

Современные методы диагностики и лечения злокачественных новообразований

Котовой Ю.О. 2012 г.

План лекции

- 1. Понятие о канцерогенезе
- 2. Классификация опухолей
- 3. Современные методы диагностики злокачественных опухолей.

Общеклинические методы: расспрос, осмотр, физикальное исследование пациента.

Лабораторная диагностика и ее современные возможности.

Инструментальные методы исследования

Рентгенологическая диагностика

Другие методы лучевой диагностики .

Ультразвуковой метод

Эндоскопические методы.

Биопсия и гистологическая диагностика опухолей.

- 4. Современные методы лечения в онкологии

Хирургический метод

Лучевая терапия

Химеотерапия

Сочетание различных методов в онкологии

Канцерогенез

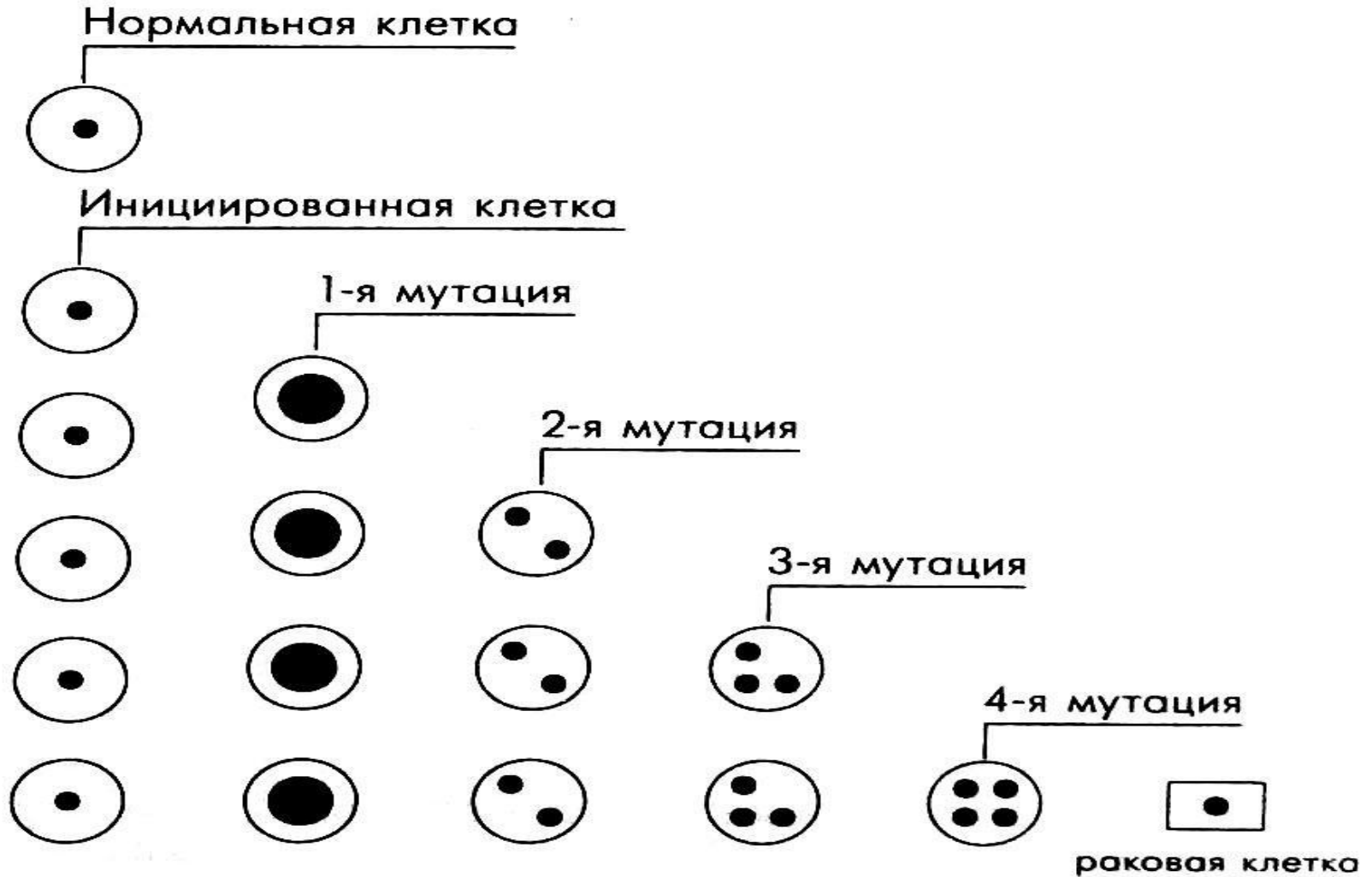
- Химические агенты (смолы, углеводороды, нитрозоамины, асбест, и др.)
- Физические факторы
 - Ионизирующее излучение
 - Ультрафиолетовое облучение
 - Механическое раздражение
- Вирусы
- Наследственные факторы
- Пол, возраст
- Нейроэндокринные факторы
- Географические факторы
- Социально-экономические условия

Роль прото- и антионкогенов

- Регуляция деления клеток
 - Анти-онкогены
 - Тормозят деление
 - Стимулируют апоптоз
- Прото-онкогены
 - Симулируют деление

Канцерогенез

(по Подвязникову С.О., 2009)



Схематическое изображение изменений генетического аппарата в процессе канцерогенеза.

Предопухоловые состояния

- ***Факультативный предрак*** – заболевание, на фоне которого рак возникает сравнительно редко, но достоверно чаще, чем без него
- ***Облигатный предрак*** – заболевание, на фоне которого рак возникает всегда или почти всегда
- ***Cancer in situ*** – единичные раковые клетки или их скопления, не прорастающие базальной мембраны

Классификация опухолей по происхождению

Из какой ткани	Доброкачественные	Злокачественные
Эпителиальные	Папилломы, аденомы, кисты	Карциномы (рак)
Сосудистые	Гемангиомы, лимфангиомы	Гемангиосаркомы
Соединительно- тканные	Фибромы	Саркомы
Жировые	Липомы	Липосаркомы
Из нервной ткани	Невриномы	Злокачественные невриномы
Синовиальные	Синовиомы	Злокачественные синовиомы
Смешанные	-	-

Классификация злокачественных опухолей по стадиям

- 1. Небольшая опухоль без прорастания окружающих тканей и метастазирования
- 2. Более распространенный процесс, но без прорастания за пределы органа и метастазирования
- 3. С прорастанием в близлежащие ткани + метастазы в регионарных лимфоузлах
- 4. Опухоль любого размера с отдаленными метастазами

Классификация злокачественных опухолей по системе TNM

- T - первичный очаг (характеризуют размеры и прорастание – от T_0 до T_4)
- N – метастазы в регионарные лимфоузлы
- M – отдаленные метастазы

Например: $T_2 N_1 M_0$

Возможности раннего выявления злокачественных новообразований

- Онкологическая настороженность всех медработников и населения
- Профосмотры.

• Онкологическая настороженность

– ЭТО:

- Организация сети онкологических кабинетов
- Знание ранних симптомов опухолей
- Знание предраковых заболеваний и их своевременное лечение
- Профосмотры и выявление «групп риска»
- Тщательное обследование каждого пациента
- Привычка в трудных случаях предполагать возможность атипичной формы болезни

Исследование пациента

Анамнез

Прогрессирующий характер жалоб

Профвредности

Наследственность и др. факторы риска

«Малые» признаки (ликорадка, слабость, похудание и др)

Объективное исследование

Бледность

Периферические лимфоузлы

Исследование грудной клетки

Вагинальное исследование

Истощение

Кожа, слизистые и мягкие ткани

Пальпация брюшной полости

Ректальное исследование

Клинические проявления злокачественных опухолей

- Феномен интоксикации
- Феномен опухолевидного образования
- Феномен деструкции
- Феномен обтурации
- Феномен компрессии
- Паранеопластические синдромы

Распространение опухолей

- Проникающий рост в окружающие ткани
- Метастазирование по лимфатическим сосудам
- Метастазирование по кровеносным сосудам
- Имплантационный путь (по серозным оболочкам)

Методы диагностики опухолей

- Анамнез: постоянное нарастание симптомов, синдром «малых признаков»
- Объективное исследование: осмотр, пальпация мягких тканей и лимфатических узлов, гинекологическое и ректальное исследования
- Лабораторные методы
 - Неспецифические: анализ крови (Л, СОЭ),
 - Наличие скрытой крови в выделениях больного
 - Атипичные клетки в биологических жидкостях
 - Специфические (раковые) антигены

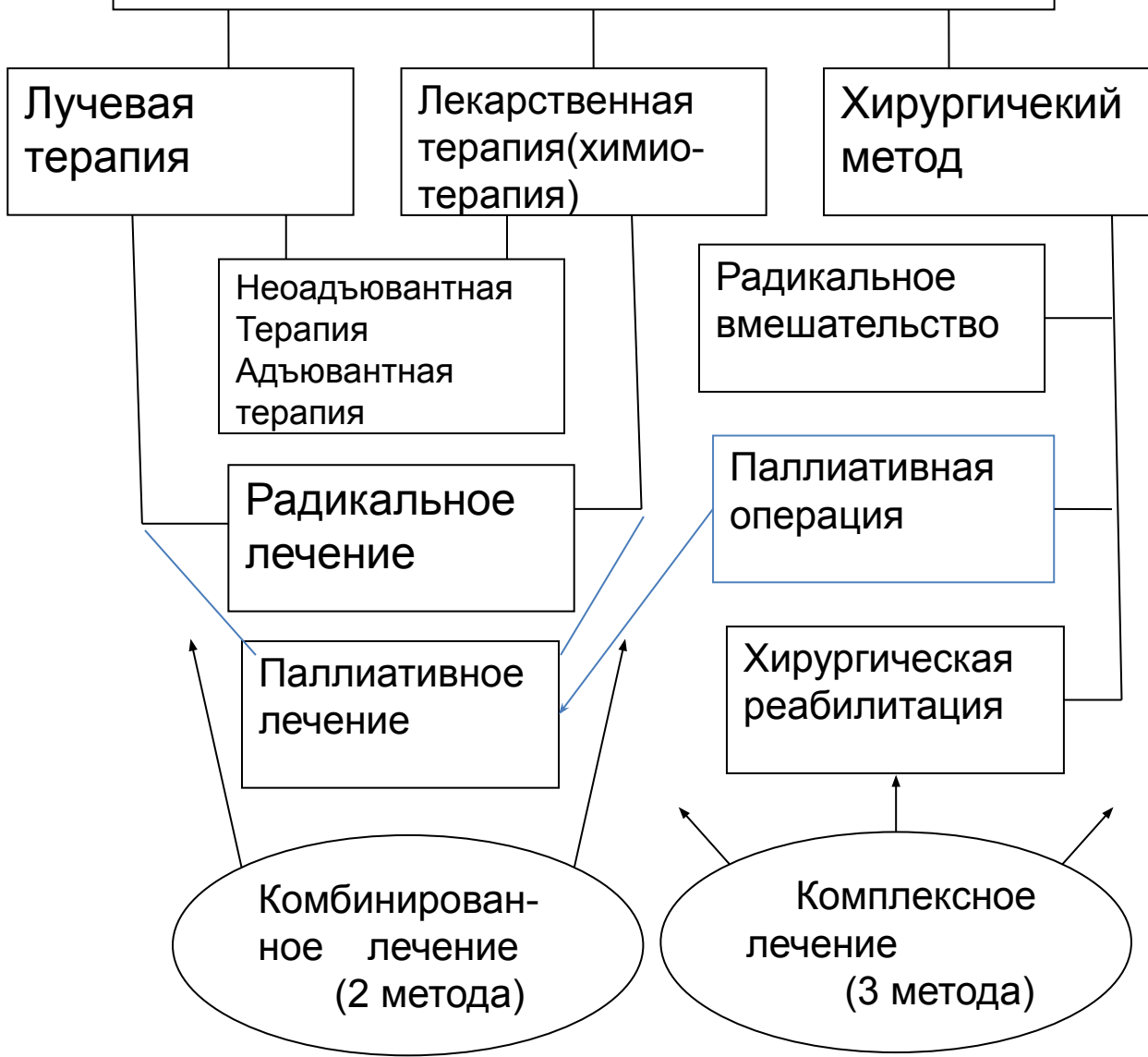
Инструментальная диагностика опухолей

- Рентгенологический(обзорная рентгенография, томография, рентгеноконтрастные исследования, компьютерная томография)
- УЗИ
- Радиологический
- МРТ
- Эндоскопия
- Цитологический (мазки, соскобы)
- Биопсия (гистологическое исследование)

Методы лечения опухолей

- **Хирургический**
 - Радикальный
 - Паллиативный
 - Хирургическая реабилитация
- **Лучевой**
 - Дистанционный
 - Контактный (внутриполостной, внутритканевой, аппликационный)
- **Терапевтический (моно-, полихимиотерапия)**
- **Иммунологический**
 - Активная специфическая иммунотерапия
 - Пассивная иммунотерапия
 - Неспецифическая
- **Гипертермия**
- **Генная терапия**
- **Комбинированный метод**

Лечение опухолей



Хирургическое лечение – наиболее эффективный метод радикального лечения опухолей

Требования:

- Расширенный объем операции требует тщательной подготовки пациента (трофический статус, анемия, электролитные нарушения, нарушения свертываемости)
- Возможность проведения срочной биопсии
- Возможность облучения ложа опухоли (ИОЛТ)
- Послеоперационное лечение (ПХТ,ЛТ, уход)

Виды хирургического лечения (радикальное, паллиативное)

- Хирургическая операция
- Криодеструкция
- Лазерная деструкция
- Деваскуляризация (Эмболизация , перевязка артерий)

Принципы хирургического лечения злокачественных опухолей

- Абластика
- Антибластика
- Зональность
- Футлярность

Абластика – комплекс мер по

предупреждению распространения опухолевых клеток во время операции

- Разрезы в пределах здоровых тканей
- Избегать травмирования ткани опухоли
- Ранняя перевязка венозных сосудов
- Первязка полых органов выше и ниже опухоли
- Удаление опухоли единым блоком с клетчаткой и рег. лимфоузлами
- Перед манипуляциями с опухолью отграничить рану салфетками
- Смена(обработка)перчаток, инструментов и салфеток после удаления опухоли

Антибластика – уничтожение отдельных клеток опухоли (отделившихся от основной ее массы) во время операции

- **Физическая антибластика:**
 - Использование электроножа
 - Использование лазера
 - Использование криодеструкции
 - Облучение опухоли
- **Химическая антибластика**
 - Обработка раневой поверхности 70⁰ спиртом
 - В/в введение противоопухолевых препаратов на операционном столе
 - Регионарная перфузия химиопрепаратами

Зональность и футлярность

- **Зональность** - удаление не только опухоли, но и возможных зон распространения раковых клеток. При этом используется широкое иссечение с удалением всего органа или большей его части с регионарными лимфоузлами и сосудами, собирающими лимфу из этой зоны.
- **Футлярность** - удаление всего **фасциального футляра**, желательно вместе с фасцией.

Лучевая терапия

История лучевой терапии

- 8 ноября 1895 года - открытие **Вильгельма Конрада Рентгена**
- 1896 г.- применение рентгеновских лучей в лечении кожных заболеваний
- 1896 - открытие радиоактивности **А. Беккерелем**
- 1898 г. **Кюри** выделили из урановой руды радий
- 1897 - французские врачи **Э. Бенъе** и **А. Данло** впервые применили излучение с лечебной целью
- 11.09.1901 г профессор **William Pusey** (Чикаго, США) провел однократные облучения лимфоузлов у 2 больных лимфогранулематозом
- 1909 г **С.Веck**,. использовал рентгеновские лучи для лечения 7 больных с неоперабельными опухолями желудка
- В 1934 г. супруги **Жолио-Кюри** впервые получили в лаборатории искусственные радиоактивные изотопы
- 1940 г -Создание первого бетатрона (**Н. Керст** - Иллинойский университет),
- С 1938 по 1943 г. нейтроны были впервые применены для лечения злокачественных новообразований
- 1968 г. **Hatanaka** (Япония), начал лечить с помощью нейтроно-захватной терапии безнадежных пациентов с опухолями мозга

История ЛТ

- 1946 г. **Р.Вильсон** предложил использовать пучки протонов в лучевой терапии;
- в 1954 г. начаты работы в США ,в 1967 г. начаты работы в России
- Около 40 лет исследовательских работ было потрачено на поиски "идеального" иона, который, создавая наиболее эффективное поражение в конце пробега, обеспечивал бы минимальное поражение здоровых тканей на входе.
- В 1980-1990 годы было доказано, что «идеальным" является ион углерода.
- Г.Чиба (Япония) - опыт клинического использования ионов углерода.
- **Несмотря на очень высокую стоимость лучевая терапия пучком заряженных частиц (протоны или тяжелые ионы) должна стать приоритетной в ближайшие годы, поскольку данный метод является наиболее эффективным и щадящим среди всех известных до сих пор методов облучения.**

Виды облучения

- **Внутреннее облучение** осуществляют при введении в организм (через рот или внутривенно) радиоактивного вещества
 - Внутриполостное облучение
 - Внутритканевое облучение
- **Внешнее облучение**
 - Общее (редко)
 - Местное
 - дистанционное облучение (телетерапия) (30—120 см).
 - Близкофокусное облучение (3—7 см)
 - контактное (аппликационное, брахитерапия) облучение
- **Сочетанное облучение**

Почему опухолевые клетки более чувствительны к облучению?

- первичное лучевое повреждение опухоли и нормальных тканей практически идентичны, однако существует различие в конечном клиническом эффекте: регрессия опухоли при относительной сохранности нормальных тканей
- преимущества нормальных тканей перед опухолевыми заключаются в тесной нейрогуморальной связи первых с организмом-носителем, за счет чего быстрее и полнее осуществляется репарация
- Опухолевые клетки имеют повышенную митотическую активность

4 фракции опухолевых клеток

- Активно пролиферирующие
- Не участвующие в процессе деления (G_0)
– резерв опухолевого роста
- Неспособные к делению
- Умирующие

Чувствительность клеток к ЛТ

Быстро размножающиеся клетки млекопитающих проходят четыре стадии цикла:

- митоз,
- I промежуточный период (G1),
- синтез ДНК
- II промежуточный период (G2).

Наиболее чувствительны к облучению клетки в фазах митоза и G2 (которая непосредственно предшествует митозу). Максимальная резистентность к радиации наблюдается в период синтеза ДНК.

Радиочувствительные опухоли

- Лимфомы
- Мелкоклеточный рак легкого
- Саркома Юинга
- Семинома

Основные направления современной лучевой терапии злокачественных опухолей

- 1. Широкое использование различных вариантов **облучения в комбинации с хирургическим лечением** с целью улучшения результатов и расширением возможности выполнения радикальных органосохраняющих, функционально щадящих операций.
- 2. Применение лучевой терапии **в самостоятельном варианте** или в сочетании с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами в качестве эффективного консервативного радикального или паллиативного лечения некоторых форм злокачественных опухолей.
- 3. **Совершенствование техники и технологии** на всех этапах лучевой терапии – предлучевой топографии, компьютерного планирования и управления процессом облучения, что позволит осуществить прецизионное

Схемы лучевой терапии

- Дозы облучения
 - разовые – 2-10 Грэй
 - Суммарные дозы облучения: 40 - 120 Гр
 - Варианты фракционирования доз
 - Мелкое – по 2 - 2,5 Гр
 - Среднее – по 3 - 5 Гр
 - Крупное – по 8 – 10 Гр
- Грей - единица поглощенной дозы (1 Гр = 100 рад)
1 грей равняется 1 джоулю энергии на 1
килограмм массы*

Осложнения лучевой терапии

- ***Лучевые реакции***
 - Общие (анорексия, тошнота, слабость, диарея, угнетение гемопоэза)
 - Местные
- ***Лучевые повреждения***
 - Дерматиты
 - Индуративный отек
 - Лучевые язвы
 - Фиброз, стенозы полых органов
 - Серозиты

Лечение лучевых повреждений

- Препараты, улучшающие регенерацию
- Противовоспалительные
- Кортикостероиды
- Антибиотики
- Протеолитические ферменты
- Сосудистые
- Симптоматические

История химиотерапии

- 1941 г. **Хиггинс** – лечение рака предстательной железы эстрогенами
- 1942 г. **Гудман, Джилмен** – лечение лейкозов производными иприта
- 1950 г. **Л.Ф.Ларионов** (СССР) создание новоэмбихина

Химиотерапевтические препараты

- **Алкилирующие** (циклофосфамид, хлорамбуцил, миелосан, бензотэф)
- **Антиметаболиты** (метатрексат, фторурацил, меркаптопурин)
- **Противоопухолевые антибиотики** (актиномицин, рубомицин, блеомицин)
- Препараты **растительного происхождения** (винкристин, винбластин, колхамин)
- **Ферментные препараты** (L-аспарагиназа)
- **Гормональные препараты** (андрогены, эстрогены, кортикостероиды)
- **Антигормоны** (блокаторы рецепторов) – тамоксифен, флютамид, супрефакт)

Основные принципы химиотерапии

- 1. У больного должен быть гистологически подтвержденный тип опухоли, чувствительный к химиотерапии.
- 2. Подбор препарата соответственно его спектру действия
- 3. Выбор оптимальной дозы, режима и способа введения
- 4. Мониторный контроль за токсичным действием назначенных химиопрепаратов.
- 5. Контроль за проявлениями болезни, чтобы регулировать процесс лечения.

Таргетные препараты - новое направление в химиотерапии

- **Цель:** поразить опухолевые клетки, сохранив здоровые
- **Способы достижения:**
 - Тумор-активируемые препараты (Кселода)
 - Моноклональные антитела к факторам, регулирующим рост опухолей (эпидермальный фактор роста, фактор ангиогенеза) - герцептин, авастин и др.
 - Антитела с адсорбированными препаратами (цитостатики или радиоактивные)
- **Область применения :** ОПУХОЛИ, МАЛОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ К ТРАДИЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (рак пищевода, кишечника, легких и др.)

Показания для химиотерапии

Высококочувствительные опухоли
(радикальное лечение)

- Лимфома Беркита
- Хорионэпителиома
- Острый лимфобластный лейкоз у детей
- Семинома яичка
- Лимфогранулематоз

Комплексное лечение

- предопераионное лечение
- адъювантная терапия (профилактика рецидивов, метастазов)

Паллиативное лечение

Факторы, влияющие на эффективность лечения

- Характер опухоли (быстрота роста, масса, морфология)
- Предшествующее лечение
- Состояние пациента

Противопоказания к химиотерапии

- Беременность
- Терминальные состояния, кахексия
- Тяжелые нарушения функции жизненно-важных органов
- Декомпенсированный сахарный диабет
- Выраженная анемия (Hb ниже 60 г/л)
- Лейкопения (менее $3 \cdot 10^9$ /л)
- Тромбоцитопения (менее $10 \cdot 10^9$ /л)
- Аллергические реакции

Способы введения

- Внутривенно
- Внутримышечно
- Перорально
- Внутриартериально (регионарная перфузия)
- Внутривлепурально
- Внутрикостно
- Внутривентриально
- Интравентрикулярно

Особенности введения цитостатиков

- Необходимость длительных инфузий
- Исключение экстравазаций (местный токсический эффект)
- Повторные курсы в течение длительного времени (годы и десятки лет)

Все это требует освоения новых технологий для успешного применения современных препаратов

Побочные действия

- Местные реакции
 - Некрозы
 - Флебиты
- Общетоксическое действие
 - Костный мозг: панцитопения
 - ЖКТ: диспептический синдром (тошнота, рвота, диарея), язвы (5-фторурацил)
 - Лихорадка
 - Кожные реакции, алопеция
 - Полиневриты (винкристин, винбластин)
 - Кардиопатия (адриамицин)
 - Пневмониты, фиброз (блеомицин, нитрозомочевина)
 - Нефротоксичность (цисплатин)
 - Гепатотоксичность (метотрексат, карминомицин, дактиномицин и др.)

Купирование тошноты, рвоты

- Церукал (20мг 2-3 р/д)
- Этаперазин (4-8 мг 4-3р)
- Дексаметазон (12 мг в/м перед х/т)
- Дроперидол (2,5 мг ч-з 4 часа)
- Диазепам (за ½ ч 5-10 мг)
- Новобан (5мл в/в кап, далее 5 мг х3р/д)
- Зофран (8мг в/в перед х/т,далее 8мг х3р)
- Китрил (3 мг в/в перед х/т)

Степени интенсивности побочных реакций

- 0 – нет изменений
- 1 - минимальные(не влияют на самочувствие и жизнедеятельность, минимальные изменения лабор. показ.
- 2 – умеренные (нарушения активности , лаб. показателей, треб. Коррекции)
- 3 – резкие (необх.активное лечение, отсрочка или прекращение химеотерапии)
- 4 – опасные для жизни (срочная отмена х/т +лечение)

21 век - Новые технологии

- «Интервенционная радиология» – малоинвазивные вмешательства под контролем рентгеновых и других лучей
- Эндоскопическая техника
- Сочетание различных методов (эмболизация артерий, региональная химиотерапия, внутриартериальное введение радиоактивных препаратов)

Статус больного (ВОЗ)

- 0. Активен без ограничений
- 1. Способен к легкой или сидячей работе
- 2. Обслуживает себя, но нетрудоспособен
- 3. Обслуживает себя с ограничениями ,в постели более 50% времени
- 4. Полная инвалидность

Оценка эффективности терапии

- **1. Полная регрессия** – отсутствие опухолевого роста на срок не менее 4 недель
- **2. Частичная регрессия** – уменьшение массы опухоли более, чем на 50% на срок не менее 4 недель
- **3. Стабилизация** – уменьшение менее, чем на 50%, либо увеличение до 25% при отсутствии новых поражений
- **4. Прогрессирование** – рост более, чем на 25%

Исходы лечения

- ***Полная ремиссия или выздоровление*** (5-летняя полная ремиссия)
- ***Частичная ремиссия***
- ***Стабилизация процесса***
- ***Прогрессирование***
- ***Смерть***

Контрольные вопросы

- Что такое « онкологическая настороженность»
- Назовите основные методы лечения онкологических заболеваний