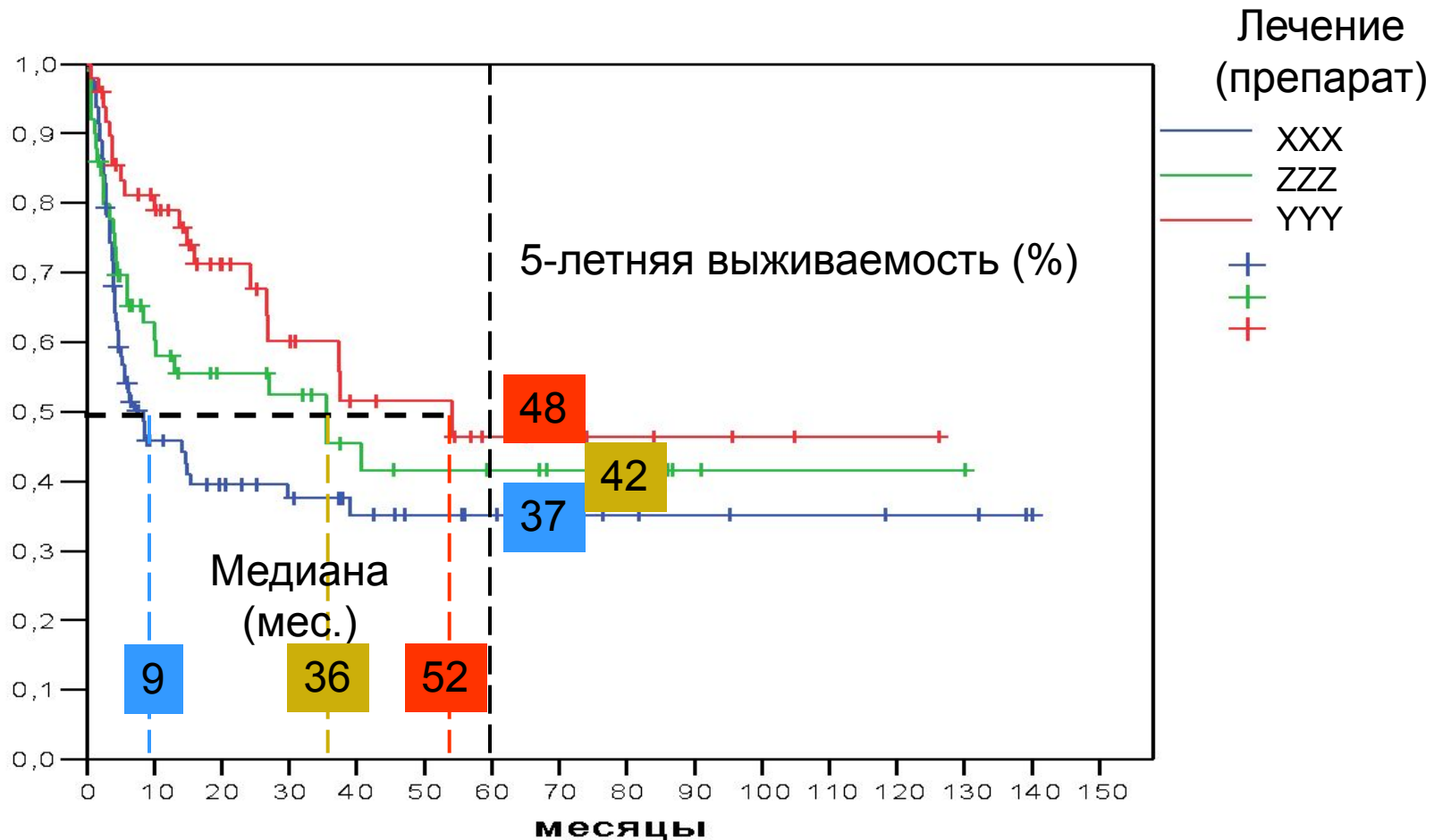
Критерии оценки эффективности лечения

- ◎ 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

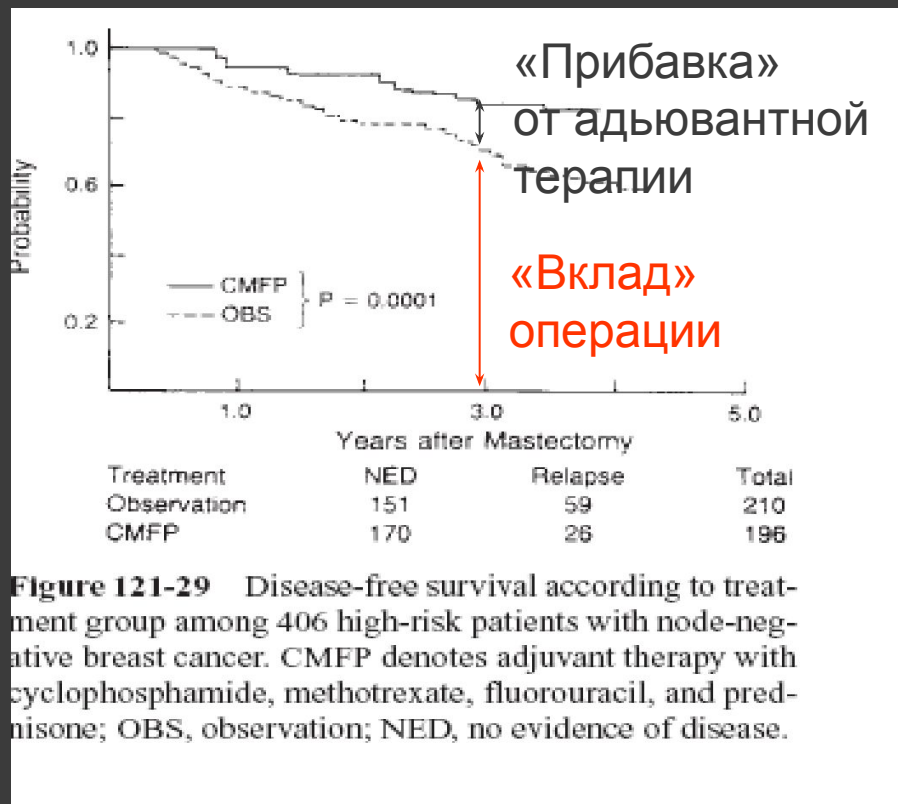
+/-

- 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

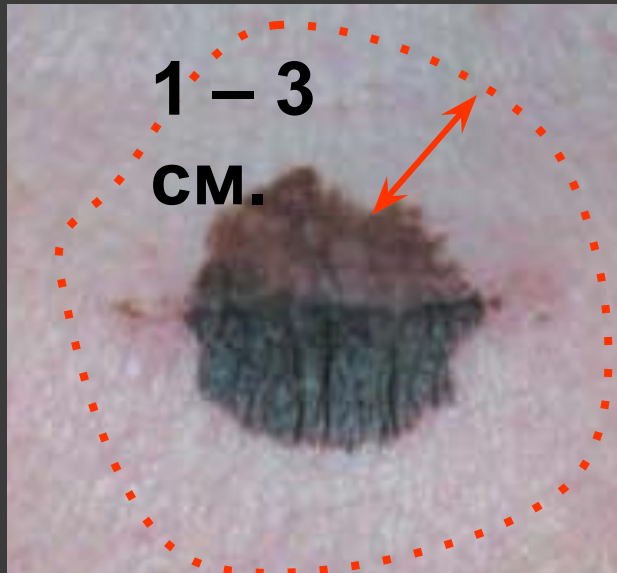
- ◎ Цитологическое исследование – оценка отдельных клеток, но не структуры (предварительный «экспресс» диагноз)
- ◎ Гистологическое исследование – оценка клеток и структуры опухоли (окончательный диагноз, определение подтипа опухоли)
- ◎ Исследование молекулярных маркеров (ИГХ, FISH и т.д.) – определение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

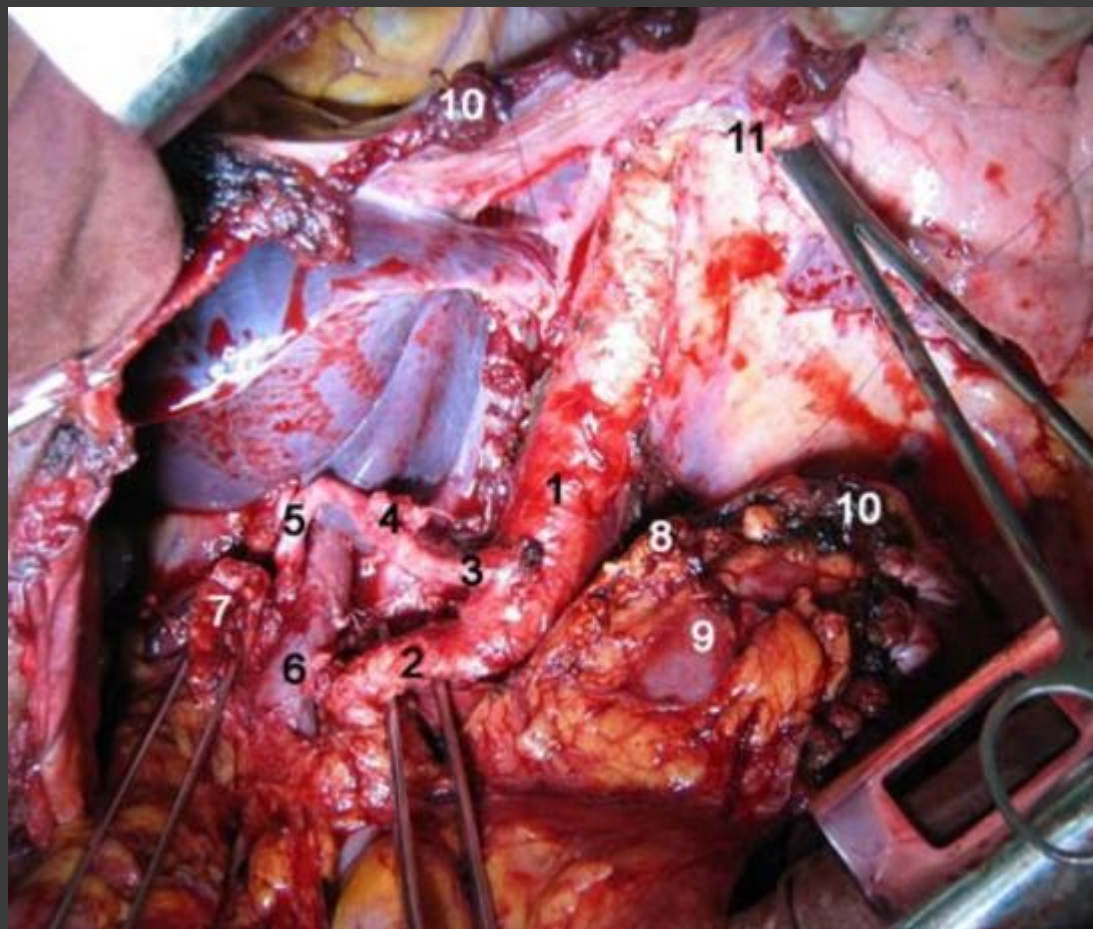
спектр



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

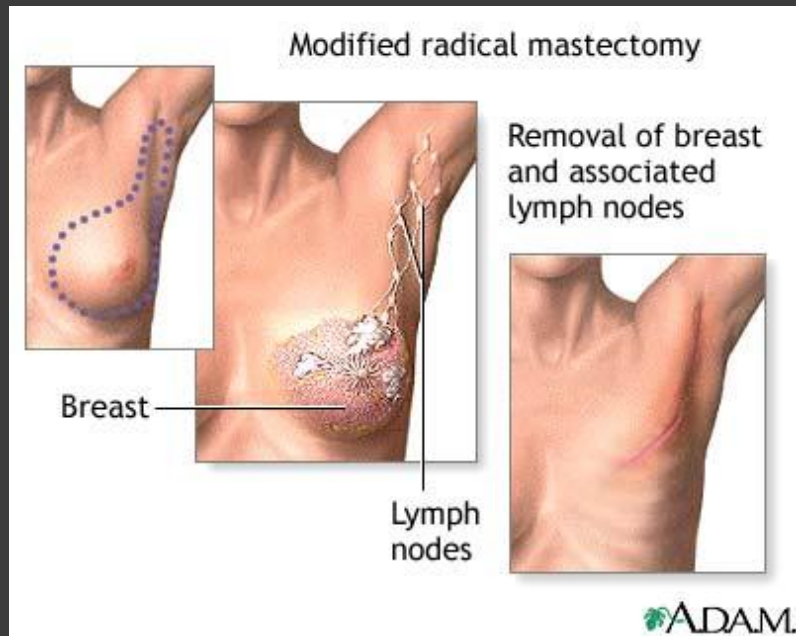
Осознание биологии
опухолей

Появление
лекарственной терапии

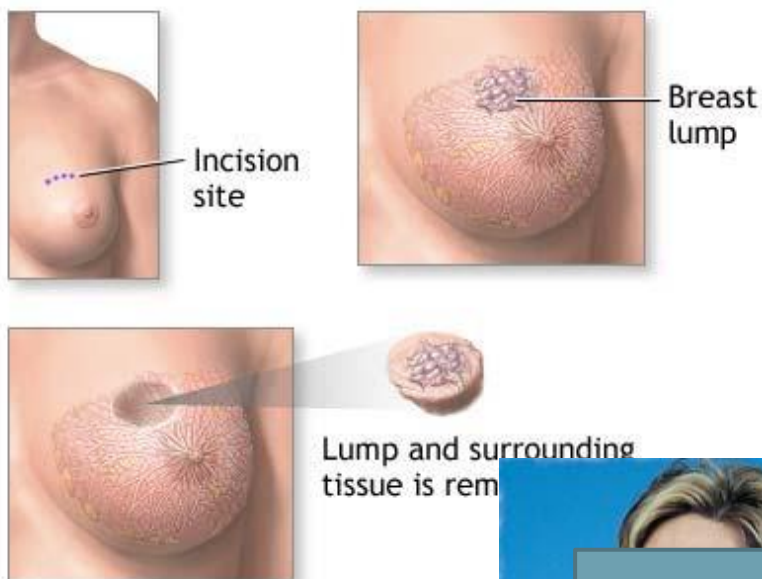
Сохранные (органосохраняющие операции)

- 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»



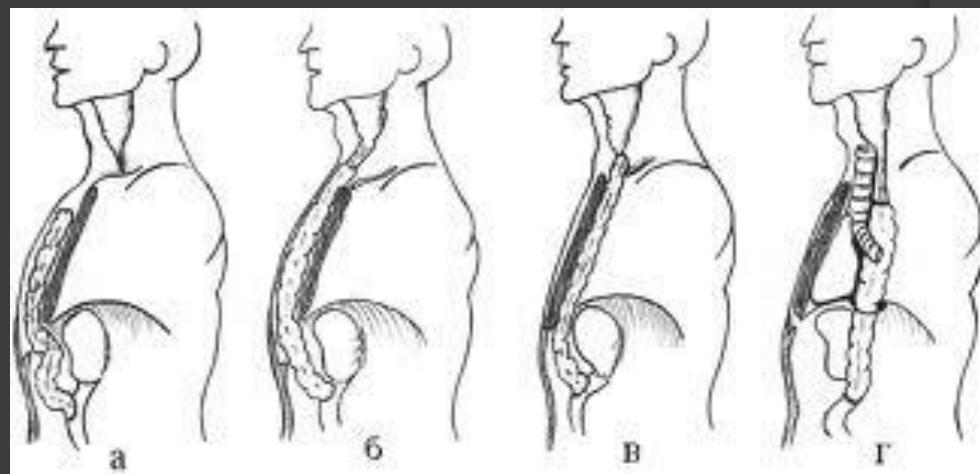
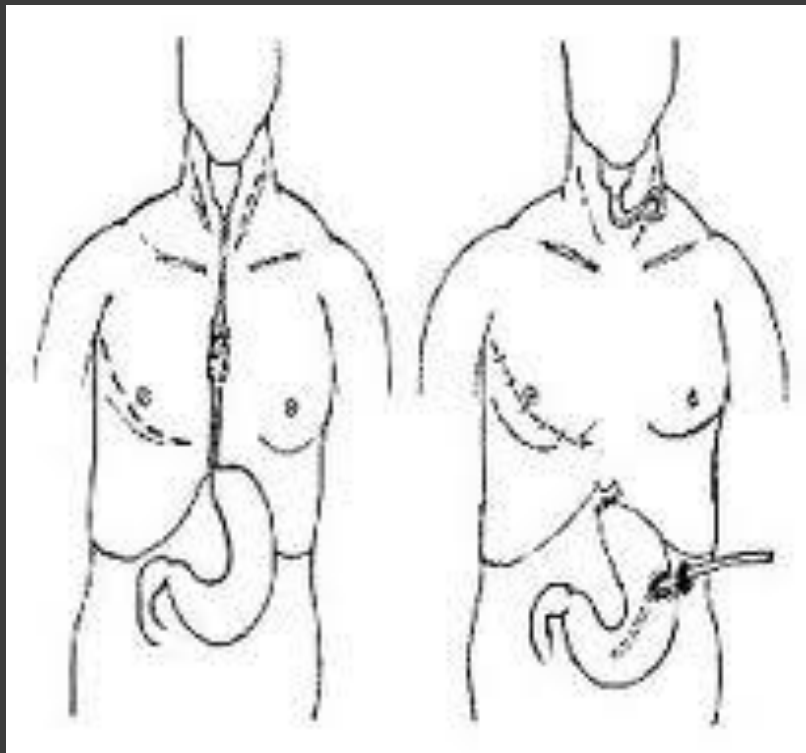
В настоящее время



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



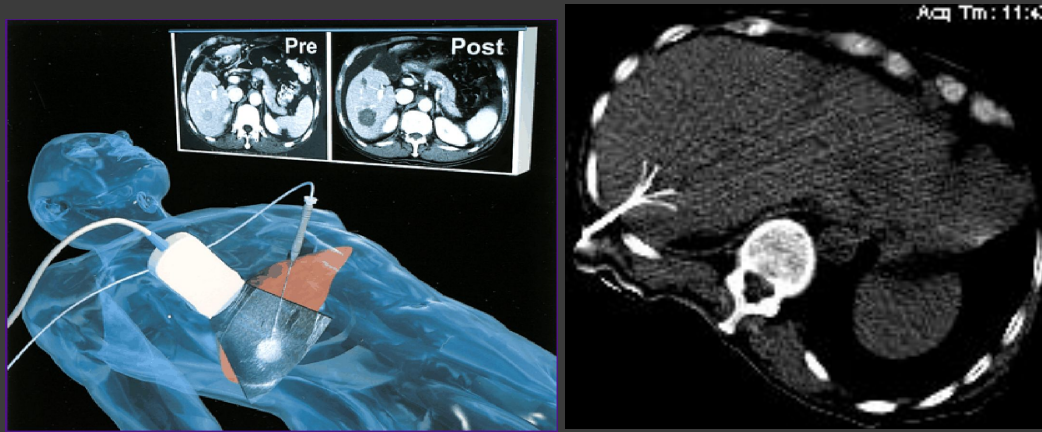
Отсроченная подкожная реконструкция пищевода



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

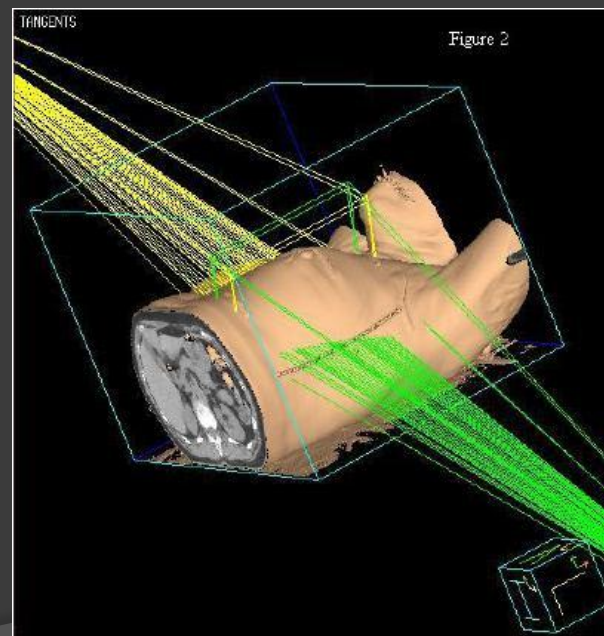
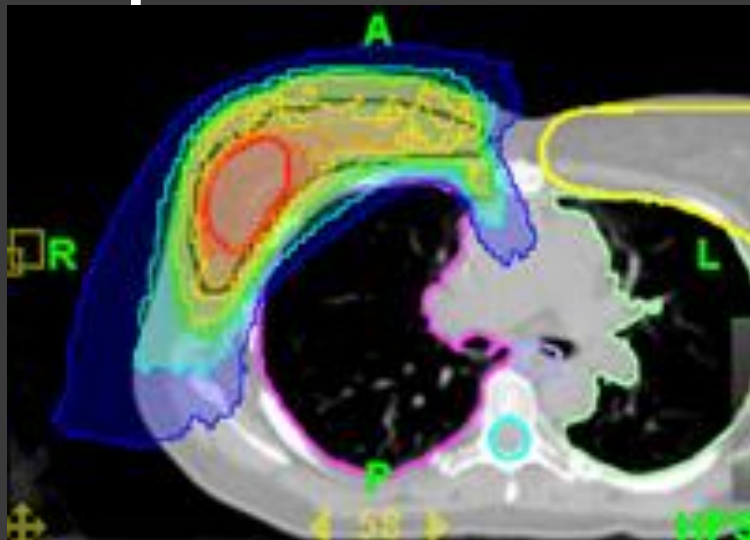
Области применения лучевой терапии в онкологии

- ◎ 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

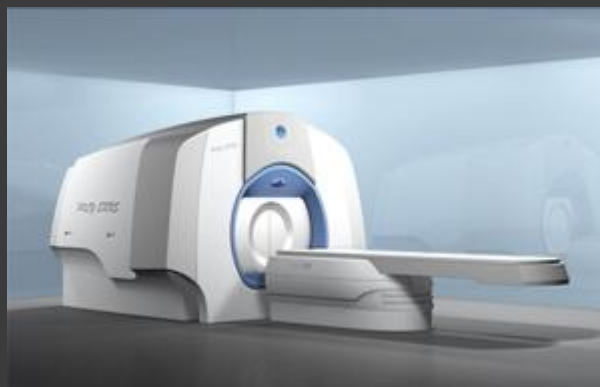


Планирование лучевой терапии



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)

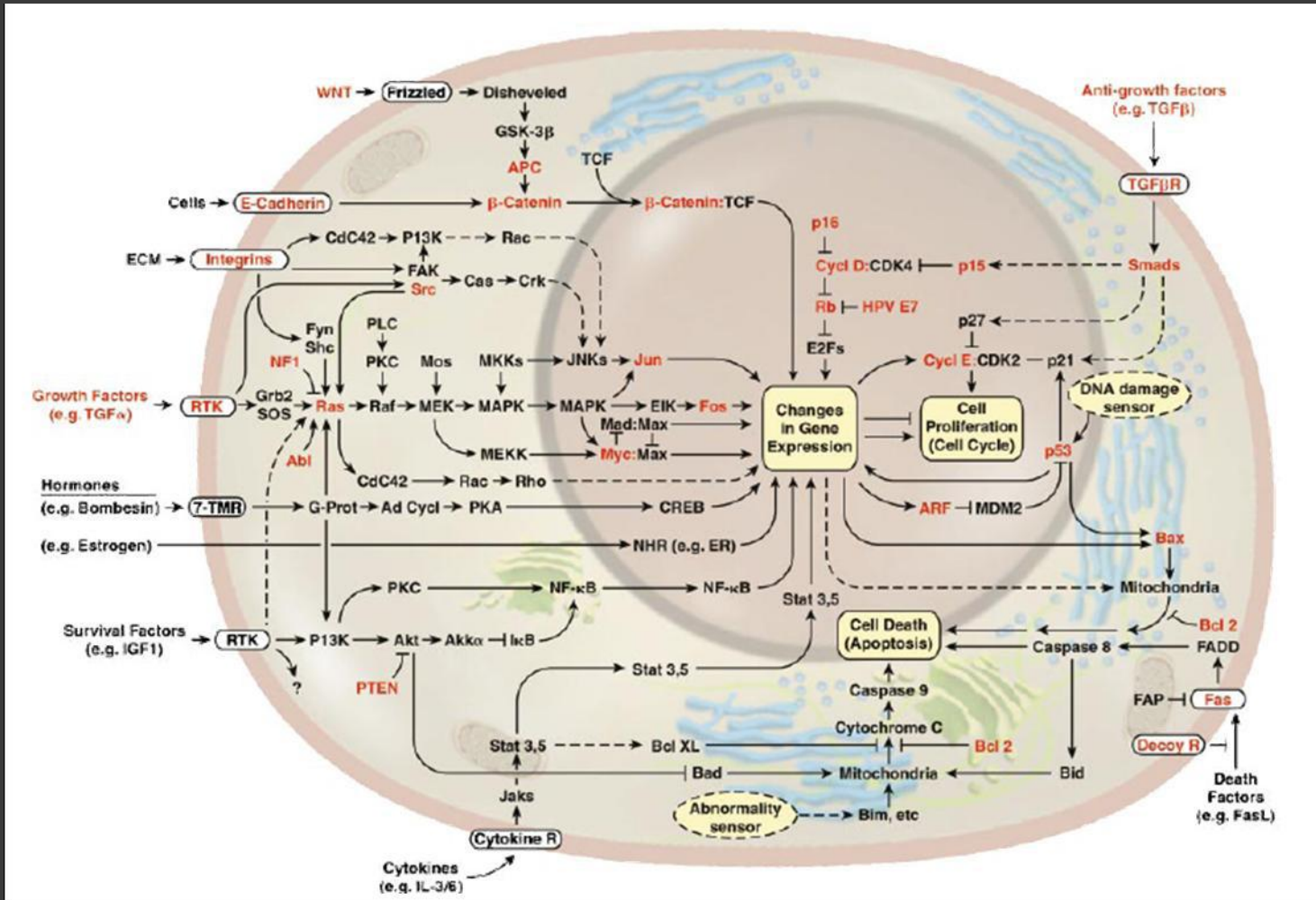
Иммунотерапия

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

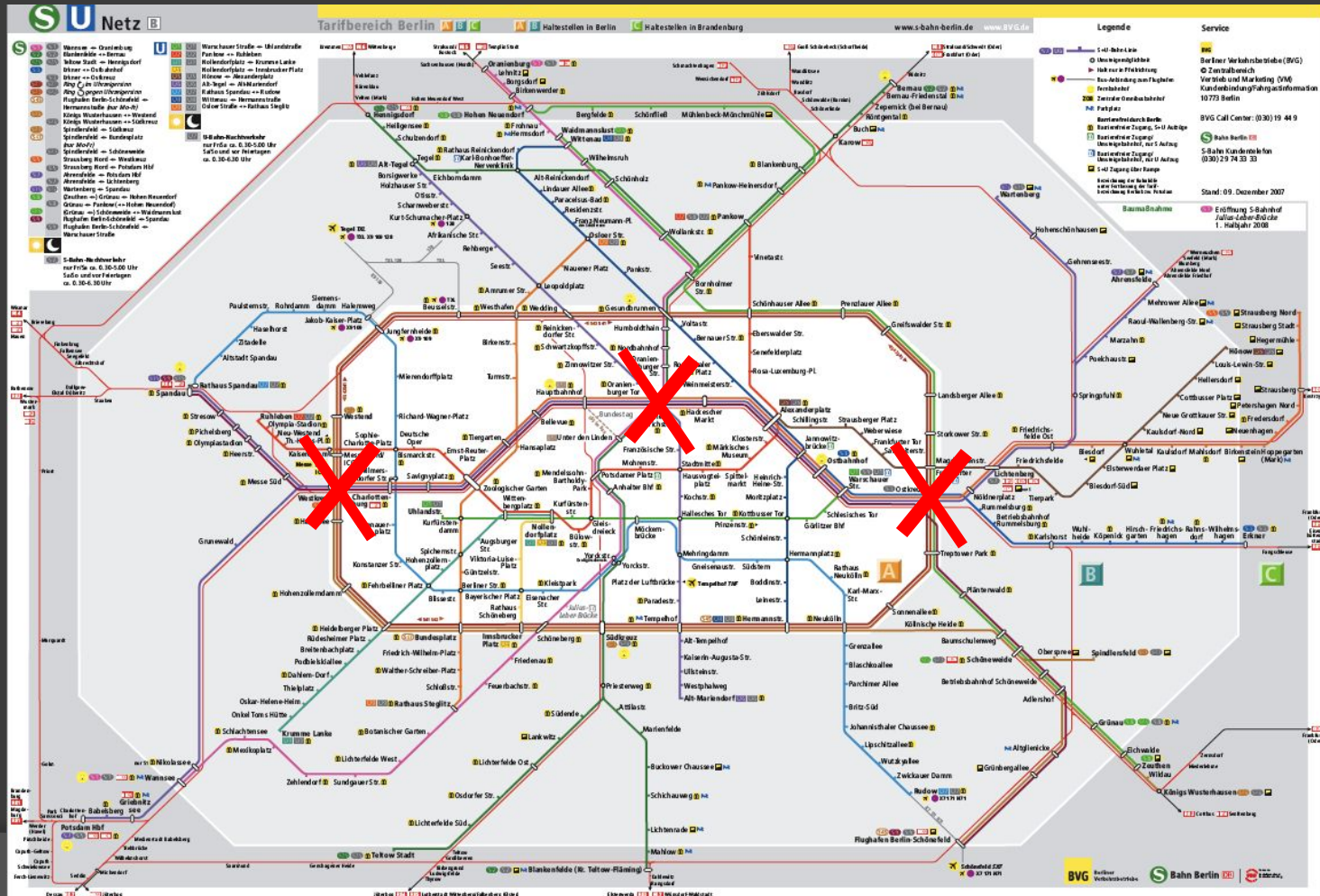
Целевая терапия

- 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...

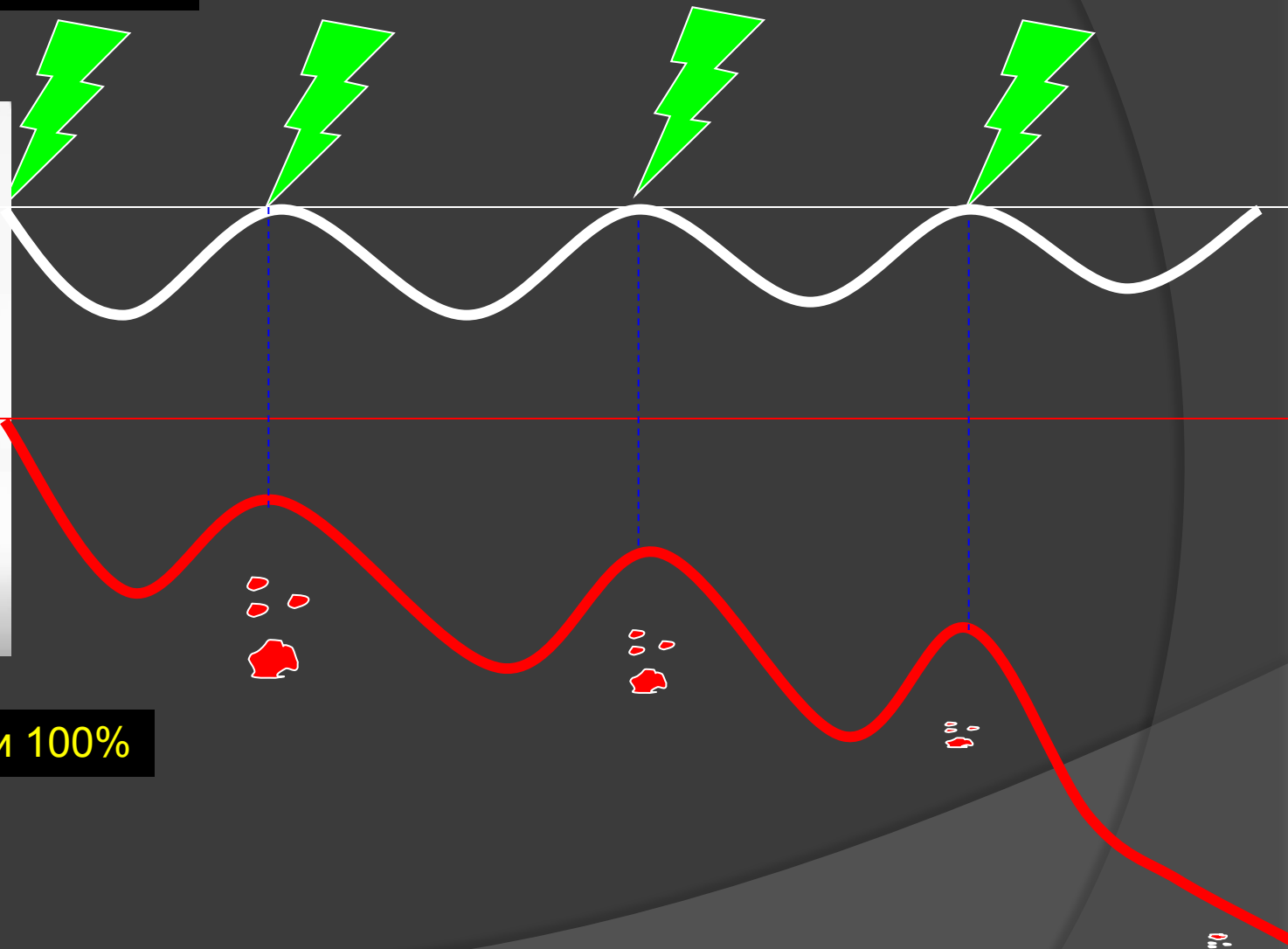
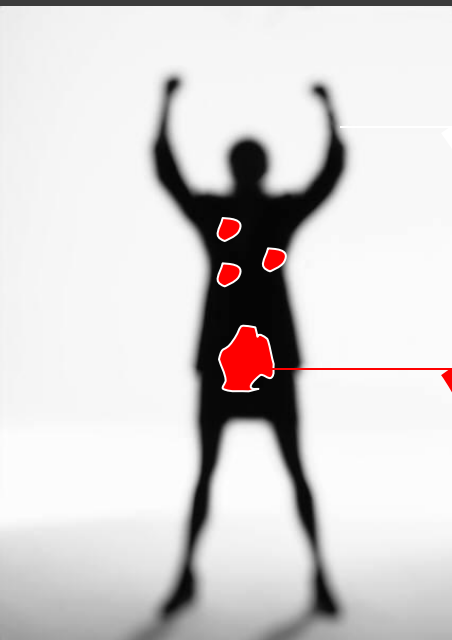


Несколько вставших поездов могут парализовать всю систему, при этом не разрушая ее...



Принцип успешного лекарственного лечения

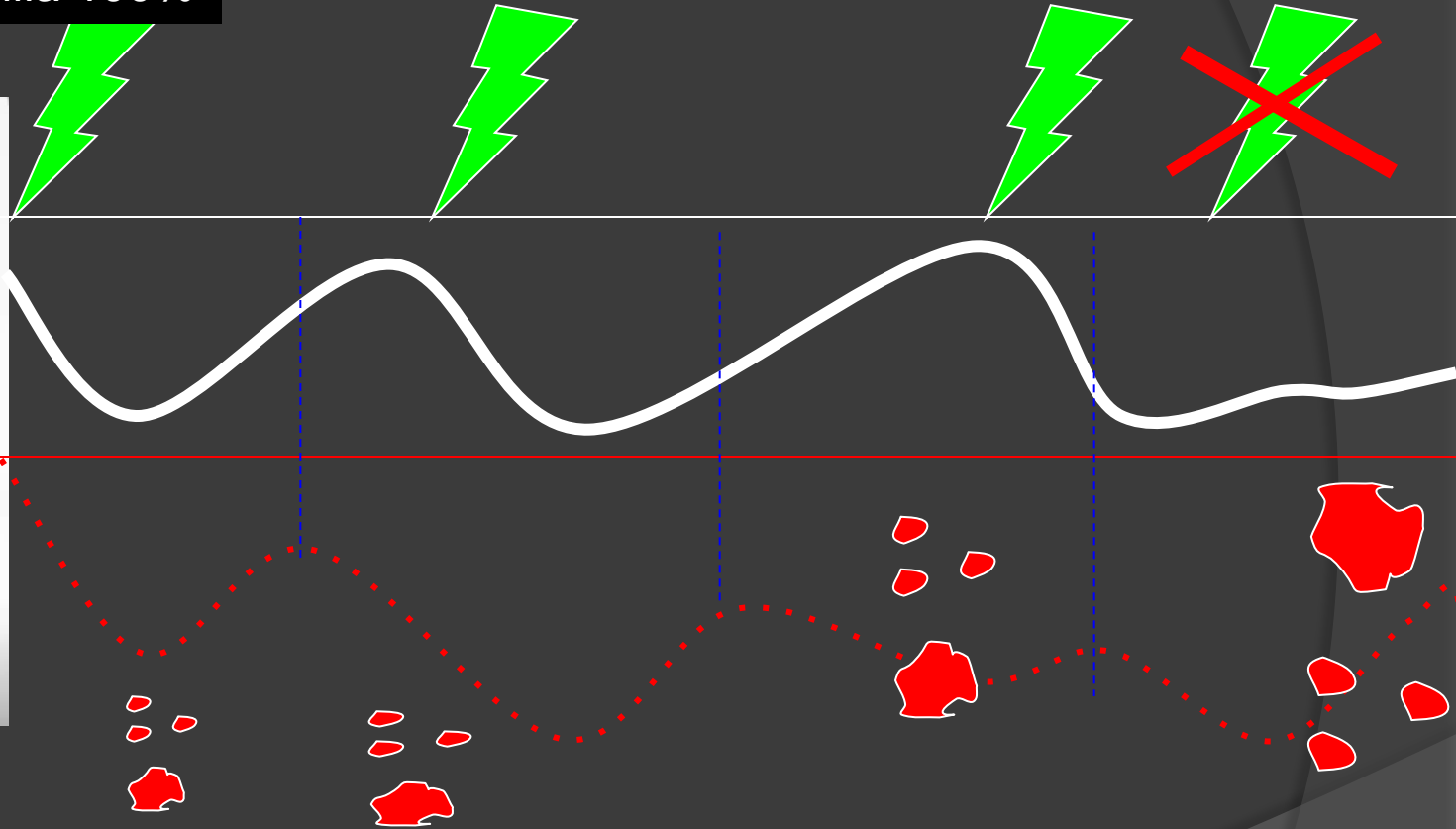
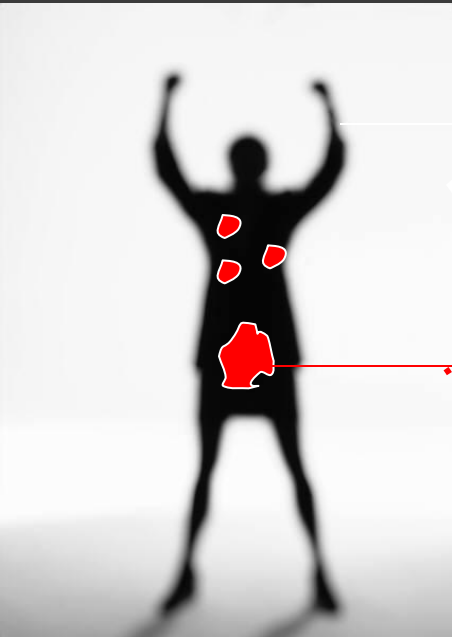
«Резервы» организма 100%



«Резервы» опухоли 100%

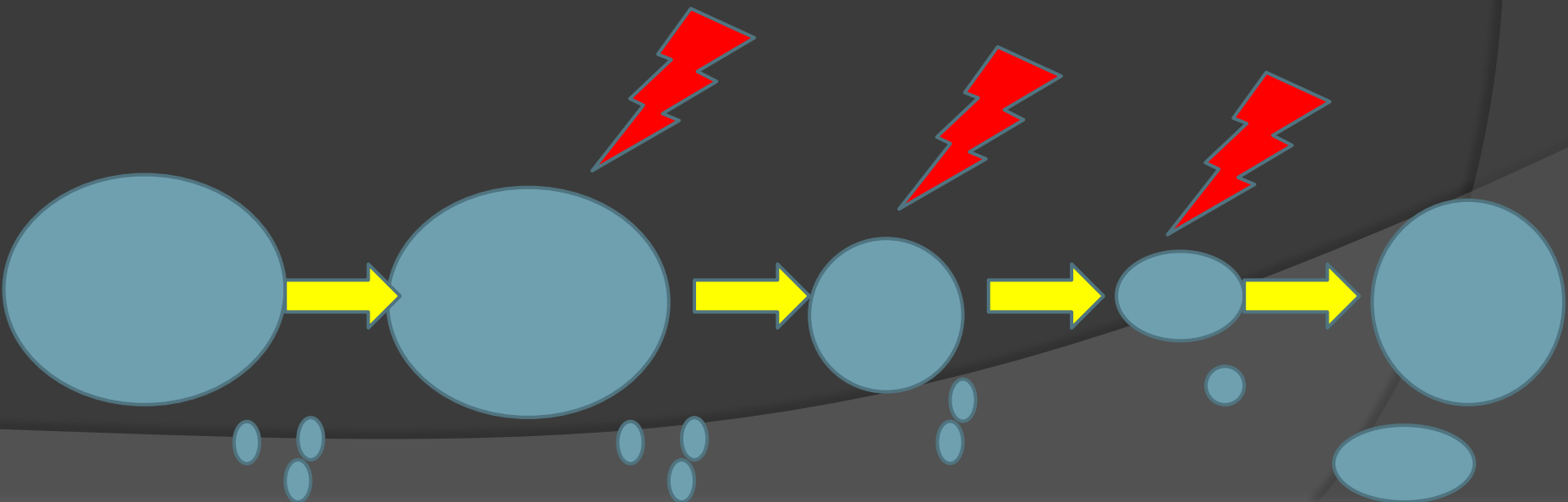
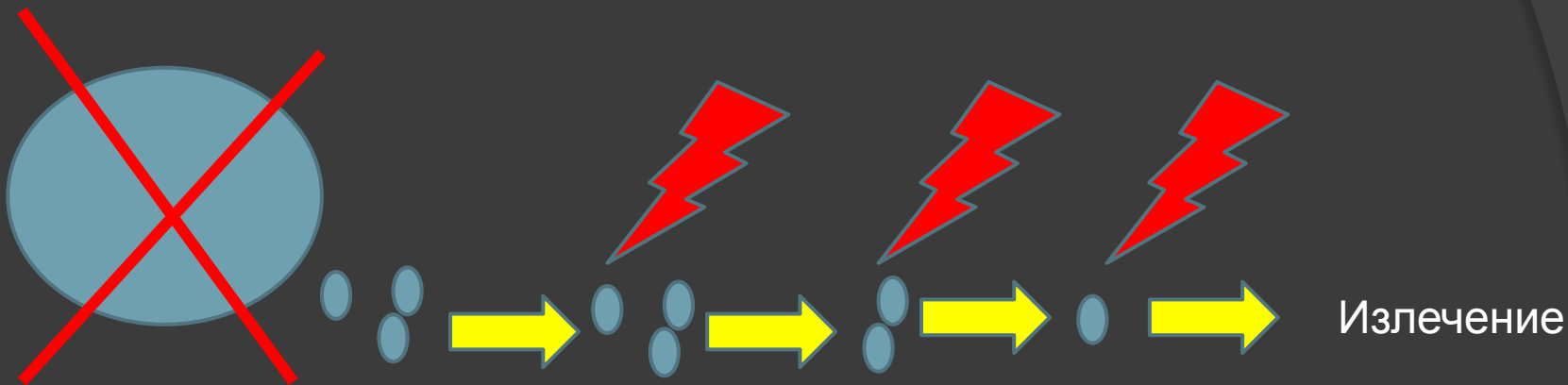
В противном случае...

«Резервы» организма 100%



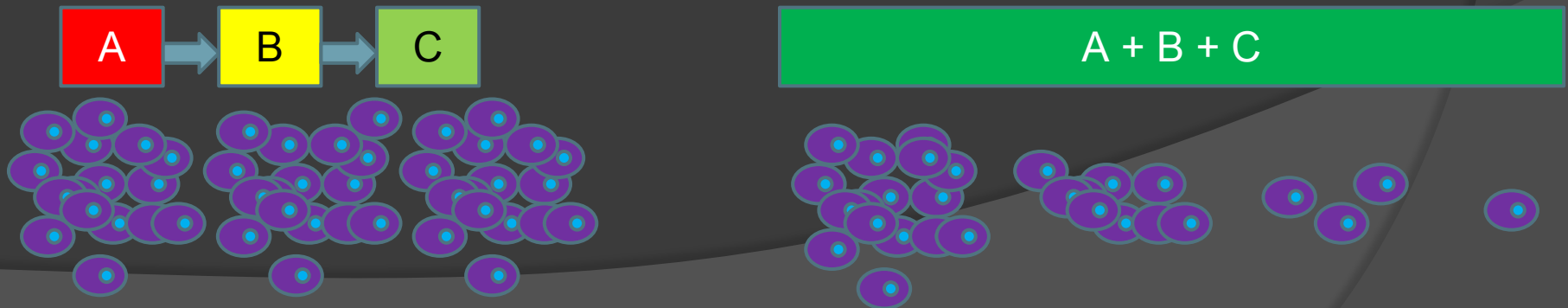
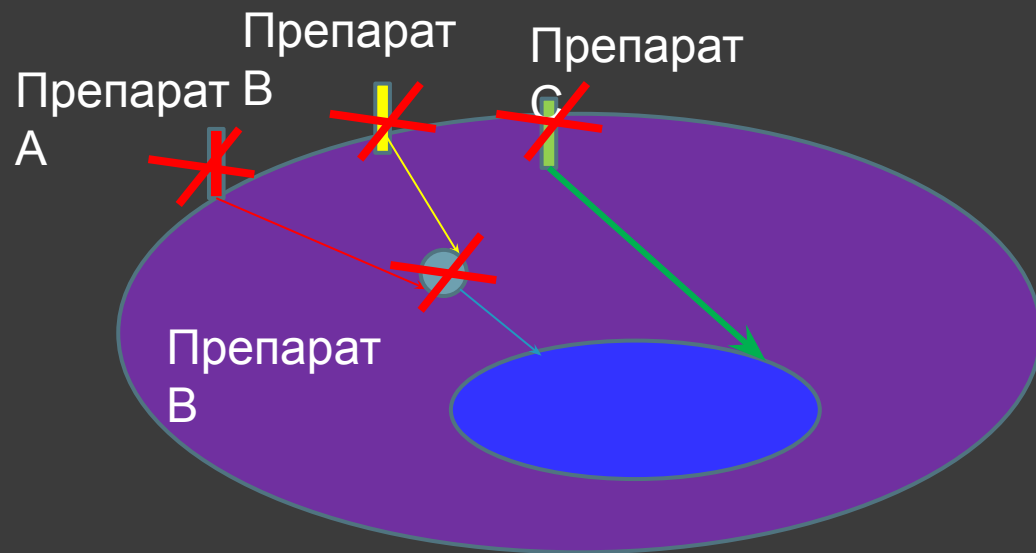
«Резервы» опухоли 100%

Радикальные и циторедуктивные операции



Комбинированная терапия

Опухоль: $1+1 = 3$



Комбинированная терапия

Организм

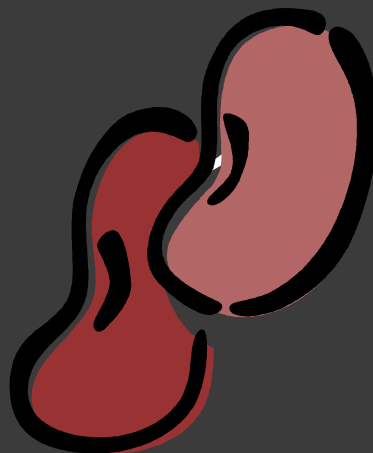
1

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

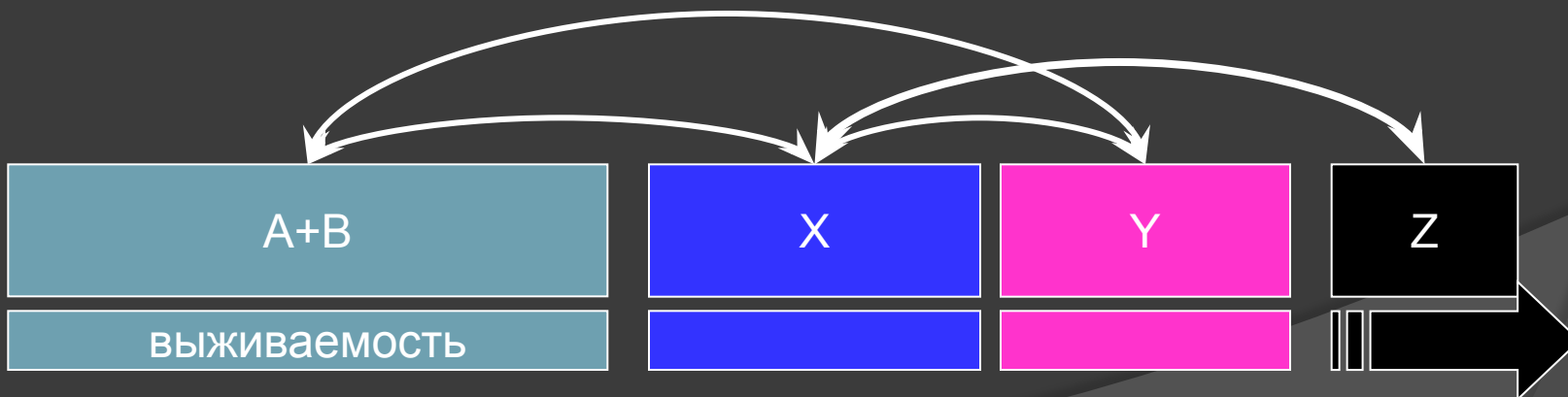
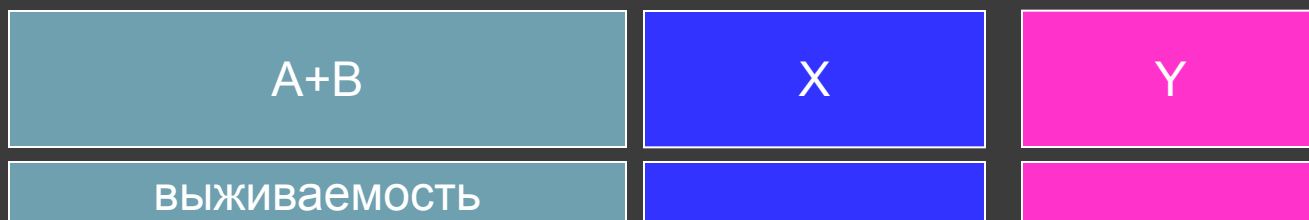
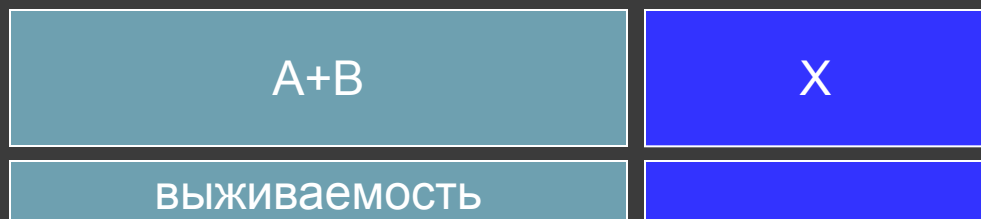
Выбор лечения должен соответствовать целям

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

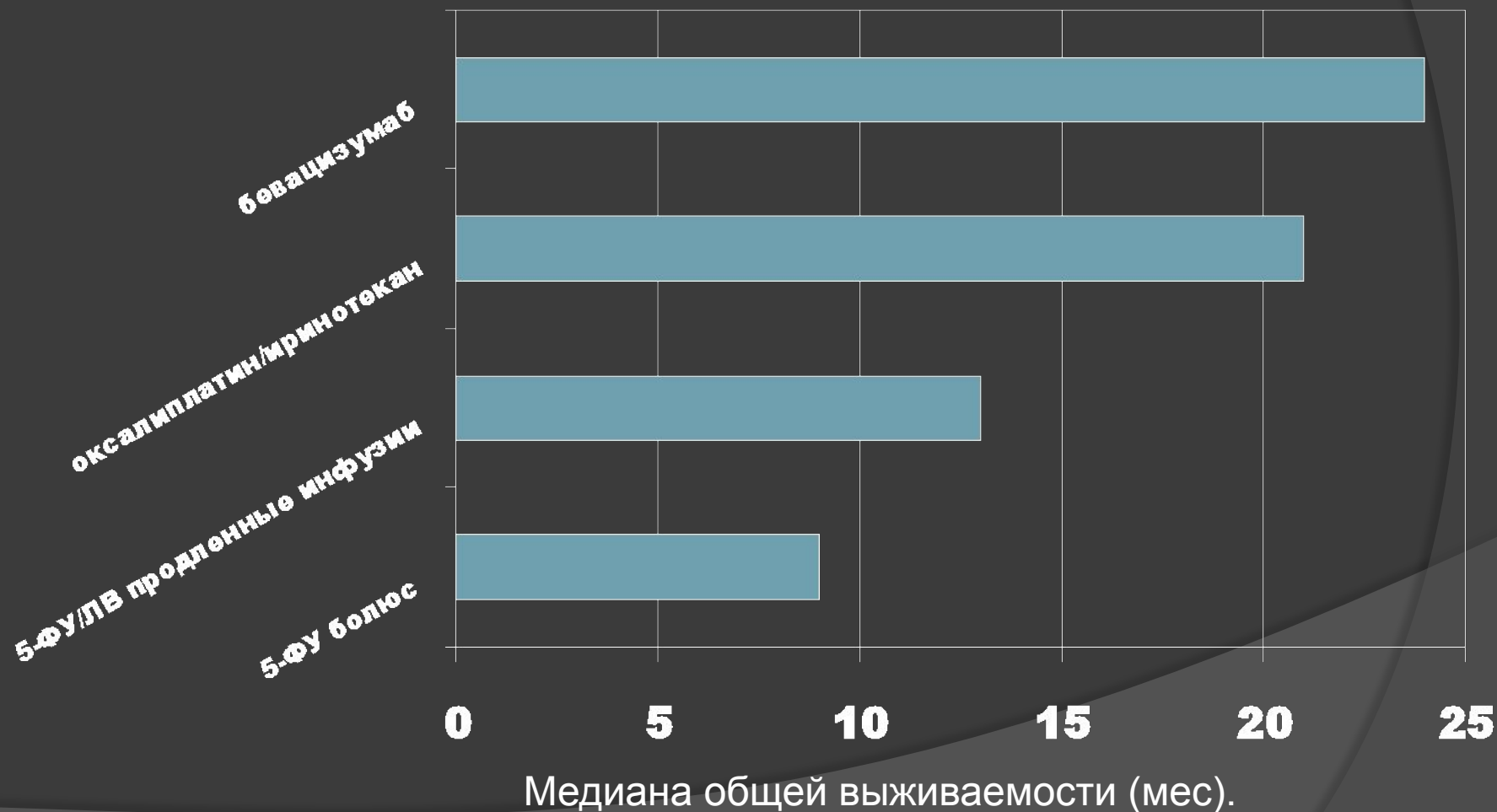
Если опухоль не может быть излечена

- 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?

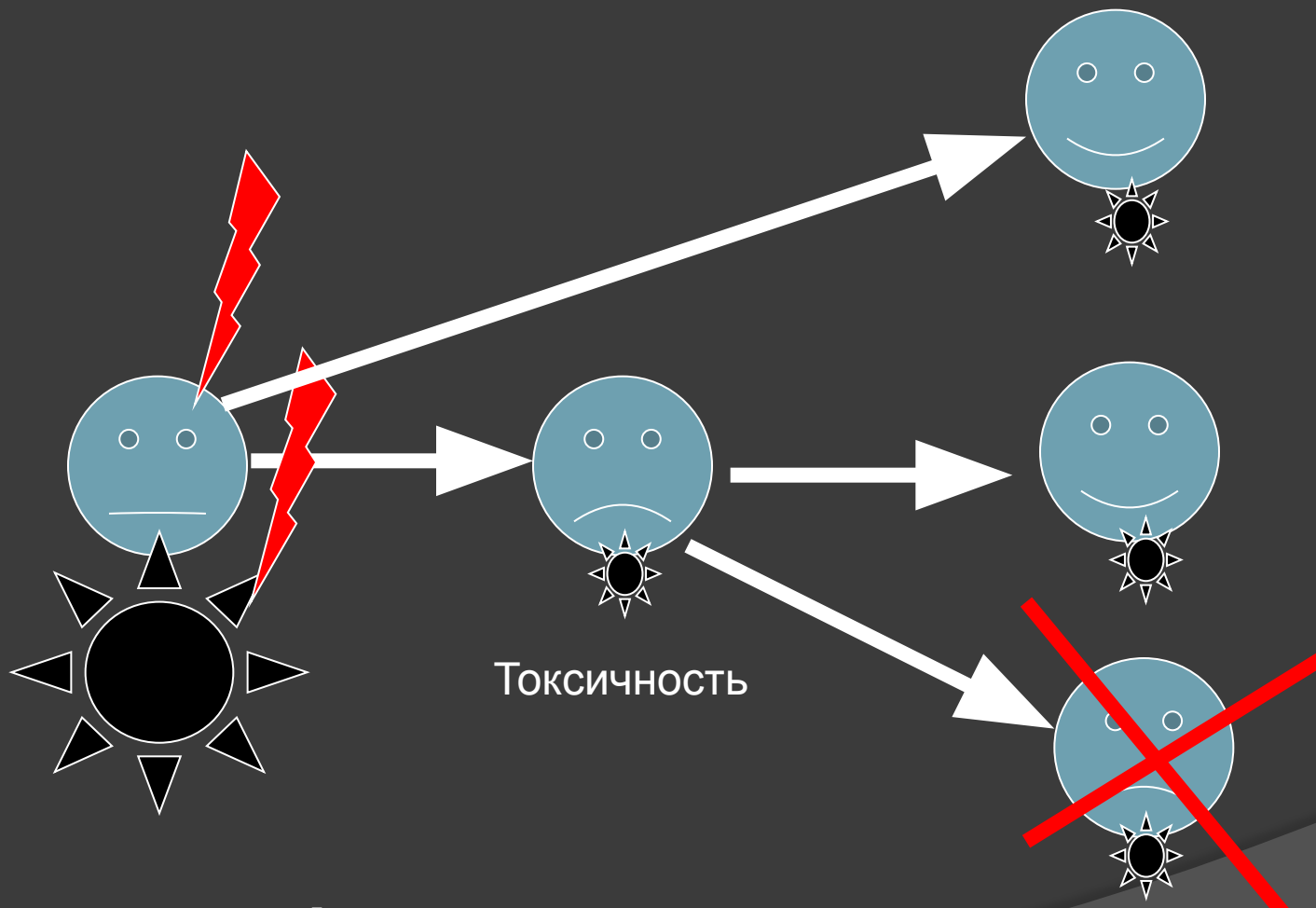
Мы не всегда можем предусмотреть развитие осложнений



СОБРАЛИСЬ НА МОРЕ?

Обеспечте кошку туалетом на весь срок вашего отдыха!

Эффект противоопухолевой терапии. Из чего он складывается?



химиотерапия



сопроводительное
лечение

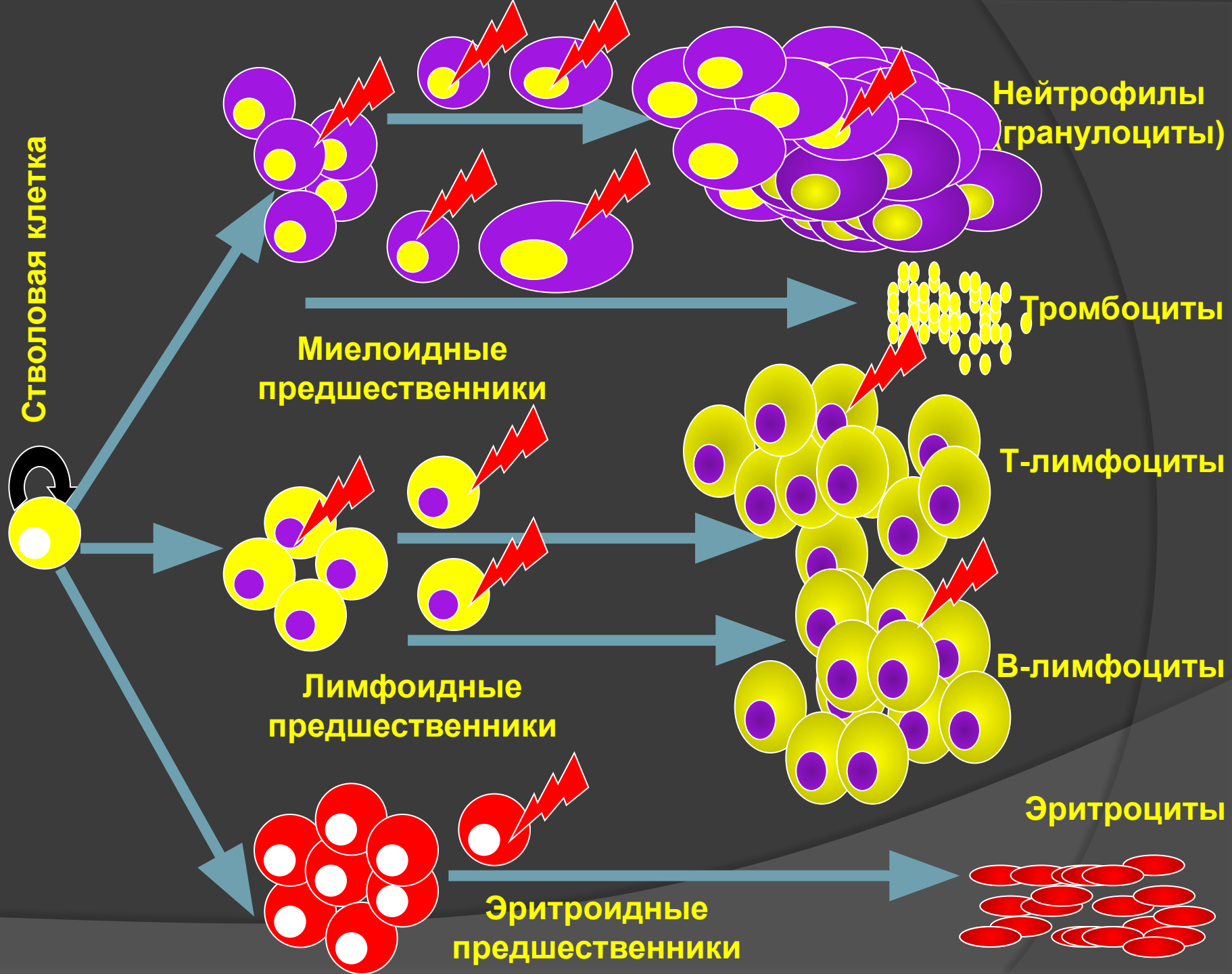


Эффект
лечения

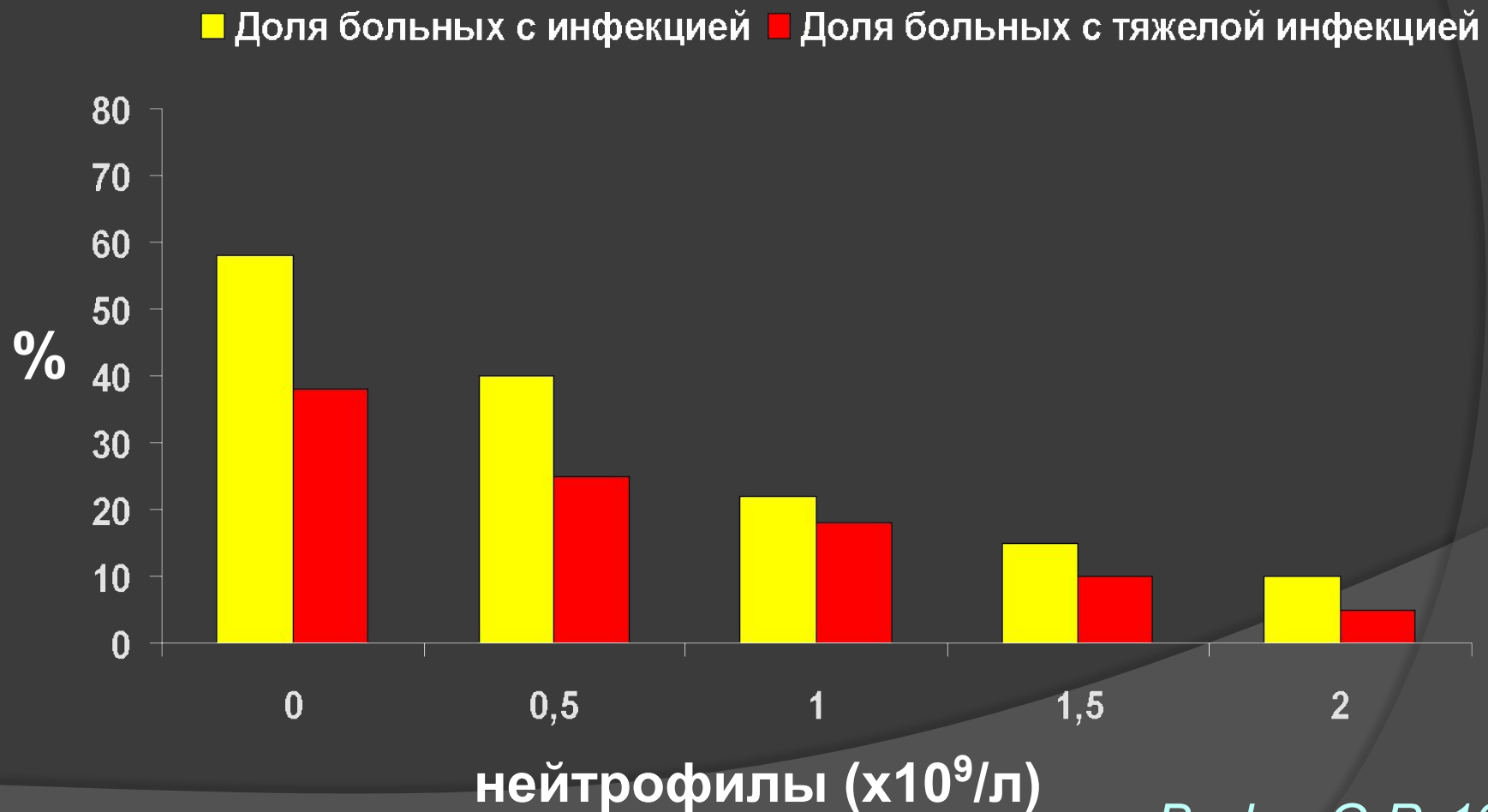
Наиболее частые побочные эффекты химиотерапии

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

Гемодепрессия и инфекционные осложнения

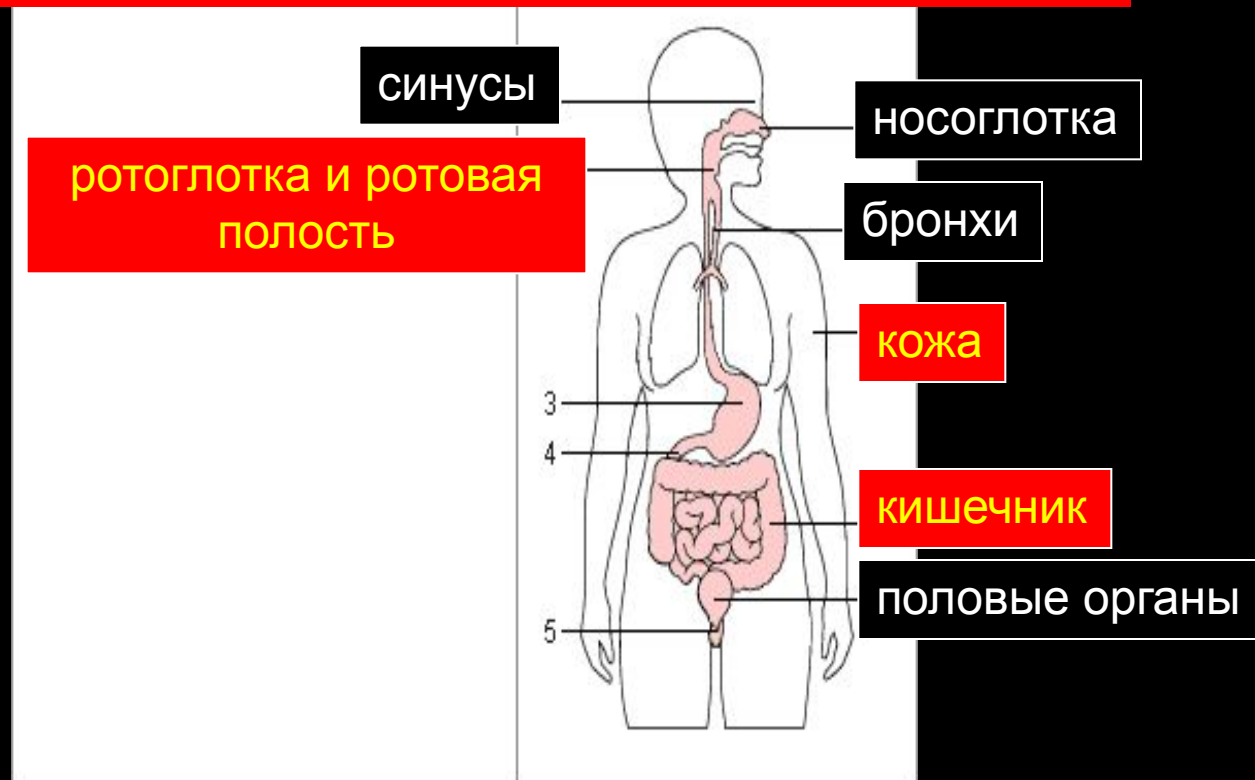


Риск инфекции в зависимости от выраженности нейтропении



Возбудители инфекций

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



Особенности инфекции при нейтропении

Кашель при пневмонии

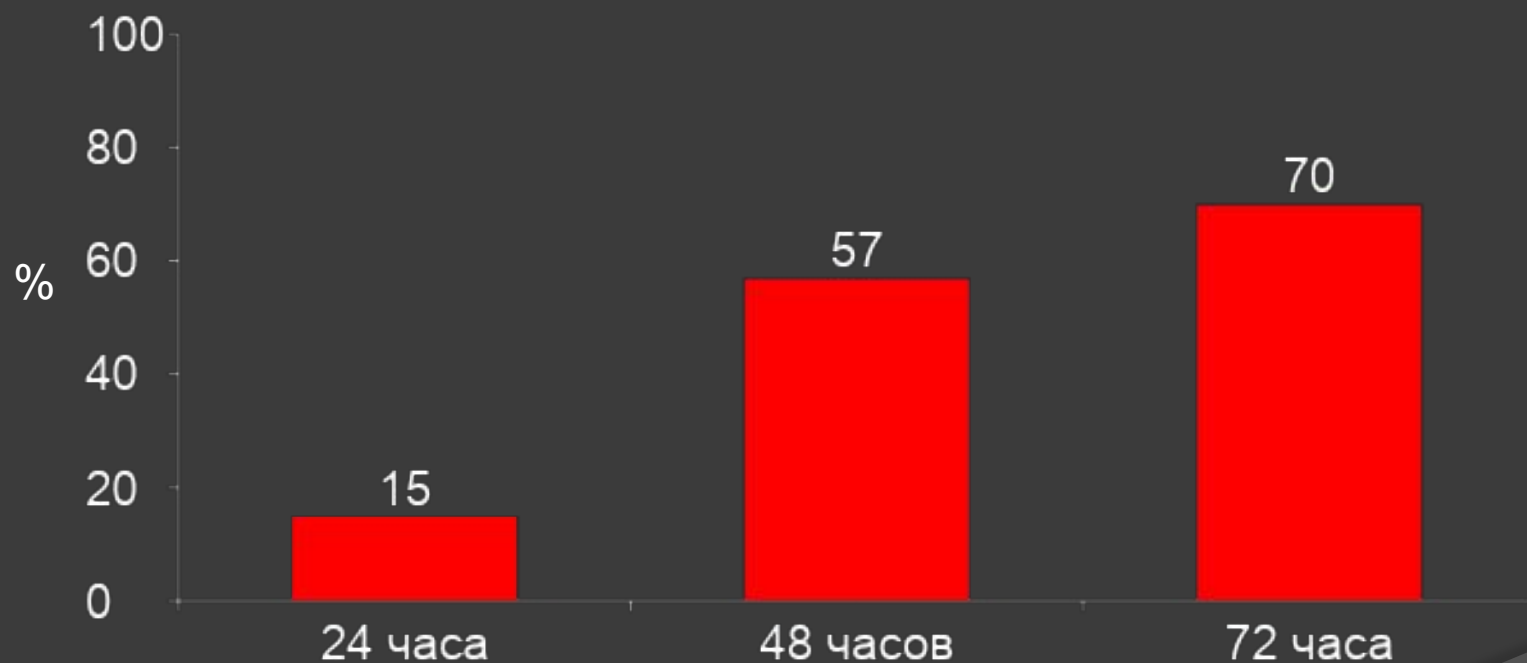
Без нейтропении	93%
При нейтропении	67 %

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 Ps. Aeruginosa + 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 Ps. Aeruginosa +/- 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 Ps. Aeruginosa

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

+

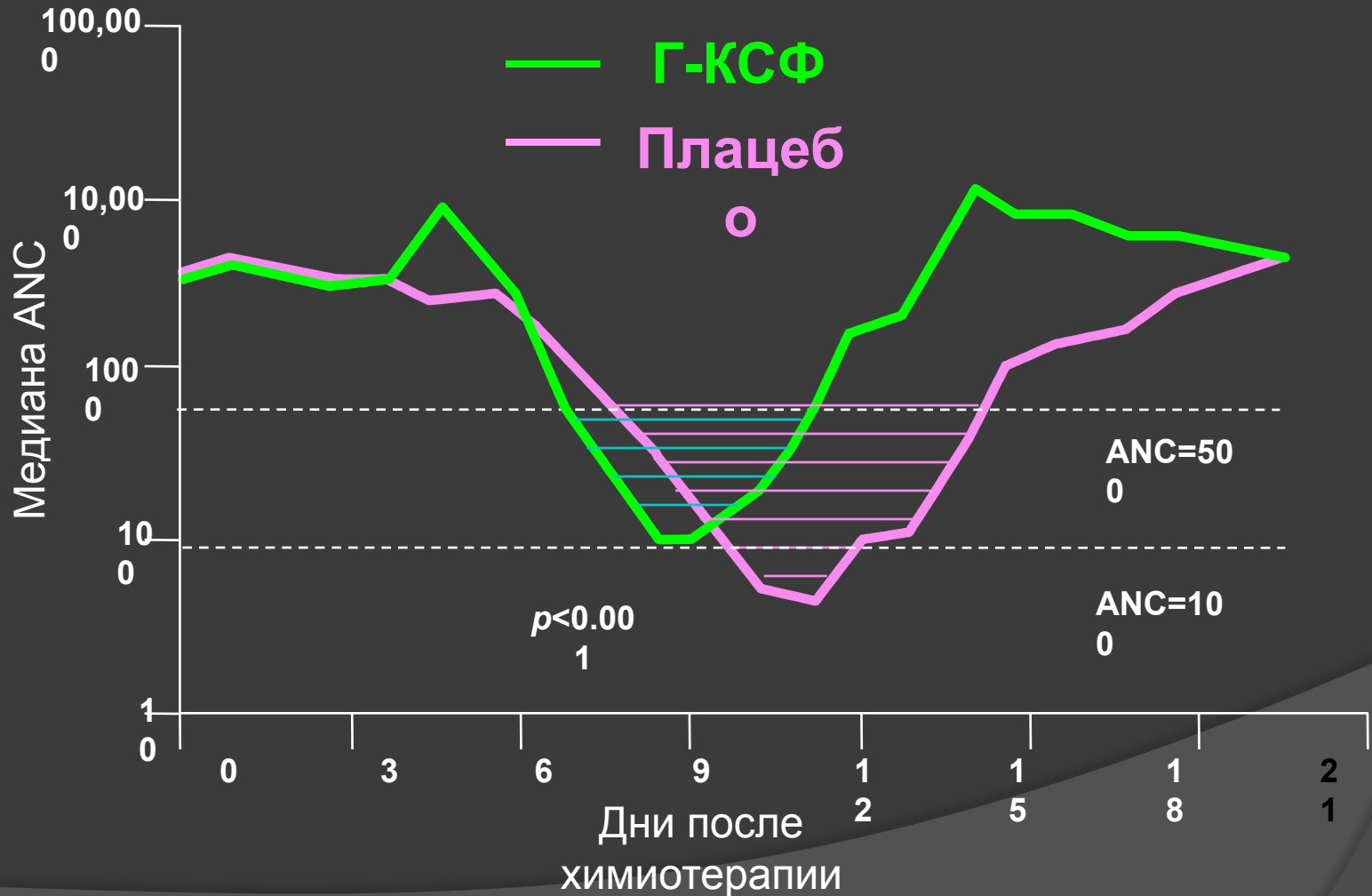
◎ Нейтропения

- 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

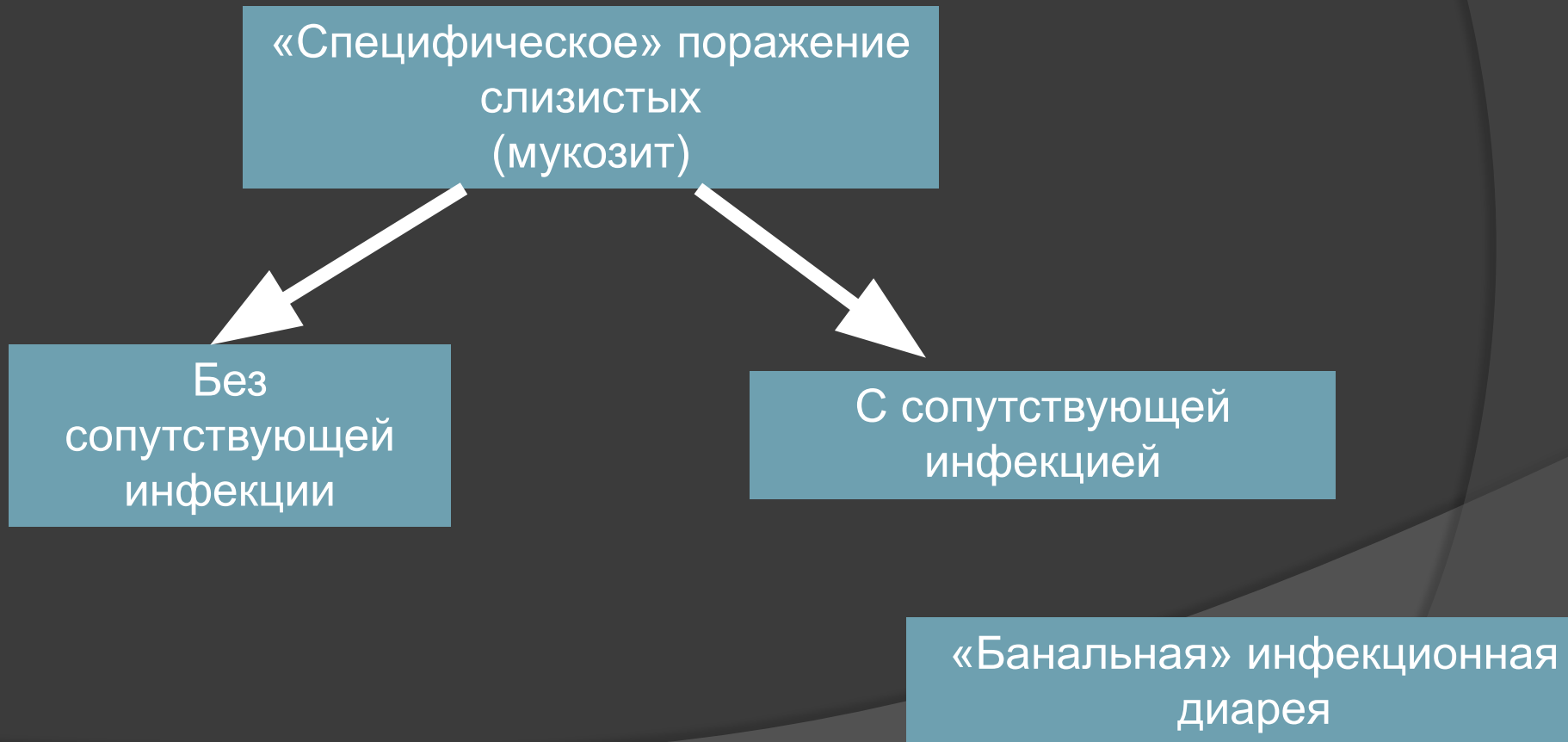
Симптомы эзофагита

- 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

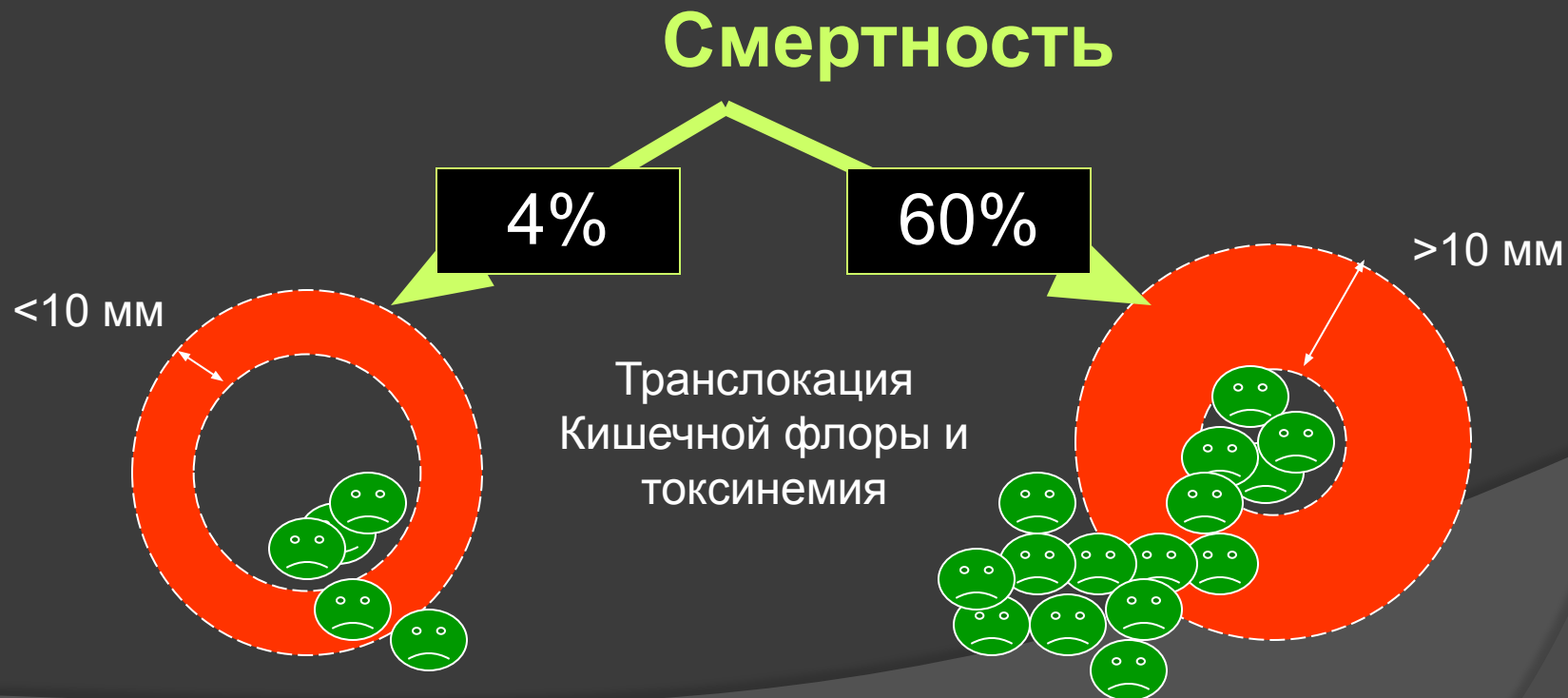
1. Препараты, тормозящие перистальтику (иммодиум по 4 мг после каждого жидкого стула, при неэффективности октреотид)
2. Регидратация и коррекция электролитных нарушений
3. Диета (механически и физически щадящая пища, в тяжелых случаях – полный голод и парентеральное питание)

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

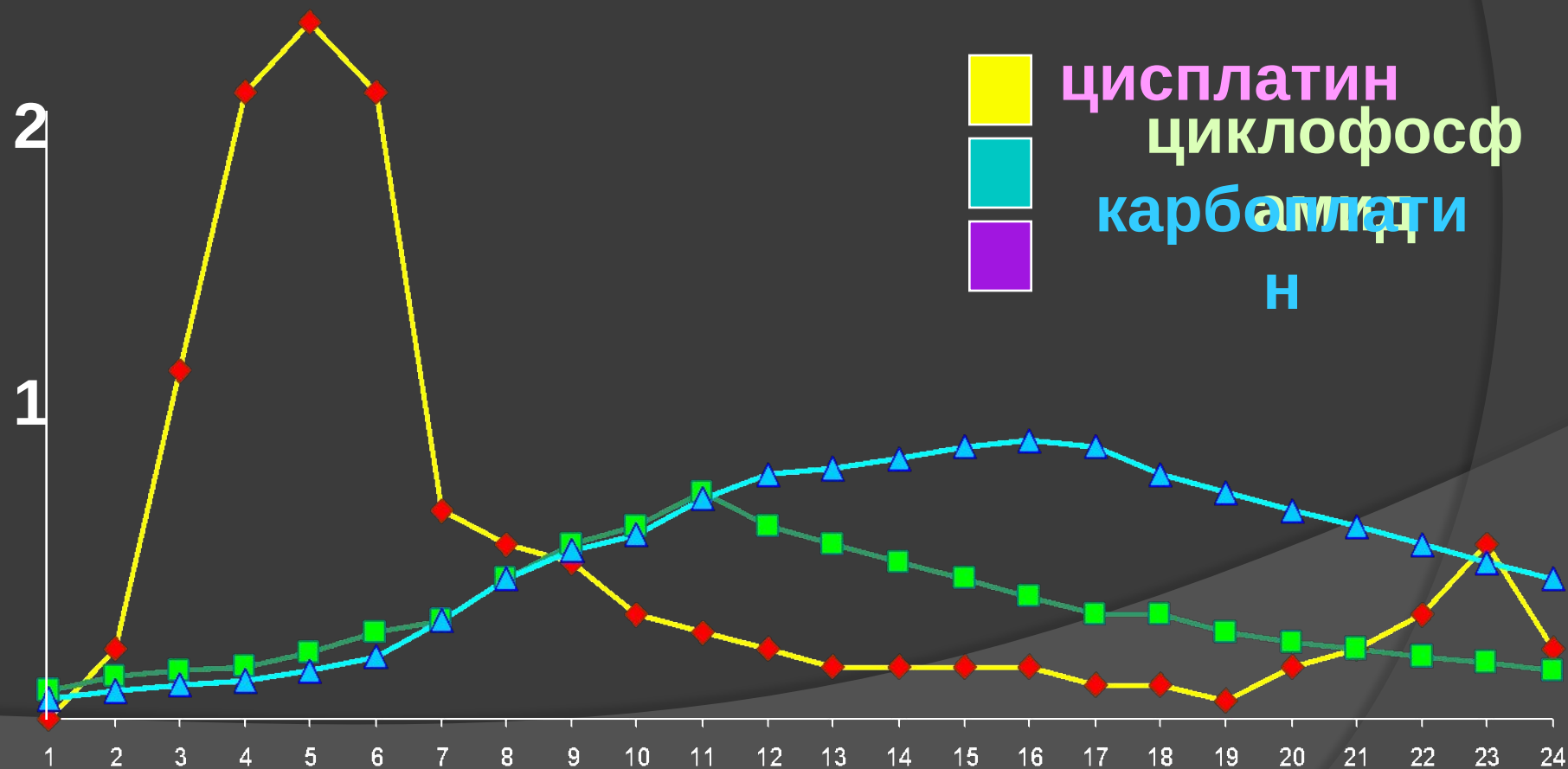
- **Терапия второй линии**

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.