Абисатов Х.А.,
Джайнакбаев Н.Т.,
Есентаева С.Е.

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Учебное пособие

I часть

Абисатов Х.А.,
Джайнакбаев Н.Т.,
Есентаева С.Е.

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Учебное пособие

I часть

Алматы, 2023

УДК 616-006(075.8)
ББК 55.6я73
А15

Издание одобрено и рекомендовано к печати Ученым Советом Казахстанско-Российского медицинского университета в качестве учебного пособия для обучающихся в высших медицинских учебных заведениях и врачам общей лечебной сети.

Рецензенты:
Б.К. Кайдаров – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии Казахского Национального медицинского университета им.С.Д.Асфендиярова;
В.М. Мадьяров – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Казахстанско-Российского медицинского университета.

А15 Абисатов Х.А.
Общие аспекты клинической онкологии: учебное пособие. I часть / Х.А. Абисатов, Н.Т. Джайнакбаев, С.Е. Есентаева. – Алматы: TechSmith, 2023. -196 с.

ISBN 978-601-7838-05-8

Учебное пособие для подготовки студентов, интернов и резидентов в высших медицинских учебных заведений. Содержит современные представления о канцерогенезе, патогенезе злокачественных новообразований; современных принципах и методах диагностики, профилактики и лечения злокачественных опухолей и реабилитации онкологических пациентов, деонтологию в онкологии. Кроме того, в учебном пособии представлены современные принципы организации онкологической помощи в РК и неотложные состояния в онкологии.

УДК 616-006(075.8)
ББК 55.6я73

Права на данное издание принадлежит авторам и воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не может быть осуществлено без письменного разрешения правообладателей.

ISBN 978-601-7838-05-8

© Абисатов Х.А.,
Джайнакбаев Н.Т.,
Есентаева С.Е., 2023
© TechSmith, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Введение	**4**
Глава 1.	**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ И ПАТОГЕНЕЗА ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ**	**7**
Глава 2.	**СОВРЕМЕННЫЕ СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РК И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ ИХ РАЗВИТИЯ**	**37**
Глава 3.	**ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ**	**67**
Глава 4.	**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**	**136**

ВВЕДЕНИЕ

Общие аспекты клинической онкологии изучаются студентами в Высших учебных заведениях, начиная с III курса при прохождении цикла патофизиологии, патанатомии, визуальной диагностики, пропедевтики внутренних болезней и в других образовательных предметов. Начиная с IV курса предмет онкология более детально изучается на клинических кафедрах по хирургии, терапии, акушерства и гинекологии, урологии, опухолям челюстной области, а также на курсах переподготовки и повышения квалификации по онкологии в условиях институтов, в условиях факультетов непрерывного образования.

Качество подготовки врачей, начиная со студенческой скамьи, зачастую зависит от качество учебной литературы, одними из путей улучшения качества необходимой литературы является систематическое обновление имеющихся учебников, руководств, лекций новыми апробированными данными по вопросам причины возникновения и механизмы развития злокачественных новообразований, по современным методам профилактики, диагностики и лечения больных с предраковыми заболеваниями и злокачественными новообразованиями и реабилитации онкологических больных. Современные принципы и методы реабилитации онкологических больных важны не только для онкологов, но и для многих врачей любых специальностей.

Следует отметить, что за последние годы многие аспекты клинической онкологии получили дальнейшее развитие: раскрыты новые механизмы в развитии опухолей , появились новые мишени для лечения злокачественных новообразований, разработаны и усовершенствованы принципы и методы формирования группы высокого онкологического риска среди людей, страдающих факультативными и облигатными формами предраковыми заболеваниями, созданы более совершенные диагностические аппараты, такие как КТ, МРТ,ПЭТ, УЗКТ, современные иммуногистохимические лаборатории, определяющие опухолевых маркеров, гормональных рецепторов, иммунологических тестов, повсеместно внедряются современные методы ранней диагностики больных с предраковыми заболеваниями и злокачественными новообразованиями, включая скрининг –метода, разрабатываются и

внедряются в практику новые инновационные методы лечения такие как видеоэндоскопические операций, расширенные региональные лимфодисекций, органосохраняющие и реконструктивно пластические операций, криохирургия, камфорный метод лучевой терапии, наиболее эффективные методы фракционирования дозы лучевой терапии, фотодинамическая и брахитерапия, появились новые противоопухолевые химиопрепараты (таргентные, платиносодержащие и др.), эффективные схемы их применения, совершенствуются комбинированные и комплексные методы лечения.

Все эти материалы изложены в различной, иногда в малодоступной литературе. Практическому врачу, тем более студентам, подчас трудно своевременно с ними ознакомиться.

В связи с вышеизложенных авторы решили написать данного учебного пособия, излагая в нем преимущественно общие аспекты клинической онкологии. При изложении материала мы ориентировались на программу развития онкологической помощи Республики Казахстан на 2012-2016 годы от 12 марта 2012 года № 366, составленной согласно Государственной политики системы здравоохранения, утвержденной указом Президента Республики Казахстан от 29 ноября 2011 года № 1113.

Учебное пособие состоит из 8 глав. В нем использованы материалы, опубликованные на последних 5 съездах онкологов и радиологов СНГ (Баку-2004, Ташкент-2006, Душанбе -2010, Алматы 2012, Казань- 2014 гг), в трех Международных конгрессах онкологов, в «Национальном руководстве онкологии России» (2008), в Клинической рекомендации по онкологии (2008) ,в Клинической рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению онкоурологических заболеваний (2009), в TNM АТЛАС (2008), в «Справочное руководство по лекарственной терапии солитных опухолей» (2010) и в многочисленных статьях отечественных и зарубежных авторов. В конце каждой главы приведён список литературы по изложенным темам, включая 2014 год.

Учебное пособие написано в соответствии с Государственным стандартом, утвержденным Министерством науки и образовании РК от 2006 года, а также с учебной программой по онкологии,

утвержденной Министерством здравоохранении РК в 2009 году. В нем студенты, врачи-интерны, резиденты, магистранты и курсанты переподготовки и повышения квалификации по онкологии, молодые преподаватели, а также практические врачи различных специальностей найдут для себя нужную информацию по достижениям общих аспектов клинической онкологии.

Авторы будут считать свою задачу выполненной , если данное издание поможет улучшить первичную и вторичную профилактику, диагностику и лечения злокачественных новообразований.

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ И ПАТОГЕНЕЗА ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Содержание:

1. Современные представления о механизмах действия канцерогенов 8
2. Механизмы возникновения и развития онкологической патологии 14
3. Закономерности (кинетика) опухолевого роста 18
4. Периоды развития опухоли 19
5. Патогенез опорных клинических симптомов злокачественных опухолей 23
6. Оценка распространенности опухолевого процесса по стадиям и Международной системе TNM 31
7. Использованная литература – 16 источников 35

1.1 Современные представления о механизмах действия канцерогенов

Злокачественные новообразования были известны с древних времен.

Описание больных с той или иной злокачественной опухолью встречается в письменах Древнего Египта, Китая, Индии. Однако уровень медицины не позволял глубоко изучить и понять природу данного недуга. Первое представление о раке, как о процессе бесконтрольного деления, было высказано молодым профессором Вюрцбургского университета Р. Вирховым. Создав «клеточную теорию» биологии человека, основанную на двух фундаментальных постулатах: 1. Человеческое тело, равно как и тела всех животных и растений, состоит миз клеток; 2. Клетки образуются только из других клеток, omnis cellula e cellula, Р. Вирхов перешел к изучению природы рака. При микроскопическом исследовании раковых опухолей Вирхов обнаружил бесконтрольное деление клеток. Не понимая механизма, он обозначил этот процесс неоплазией. Р. Вирхов начал свои исследования в 1840-х годах. К моменту его смерти в 1902 г. Была сформирована новая теория рака. Согласно данной теории, рак рассматривался как болезнь патологической гиперплазии, при которой клетки начинали автономно делиться по собственной воле.

Существовало множество теорий, пытающихся объяснить причины и патогенез развития злокачественного процесса, однако истинное понимание природы рака стало возможным только к концу XX века, благодаря раскрытию генома человека.

Постараемся коротко осветить наиболее популярные гипотезы развития рака и связанные с ними этапы развития теоретической онкологии представлены ниже.

В 1775 г. П. Потт, наблюдая многочисленные случаи рака мошонки у трубочистов, создал теорию химического канцерогенеза, которая остается актуальной и до настоящего времени.

В 1870-е годы Дж. Конгемом была предложена теория нарушения эмбриогенеза, как причины развития злокачественных опухолей.

М. Рибберт в 1890-е годы было высказано предположение, что причина рака кроится в нарушении формирования органов из

постоянно образующихся зачатков из-за снижения давления окружающих тканей.

Р. Вирхов в 1880-1890 г.г. причиной неконтролируемого размножения клеток, приводящего к их разрастанию и озлокачествлению, является воспаление, как естественная реакция на повреждение, травму, хроническое раздражение тканей.

Бывший ассистент Вирхова, Давид Пауль фон Ганземан, исследуя под микроскопом раковые клетки, окрашенные анилином, обратил внимание на то, что нитчатые структуры (открытые ранее и названные хромосомами чешским ученым В. Флеммингом) ведут себя аномально. Фон Ганземан предположил, что истинная аномальность кроется в хромосомах, как следствие, в самих раковых клетках. Однако, что первично: рак, изменивший структуру хромосом, или изменения в хромосомах, вызвавшие рак, выяснить не удалось.

В 1914 г., на основании результатов эксперимента над яйцеклетками морского ежа, Т. Бовери, так же бывший ассистент Вирхова, опубликовал хромосомную теорию рака: мутации и трансформации клеток, появление ассиметричных митозов в клетках, описав ее как «единую причину карцином».

Однако за четыре года до данного заявления П. Раус установил, что рак у кур возникает под воздействием вируса, который в последствие был назван вирусом саркомы Рауса. Так возникла вирусная теория развития рака, которая остается актуальной и по настоящее время.

В 1913 г. О. Вирбург предположил, что в основе возникновения злокачественных опухолей лежит нарушение дыхания клеток, гликолиза.

Б. Фишер-Вазельс считал, что рак – следствие воздействия внешних и внутренних факторов на изменения, которые происходят в регенерирующих тканях (1920-е годы).

Открытие Ирен и Фредерико Жолио-Кюри искусственной радиактивности легло в основу теории о воздействии ионизирующего излучения, как причины развития злокачественных процессов, которая была высказана Г.А. Нилсон и Г.С. Филипповым в 1925 г.

1937 г. М.С. Мильман предполагает, что в основе клеточных нарушений, приводящих к возникновению злокачественной

опухоли, лежат нарушения со стороны вегетативной нервной системы.

В 1941 г. А. Сент-Дьёрди предложил теорию деструкции белков в связи с относительным дефицитом электронов.

В 1960-1970- е годы активно изучалась роль вирусов в возникновении злокачественных клеток на примере вируса Рауса. Как написал Сиддхартха Мукерджи, «почти 60 лет этот вирус дразнил воображение биологов». Однако, в итоге многочисленных исследований было установлено, что внутренние протоонкогены практически повсеместно находятся в геноме нормальной клетки. Так в 1966 г. Л.А. Зильбером был высказано предположение о вирусогенетической природе рака.

К концу XX столетия была принята единая полиэтиологическая теория, включающая генетическое и средовое (модифицирующее) влияние, приводящее к запуску молекулярных механизмов в развитии злокачественных опухолей.

Процесс онкогенеза может быть описан как результат клеточных изменений с нарушением окислительно-восстановительной системы, других биохимических систем, перекисного окисления липидов, структуры клетки под воздействием физических факторов, химических агентов, эмоционального стресса, внутриклеточных вирусов, гормонов. В ответ на биохимических и структурные нарушения включаются адаптивные механизмы защиты, приводящие к нормализации ее жизнедеятельности, либо к апоптозу. Однако длительное воздействие факторов, вызвавших клеточные нарушения и включение адаптивных механизмов может привести к срыву этих механизмов и, как итог, к нарушению нормальных процессов в генетическом аппарате клетки. При повышенном содержании химических канцерогенов, радиации и неполной антиоксидантной защите происходят прямые поломки в геноме: точечные мутации, генные делеции, хромосомные перестройки, которые, в итоге, нарушают нормальную функцию генов и кодируемых ими белков. Эти изменения приводят к большей изоляции клетки, искажению ее генетического и сигнального аппаратов и, как результат, к появлению трансформированных клеток.

Таким образом, для опухолевой клетки характерен комплекс нарушений на геннном, хромосомном, геномном уровнях, который

может выражаться целым рядом точечных мутаций, хромосомных аберраций, нарушением числа хромосом.

На сегодняшний день известно более 100 транслокаций, типичных для лейкозных и лимфомных клеток, десятки транслокаций и делеций для клеток солидных новообразований человека. При прогрессировании опухоли наблюдается усиление нарушений в генетическом аппарате клетки, нарастание гетерогенности клеток по генотипическому признаку.

На сегодняшний день известно, что в процессе развития злокачественной опухоли участвует 3 класса генов: онкогены, антионкогены и гены, экспрессирующие мишени для онкобелков и антионкобелков (гены-эффекторы трансформации). В результате мутаций, вызванных различными факторами, происходит перепрограммирование генома клетки из-за инактивации или торможения нормальных генов и антионкогенов и активации протоонкогенов и онкогенов. Следствием этого процесса является появление опухолевой клетки. Открыто порядка 2-х десятков онкогенов. Например, наиболее известные и вошедшие в клиническую практику протоонкогены такие, как erbB-1 (рак легкого), erb b-2 (рак молочной железы, желудка, яичников), Myc (лимфома Беркита, рак легкого, молочной железы, шейки матки), K-ras (колоректальный рак, рак щитовидной железы, меланома).

Онкогены посредством своих белковых продуктов запускают, стимулируют и регулируют все процессы жизнедеятельности опухолевой клетки, обеспечивая ее автономность.

Антионкогены, или опухоль-супрессирующие гены, изучены в меньшей степени. Они кодируют белки, которые в норме блокируют избыточную клеточную пролиферацию. Одним из представителей генов данной группы –Rb - ген ретинобластомы (получил название, после открытия его в ретинобластоме, но в последствие был выявлен и в других опухолях). Он кодирует фосфорилированный белок p105, для которого важен процесс фосфорилирования и дефосфорилирования. Дефосфорилированная форма белка p105 ингибирует процесс деления клетки.

Белок p53 так же участвует в процессе торможения клеточного деления. Результатом мутаций данных генов может стать неконтролируемая пролиферации опухолевой клетки. Более 50% случаев рака молочной железы и прямой кишки ассоциированы с мутациями в гене p53.

Важным этапом регуляции клеточного деления является апоптоз – запрограммированная смерть. В настоящее время идентифицированы гены, отвечающие за апоптоз – TRPM-2, SIP (антионкогены) – и ген, ингибитор апоптоза – Bcl-2 (онкоген). Мутация первых генов и активация ингибитора апоптоза приводит к нарушению процесса программированной смерти клетки.

Таким образом, нарушение на уровне генома сопровождается искажением сигнального, рецепторного и биохимического аппарата клетки. В результате создаются условия для неконтролируемой пролиферации, нарушений в программах дифференцировки и смерти клетки, появлению способности к метастазированию и резистентности к различным воздействиям. Потомство такой клетки способно распространяться за пределы базальной мембраны.

Основные этапы развития злокачественной опухоли включают формирование первичного очага, неоваскуляризацию, инвазию опухолевых клеток в окружающие ткани, миграцию в кровеносные и лимфатические сосуды, циркуляцию в них, прикрепление к эндотелию в органе-мишени, выход в ткань и образование метастатического очага.

Процесс инвазии сопровождается секрецией на поверхности опухолевой клетки и выделением в межклеточное пространство протеолитических ферментов, способствующих разрушению структур базальных мембран и межклеточного матрикса. Одновременно на поверхности опухолевой клетки происходит перераспределение клеточных молекул адгезии. Молекулы, направленные на создание и укрепление гомологичных связей, замещаются молекулами, способствующими развитию гетерогенных связей.

Впервые в 1971 г. высказанная гипотеза американского хирурга Д. Фолкмана о том, что рост опухолей размером в несколько миллиметров возможен только в случае формирования и прорастания в них мелких капилляров, была подтверждена в 1982 г. открытием американских ученых Ваупель, Каллиновски и Окуниефф, процесса новообразования сосудов в злокачественных опухолях. Так появилось понимание и значимость роли неоангиогенеза в онкогенезе. В настоящее время известно, что в механизме неоангиогенеза важную роль играет процесс перехода опухолевых клеток в ангиогенный фенотип, для которого

характерно повышение секреции стимуляторов ангигенеза (фактор роста эндотелия сосудов, фиброластов) и снижение секреции ингибиторов ангиогенеза. Это сложный процесс, который запускает целый каскад последовательных реакций с участием мемотаксических молекул, макрофагов, тучных клеток, фибробластов, эндотелиальных клеток, а также протеолитических ферментов, участвующих в разрушении базальных мембран и способствующих продвижению клеток эндотелия по направлению к опухолевым клеткам. Протеолитические ферменты участвуют так же в механизме мигрирования раковой клетки в кровеносные и лимфатические сосуды, прикрепления к эндотелию в органе-мишени. Во время циркуляции по сосудам опухолевые клетки образуют эмболы, окруженные фибрином, которые увеличивают их защитный потенциал.

Как известно, иммунная система уничтожает любые клетки, в которых заложена чужеродная генетическая информация. Злокачественные клетки содержат белки, продукты собственных мутированных генов, либо чужеродных (вирусных) генов. Эти белки представляют собой чужеродные антигены, на которые реагирует иммунная система. Узнавание и уничтожение злокачественных клеток происходит с помощью целого комплекса защитных механизмов, который включает цитотоксические Т-лимфоциты, NK-клетки, антиген-презентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки и В-лимфоциты. Наиболее эффективны в инициации иммунного ответа дендритные клетки) при участии опухоль-ассоциированных антигенов, комплексов гистосовместимости I-II типа, молекул адгезии, интегринов. Управление сложным процессом противоопухолевого иммунного ответа осуществляется цитокинами – фактором некроза опухоли, интерферонами и интерлейкинами. При этом функция противоопухолевой защиты зависит от согласованности действия гуморальных и клеточных систем иммунитета, что возможно только при регуляции этих взаимодействий медиаторами-цитокинами и контроле на уровне ЦНС. Нарушение равновесия между составными иммунной системы и согласованности их действий приводит к значительному снижению противоопухолевой защиты. Сдвиги в динамическом равновесии иммунитета могут быть вызваны инфекциями, эмоциональными стрессами, любыми

другими факторами, которые способствуют развитию вторичного иммунодефицита и ослаблению функции клеток естественного иммунитета.

Другой путь защиты организма от злокачественно трансформированных клеток осуществляется путем блокирования жизненно важных процессов опухолевых клеток, т.е. в создании условий неприемлемых для их существования. Этот механизм защиты связан с воспроизводством и секрецией биологически активных соединений, представляющих собой антагонисты факторов прогрессии и метастазирования, которые блокируют процессы инвазии, неоангиогенеза, миграции опухолевых клеток в сосудах и выход их в органы-мишени. Данные соединения представлены антипротеиназами, антиангиогенными факторами, антогонистами факторов роста, ингибиторами рецепторов факторов роста, антиадгезивными молекулами и др. Кроме того, в процессе защиты организма от опухолевых клеток участвуют эпителиальные клетки, макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки, тромбоциты, нейтрофилы, эритроциты.

Очевидно, что защитные функции организма в противостоянии злокачественной опухоли начиная с этапа перерождения нормальной клетки в опухолевую, зависят от согласованности всех гуморальных, клеточных систем организма и устойчивости гомеостаза. В поддержании гомеостаза важная роль отводится антиоксидантной системе защиты, при несостоятельности которой не происходит элиминации свободнорадикальных и перекисных соединений, что, в свою очередь, приводит к нарушению синтеза белка, к сбою на уровне сигнальных, адгезивных, а также биохимических реакций защиты, что способствует росту, прогрессированию и метастазированию злокачественной опухоли.

1.2 Механизмы возникновения и развития онкологической патологии

Злокачественные опухоли почти никогда не развиваются в здоровом органе, они возникают в результате длительного воздействия эндогенных и экзогенных канцерогенных факторов, которые в результате приводят к нарушению нормальных процессов в генетическом аппарате клетки, которые отражаются изменениями

на тканевом уровне. Длительность и глубина изменений тканей до появления злокачественной трансформации может быть различной. Однако существование периода предопухолевых состояний, которые могут быть обозначены как предрак, в настоящее время считается общепринятым. Клиницисты различают облигатные и факультативные предопухолевые состояния.

Облигатный предрак – это те изменения в тканях, которые зачастую обусловлены генетическими или врожденными факторами, и в обязательном порядке на том или ином этапе переродятся в рак. В этой форме предопухолевых заболеваний относят семейный полипоз толстой кишки, пигментную ксеродермию, дерматоз Боуэна, аденоматозный полип желудка.

Факультативный предрак - это заболевания, при которых рак развивается относительно редко, но безусловно чаще, чем у здоровых людей. К факультативному предраку могут быть отнесены хронические заболевания, сопровождающиеся дистрофическими и атрофическими изменениями тканей, дисгормональные гиперплазии с пролиферацией эпителия протоков молочной железы, атрофический гастрит, неспецифический язвенный колит, эрозия шейки матки, кератокантома, папиллома и др.

Патоморфологически облигатный предрак представлен, как правило, участками ткани с тяжелой дисплазией, а факультативный – длительно существующими дефектами ткани.

Для более четкого понимания этапов развития предракового состояния на патоморфологическом уровне в настоящее время большое значение отводится изучению тех морофлогических изменений в тканях, которые обозначены как дисплазия. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (1972) дисплазия представлена следующей триадой:

1. клеточная атипия;
2. нарушение дифференцировки клеток;
3. нарушение архитектоники ткани.

В большинстве органов диспластический процесс развивается на фоне предшествующей гиперплазии (увеличения количества клеток), связанный с хроническим воспалением и дисрегенерацией.

С другой стороны, не всегда последовательное изменение тканей в период предопухолевого состояния соответствует только

диспластическим. Поскольку изменения клеток и, соответственно, тканевых структур связаны с нарушением дифференцировки клеток-предшественников. На сегодняшний день известны 3 основных варианта нарушений тканевой дифференцировки:

- врожденные пороки развития (врожденные уродства, гетеротопии, гетероплазия, гамартомы);

- метаплазия – замещение одного типа дифференцированных клеточных элементов другими вследствие хронического воспаления, гормональных нарушений и других факторов. В качестве примера можно привести хронический процесс в мочевом пузыре, в результате которого переходный эпителий слизистой мочевого пузыря превращается в многослойнный плоский или железистый эпителий. При длительных хронических воспалительных или дисгормональных состояниях в молочной, щитовидной, предстательной железах могут появиться островки многослойного плоского эпителия.

- дисплазия – появление клеток с внешними характеристиками злокачественных опухолей. Зачастую диспластические изменения могут возникнуть на фоне метаплазии. В широком смысле дисплазия включает в себя не только весь спектр предраковых изменений, но и инвазивный рак. Однако на практике это состояние обозначает только контролируемые и обратимые нарушения дифференцировки эпителия. Чаще всего диспалазия развивается в эпителиальных тканях и проявляется нарушением как клеточного состава, так и архитектоники.

Различают 4 степени выраженности дисплазии: слабо выраженная (I), умеренно выраженная (II) и выраженная (III), атипическая эпителиальная гиперплазия (IV). При этом определяющим критерием степени дисплазии служит выраженность клеточной атипии. По мере нарастания степени дисплазии отмечается увеличение размеров ядер, их полиморфизм, гиперхромность, огрубение и комковатость хроматина, усиление митотической активности клеток. С течением времени дисплазия может носить стабильный характер или прогрессировать в зависимости от применения или отсутствия активных лечебных мероприятий. Слабая степень дисплазии практически не имеет отношения к раку и обратное развитие слабой и умеренной дисплазии наблюдается при проведении адекватного лечения. Чем

более выражена дисплазия, тем меньше вероятность обратного её развития. Возможность перехода дисплазии в рак типа «in situ» возрастает по мере усиления её выраженности. Поэтому дисплазия IV степени, или интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени расценивается как облигатный (угрожающий) предрак, который являясь стадией ранней онкологической патологии, рано или поздно трансформируется в рак.

Последовательность изменений в тканях, которые наблюдается в процессе морфогенеза опухоли может быть представлена следующим образом: неравномерная диффузная гиперплазия → очаговые пролифераты, включая регенерацию и метаплазию → доброкачественные опухоли → дисплазия I степени → дисплазия II степени → дисплазия III степени → неинвазивный рак (рак in situ) → инвазивный рак. При этом совершенно необязательно строгое прохождение всех этапов при развитии злокачественной опухоли: любое звено может выпадать.

Развитие злокачественного новообразования представляет собой длительный процесс. Опухоль может латентно существовать долгие годы, диспластические изменения – десятилетия. При этом совершенно необязательно, что диспластические изменения в итоге приведут к злокачественной перестройке клеток и тканей. Дисплазия может остановиться в своем развитии или исчезнуть совсем. Однако, с клинической точки зрения ожидание регрессии дисплазии или неинвазивного рака не имеет смысла. В этой связи эти пациенты требуют проведения комплекса профилактических мероприятий: больные со слабой и умеренной степенью выраженности дисплазии лечатся в общей лечебной сети терапевтами, гинекологами и другими специалистами, а с тяжелой степенью должны состоять на учете у онколога, по показаниям им проводится даже радикальное хирургическое лечение.

В отношении доброкачественных опухолей так же можно сказать, что вероятность их малигнизации очень вариабельна, что зависит от тканевой и органной принадлежности. Однако выявление диспластических изменений в них должен рассматриваться как показатель риска возможного озлокачествления опухоли.

Ресей медицина университеті МБББМ Кітапханасы

1.3 Закономерности (кинетика) опухолевого роста

Рост злокачественных опухолей во многих случаях является длительным процессом (в среднем 3-5 лет), особенно на первых этапах, что принципиально важно для организации ранней их диагностики.

Первичный опухолевый очаг возникает обычно при трансформации какой-либо одной или группы стволовых клеток, каждая из них делится на две «дочерние» (из одной клетки образуются 2, из двух –4, из четырех –8 и т.д.). Установлено, что первичная опухолевая клетка диаметром в среднем 10 мкм за время 30 удвоений достигает условно диагностируемого объема, равного 1 $см^3$, вес 1 гр. Принято считать, что опухоль объемом 1 $см^3$, хотя и не является ранней, находится на границе доклинической и клинической фазы. После 40 удвоений вес опухоли достигает 1-1,5 кг, что является максимальным временем существования опухоли, т.к. к этому времени наступает гибель больного из-за обширного метастазирования или различных осложнений.

Темпы удвоения различных видов опухоли различны и зависят от индивидуальных особенностей опухоли и организма, в том числе от локализации, кровоснабжения, возраста, степени морфологической дифференцировки опухолевых клеток и др. Скорость роста каждой конкретной опухоли определяется тремя параметрами: продолжительностью клеточного цикла, величиной пролиферативного пула и количеством утраченных клеток. Причём решающую роль играют два последних фактора. Среднее время удвоения размеров солидных злокачественных новообразований широко варьирует от 30 до 45 дней, но обычно составляет около 90 дней. При лейкозах это показатель может достигать 4 дней.

Длительность биологического развития большинства злокачественных новообразований максимальна в первых двух стадиях рака. Однако по мере увеличения размеров инвазивного роста скорость его роста замедляется, но усиливается процесс метастазировния.

1.4 Периоды развития опухоли

Злокачественные новообразований в своем развитии праходят три последовательных периода: предбластоматозный, доклинический и клинический.

Предбластоматозный период

В настоящее время установлено, что 95% злокачественным новообразованиям предшествуют предбластоматозные (предраковые) заболеваний и только у 5% - врожденные пороки развития. К предбластоматозным заболеванием относятся практически все хронические неспецифические и специфические воспалительные процессы. Например, в раке желудка – хронический гастрит, язвенная болезнь; в легких – хронический бронхит; в печени – хронический гепатит и цирроз; в молочной железе – дисгармональные процессы в виде мастопатии; в шейке матки – эрозия, лейкоплакия, папиломатозная инфекция и т.д.

В ранней онкологической патологии выделяют 4 последовательные фазы морфогенеза злокачественных новообразований: I – предраковые состояния (факультативный предрак) ; II – предраковые условия (облигатный предрак) ; III – прединвазивный рак (carcinoma in situ) ; IV – ранний инвазивный рак (Б. Е. Петерсон, В. И. Чиссов, 1985,).

Диагностика в клинической онкологии должна начинаться с попытки выявления предбластоматозных заболеваний в первой и второй фазах морфогенеза. Все пациенты, у которых диагностированы предбластоматозные заболевания должны находиться под наблюдением врачей общей лечебной сетей различных специальностей. Они назначает им антибактериальные и противовоспалительные препараты, соответствующие диеты, витамины, микроэлементы и проводит коррекции гормонального и иммунологического статуса. Больные облигатным предраком должны состоят на диспансерном учете по 1 клинической группе у онколога и им требуется проведения аналогичного комплекса профилактических мероприятий и даже радикального хирургического лечения.

В III фазе морфогенеза развивается прединвазивный рак (carcinoma in situ), который представляет собой бессосудистую опухоль, обмен веществ опухолевых клеток поддерживается диффузией, а жизнедеятельность опухоли на этой фазе направлена только на выживания клеток. На этой фазе устанавливается равновесия между пролиферацией клеток в опухолевом зачатке и их гибелью. Длительность существования опухолевых клеток в данной фазе может быть достаточно длительной, но carcinoma in situ не метастазирует.

В IV фазе морфогенеза опухолей возникает микрокарцинома (ранний рак), которая представляет собой злокачественная опухоль, проросшая за пределы базальной мембраны на глубину до 0,3 см. В этой фазе начинается ангиогенез, в опухолей формируются кровеносные сосуды, через которые клетки опухолей получает кислород и питательные вещества. Сразу после васкулиризаций опухолей начинается быстрое, экспоненциальное (по геометриальной прогрессии) размножение опухолевых клеток. Метастазирование опухоли происходит начиная только с этой фазе морфогенеза.

В настоящее время опухолевой роста остается одним из самых загадочных явлений природы. По данным ряда исследователей (З. В. Гольдберд, 1986, Г. П. Ежова, 2004, Н. П. Напалков с соавт. 1989, Б. Е. Петерсон, В. И. Чиссов, 1985, К. М. Пожарисский с соавт. 1989) выделяются три основных группы признаков, свойственных злокачественным новообразованиям:

1)приобретение клетками свойства способностей делиться в бесконечном количестве генераций;

2) автономность роста опухоли;

3) атипия – своеобразие морфологических и функциональных свойств, т.е. характерная функциональная, структурная и клеточная атипии. Невдаваясь в подробности следует отметить, что:

- функцинальная атотипия опухолевых клеток выражается в усилении анаэробного гликолиза – расщепление глюкозы до лакатата как в присутствии кислорода, так и при его отсутствии, что создает известную устойчивость опухолевых клеток к гипоксии;

- структурная или морфологическая атипия опухолей выражается в нарушении гистологической, цитологической ультраструктурной дифференцировок;

- тканевая атипия характеризуется нарушением порядка расположения клеток свойственного для данной ткани и органа. Опухолевые клетки и их комплексы располагаются в виде беспорядочных, хаотично ориентированных комплексов и скоплений. Бесспорным признаком злокачественной опухоли является инвазия опухолевых клеток за пределы органа, проникая в кровеносные и лимфатические сосуды и по периневральным щелям;

- клеточный атипизм – это морфологическое проявление опухолевого роста на уровне клеток. Он выражается в полиморфизме – изменении размеров и формы клетки, увеличении относительных размеров ядер, нарушением ядерно - протоплазматического соотношения, наличием патологических митозов.

Метастазирование – это многоступенчатый процесс, в котором происходить массовые отделения опухолевых клеток от материнского ложа опухоли, приобретение ими способности вне поддержки первичного очага уклоняться от «надзора» иммунной системы, проникать и закрепляться в новом месте, индуцируя опухолевый ангиогенез.

Первым этапом метастазирование является отделение клеток опухолей от первичной опухоли и проникновение в лимфатические и кровеносные сосуды. Второй этап- это передвижение опухолевых клеток и их эмболов по сосудистым руслам. Третий этап – задержка и размножение опухолевых клеток в лимфатических узлах и отдаленных органах.

Различают лимфагенный, гематогенный и имплантационный типы распространение опухолей. Важным фактором, определяющим рост и размножение клеток злокачественных новообразований и их потенциал к метастазированию, является состояние клеточного и гуморального иммунитета.

Противоопухолевая и противометастатическая сопротивляемость организма обеспечивается взаимодействием двух систем: естественной резистентностью и

Т – лимфацитарной системы, ответственной за специфический противоопухолевый иммунитет.

Основная схема взаимодействия клеточного и гуморального иммунитета сводится к следующему: сенсибилизированные к опухоли Т – лимфоциты (клетки- киллера) соединяются с

опухолевыми клетками и способствует их отторжению. Другая суб популяция Т – лимфоцитов (клетки- супрессоры) стимулируют размножение В – лимфоцитов и продукцию ими противоопухолевых антител.

По мере прогрессии опухоли реакция клеточного иммунитета снижается. Развитие отдаленных регионарных и метастазов происходит в условиях выраженной депрессии киллерной функции лимфоцитов.

Циркулирующие в крови и лимфе Т- и В – лимфоцитов распознают появившейхся в организме опухолевых клеток. Если состояние клеточного иммунитета удовлетворительное, а количество опухолевых клеток мало в первичном очаге, в крови, лимфе, то в течение длительного времени роста и развития опухоли может не наступить.

Доказано, что выраженная лимфоидная инфильтрация опухоли препятствует или отделяет сроки возникновения регионарных и отдаленных метастазов, чем и объясняется благоприятное прогностическое значение этого феномена.

Доклинический период развития злокачественных новообразований

Доклинический период развития злокачественных новообразований охватывает промежуток от момента возникновения первых клеток до появления первых клинических признаков заболевания. Продолжительность этого периода вариабельна, она зависит от биологических свойств опухоли, функционального состояния организма. Только опухоли достигших размеров 0,5-1,0 см распознаются во время визуального эндоскопического, рентгенологического исследования, а также во время оперативного вмешательства.

В диагностике доклинического рака особое значение имеют профилактические осмотры населения с включением онкологического компонента. Наиболее эффективны скрининговые программы для выявления рака кожи, губы, слизистой оболочки полости рта (осмотр, цитологическая диагностика), рака молочной железы (маммография, УЗИ), рака легкого (флюорография грудной клетки, цитологическое исследование мокроты), прямой и

ободочной кишки (пальцевое исследование и анализ кала на скрытую кровь), рака шейки матки (осмотр на зеркалах и взятие мазков на цитологическое исследование). В случаях выявления предраковых заболеваний необходимо формировать групп с повышенным онкологическим риском и проводить им адекватных лечебных мероприятий.

Клинический период развития злокачественных новообразований

У большинство больных диагноз устанавливается в клиническом периоде злокачественных новообразований , когда появляются разнообразные симптомы. При клинической манифестации почти у 2/3 онкологических больных опухоль бывает в III – IV стадии, у которых могут встречаться любые симптомы злокачественных новообразований, на ряду с ними и симптомы, характеризующие соматического и неопухолевого заболевания того или иного органа. Это обстоятельство весьма затрудняет своевременное распознавание злокачественных новообразований. В связи с этим будем излагать патогенез наиболее информативных опорных симптомов и синдромов наиболее характерные для злокачественных новообразований различных органов.

1.5 Патогенез опорных клинических симптомов злокачественных опухолей

Клиническая симптоматика злокачественных опухолей многообразна, она зависит от многих факторов: анатомической локализации, типа роста, распространенности процесса, наличия сопутствующих заболеваний и т.д.

В имеющихся руководствах и монографиях семиотика злокачественных опухолей отдельных локализаций обычно описывается без определенной системы, что не только не нацеливает на диагностику «малых форм» опухоли, но и представляет сложность для запоминания.

Ряд опытных педагогов – профессора А.А.Шайн (2002), В.Г.Черенков (2005) путем анализа и обобщения прямых и косвенных проявлений новообразовательного процесса, его

физических и биологических особенностей выделили шесть клинических феноменов или «опорных» симптомов, которые являются патогенетической основой наиболее информативных симптомов злокачественных опухолей различных органов и по сути дела служат «ключами» для распознавания опухолей. При этом для каждого феномена дано оригинальное обозначение, что позволяет получить обобщённый «клинический портрет» развивающейся опухоли. Следует отметить, что в каждом конкретном пациенте эти феномены проявляются не сразу и не все. В зависимости от локализации и формы роста, индивидуальных особенностей опухоли и организма на первый план в одних случаях будут выступать два, в других три, даже все шесть. Не вызывает сомнений одно: ни один из них нельзя оставлять без внимания.

Ниже рассмотрим каждый феномен или опорный симптом в отдельности. В дальнейшем при изложении вопросов частной онкологии будут описаны их клинические проявления.

1. Феномен наличия опухолевидного образования.

Наличие видимого или прощупываемого опухолевидного образования является наиболее достоверным признаком злокачественного новообразования. К признакам, вызывающим подозрение на малигнизацию относят: появление «зернистых» участков типа очаговых возвышений, эрозии на фоне дисплазии (лейкоплакии, эритроплакии), полиповидных разрастаний, атрофически-гипертрофических и воспалительных состояний слизистой, легкую кровоточивость при контакте, отсутствие тенденции к заживлению. При таких случаях решающим критерием установления ранних форм рака являются результаты прицельной биопсии.

Малые формы рака на поверхности слизистых оболочек и кожных покровов характеризуются в основном двумя типами роста.

I- тип-бляшковидный рак, при котором опухоль слегка выбухает, она сферической формы или неровной поверхности, в виде площадки или углублением в центре с появлением дополнительных разрастаний, розовато-серого цвета, а на коже с перламутровым отблеском по краям и более плотной консистенцией, чем окружающие ткани. В полом органе очаг опухолевого роста располагается в слизистой и в подслизистом слое

и характеризуется возвышением, утолщением стенок, сглаженностью складок и плотностью.

II – язвенный, с подрытыми углублениями и неровными краями. Напоминает трещину или пептическую язву; форма в чистом виде встречается только на первых этапах клинического проявления. Характеризуется неоднородной консистенцией, хрупкостью и кровоточивостью. В паренхиматозных и неполых органах факт наличия малых форм (до 2 см) в зависимости от локализации может быть установлен с помощью рентгено-радиологической, ультразвуковой аппаратуры и даже пальпаторно (молочная железа). На рентгенограммах определяются характерные лучистые контуры, называемые «corona maligna». Выраженные клинические формы рака полых органов разделяют на четыре типа: экзофитная (в просвет полого органа), эндофитная (язвенная), смешанная (блюдцеобразная). Такое деление, в наибольшей степени, соответствует новообразованиям желудочно-кишечного тракта, среди которых удается достаточно четко разграничить все четыре разновидности опухоли. Иная картина наблюдается в паренхиматозных органах, таких как молочная железа, легкое, печень, поджелудочная железа. Экзофитные опухоли представляют собой округлые узлы, четко отграниченные от окружающих тканей. Прощупать можно их в молочной железе и на передней поверхности печени, в единичных случаях – в почках и поджелудочной железе.

Другие три разновидности рака являются наиболее сложными для диагностики. Они характеризуются преимущественным ростом в подслизистом слое с охватом слизистой оболочки. При эндоскопии и рентгенологических исследованиях выявляются: сглаженные или «застывшие», регидные складки, отсутствие перистальтики, сужение просвета полого органа, утолщение стенок, потеря подвижности, выраженная плотность. Например, в легких – перибронхиальная форма опухоли, в молочной железе – отечно-инфильтративная и панцырная форма, в печени – диффузная или цирроз-рак; при присоединении инфекции – пневмониоподобный рак легкого, маститоподобный или кистоподобный рак молочной железы со всеми признаками воспалительного процесса.

Таким образом, феномен наличия опухолевидного образования и его признаки на разных этапах развития опухоли могут быть

явными или скрытыми, проявляться под «маской» других заболеваний, устанавливаться прямо или косвенно, визуально и пальпаторно, с помощью эндоскопических, лучевых и других современных методов исследования.

2. Симптом нарушения функции, обусловленный феноменом обтурации, который наблюдается при раке большинства полых и некоторых паренхиматозных органов. Он обусловлен постепенным сужением или сдавлением просвета трубчатого органа растущей опухолью. Симптомы, обусловленные феноменом обтурации, нередко являются ведущими в клинической картине заболевания. В различных органах он проявляется неодинаково. Например, сужение с последующей обтурацией растущей опухолью просвета пищевода приводит к дисфагии (вначале кратковременной, функциональной, затем-постоянной-органической). Нарушение проходимости бронха при центральном раке легкого постепенно ведет к гиповентиляции, затем к ателектазу и одышке. Сдавление общего желчного протока опухолью головки поджелудочной железы или мочеиспускательного канала вызывает соответствующие симптомы нарушения проходимости путей (механическую желтуху, острую задержку мочи). Сужение просвета левой половины толстого кишечника – к обтурационной кишечной непроходимости, выходного отдела желудка – к стенозу привратника и затруднению пассажа пищи к 12-перстной кишке.

Типичным для рака является постепенное нарастание симптомов нарушения функции органов, обусловленных феноменом обтурации. Однако из этого правила бывают исключения. Иногда непроходимость наступает внезапно, затем она может временно восстанавливаться. Внезапность появления непроходимости часто обусловлена спазмом стенки органа на фоне имеющейся опухоли, а временное частичное или полное восстановление бывает при распаде опухоли, ликвидации сопутствующего спазма или воспалительного отека слизистой.

Степень выраженности симптомов зависит от формы роста опухоли. Существует закономерность: в полых органах большого диаметра нарушение проходимости долго не наступает. Подслизистый тип роста опухоли так же длительное время может не проявляться клинически. В то же время при узком диаметре органа (в бронхах, желчных путях) и экзофитном росте опухоли

обтурация может развиться достаточно быстро. Учитывая изложенное, нужно придерживаться правила: при наличии даже временного нарушения функции органа в первую очередь исключить злокачественный процесс.

3. Симптом нарушения функции органа, обусловленный феноменом компрессии, который обусловлен сдавлением опухолью нервных стволов, окружающих органы и ткани. Он проявляется двояко: болевыми ощущениями и нарушением функции органа. Наиболее характерны болевые ощущения. Боль возникает не сразу. Опухоли небольших размеров не вызывают компрессии и боли. Боль появляется при увеличении размеров и прорастании или сдавлении нервных окончаний. Он развивается постепенно. Вначале это мало ощутимое чувство дискомфорта, с течением времени боль усиливается, больной ощущает её постоянно, а в далеко зашедших случаях боль становится нестерпимой.

Частота болевых ощущений при разных злокачественных опухолях неодинакова. При раке поджелудочной железы, аноректального отдела прямой кишки, костных саркомах – симптом болевых ощущений является ведущим. Реже болевые ощущения возникают при центральном эндобронхиальном раке легкого, пищевода и наружных органов. При раке правой половины ободочной кишки боль, обусловленная компрессией, встречается относительно часто. Она связана с прорастанием опухоли в нервные стволы забрюшинного пространства. В то время острая боль левой половины ободочной кишки обусловлена частичной или острой кишечной непроходимостью, являющейся выражением феномена обтурации.

4. Синдром патологических выделений, обусловленный феноменом деструкции, который проявляется кровянистыми, гнойными и слизистыми выделениями, включая профузное кровотечение. Он наблюдается при всех формах рака, однако наиболее характерно для экзофитных опухолей. Быстрый рост опухоли и несовершенство сосудистой архитектоники, не успевающей за её ростом, приводит к нарушению питания, недостаток питания ведет к некрозу, некроз – к изъязвлению, изъязвление – к кровоточивости и присоединению инфекции. Последняя способствует выделению слизи и гноя.

Патологические выделения наблюдаются и при эндофитных и инфильтративных формах рака, но в более поздних стадиях. В таких опухолях преобладает строма над паренхимой. Они со всех сторон окружены нормальной тканью и от неё забирают питательные вещества. В результате при этих формах рака, в первую очередь, удается констатировать атрофию стенок органа, приводящую к сужению, стенозу, втяжению, умбликации, а в дальнейшем и к уменьшению всего органа в размерах, что, в частности наблюдается при панцирной форме рака молочной железы и скиррозной форме рака желудка.

Кровотечение, как правило, бывает небольшим, периодическим. Клинически такая потеря крови может проявляться бледностью кожных покровов, головокружением. Нередко кровь бывает скрытой, что требует лабораторного её выявления. Кровь в кале может быть при раке пищевода, желудка, ободочной и прямой кишки, прожилки крови и кровохарканье- при раке легких, явная или скрытая гематурия – при раке почек и мочевого пузыря. Кровянистые выделения (цвета мясных помоев) из половых путей – типичный симптом рака шейки и тела матки. Слизистые, гнойные и гнойно-кровянистые выделения обычно появляются при распаде опухоли и характеризуют выраженные формы рака.

Учитывая изложенное, следует придерживаться правила: при наличии даже однократных кровянистых выделений необходимо заподозрить наличие злокачественного новообразования и тщательно исследовать соответствующие органы.

5. Синдром или феномен общей интоксикации, который обусловлен биохимическими сдвигами, проявляется разнообразными клиническими симптомами. Установлено, что злокачественная опухоль ведет к нарушению обмена веществ. Страдает белковый и углеводный обмен, происходят значительные нарушения ферментативного процесса и гормонального баланса, если присоединяется инфекция возникает быстро проходящая или длительная лихорадка. Интоксикация, вызванная нарушением обмена, присоединением распада и инфекции, проявляется разнообразными клиническими симптомами, из которых наиболее типичные – общая слабость, потеря аппетита, похудание, длительная субфебрильная температура, что является основанием для обращения больного за лечебной помощью. Выраженность этих

симптомов возрастает с увеличением массы опухоли, поэтому они более характерны для далеко зашедших форм рака. Развитие этого феномена происходит постепенно: от едва заметной утомляемости, потери аппетита до выраженной слабости и потери веса, интоксикации. Появление потери веса и кахексии у больных со злокачественными новообразованиями объясняется метаболическими особенностями роста. В растущей опухоли обмен веществ всегда усилен, что связано с высокой интенсивностью деления клеток, необходимым условием, для которой является усиленное потребление глюкозы – для энергообразования, аминокислот – для построения компонентов белка, липидов и холестерина – для синтеза клеточных мембран. Кроме того, при больших новообразованиях наступает распад, проявляющийся синдромом неспецифической эндогенной интоксикации, вызванной наличием большой массы некротического субстрата опухоли, которая всасывается в кровяносное русло. Вышеизложенное вызывает общую интоксикацию организма онкологического больного.

Наиболее полно данный феномен описан А.И.Савицким в 1947 году, объединив все симптомы общей интоксикации в синдром «малых признаков». Конечно, выявление этого синдрома не решает проблемы ранней диагностики, но наличие его позволяет врачу выработать принципиальную тактику: не искать клиники «больших симптомов», а при малейших сомнениях в диагнозе провести углубленное обследование пациента.

Синдром общей интоксикации характерен для опухолей внутренних органов. Он наиболее выражен при раке желудка, поджелудочной железы и печени, так как он связан с нарушением желудочного и кишечного пищеварения. Он наблюдается при раке пищевода, легкого, но большей частью отсутствуют при раке матки, молочной железы и кожи.

6. Паранеопластические симптомы, под которыми понимают клинические проявления со стороны органов и тканей, возникающие в результате опосредованного (биохимического, гормонального, иммунологического и наследственного нарушений по доминантному типу) влияние злокачественного процесса на органы и ткани. Поскольку паранеопластические симптомы возникают вследствие проявлений опухолевой болезни, то знание

их может дать в клиническом отношении очень важную информацию. В ряде случаев они могут проявляться задолго до клинической фазы развития опухоли.

Наиболее приемлема следующая классификация паранеоплазий по типическим признакам: кожные, эндокринные, гематологические, костные, нейромышечные, иммунологические и др. Различают облигатные, факультативные и неспецифические виды паранеоплазии. Так, при опухолях внутренних органов нередко наблюдаются анемии, не связанные с кровотечением, а недостаточностью фактора Кастла (при раке желудка), коагулопатии, гемморагический диагноз, тромбофлебита (при раке поджелудочной железы).

Примером классического паранеопластического дерматоза являются сосочково-пигментная дистрофия кожи (синдром Пейтц-Эйгерса), которое в 60-100% случаев указывает на рак желудочно-кишечного тракта. Акрокератоз Базекса наблюдается при раке гортани, легких, пищевода, клиническая картина которого характеризуются появлением на пальцах или подошве, кончике носа или по краю ушных раковин пятнисто-чешуйчатых зудящих очагов.

К специфическим проявлениям паранеоплазии относят эндокринные нарушения, вызванные действием продуктов метаболизма опухоли, секрецией гормонов и медиаторов. Так, усиленное выделение АКТГ наблюдается при опухолях легких и средостения с развитием синдрома Кушинга, гастрина – при опухолях поджелудочной железы. Основные нейроэндокринные синдромы связаны с секрецией сертонина, гастрина, АКТГ. Карциноидный синдром развивается при карциноидах, секретирующих серотонин. Этот синдром характеризуется сосудистыми расстройствами, бронхоспазмом, диареей, абактериальным эндокардитом, сопровождающим лихорадкой. Многие опухоли приводят к нарушению специфических функций организма. Наиболее это ярко проявляется при опухолях желез внутренней секреции и органов кроветворения. Так, опухоли гипофиза характеризуются признаками общего ожирения, угасанием половых функций, инволюцией половых органов и молочных желез.

Гемостазиологический паранеопластический синдром у больных со злокачественными опухолями проявляется тромбозами, мигрирующим тромбофлебитом, тромботической микроангиопатией, в развитии которых определенное значение имеет нарушение факторов свертывания крови в сторону гиперкоагуляции, что нередко приводит к отложению фибрина в стенке сосудов, тромбообразованию, эмболизации сосудов опухолевыми клетками. К факторам риска тромбообразования у онкологических больных можно отнести и диспротеинемию, проявляющийся снижением содержания альбуминов и увеличением альфа- и гамма-глобулиновых фракций.

Следует отметить, что некоторые симптомы паранеоплазий могут сопутствовать неонкологическим заболеваниям. Например, симптом «барабанных палочек», чаще развивающийся при нагноительных заболеваниях легких, у 20-30% больных наблюдается и при раке легких.

1.6 Оценка распространенности опухолевого процесса по стадиям и международной системе TNM

Выбор того или иного метода лечения или их комбинации, комплексов и сочетаний, определение последовательности этапов проведения лечебных воздействий в каждом отдельном случае определяется сугубо индивидуально, после тщательного обследования больного с применением современных клинических, рентгенологических, эндоскопических, цитологических, гистологических и других методов с установлением стадии распространенности опухолевого процесса, которая является фактором, определяющим прогноз заболевания.

По мере увеличения размеров злокачественной опухоли повышается вероятность метастазирования, поэтому стадию распространения опухоли устанавливают до начала лечения. У больных, подвергающихся хирургическому лечению стадию определяют после оперативного вмешательства и морфологического исследования удаленной опухоли и регионарных лимфатических узлов.

В зависимости от размеров первичной опухоли, степени распространения в глубину органа и прорастание её в пределах

органа или в окружающие органы и ткани, метастазирование в регионарные лимфатические узлы и отдаленные органы в развитии злокачественных опухолей выделяют четыре стадии и обозначают их римскими цифрами (I, II, III, IV), при отсутствии регионарных и отдаленных метастазов рядом с римскими цифрами ставится буква русского алфавита «а», а при наличии – буква «б».

Эта классификация стадии применяется с 1956 года и до сих пор не потеряла свое значение. Общие принципы её составления:

I стадия – опухоль небольших размеров, обычно до 2 см, ограниченная одним или двумя слоями стенок органа (например, слизистый оболочкой и подслизистый основной) без метастазов в регионарные лимфатические узлы. I стадия опухолей внутренних органов по сути дела соответствует раннему раку.

II стадия –опухоль несколько больших размеров (2-5см), распространенная за пределы подслизистого слоя, но не проросшая все слои органа, без или с одиночными метастазами в регионарные лимфатические узлы.

III стадия – опухоль значительных размеров, проросшая все слои органа, а иногда и окружающие ткани, или опухоль любых размеров с множественными метастазами в регионарные лимфатические узлы.

IV стадия- опухоль больших размеров, проросшая на значительном протяжении в окружающие органы и ткани, неподвижная, неудалимая хирургическим методом, или опухоль любых размеров с неудалимыми метастазами в лимфатические узлы или с метастазами в отдаленные органы.

Для унифицированной объективной оценки анатомической распространенности опухолевого поражения Международным противораковым союзом с 1953 года начала разрабатываться классификация по системе **TNM,** которая была обоснована на трех компонентах: **T** (tumor - опухоль)- определяет местное распространение или степень инвазии первичного опухолевого узла в органе и окружающих тканях; **N** – (nodes - лимфатический узел) - означает выраженность регионарного метастазирования; **M** – (metastases) – характеризует наличие отдаленных метастазов. В последующем эта классификация дополнена, неоднократно была пересмотрена Международными экспертами, были внесены

существенные дополнения всем компонентам, конкретно характеризующие стадии распространения опухоли.

В настоящее время актуальным является седьмое издание Классификации TNM, опубликованное в 2009 г. Оно содержит правила классификации и стадирования, аналогичные представленным в седьмом издании руководства по стадированию злокачественных новообразований Объединенного американского комитета по рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC), выпущенном в 2009 г.

Общими правилами системы **TNM** являются следующие:

1) во всех случаях должно быть гистологическое подтверждение диагноза: если его нет, то такие случаи надо описывать отдельно;

2) для каждой локализации опухоли применяются две классификации: а) клиническая классификация на данных клинического, рентгенологического, эндоскопического, цито-гистологического и других видов исследования и она определяется до лечения б) патологоанатомическая классификация, обозначаемая pTNM, основанная на сведениях до начала лечения, но дополненных или измененных на основании данных, полученных во время хирургического вмешательства, или исследования операционного или прозекторского препарата;

3) категория N отражают различную степень поражения метастазами регионарных лимфатических узлов путем обозначения $N_{1\text{-}4}$;

4) категория M может быть дополнена конкретной локализацией отдаленных метастазов в различных органах: pul - легкое, oss - кости, ski - кожа, ple - плевра, hep – печень и др. Например, M_1 (hep) или M_2 (pul) – один метастаз в печени или два в легких; а M_1 (hep_1) (pul_2) – одновременно один метастаз в печени и два в легких;

5) окончательно установленные категории TNM не подлежат изменению;

6) после определения степени выраженности TNM производится группировка по стадиям.

Кроме стадии распространения процесса необходимо указать категорию **G** – степень гистологической дифференцировки, что крайне важно для выбора метода лечения и определения прогноза.

При определении стадии распространенности злокачественного новообразования степень выраженности символов TNM и гистологическая дифференцировка опухоли следует ориентироваться следующим обозначениям.

Категория Т – первичная опухоль (до лечения), pT – уточненный операцией: T_x – скрытый рак (occult carcinoma), когда первичная опухоль не может быть определена, но она имеет косвенные проявления, например, к моменту диагностики имеются отдаленные метастазы.

T_{is} – преинвазивная карцинома (carzinoma in situ)- в трубчатых и полых органах категория T_1 обозначает только инвазию в толщу слизистой оболочки и подслизистый слой, а T_2 и T_3 – инвазию мышечного слоя, серозной оболочки без прорастания в соседние органы и ткани, T_4 – опухоль распространяется на соседние структуры.

Категория N – регионарный лимфоузел, pN – уточненный операцией:

N_x – неизвестно наличие метастазов в регионарных лимфоузлах;

N_0 - метастазы в регионарных лимфоузлах отсутствуют;

N_1 - наличие одиночных метастазов в регионарных лимфоузлах;

N_2 - наличие подвижных метастазов в 2-3-х регионарных лимфоузлах;

N_3 - наличие неподвижных метастазов в регионарных лимфоузлах;

N_4 - метастазы в юкстрегионарных лимфоузлах.

Категория М – отдаленные метастазы, pM – уточненные:

M_x – неизвестно, существует ли отдаленные метастазы

M_o - отдаленные метастазы отсутствуют

M_1 - имеются отдаленные метастазы в различных органах, они обозначаются символами органа

Категория G – гистологическая дифференцировка опухолей:

G_x - степень дифференцировки не определена;

G_1 – высокая степень дифференцировки;

G_2 - средняя и умеренная степень дифференцировки;

G_3 – низкая степень дифференцировки;

G_4 – недифференцированные опухоли;

1.7 Использованная литература

1. Абисатов Х. А. Общие аспекты клинической онкологии. // В рук. Х. А. Абисатова « Клиническая онкология» том 1. Алматы, Арыс, 2007, 45-57 с.
2. Виттекинд К, Грин Ф. Л., Хаттер Р. В. П. и др. TNM Атлас, 5-е издание (UICC). М. МИА, 2007.
3. Ганцев Х. Ш. Патогенез клинических симптомов злокачественных новообразований. М. МИА. 2004, стр. 58-79.
4. Гольдберт З.В. Предрак в морфологическом понимании и его значение в ранней диагностике рака. Совет. мед, 1978 № 8 с. 56-59.
5. Ежова Г.П. Введение в молекулярную онкологию. // Нижний Новгород, Издательства ННГУ, 2004, стр. 121.
6. Краевский Н.А., Смолянников А.В., Франк Г.А. Дисплазия и рак. //Архив патологии, 1986 №4 стр.3-9
7. Напалков Н.П., Анисимов В. Н., Князев П.Г. и др. Современные представления о механизмах канцерогенеза. // В рук. «Общая онкология» 1989, под. ред. Н. П. Напалкова. Л. «Медицина» стр. 28-51.
8. Онкология (учебник) Глава 3. «Канцерогенез». Под.ред. В. И. Чиссова, С. Л. Дарьяловой. // М. Издательская группа «ГЭОТАР – Медиа», 2009, стр. 47-62.
9. Онкология. Глава 3. Иммунология опухолевого роста (противоопухолевый иммунитет) // В руководство для врачей в 2-х томах. Под.ред. В. Е. Шахова, А. В. Альясовой, И. Г. Терентьева. Нижний Новгород, 2010, стр. 55-59.
10. Опухолевая прогрессия, инвазия и метастазирование.// Материалы 1-го съезда онкологов СНГ 3-6 декабря 1996г. Часть 1. Москва, 1996, стр.136.
11. Плисс Г. Б. Канцерогенные агенты и современные представления о механизмах их действия. // В рук. «Общая онкология». Под.ред. Н. П. Напалкова. Ленинград «Медицина» 1989, стр. 52-86.
12. Пожарисский К. М., Пучков Ю. Г., Климашевский В. Ф. Морфология опухолевого роста. // В рук. «Общая онкология». Под.ред. Н. П. Напалкова. Ленинград «Медицина» 1989, стр. 168-192.

13. Ранняя онкологическая патология. Под.ред. Б. Е. Петерсона, В. И. Чиссова. Москва «Медицина» 1985, стр. 5-94.

14. Сиддхартха Мукераджи. Царь всех болезней. Биография рака. Перевод с английского М. Виноградовой. Москва. 2013 г. 701 с.

15. Трапезников Н. Н., Шайн А. А., Онкология (учебник) М. «Медицина», 1992, стр.5-17.

16. Черенков В. Г. Общие аспекты клинической онкологии. // В книге В. Г. Черенкова « Клиническая онкология», Москва, 2005, стр. 19-52.

Глава 2

СОВРЕМЕННЫЕ СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РК И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ ИХ РАЗВИТИЯ

Содержание:

1. Основные задачи и перспективные направления развития клинической онкологии 38
2. Статистика злокачественных новообразований РК 45
3. Региональные особенности распространения злокачественных новообразований 47
4. Структура онкологической службы и её задачи 49
5. Цифровые данные по качественным показателям онкологической службы РК за 2000 – 2015 годы 52
6. Научно-практическое направление развития онкологической службы в РК 63
7. Использованная литература – 20 источников 64

2.1. Основные задачи и перспективные направления развития клинической онкологии

Одним из важнейших видов специализированной медицинской помощи и сложным разделом здравоохранения является профилактика, ранняя диагностика и лечение больных со злокачественными новообразованиями, так как по своей частоте и распространенности онкологические заболевания занимают одно из первых мест в общей структуре инвалидности и смертности.

Рассматривая борьбу со злокачественными новообразованиями, как одну из важнейших задач здравоохранения и медицины, необходимо четко и ясно представлять, что это проблема – комплексная, включающая медико-биологические и социальные аспекты. Медико-биологические аспекты связаны с изучением причин возникновения злокачественных опухолей, с определением взаимосвязи уровня и динамики заболеваемости с изменяющимися экологическими факторами, и прежде всего загрязнением окружающей среды (выбросы промышленных и коммунальных отходов и в особенности выхлопных газов бурно развивающегося автотранспорта, повышение радиоактивности в зонах экологического бедствия), а также изменениями возрастной структуры населения, распространением вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем и ряд других).

Социальная значимость этой патологии заключается в том, что онкологические заболевания поражают не только людей пожилого возраста, а также населения в активном трудоспособном возрасте, что наносит большой экономический ущерб государству и ставит перед здравоохранением ряд сложных и организационных проблем, для решения которых необходимо наличие трех ведущих факторов:

1) научно-обоснованной рациональной системы организации онкологической помощи населению;

2) улучшение состояния материально-технической базы онкологических учреждений и поликлиник общей лечебной сети, обеспечение их квалифицированными кадрами;

3) разработка и широкое внедрение в практику здравоохранения современных методов профилактики, ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований.

Существующая система онкологической помощи построена по диспансерному принципу, и она в своей деятельности тесно связана лечебно-профилактическими учреждениями общей лечебной сети, которые в силу возложенных на них обязанностей осуществляют профилактические мероприятия, активное выявление опухолевых и предопухолевых заболеваний, диспансеризацию и лечение больных с предопухолевыми и хроническими заболеваниями.

Задачи онкологической службы могут быть сформулированы с учетом потребностей практического здравоохранения. Основными из этих задач являются:

1) учет онкологических больных и заболеваний;

2) анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований;

3) обеспечение специализированной и высоко-квалифицированной специализированной (стационарной и поликлинической) медицинской помощи онкологических больных;

4) анализ функциональной деятельности онкологических учреждений;

5) осуществление методического руководства по организации и проведению мероприятий по профилактике и раннему выявлению злокачественных новообразований;

6) разработка территориальных программ противораковых мероприятий;

7) осуществление диспансерного наблюдения за онкологическими больными;

8) организация санитарно-просветительной работы по предупреждению злокачественных новообразований;

9) Организация реадилитационной и паллиативной помощи онкологическим пациентам.

В РК онкологической помощь населению осуществляется галавной организацией – Республиканским онкологическим научным центром РК, 17 онкологическими диспансерами (ООД - 13, РОД-2, ГОД-2), 4 онкологическими отделениями (при Актюбинском медицинским центром Западно-Казахстанского государственного медицинского университета, Жезказганской региональной ,многопрофильной больница, Научном Центре педиатрии детской хирургии города Алматы, Национальным Научном Центре материнство и детство города Астаны и 347

онкологическими кабинетами.В целом по Республике обеспеченность населения специолизированными койками не достигает нормы (2,3 при норматив 2,5 на 10 тыс. население). Обеспечности специолизироваными онкологическими коеками населения РК за 2014 г. 2349, радиологическими 620. В 2014 г число онкологов составила 440, из них 99 онкологов являются совместителями. В РК функционирует 207 маммологических кабинетов, из них 79,1 % являются занятой, кроме маммологических кабинетов в РК действует следующие диагностические подрозделения: ренгенологические и флюраграфические кабинеты -22, эндоскопические кабинеты -20, кабинеты УЗИ -21, цитологическое лаборатория -18, патогистологические -10, цитогистологическое лаборатория -1. В РК 94 аппаратов для лучевого терапии, из них 68 гамматерапивтические установки. В РК в 2014 году в рамках скрининга проведено 2 333 236 исследования (что отражает приведенной таблице). Заболеваемость злокачественными новооброзаваниями на 100 тыс населения в дальнем зарубежие (2008г) – Германия , Англия – 371,9 , США -360,2, Япония -180,1, Куба -148. В странах СНГ в (2009г)- Беларусии -412,6, России -341, Армении-337,1, Озбекистане -328,4, Молдова-222,5, Грузии-143,0, Даджикстане -133,5. В РК 2000-2015гг. заболеваемость на 100 тыс. население выросло с 91,7 до 207,7. Высокий уровень заболеваемости отмечены в СКО -321,4, Павлодарской – 303,6, ВКО – 298,9, Акмолинской – 261,8, Карагандинской -255,4 областях и в городе Алмате -237,1. Низкий – ЮКО – 97,2, Мангистауской - 120,9, Кызылординской- 134,6, Жамбылской -141,0, Атырауской - 147,2. В структуре заболеваемости первые 9 локализации составляет более 70 % от всех злокачественных опухолей. Уделенный вес рака молочной железы 2014 году составил 14,3%, 2000 г – 9,2%, рак легкого 2014 году 10,7%, 2000г-16,5%, рак желудка 2014г – 16,5 %,2000г- 20,9%, рак пищевода 2014 г - 5,9%,2000 г -11,2% (смотреть таблицу).

Уделенный вес 4 стадии в 2014 году – 12,5%, (2000 г- 23,3%).

Смертность в 2015 году -89,8, 2000 г -133,4.

Основные качественные показатели состояние онкологической помпщи населению РК за 2000-2015 гг.

№	Основные качественные показатели	2000	2010	2015
1	Заболеваемость на 100 000 населения	191,7	190,6	207,7
2	Смертность на 100 000 населения	133,4	103,9	89,8
3	Выявлено при профосмотрах (в %)	13,4	15,2	
4	Морфологическое подтверждение диагноза (в %)	64,8	81,4	91,2
5	Распределение первично выявленных больных по стадиям опухолевого процесса (в%)			
	I-II- стадии	30,9	47,2	57,3
	III- стадии	40,7	33,0	30,7
	IV- стадии	33,0	15,2	12,0
6	Умерло до одного года с момента установления диагноза (в %)	36,0	33,1	26,5

Эти позитивные здвиги качественное показатели онкологической службы, на наш взгляд, связано со следующими обстоятельствома:

Во-первых, ежегодным улудшениям финансирования медицинской службы республики, болгадаря которому большенство амбулаторно- поликлиничиские ужереждений общей лечебной сети, а также онкологические ужереждении постоянно оснощаются современными лечебно-диагностическими аппаратами и оборудованиями;

Во-вторых, за последние годы позитивно налаживаются взоимодействие онкологической службы с лечебно-профилактическими ужирежденияими общей лечебной сети, в профилактике и диагностике злокачественных новооброзования;

В третих, положительным здвигом в повышений квалификафии врачей общей лечебной сети и онкологических кабинетов за счет улудшения оброзовательных процессов по онкологии в высших медицинских учебных зоведениях , в частности, проведением усовршенствования врачей лицинзированным обучением;

Четвертое, созданием республиканского стандарта диагностики и лечения онкологических больных , в котором , орентируясь на передовые страны Европы и Азии , разработана более 50 протакалов диагностики лечения злокачественных новооброзовании различных локализации.

В пятых, с 2010 года осуществляется интеграция научно-оброзовательной и практической деятельности КАЗнииор с кафедрами онкологии и врачами онкологичских диспансеров областей;

В шестых, научное разработка сотрудников института онкологии и кафедрой онкологии начили внедряд в практику совместных научных исследование. Бригады сотрудников института регулярно выезжають областные онкологические диспансеры, делясь опытом и знаниями с коллегами.

В седьмых, институтом онкологии регулярно приглашается известные ученные и специолисты различных специальности в области клинической онкологии ими проводится обучающие курсы и мастер-классы.

Таким оброзом не смотря на определенные достигнутые успехи онкологической службы РК, предстойт большая работа в разносторонней борьбе с злокачественным новооброзованиями за счет совершенствование существующих технологи в диагностите и лечении для онкологических больных республики.

В Казахстане в 2004 г. был создан и внедрен практическое здравоохранение регистр онкологических пациентов - «Канцер-регистр», в котором в режиме онлайн заносятся данные из основных источников информации - первичных документов «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования» (форма №090/4) и «Контрольная карта диспансерного наблюдения больных злокачественными новообразованиями» (форма №030-6у). Информация о пациентах с диагнозом рак ложится в основу отчетно-учетной формы «Отчет о больных и заболеваниях злокачественными новообразованиями» (форме №7), утвержденной приказом МЗ РК от 27 ноября 2010 г. №907 «Об утверждении форм первичной медицинской документации организаций здравоохранения». На основании отчета по форме №7, определяется структура заболеваемости: рассчитываются показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями, выявляются особенности распространенности онкологических заболеваний и удельный вес каждой отдельной локализации (в %), годичная летальность, контингент больных злокачественными

новообразованиями, состоящих на учете, сведения об умерших от злокачественных новообразований, сведения о больных, подлежащих специальному лечению, 5-летняя выживаемость.

Уровень заболеваемости. По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые и онкологические заболевания в совокупности явились причиной 71% случаев смерти в Европейском регионе. В 2012 году произошло около 14 миллионов новых случаев заболевания и 8,2 миллиона случаев смерти, связанных с раком.

Ожидается, что за ближайшие 20 лет число новых случаев заболевания возрастет примерно на 70%.

Учитывая, что в 2008 г. было начато внедрение скрининговых программ по раннему выявлению рака ряда локализаций, интенсивный рост онкологической заболеваемости в республике может быть объяснен увеличением выявляемости злокачественных опухолей. Блогадаря применению скрининга и диспансеризации больных с предраковыми заболеваниями значительно улудшилась уровень раняя диагностика (с 30,9 % 2000 г. до 57,3 % 2015 г.) в тоже время двухкратно снизилась уровень поздняя диагностика (с 23,3% в 2000г. до 12,0% 2015г).

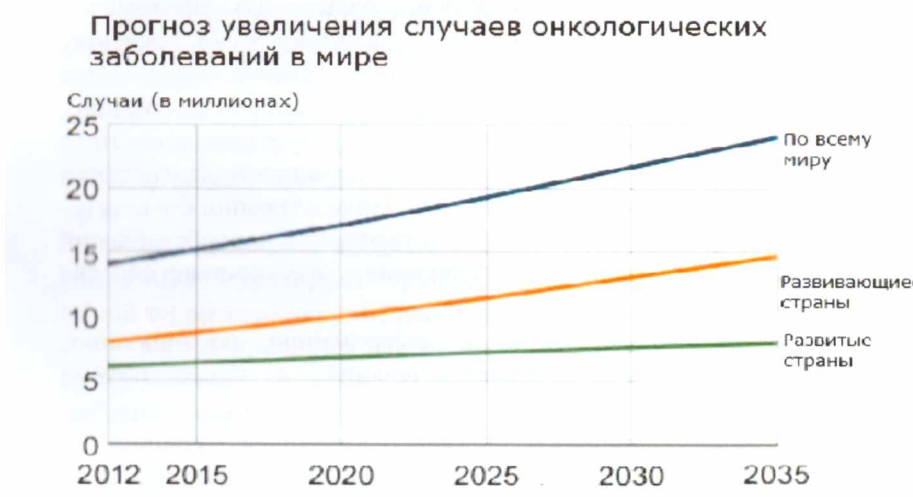


Рисунок 1. – Прогноз увеличения случаев онкологических заболеваний в мире по прогнозу ВОЗ.

К важным и перспективным **научным направлениям** в онкологии можно отнести исследования по разработке новых и оптимизации существующих методов ранней диагностики, лечения, профилактики злокачественных новообразований, внедрению в практику новой медицинской технологии и др.

В частности, перспективным научным направлением в области **диагностики** злокачественных опухолей относятся:

- усовершенствование методов профилактики и ранней диагностики рака (вакцинация и скрининг), диагностики опухолей и их рецидивов как в общей лечебной сети, так в онкологических учреждениях;
- широкое внедрение в практику методов УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ/КТ и других методов лучевой и ядерной медицины для проведения дифференциальной диагностики и оценки распространенности опухолевого процесса по системе TNM;
- совершенствование метода интервенционной радиологии;
- усовершенствование метод сонографии и эндоскопии для оценки распространенности опухолевой инфильтрации в полых органах и метастазов в регионарных лимфатических узлах, внедрение методов флуоресцентной эндоскопии;
- внедрение методов иммуноморфологической и генетической диагностики: иммуногистохимия, иммуноценотипирование, иммуноцитохимия, FISH, CISH, ПЦР, секвенирование и других для определения фенотипа опухоли, выявления генетических мутаций, оценки их биологической агрессивности и чувствительности к терапевтическому воздействию на этапе первичной диагностики рака и выбора персонифицированного подхода в терапии больного.

В области **лечения** злокачественных новообразований перспективными являются следующие научно-практические направления:

- обоснование показаний к выполнению расширенных, комбинированных, симультанных операций, а также объема лимфаденэктомии при раке;
- внедрение принципов органосохраняющей терапии и реконструктивно-пластических оперативных вмешательств, принципов микрохирургии в онкологию;
- выполнение и научный анализ результатов циторедуктивных операций при запущенных раках;

- использование в хирургии злокачественных опухолей дополнительных физических методов: криохирургии, электрохирургии, лазерной хирургии
- поиск оптимальных вариантов лучевой терапии с использованием различных видов и энергий пучков ионизирующих изучений при органосохраняющих и функционально-щадящих операциях;
- разработка новых и совершенствование существующих технологий при локализованных местнораспространенных онкологических заболеваниях;
- дальнейшие разработки радиомодификаторов различных направлений действия и их сочетаний;
- разработка новых схем комбинированной химио-, гормоно-иммуно и таргетной терапии для самостоятельного, адъювантного и неадъювантного лечения с учетом принципов персонифицированного подхода в лекарственной терапии злокачественных больных.

2.2. Статистика злокачественных новообразований РК

Основная цель статистики злокачественных новообразований – обеспечение здравоохранения такой информацией и такими критериями оценки, которые позволили бы научно-обоснованное решение следующих задач:

- конкретное планирование сил и средств (потребность в койках, кадрах, средствах диагностики, лечения, реабилитации и пр.);
- сравнительная оценка состояния онкологической помощи на отдельных территориях (группах населения), или в динамике на одной территории (группе населения);
- выбор приоритетных направлений научных исследований в практической реализации определенных государственных и региональных программ;
- оценка эффективности вновь реализуемых лечебно-профилактических мероприятий;
- прогнозирование их эффективности.

Основными статистическими показателями, характеризующими распространенность злокачественных новообразований, являются

показатели заболеваемости и смертности. Изучение и анализ количественных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями различных групп населения и смертности от них, позволяет органам управления системы здравоохранения разрабатывать и совершенствовать программы противораковой борьбы.

На основании полученных данных рассчитываются:

1. показатели заболеваемости и смертности злокачественными новообразованиями:

- интенсивный показатель – впервые выявленные больные злокачественными новообразованиями (в абсолютных цифрах) / среднегодовая численность населения территории (расчитывается на 1000, 10000, 100000 населения), этот показатель характеризует фактическую частоту заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. Величина его зависит от возрастного состава населения: чем старше возраст жителей данного региона, тем выше заболеваемость и смертность, чем моложе население, тем этот показатель ниже. Как отмечает А.А.Шайн (2000 г.), что в районах крупных промышленных новостроек, численность населения которых быстро увеличивается преимущественно за счет притока людей молодого возраста, уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертность от них ниже, чем на территориях со стабильным населением. Это имеет место в западных областях Республики Казахстан (Атырауской, Мангистауской, Актюбинской, Кзыл-Ординской), где в последние годы бурно развивается промышленность по добыче нефти и газа.

Зависимость интенсивного показателя заболеваемости и смертности от возрастного состава населения не позволяет использовать его для сравнения частоты злокачественных новообразований на различных территориях и для суждения о влиянии факторов внешней среды на заболеваемость злокачественными новообразованиями.

Сравнение заболеваемости и смертности в различных регионах осуществляют с помощью стандартизированных показателей, которые дают возможность исключить влияние различий в возрастном составе населения (А.М.Мерков, Л.М.Поляков, 1974 г.)

- стандартизированные показатели рассчитываются для выравнивания влияния различий возрастной структуры на заболеваемость и смертность. Их вычисляют с помощью прямого, обратного или косвенного методов стандартизации. В зависимости от задач исследования используют различные стандарты распределения населения: стандарт Segi, мировой, европейский, республиканский или среднеобластные стандарты. Сравнивать между собой можно только вычисленные одинаковым способом стандартизированные показатели.

Для сравнения уровня заболеваемости и смертности в разных странах исппользуют мировой стандарт, стандарт Segi, в районах нашей страны - среднеобластной.

Особенности распространенности онкологических заболеваний выявляются путем сравнительного изучения влияния соответствующих показателей их частоту и структуру на заболеваемость и смертность. Распространенность онкологических заболеваний как показатель, позволяет оценить, какая доля населения в определенный период времени имеет данную патологию.

2.3. Региональные особенности распространения злокачественных новообразований

Изучением закономерности распространения злокачественных новообразований в различных географических регионах занимается **онкоэпидемиология**. Природные условия среды обитания, генетические особенности этнических групп, населяющих определенную географическую зону, традиционные привычки питания – это далеко не весь перечень факторов, воздействующих на население и определяющих возрастные закономерности и структурные соотношения различных форм злокачественных новообразований. Многие факторы риска возникновения и развития новообразования обусловлены региональными особенностями условий жизни населения, стелем и правилами поведения людей, связанными с их религиозными убеждениями. Например, эпидемиологами замечено, что у людей, проживающих в жарких климатических условиях, чаще наблюдаются системные заболевания, обусловленные инициирующим влиянием вирусов и

микроорганизмов (лейкоз, злокачественные лимфомы, рак носоглотки, рак печени, рак мочевого пузыря, а у людей, отказавшихся от табакокурения и алкоголя по религиозным соображениям, отмечается низкий уровень заболеваемости злокачественными опухолями губы, полости рта, гортани, легких, пищевода и желудка).

Ожидается, что за ближайшие 20 лет число новых случаев заболевания возрастет примерно на 70%. В 2012 году у мужчин чаще всего диагностировался рак легких, простаты, прямой кишки, желудка и печени. У женщин чаще всего диагностировался рак молочной железы, прямой кишки, легких, шейки матки и желудка. По прогнозам, число случаев заболевания от рака будет продолжать расти от 14 миллионов в 2012 году до 22 миллионов в следующие десятилетия

Аналогичная тенденция роста заболеваемости раком характерна и для Республики Казахстан, учитывая рост благосостояния и продолжительности жизни населения, а также увеличение выявляемости злокачественных новообразований с внедрением программ ранней диагностики.

Согласно данным ВОЗ п таким показателям, как заболеваемость и смертность от рака, Казахстан сохраняет безусловное лидерство даже среди ближайших соседей: России, Украины, Беларуси, Кыргызстана, Узбекистана, Азербайджана, Турции, Китая (таблица 1).

Таблица 1. Показатели заболеваемости в некоторых странах по данным IARC (Globocan 2012)

Страна	Заболеваемость
Казахстан	235,5
Россия	204,3
Украина	192,9
Беларусь	218,7
Узбекистан	99,7
Киргизия	137,6
Турция	208
Китай	173,9

Динамика заболеваемости раком различных локализаций за период 2004-2013 г. также была нестабильной. Несмотря на то, что лидирующими в общей структуре онкологической заболеваемости остается рак легкого, молочной железы, желудка, пищевода и шейки матки, отмечен рост таких локализаций рака, как рак толстой кишки, предстательной железы.

Десятилетний анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в зависимости от стадии болезни показал тенденцию к увеличению долю больных, выявляемых в ранних стадиях онкологического процесса, что может быть объяснено как улучшением качества диагностики, внедрением программ по раннему выявлению рака, так и повышением уровня онконастороженности врачей первично-медицинского звена и населения.

2.4. Структура онкологической службы и её задачи

Согласно Приказу МЗ РК от 12 августа 2011 года № 540 "Об утверждении Положения о деятельности организаций здравоохранения, оказывающих онкологическую помощь населению Республики Казахстан", специализированное лечение больных злокачественными новообразованиями проводится только в онкологических организациях при участии мультидисциплинарной группы, включающей врача-хирурга онкологического профиля, химиотерапевта, лучевого терапевта (радиолога) и специалиста параклинической службы с клиническим опытом работы.

На сегодняшний день республиканским центром в структуре онкологической службы республики является КазНИИОиР, в функциональные обязанности которого наравне с научно-исследовательской и научно-практической работой, включающей экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования, входит организационно-методическая работа в области онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины. Помимо этого, КазНИИОиР обязан оказывать организационно-методическую и консультативную помощь организациям здравоохранения по лечебно-диагностическим,

организационным вопросам, внедрению новых технологий в области онкологии, лучевой диагностики и терапии, ядерной медицины. Участвовать в разработке стратегии и нормативной правовой базы по развитию онкологической службы, координировать деятельности онкологической службы республики. Совершенствовать существующие, разрабатывать и внедрять современные методы профилактики, диагностики и лечения злокачественных опухолей. Разрабатывать, внедрять и проводить мониторинг программ ранней диагностики рака. Проводить анализ эпидемиологической ситуации в республике, изучать причины поздней диагностики злокачественных опухолей на местах. Разрабатывать ежегодные и перспективные планы развития онкологической службы, планирование мероприятий по профилактике онкологических заболеваний, санитарно-просветительной работе. Являясь лечебным заведением, КазНИИОиР оказывает высококвалифицированую и специализированную медицинскую помощь онкологическим больным в полном объеме с использованием стационарозамещающих технологий и применением современных медицинских технологий, эффективных, результативно - инновационных методов ядерной медицины.

Другие функции института связаны с его научным и образовательным направлением: организация, проведение съездов, симпозиумов, научных конференций, мастер-классов и совещаний; издание научных работ, монографий, сборников трудов, методических рекомендаций, учебных пособий, информационных листов и периодических изданий (журналов) в области онкологии; определение обеспеченности онкологической службы врачебными кадрами, осуществление послевузовского профессионального образования и повышение квалификации специалистов; обучение специалистов организаций ПМСП актуальным вопросам профилактики, диагностики и раннего выявления онкологических заболеваний; подготовка специалистов для проведения скрининга целевых групп населения на выявление онкологических заболеваний; подготовка научно-педагогических кадров в резидентуре, магистратуре, докторантуре; взаимодействие, научное и научно-техническое сотрудничество с организациями, в том числе

с международными по вопросам онкологии, радиологии, ядерной медицины, менеджмента здравоохранения, образования и науки; участие в работе объединений, ассоциаций, союзов и других общественных образований.

Главный врач онкологического диспансера, как правило, является внештатным главным онкологом области, города и отвечает за организацию онкологической помощи.

Первичное звено онкологической помощи представлено в сельской местности фельдшерско-акушерским пунктом (ФАП) и семейной врачебной амбулаторией (СВА) , а в центральной районной и городских поликлиниках – кабинетом профилактики, онкологическим, маммологическим и проктологическим кабинетами, структура, функциональная нагрузка которых расписана в приказе МЗ РК от 12 августа 2011 года № 540.

ФАП и кабинет профилактики – первичные доврачебные подразделения в составе центральной районной (городской) консультативно-диагностической поликлиники, функции и обязанности их одинаковые. Это проведение профилактических мероприятий (осмотр и обследование каждого пациента, обратившихся за медицинской помощью для раннего выявления злокачественных новообразований).

Основными задачами работы смотрового кабинета (кабинета профилактики) являются:

- проведение профилактических осмотров населения, преимущественно женщин, на соответствующей территории и с целью выявления злокачественных новообразований и предопухолевых заболеваний женских половых органов, молочной железы, кожных покровов, губы и полости рта, щитовидной железы и прямой кишки. В зависимости от численности обслуживаемого населения, в соответствии с нормативами, смотровые кабинеты должны функционировать как самостоятельно мужские или женские кабинеты, либо по смешанному типу (осмотр обоего пола);
- учет прошедших осмотр путем записи в книге лиц, подлежащих целевы медицинским осмотрам (учетная форма 048 /У);

В смотровом кабинете:

- осматривают кожу, нижнюю губу, наружные половые органы, молочную и щитовидную железу;
- бимануальное исследование матки и прямой кишки;
- берут мазки из шейки матки или цервикального канала;
- мазки отправляются в цитологическую лабораторию;
- направление лиц с выявленной патологией к соответствующему специалисту поликлиники для уточнения диагноза и организации лечения;
- проведение санитарно-просветительной и разъяснительной работы среди женщин старше 30 лет, посещающих поликлинику.

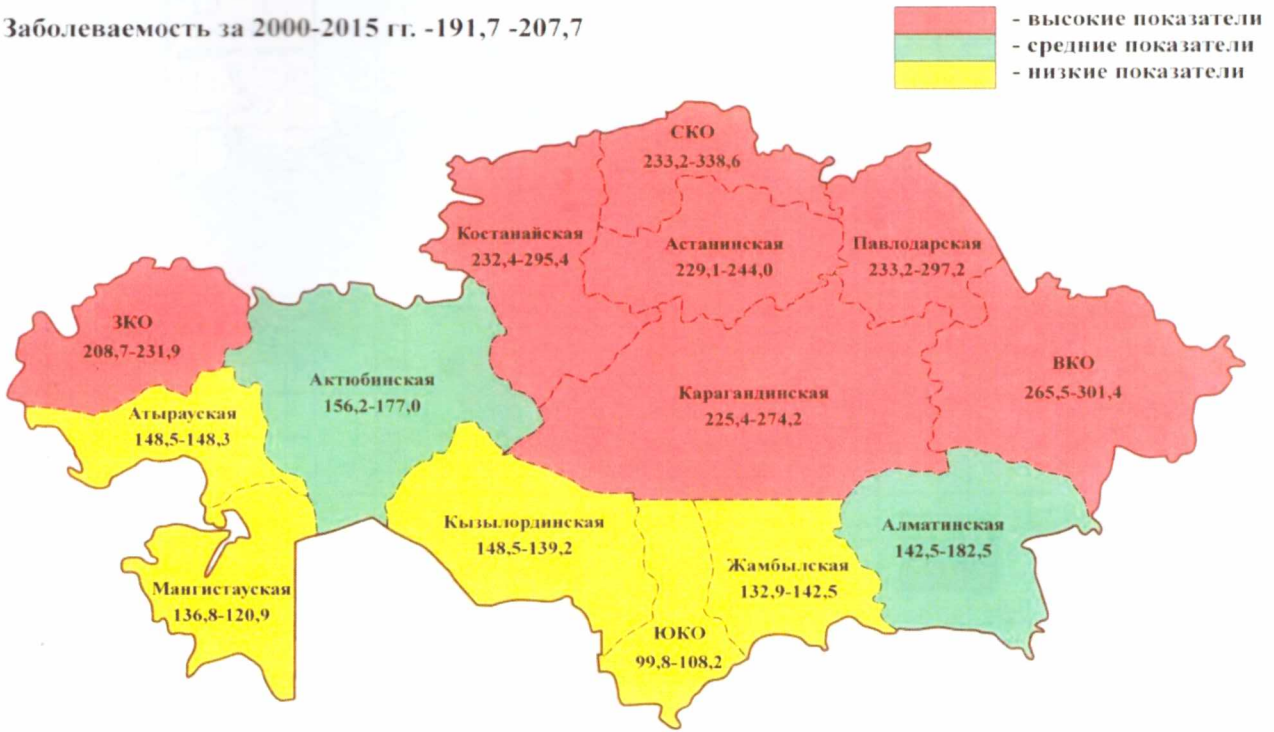
2.5. Цифровые данные по качественным показателям онкологической службы РК за 2000 – 2015 годы

В РК в 2015 году было взято 36438 больных. Анализ заболеваемости составил на 100000 населения в 2015 году 207,7, а смертность 89,8. Динамика заболеваемости раком 2000-2015 годы были не стабильны. Заболеваемость выше Республиканской СКО – 338,5, ВКО – 301,4, павлодарской – 297,2, Костанайской – 295,4, Карагандинской – 274,2, ЗКО – 231,9 областях. Ниже в ЮКО – 108,2, Мангыстауской – 120,9, Кызылординской 139,2, Жамбылской – 142,5.

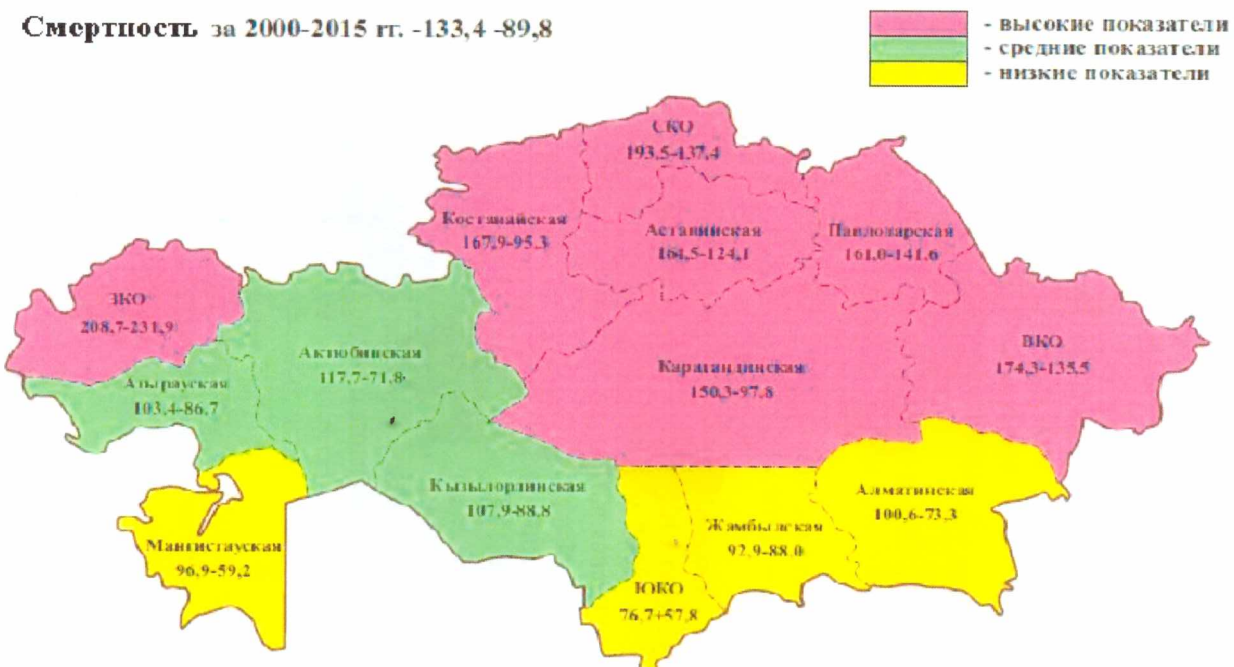
Смертность за 2000-2015 годы РК на 100000 населения значительно снизилось с 133,4 до 89,8. 2015 году высоки показатель смертности СКО – 137,4, Астанинской – 124,1, ВКО – 135,5, ЗКО – 231.9, Павлодарской – 141,6. Ниже ЮКО – 57,8, Алматинской – 73,3, Жамбылской – 88,0, кызылординской – 88,8, Мангыстауской – 59,2, Актюбинской – 71,8.

Несмотря на то, что лидирующими в общей структуре онкозаболеваемости остаётся рак молочной железы, лёгкого, пищевода и шейки матки.

Картограмма заболеваемости от злокачественных новообразований в РК за 2000 - 2015 гг. (на 100 000 населения)



Картограмма **смертности** от злокачественных новообразований в РК за 2000 - 2015 гг. (на 100 000 населения)



Показатели заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей различных локализаций в РК за 2000 – 2005 – 2010 – 2015 гг. (на 100 000 населения)

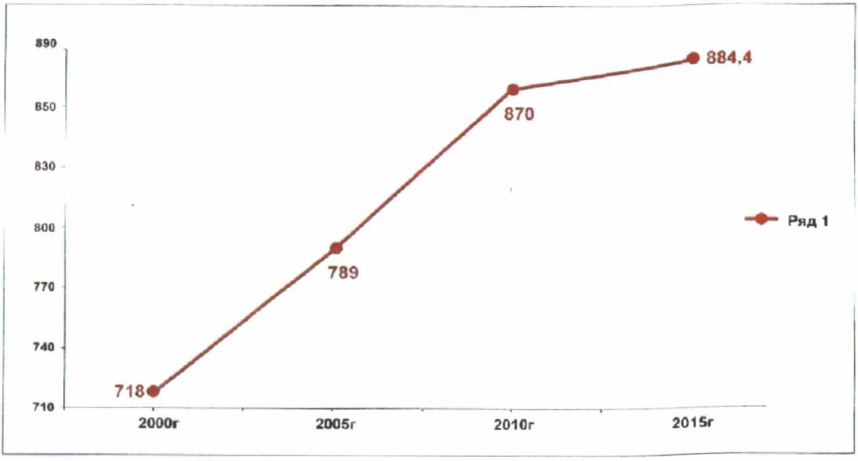
Локализация опухоли	2004		2005		2010		2015	
	заболев.	смерт.	заболев.	смерт.	заболев.	смерт.	заболев.	смерт.
РК	**191,7**	**133,4**	**192,6**	**115,0**	**181,2**	**103,9**	**207,7**	**89,8**
Легкие	27,2	23,9	25,0	20,2	21,7	17,6	21,2	15,8
Пищевод	11,2	9,4	9,8	8,1	8,1	6,5	12,5	5,2
Желудок	20,9	17,6	18,9	15,0	18,8	14,8	16,5	10,9
Ободочн. кишка	7,6	5,1	7,9	5,1	8,5	4,9	9,8	4,3
Прямая кишка	7,0	5,2	7,8	5,1	7,2	4,6	8,1	4,5
Печень	8,1	7,2	6,4	5,5	5,2	4,8	5,4	3,8
Поджел. железа	6,1	4,6	6,3		5,8	5,2	5,5	4,4
Молочн. железа	17,6	9,8	19,5	9,4	20,6	8,7	24,0	7,9
Лимфомы	8,5	5,9	9,0	5,0	7,8	4,4	7,9	4,0
Кожа	17,4	1,6	18,4	2,1	17,6	1,2	23,3	0,7
Меланома	1,9	0,8	1,7	0,8	1,7	0,8	2,0	0,7
Опух. костей и сустав. хрящей	2,2	2,0	1,6	0,9	1,5	1,0	1,2	0,6
Опух. мягк.ткани	2,0	1,1	2,0	1,2	2,1	1,2	2,7	1,1
Губа	2,4	1,3	1,5	0,6	1,1	0,3	0,9	0,3
Пол. рта и глотки	3,7	2,6	3,7	2,7	4,2	2,8	4,7	2,8
Гортань	2,9	2,6	2,6	2,0	2,3	1,5	2,3	1,3
Щит. железа	2,7	0,8	2,7	0,7	2,3	0,7	3,5	0,5
Шейка матки	6,8	4,8	7,7	4,2	8,4	3,8	10,4	3,7
Тело матки	6,3	2,4	5,7	2,0	5,7	1,8	6,8	1,4
Яичники	5,1	3,2	5,1	3,1	5,3	3,1	6,4	2,9
Почка	4,2		5,4	2,7	5,6	2,6	6,3	2,1
Мочевой пузырь	4,0	2,6	4,1	2,1	3,6	1,8	3,9	1,4
Предстат. железа	3,4	2,2	3,9	2,2	4,1	2,2	7,8	2,2

Показатели стадии распространенности опухолевого процесса различных локализаций , диагностированных в 2000 и 2015 гг. (в процентах)

Локализации	Количество больных		Стадии опухолевого процесса			
			2000		2015	
	2000	2015	I-II	IV	I-II	IV
РК	**28511**	**36438**	**30,7**	**23,3**	**57,3**	**12,0**
Легкие	4066	3940	11,9	28,7	28,3	22,8
Пищевод	1668	1354	18,6	15,9	47,3	6,2
Желудок	3103	2901	11,9	34,7	35,9	22,5
Обод. кишка	1124	1724	14,8	31,8	49,8	16,9
Прямая кишка	1038	1424	20,9	26,4	64,8	14,5
Молочн. железа	2615	4397	43,3	17,0	83,5	4,7
Зло. лимфомы	1204	1381	33,6	15,0	43,7	6,9
Кожа	2181	4093	87,0	1,7	98,1	8,2
Меланома	288	355	62,8	11,8	83,5	8,0
Опух. костей	328	208	32,8	20,0	47,5	17,8
Гортань	425	398	26,1	14,9	44,6	4,1
Шейка матки	1016	1826	50,6	9,7	83,4	2,2
Тела матки	942	1200	69,1	6,0	85,4	2,1
Яичники	763	1125	27,3	24,8	43,2	8,5
Почка	629	1104				8,5
Мочевой пузырь	597	687	25,3	16,9	79,3	5,2
Предст. железа	502	1377	26,1	22,8	57,7	12,8
Щит. железа	396	619	52,6	11,8	77,4	8,2
Губа	361	158	73,7	6,4	89,5	3,3
Пол.рта и глотки	549	823	35,2	18,9	52,7	11,3
Печень	1206	946			19,6	18,7
Поджелуд. железа	900	958			20,4	37,1
Мягк. ткани		475		1,7	59,0	10,5

График заболеваемости и смертности за 2000 – 2015 годы

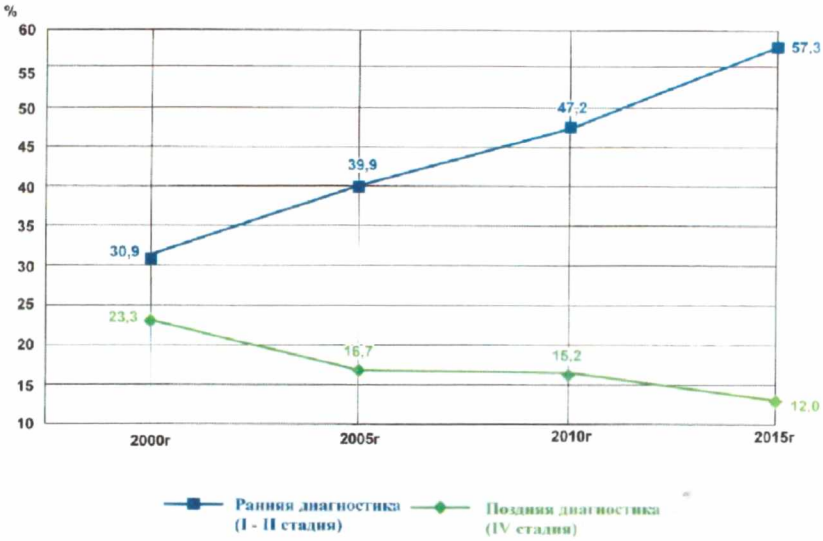
Контингент больных по РК, состоящих на диспансерном наблюдении за 2000-2015 года (на 100 000 населения)



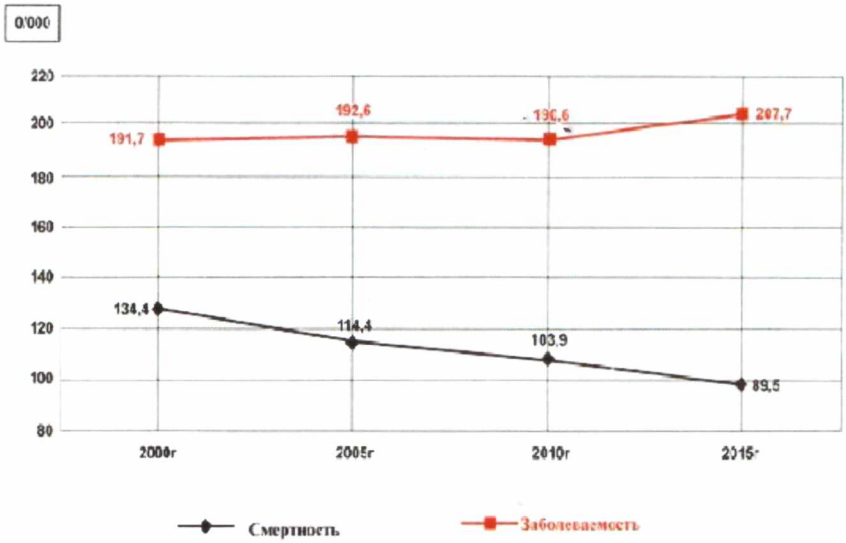
Динамика основных качественных показателей онкологической службы в РК за 2000 – 2010 – 2015 гг.

№	Качественные показатели	2000	2010	2015
1	Заболеваемость на 100 000 населения	191,7	190,6	207,7
2	Смертность на 100 000 населения	133,4	103,9	89,8
3	Морфологическое подтверждение диагноза (%)	64,8	81,4	91,2
4	Выявлены при проф. осмотрах (%)	13,4	15,2	
5	Распределение первично выявленных больных по стадиям распространенности опухолевого процесса (%)			
	I – II – стадии	30,9	47,2	57,3
	III – стадия	40,7	33,0	30,7
	IV - стадия	33,0	15,2	12,0
6	Одногодичная летальность с момента установления диагноза (%)	36,0	33,1	26,5
7	Состоит на диспансерном наблюдении после проведенного лечения ($\%_{ооо}$)	718,5	881,3	884,4

Ранняя и поздняя диагностика злокачественных новообразований в РК за 2000 - 2015 гг. (в процентах)



Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований по РК за 2000 - 2015 гг.



Структура оказания специализированной медицинской помощи онкологическим больным в РК за 2000 – 2015 гг.

Виды лечения	2000	2015
хирургическое	29,5	35,4
лучевое	21,1	14,3
химиотерапевтическое	19,8	14,9
комбин. и комплексное	28,8	35,4
Всего	14854 – 53,3	26817 – 87,4

В течении последних 15 лет (2000- 2015 г.г) отмечаются позитивные сдвиги онкологической службы. Тем не менее следует отметить значительный рост заболеваемости. Так, в 2000 году заболеваемость на 100 000 населения составила 197,1, а в 2015 году – 207,7. Однако существенно снизилась смертность за эти годы с 133,4 %0000 – 89,8 %0000, значительно вырос удельный вес больных, диагностированных в ранних стадиях: в I и II стадии -с 30,9% до 57,3 %, значительно снижены , а в IV стадии отмечалось снижение удельного веса с 33,0% до 12,0%.

Выросло выявление больных со злокачественными новообразованиями при профилактических осмотрах с 13,4% до 15,2%.

Эти позитивные сдвиги качественных показателей онкологической службы РК, на наш взгляд, связаны со следующими обстоятельствами:

- **во первых,** ежегодным улучшением финансирования медицинской службы республики, благодаря которому благодаря которому амбулаторно-поликлинические учреждения обще-лечебной сети, а также онкологические учреждения оснащаются современными лечебно-диагностическими аппаратами и оборудованиями;

- **во вторых,** за последние годы позитивно налаживаются взаимодействия онкологической службы с лечебно-профилактическими учреждениями общей лечебной сети в профилактике и диагностики злокачественного образования;

- **в третьих,** положительным сдвигом в повышении квалификации врачей общей лечебной сети, за счет улучшения

образовательных процессов по онкологии в высших медицинских учебных заведениях, в частности проведением усовершенствования врачей лицензированным обучениям;

- в четвертых, созданием республиканского стандарта диагностики и лечения онкологических больных, в котором, ориентируясь на передовые страны Европы и Азии, разработано более 50 протоколов диагностики и лечения злокачественного новообразования различных локализаций;

- в пятых, с 2009 года осуществляется интеграция научно-образовательной и практической деятельности КазНИИОиР с кафедрами онкологии и врачами онкологических диспансеров областей;

- в шестых, научные разработки сотрудников института онкологии и кафедр онкологии начали внедрять новые методы профилактики, диагностики и лечения в практику онкологических диспансеров. Бригада сотрудников института регулярно выезжает в областные онкологические диспансеры, делясь опытом и знаниями с коллегами;

- в седьмых, институтом онкологии регулярно приглашаются известные ученые - специалисты различных специальностей, в области клинической онкологии, ими проводятся обучающие курсы и мастер-классы.

Таким образом, несмотря на определенные достигнутые успехи онкологической службы РК, предстоит большая работа в многосторонней борьбе со злокачественными новообразованиями за счет совершенствования существующих, разработки новых методов профилактики и внедрения инновационных технологий в диагностике и лечении онкологических больных республики.

Задачи программы развития онкологической службы РК на 2012 – 2016 годы

Принятая в 2012 году Программа развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012 - 2016 годы позволила повысить уровень оказания медицинской помощи онкологическим больным, улучшить состояние онкологической службы Республики. За время реализации онкопрограммы улучшилась профилактика злокачественных новообразований. Внедрены скрининговые

программы ранней диагностики рака молочной железы, шейки матки и колоректального рака, рака предстательной железы и печени. В пилотном режиме отрабатывается вакцинация девочек подростков против ВПЧ. Повсеместно проводится обучение врачей ПМСП по вопросам профилактикии ранней диагностики ЗН. Разработаны, утверждены и распространены методические рекомендации для врачей первичного звена, методические руководства для специалистов онкологической службы.

В Республике начато внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения. Созданы 5 ВЦРО, строится Центр ядерной медицины. Начато оснащение онкологических диспансеров современным радиологическим оборудованием, в том числе линейными ускорителями. В КазНИИОиР проводится эндопротезирование суставов, молочной железы, протезирование голоса. Онкодиспансеры, консультативно-диагностические центры и поликлиники оснащаются современными оборудованиеми для ранней диагностики ЗН (эндовидеоскопы, УЗИ аппараты экспертного класса, цифровые маммографы, рентген-аппараты, КТ, МРТ, ПЭТ и др.).

Большая работа проводится по укреплению и развитию кадрового потенциала. С целью обеспечения отрасли здравоохранения квалифицированными кадрами: в КазНИИОиР осуществляется подготовка в резидентуре по 3 специальностям: «онкология, в том числе детская», «лучевая диагностика», «лучевая терапия», проводятся выездные семинары для специалистов ПМСП, по вопросам повышения онконастороженности и ранней диагностики злокачественных новообразований, обучение в режиме телеконференции специалистов онкодиспансеров, ПМСП, по вопросам раннего выявления злокачественных новообразований, внедрения скрининговых программ, комбинированные и комплексные методы лечения онкологических больных. Специалисты онкологической службы проходят повышение квалификации на циклах и мастер-классах проводимых с приглашением ведущих зарубежных специалистов. Государством выделяются значительные средства на обучение специалистов за рубежом.

В рамках реализации Программы развития онкологической помощи внедрен институт социальных работников и медицинских психологов. В онкологических диспансерах разворачиваются койки для оказания паллиативной и реабилитационной помощи[3].

На сегодняшний день Казахским НИИ онкологии и радиологии разработана Концепция развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2016– 2020 годы. Концепция основана на международных принципах борьбы с онкологическими заболеваниями, определенными Всемирной организацией здравоохранения и является логическим продолжением задач, направленных на дальнейшее развитие оказания онкологической помощи населению Республики заложенных в Онкопрограмме на 2012 – 2016 годы. Соответственно целью Концепции остается: повышение ожидаемой продолжительности и качества жизни казахстанцев путем снижения смертности населения от онкологических заболеваний.

Основными задачами для достижения поставленной цели являются:

1. Дальнейшее совершенствование профилактики онкологических заболеваний путем развития программ ранней диагностики (скринингов).

2. Развитие высокотехнологичных методов диагностики и лечения злокачественных новообразований.

3. Укрепление и развитие кадрового потенциала, разрабатывая комплексной программы подготовки онкологов, радиологов и других специалистов в стенах КазНИИОиР с привлечением сотрудников кафедр онкологии, радиологии, визуальной диагностики и др. из высших медицинских учебных заведений РК.

4. Развитие медицинской науки в области онкологии.

5. Совершенствование системы реабилитационной и паллиативной помощи онкологическим больным.

Эффективная реализация вышеуказанных мероприятий позволит улучшить качество оказания медицинской помощи онкологическим больным, приблизить онкологическую службу Республики к международному уровню и в конечном итоге снизить смертность от злокачественных новообразований.

2.6. Научно-практическое направление развития онкологической службы в РК

Основным научно –практическим направлением в онкологии являются разработка новых и оптимизация существуюших методов ранней диагностики, профилактики и лечения злокачественных новообразований и внедрение в практику новой мединцинской технологий.

В частности перспективным направлением являются:

1) необходимо укрепить статус районного онколога, снять всех совместителей, ныне совмещающие должность районного онколога. Все районные онкологи должны пройти курсы повышения квалификации по онкологии и эндоскопии с получением сертификата. Вменить в обязанности районного онколога на полставки эндоскописта. Эти мероприятия значительно улучшат работу районного онколога по проведению скрининговых исследований и текущую диспансерную работу;

2) необходимо усовершенствовать методы ранней диагностики путем применения скрининга и алгоритма диагностики опухолей и их рецидивов как в общей лечебной сети, так и в онкоучреждениях;

3) широкое внедрение в практику методов УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ,;

4) внедрение методов иммуноморфологической диагностики и молекулярно—биологического исследования, оценки биологической агрессивности и чувствительности к терапевтическому воздействию;

5) разработка и совершенствование методов сонографии и эндоскопии для оценки распространенности опухолевой инфильтрации в полых органах и метастазов в регионарных лимфатических узлах;

6) совершенствование методов интервенционной радиологии;

7) обоснование показаний к выполнению расширенных, комбинированных, симультанных, циторедуктивных, видеоторокоскопичеких операций, а также объема лимфодиссекции, во время операций при злокачественных опухолях;

8) дальнейшие разработки и широкое применение радиомодификаторов различных направлений и действий в их сочетаниях;

9) разработка новых схем комплексной химио-, гормоно- и иммунотерапии как в самостоятельном варианте, так и для адьювантного и неоадьювантного применения.

2.6. Использованная литература

1. Абисатов Х. А. Современные проблемы клинической онкологии. // В рук. Х. А. Абисатова «Клиническая онкология» том 1. Алматы. Арыс, 2007, с.58-100.

2. Х.А.Абисатов , Джайнакбаев Н.Т,Есентаева С.Е . Современные проблемы клинической онкологии. В кН: Общий аспекты клинической онкологии Часть -1.Алматы.Эверо.2016г.стр.

3.Грицман Ю. Я., Шубин Б. Н. Организация выявления раннего рака. // В кн. Ранняя онкологическая патология. Москва, 1985 г., стр.100-101.

4. Джайнакбаев Н.Т., Абисатов Х. А., Косаев А. К. Онкологический компонент в комплексных профилактических осмотрах сельского населения. // Материалы VII съезда онкологов и радиологов страны СНГ. Алматы, 2012, стр.30.

5. Итоговый аналитический отчет по проекту «Мониторинг эффективности расходов государственного бюджета на профилактику и лечение онкологических заболеваний» при поддержке фонда «Сорос-Казахстан». 2013 г. ru.soros.kz/press_center/publications/index/page/2// Опубликовано: вторник, 18 февраля 2014 г.

6.Кожевников С.Ю.. Дьяченко О. Т., Шабашова Н. Я. Методологические и организационные принципы выявление предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований при ежегодной диспансеризаций населения.// Общая онкология. Руководство для врачей под.ред. Н. П. Напалкова Л., «Медицина», 1989, стр. 307-333.

7.Мишуров И. П. , Кравец Б.Б., Шевченко М. Д. Реализация скринговых программ по онкологии на региональном уровне. // Евразийский онкологический журнал. 2014, № 3. Стр. 45.

8. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2015 год (статистические материалы).-Алматы, 2015.

9. Нургазиев К.Ш., Байпеисов Д.М. Состояние онкологической службы Республики Казахстан. Концептуальные подходы развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2016-2020 годы. // Журнал «Онкология и радиология Казахстана». №3-4 (33-34). 2014 г. с. 3-5.

10. Петерсон Б. Е., Чиссов В.И., Кузьмин И. В. Группы повышенного онкологического риска. // В книге Ранняя онкологическая патология. Москва, «Медицина». 1985, стр. 5-26.

11. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 августа 2011 года № 540 "Об утверждении Положения о деятельности организаций здравоохранения, оказывающих онкологическую помощь населению Республики Казахстан"

12. Приказ Министра здравоохранения № 238 от 7 апреля 2010 года «Об утверждении типовых штатов и штатных нормативов организаций здравоохранения»

13. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 января 2011 года № 10 «О внесении изменений и дополнений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан № 238 от 7 апреля 2010 года».

14. Программа развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012 – 2016 годы.

15.«Стандарт организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан», утвержденный Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 августа 2013 года № 452.

16. Скрининг злокачественных новообразований различных локализаций. // Онкология. Польный справочник. Под.ред. Ю. Ю. Елисеева М. « Эксмо», 2007, стр. 18-21.

17. Шубин Б. М., Винокур М. Л., Попова А. А. Выявление опухолевых заболеваний смотровом кабинете. // Ленинград, «Медицина», 1980, стр. 206.

18. Черенков В. Г., Муканов А. Ж., Русанов В. П. и др. Методические и патогенетические основы онкологического компонента всеобщей диспансеризации. (Методические рекомендации). Семипалатинск. 1985, стр. 40.

19.Globocan, Международное агентство исследований рака // ВОЗ. 2012.

20. Word Cancer Report 2014. IARC, 150 Course Albert Thomas, 69372 Lyon CEDEX 08, France.

Глава 3

ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

Содержание:

1. Диспансерный принцип организации онкологической помощи 68
2. Первичная профилактика злокачественных новообразований 68
3. Вторичная (клиническая) профилактика злокачественных опухолей 76
4. Скрининг 86
5. Выявление больных со злокачественными новообразованиями и предраковыми заболеваниями 89
6. Принципы онконастороженности при ранней диагностике злокачественных новообразований 110
7. Система учета и учетная документация онкологической службы 112
8. Клинические группы в онкологии 117
9. Общие принципы лечения злокачественного новообразования 120
10. Диспансеризация онкологических больных 126
11. Противораковая санитарно-просветительная работа среди населения 130
12. Использованная литература – 17 источника 133

3.1 Диспансерный принцип организации онкологической службы

Ещё в 1926 году Н.Н.Петровым впервые был поднят вопрос о целесообразности организации онкологической службы по диспансерному принципу, что легло в основу современной системы организации онкологической помощи населению СНГ и в том числе в республике Казахстан.

Диспансерный принцип организации онкологической службы включает в себя следующие 6 принципиальных положений:

1. Первичная профилактика злокачественных новообразований.
2. Вторичная профилактика злокачественных новообразований.
3. Выявление больных со злокачественными новообразованиями и взятие их на диспансерный учет.
4. Оказание квалифицированной и специализированной лечебно-консультативной помощи всем выявленным онкологическим больным.
5. Диспансерное наблюдение и реабилитация онкологических больных.
6. Проведение среди населения широкой санитарно-просветительной противораковой пропаганды

Каждый из перечисленных положений имеет свои четкие задачи и ответственных исполнителей.

3.2. Первичная профилактика злокачественных новообразований

Как известно, различают первичную, вторичную и третичную профилактику злокачественных новообразований.

Под первичной профилактикой злокачественных новообразований понимается предупреждение возникновения злокачественных опухолей и предшествующих им предопухолевых состояний путем устранения или нейтрализации воздействий неблагоприятных факторов окружающей среды и образа жизни, а также путем повышения неспецифической резистентности организма.

К ***вторичной профилактике*** относят совокупность мер, направленных на пресечение или ослабление уже возникшего в организме патологического процесса и предупреждение на этой основе тяжелых и прогностически неблагоприятных форм. Иными словами, вторичная профилактика призвана остановить течение болезни на ранней стадии.

Кроме того, существует понятие ***третичной профилактики рака***, предусматривающее использование методов раннего выявления прогрессирования онкологического заболевания после завершения первичного лечения.

Первичная профилактика рака - эта система мероприятий, которая должна охватывать всю жизнь человека. Выявлением неблагоприятных факторов занимаются санитарно-эпидемиологические службы района, города, области и республики, научно-исследовательские институты и лаборатории гигиенического профиля, а над устранением выявленных канцерогенных факторов по предписанию специалистов санитарно-гигиенической службы занимаются промышленно-производственные предприятия и органы управления на местах.

Среда обитания человека представлена бесчисленным количеством канцерогенных веществ, которые обладают способностью взаимодействовать друг с другом, активизироваться в благоприятных химических и биологических условиях, взаимопревращаться и длительное время сохраняться в любой органической и неорганической среде. В настоящее время известны обширная группа канцерогенов, в число которых входят химические соединения экзогенного и эндогенного происхождения, продукты жизнедеятельности растений и грибов (афлотоксины), микробы (Helicobacter pylori), вирусы (гепатита, герпеса и папилломы, Т-клеточной лейкемии), а также ультрафиолетовые и радиоактивные излучения.

Самые распространенные химические вещества с наибольшей канцерогенной активностью следующие:

- Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ)- 3-4 бенз(а) пирен, 20-метилхолантрен и др;
- Ароматические амины и амиды, химические красители;

- Нитрозоединения – алифатические циклические соединения с обязательной аминогруппой в структуре – нитрозометилмочевина, диэтилнитрозамин, соли азотной кислоты (нитраты, нитриты);
- Прочие (эпоксиды, металлы, пластмассы)

Основными источниками распространения канцерогенов являются промышленные предприятия черной и цветной металлургии, химической, нефтяной, газовой, угольной, целлюлезно-бумажной промышленности, предприятия сельского и коммунального хозяйства. Канцерогенные вещества, загрязняющие атмосферный воздух, в организм человека поступают ингаляционным путем водные и пищевые загрязнения – перорально.

К канцерогенам эндогенного происхождения относятся гормоны внутренней секреции, вырабатываемые в результате неправильного функционирования гипотоламо-гипофизарно надпочечниковой и симпатоадреналовой систем. Патологическая активность эндокринных желез, нарушение регулирующей функции нервной системы и сдвиг метаболических процессов в тканях и органах организма способствуют образованию эндогенных канцерогенных веществ.

Первичная профилактика злокачественных новообразований направлена на своевременное выявление и устранение вышеуказанных канцерогенных факторов, уменьшения их влияния на организм человека, повышение сопротивляемости организма. Она осуществляется с помощью индустриальных, гигиенических мер, а также путем коррекции биохимических, иммунобиохимических и возрастных нарушений человека.

В соответствии с современными данными о механизмах канцерогенеза у человека и роли воздействия канцерогенных факторов в возникновении онкологических заболеваний, первичная профилактика рака проводится по следующим направлениям.

Индустриальный путь профилактики злокачественных новообразований состоит в строительстве и усовершенствовании таких предприятий, городов, двигателей, рабочих и жилых помещений, где человек имел бы минимальный контакт с вредными влияниями бластомогенных факторов. Технология должна предусматривать переработку вредных продуктов в безвредные, утилизацию отходов, строительство очистных сооружений,

предохраняющих воздух, воду и почву от загрязнения бластомогенными веществами, размещение промышленных предприятий за пределами городской черты, расширение зон зеленых насаждений, создание замкнутых производственных циклов.

Гигиенический путь профилактики злокачественных опухолей состоит в создании условий жизни и труда, способствующих оптимальному протеканию нормальных физиологических процессов. Наиболее надежный путь профилактики – полное устранение воздействия канцерогенных факторов. Однако, там, где невозможно устранение, в частности, на промышленных предприятиях и зонах движения автомобильного транспорта и повышенной радиоактивности, требуется гигиеническое регламентирование и соблюдение безопасных или предельно допустимых доз и концентраций канцерогенов путем становления предельно допустимой дозы (ПДД) и предельно допустимой концентраций (ПДК). Для каждого вида канцерогенных факторов существуют свои ПДД и ПДК.

Приоритетной задачей является борьба с курением, так как экспертами ВОЗ на основании гигиенических исследований установлено, что в табачном дыме содержатся полициклические ароматические углеводороды (ПАУ)-3-4 бен(а) пирен, ароматического амина, нитрозоамины, радиоактивные элементы, полоний –210, радий, а также коканцерогены, эфирные масла, которые усиливают эффект истинных канцерогенов. В учебных заведениях некоторых стран введен специальный курс о последствиях курения и строгий контроль соответствующих органов за динамикой заболеваемости населения, связанной с курением. По данным литературы атрибутивный риск рака легкого, т.е. доля случаев этого заболевания, вызванных курением, составляет 80-90% у мужчин и 70% у женщин. Велика роль курения в возникновении рака пищевода, поджелудочной железы, мочевого пузыря. Поэтому отказ от курения является оптимальным средством индивидуальной профилактики рака легких. Ежегодные прямые и непрямые расходы на лечение заболеваний, связанных с курением, составляют в США более 50 миллиардов долларов.

Весьма значительно повышается онкологическая заболеваемость и при **употреблении алкоголя**, особенно крепких напитков. Так человек, систематически потребляющий 120 г и более чистого алкоголя в день, имеет риск заболеть раком пищевода в 101 раз выше, чем сопоставимый с ним, но не употребляющий алкоголя. Атрибутивный риск этой вредной привычки существенно возрастает, если она сочетается с курением. Большое значение в возникновении злокачественных опухолей придается действию **ионизирующих излучений, ультрафиолетовому облучению**, а также **неионизирующим электромагнитным излучениям радио- и микроволнового диапазона**.

Важной мерой индивидуальной профилактики злокачественных опухолей является качество и сбалансированность питания, отсутствия в них канцерогенных веществ. Эпидемиологами установлено, что чрезмерное в калорийном отношении питание (за счет жиров животного происхождения) и ожирение способствует возникновению рака толстой кишки, молочной железы, поджелудочной железы и других органов. В то же время эндокринологи отмечают, что ожирение, как один из компонентов нарушения обмена веществ, в сочетании с диабетом и нарушением процессов обратной связи между гипоталамусом, гонадотропными гормонами и инсулином играют двойную роль: стимулировать опухолевый рост, а гормоны и холестерины самостоятельно становятся активными канцерогенами. Уменьшение потребления животных жиров ниже 30% ведет к снижению уровня эстрогенных гормонов и холестерина.

Для снижения риска онкологических заболеваний необходимо повышение потребления фруктов и овощей, богатых содержанием витаминов, клетчатки и минеральных веществ и меньше жиров. Волокнистая растительная пища стимулирует моторику кишечника, адсорбирует метаболиты жирных кислот, эстрогенов.

Большое значение в химиопрофилактике злокачественных опухолей придается витаминам А, С и группы В, среди которых витамин А препятствует накоплению канцерогенов в организме, стимулирует иммунную систему организма, а витамин С рассматривается как антиоксидант и иммуномодулятор, уменьшающий воздействие канцерогенов на клетки. Среди

микроэлементов в профилактике рака важную роль играют селен и кальций, недостаток которых ведет к увеличению частоты рака и усилению процессов метастазирования.

Большое значение имеет технология приготовления пищи. В них не следует вводить нитраты, вместо коптильного дыма нужно использовать коптильные препараты, при варке продуктов следует термическую обработку сочетать с вакуумированием. В консервированные продукты необходимо добавлять аскорбиновую кислоту. Желательно ограничить прием жареной и слишком горячей пищи, маринадов и копченостей.

Установлена отчетливая связь между катастрофическими событиями **(стрессовыми ситуациями)** в жизни человека и возникновением злокачественных новообразований. Риск возникновения этих заболеваний резко возрастает при эмоциональной подавленности невротического характера вследствие нервно-психической травмы, отмечается также высокая корреляция между депрессией (за исключением психических больных) и опухолевым процессом.

Биохимическая профилактика имеет целью предотвращение бластоматозного эффекта от действия канцерогенов путем применения определенных химических препаратов и соединений. Так, например, общеизвестна роль нитратно-нитритного загрязнения окружающей среды в развитии прежде всего злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, который является основным путем их проникновения в организм человека. При среднем потреблении с водой и пищевыми продуктами 1 миллимоля в сутки смертность от рака желудка составляет 6 на 100 000 населения в год (США), а при нагрузке 4,5 миллимоля в сутки этот показатель возрастает до 43 на 100 000 населения (Япония). Канцерогенное воздействие воды и пищи возрастает также в случае загрязнения водоисточников соединениями мышьяка, галогенов, а также загрязнения воздушной среды различными химическими веществами и особенно асбестовой пылью, бластомогенное действие которой при поступлении ее в организм ингаляционным путем в настоящее время является общепризнанным. Канцерогенны химического происхождения окружают человека и в бытовой обстановке: полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) и окислы

азота при сжигании газа, формальдегид и смолы содержатся в пластиках, нитросоединения появляются в дыму при жарении пищи и т.д. Поэтому биохимическому направлению в профилактике онкологических заболеваний придается большое значение, однако реализация возможностей этого направления представляется весьма сложной: многие специалисты считают, что для организации мероприятий по предотвращению бластоматозного действия химических канцерогенов и контроля эффективности мер защиты необходим биохимический мониторинг.

Теоретически эффективность мероприятий по онкогигиенической и биохимической профилактике оцениваются снижением онкологической заболеваемости на 70-80%, так как по данным Международного агенства изучения рака (Лион, Франция) 80-90% злокачественных новообразований детерминировано средовыми факторами.

К числу других направлений профилактики злокачественных новообразований относится **медико-генетическая профилактика** путем выделения семей с наследуемыми предрасположенностями к предопухолевым и опухолевым заболеваниям, лиц с хромосомной нестабильностью и организации мероприятий по снижению опасности возможного действия на них канцерогенных факторов. В механизмах наследственной предрасположенности часто решающее значение имеют эндокринные факторы. Так, дочери матери, больной раком молочной железы, имеют риск заболеть этим заболеванием в 4,5 раза выше, чем их сверстницы, не имеющие такого анамнеза. Сестры больной раком молочной железы, если их мать страдала этим же заболеванием, имеют вероятность возникновения такой опухоли в 47-51 раз выше, чем их сверстницы с неотягощенной наследственностью. Женщинам, имеющим отягощенный анамнез относительно рака молочной железы, не рекомендуется грудное вскармливание детей, употребление кофе, прием некоторых медикаментов, особенно резерпина и группы раувольфии. Доброкачественные опухоли молочной железы среди женщин, имеющим это заболевание в семейном анамнезе, встречаются в 4 раза чаще.

Иммунобиологическая профилактика проводится путем выделения людей или формирования групп с иммунологической

недостаточностью и организации мероприятий по ее коррекции или устранении одновременно с защитой от возможных канцерогенных воздействий. Это направление приобретает особо важное значение при продолжительной иммунодепрессивной терапии после гомологичной пересадки органов и тканей, а также лечении аутоиммунных заболеваний.

Эндокринно-возрастная профилактика проводится путем выявления и коррекции дисгормональных состояний и возрастных нарушений гомеостаза, способствующих возникновению и развитию злокачественных новообразований.

Теоретическая эффективность каждого из этих направлений оценивается снижением онкологической заболеваемости на 10%.

В настоящее время к методам первичной профилактики рака, в частности рака шейки матки, относится и вакцинация. Роль вируса в развитии злокачественных образований рассматривалась еще в конце XIX начале XX века. Однако получить достоверные доказательства данного постулата не удавалось. Вопреки существовавшим в 1970-х представлениям о природе раковых заболеваний, Гарольд цур Хаузен (Harald zur Hausen) вновь высказал гипотезу, что развитие рака шейки матки (по крайней мере, в некоторых случаях) связано с папилломавирусом человека (ВПЧ). Он предположил, что если опухолевые клетки содержат онкогенный вирус, то их геном должен включать и вирусную ДНК. Следовательно, активность вирусных генов, инициирующих злокачественный рост, может быть обнаружена при помощи специальных ДНК-тестов, ориентированных на вирусный генетический материал. Цур Хаузен более десяти лет продвигал свою идею и занимался поиском различных типов ВПЧ-инфекции, что затруднялось, в частности, тем обстоятельством, что вирусная ДНК лишь частично внедрялась в хромосомы хозяина (человека). В 1983 году ему удалось обнаружить ДНК папилломавируса в биопсии рака шейки матки, и это событие можно считать открытием онкогенного вируса ВПЧ-16. Годом позже он клонировал ДНК ВПЧ-16 и ВПЧ-18 в пациентах, больных раком шейки матки. Эти типы вируса обнаруживаются примерно в 70% случаях рака шейки матки. В 2008 г. ученый был удостоен Нобелевской премии за свое открытие.

Ущерб, наносимый папилломавирусом здоровью людей во всём мире, весьма значителен. Более 5% всех зарегистрированных случаев рака вызывается именно вирусами этой группы. Вирусы папилломы — одна из наиболее часто встречающихся инфекций, передающихся половым путём. Из более чем 100 известных разновидностей ВПЧ, около сорока инфицируют мочеполовую систему, и 15 из них создают повышенный риск заболевания раком шейки матки (но ВПЧ связывают и с другими разновидностями онкогенных процессов). Папилломавирус находят у 99.7% женщин с гистологически подтверждённым диагнозом рака шейки матки — что составляет около 500000 женщин в год.

Исследования Гарольда цур Хаузена в области ВПЧ-инфекции легли в основу понимания механизмов канцерогенеза, индуцированного вирусом папилломы. Впоследствии были разработаны вакцины, которые более чем в 95% случаев позволяют предотвратить инфекцию вирусами ВПЧ-16 и ВПЧ-18. Это лечение позволит сократить объем хирургического вмешательства и в целом снизить угрозу, представляемую раком шейки матки.

Таким образом, с помощью только индивидуальных санитарно-гигиенических и биохимических мер, отказа от вредных привычек и создания оптимальных условий течения физиологических процессов в организме человека можно снизить заболеваемость раком на 70-80%.

3.3. Вторичная (клиническая) профилактика злокачественных опухолей

Вторичная профилактика злокачественных новообразований представляет собой комплекс мероприятий, направленных на выявление предопухолевых заболеваний и состояний, а также раннюю диагностику онкологических заболеваний, что обеспечивает наиболее высокую эффективность их хирургического (и других видов противоопухолевого) лечения.

Наиболее эффективным методом вторичной профилактики рака в настоящее время считается скрининг. **Скрининг** (англ. Screening, от screen – просеивать, сортировать, отбирать) определяют, как массовое обследование населения с целью выявления лиц с наличием определенного заболевания при отсутствии клинических

симптомов. Конечной целью онкологического скрининга принято считать снижение смертности больных, а непосредственным результатом – обнаружение рака до момента клинического проявления.

Необходимо отличать скрининг от ранней диагностики. **Ранняя диагностика** - это выявление заболевания у лиц, которые сами обратились за медицинской помощью после появления у них жалоб и симптомов заболевания.

Родоначальником скрининга в онкологии принято считать Георга Папаниколау (1883-1962), предложившего использовать разработанную им методику цитологического исследования мазков с поверхности шейки матки для ранней диагностики рака. Впервые идея цитологического скрининга рака шейки матки была представлена в докладе на научной конференции в Мичигане в 1928 году, однако в то время она вызвала скептическое отношение большинства специалистов; в результате работа Папаниколау в этом направлении была прекращена. Возобновленные более чем через 10 лет исследования позволили Папаниколау убедительно доказать корреляцию между результатами цитологического изучения мазков с поверхности шейки матки и наличием опухоли. Эти работы были опубликованы в журнале American Journal of Obstetrics and Gynecology в 1941 году и послужили толчком к повсеместному распространению метода.

Массовое исследование мазков, дополненное в зависимости от цитологического заключения биопсией, до настоящего времени составляет основу скрининга рака шейки матки.

Скрининг рака молочной железы берет начало с 60-х годов прошлого столетия и связан с внедрением маммографии. Проведенное в США в период с 1963 года по 1988 год обследование 62000 женщин в возрасте от 40 до 64 лет впервые представило неопровержимые доказательства эффективности скрининга рака молочной железы и явилось главным аргументом в пользу дальнейшего распространения и совершенствования метода. В 1970&e годы была изучена возможность диагностики доклинических форм рака легкого на основе анкетирования с целью выявления факторов риска, рентгенографии грудной клетки и цитологического исследования мокроты.

В 1975 году стартовал скрининг колоректального рака; с 1990-х годов начата оценка методов скрининга рака предстательной железы и опухолей яичников.

К настоящему времени несомненно доказанной считается целесообразность скрининга **рака шейки матки, опухолей молочной железы и колоректального рака**.

Однако предел эффективности применения скрининга в онкологии в значительной мере определяется биологическими особенностями возникновения и развития злокачественных новообразований.

Согласно современной концепции ступенчатого (или многошагового) канцерогенеза, сформулированной норвежским ученым Кнудсоном (Knudson A.G., 1981), формирование опухоли – это не одноразовое событие, а цепь последовательных взаимосвязанных событий, в ходе которых имеет место накопление повреждений генома клеток, что приводит к качественным сдвигам в их структуре и функционировании, а в конечном счете – к нарушениям дифференцировки и обретению свойств, присущих злокачественным новообразованиям.

В патогенезе опухолей идентифицируют три разные, но нередко накладывающиеся друг на друга фазы: **инициацию, промоцию** и **прогрессию**.

Инициация (или опухолевая трансформация клетки) – это первый шаг, сущность которого составляет изменение на генетическом уровне в виде мутации ДНК. Однако трансформированные таким образом клетки остаются неактивными без воздействия дополнительных стимулов. Отражением возникающих в результате инициации изменений можно считать различного рода дисплазии.

Промоция – следующий шаг, заключающийся во взаимодействии между трансформированной клеткой и рядом факторов (внешних или внутренних), в результате чего образуется обширный клон измененных клеток, т.е. формируется первичный опухолевый узел. Однако сложившаяся на этом этапе опухоль обычно неспособна к инфильтрирующему росту и метастазированию.

Истинно злокачественные свойства – способность к инфильтрирующему росту и образованию метастазов - обретаются

на следующем этапе канцерогенеза – этапе **опухолевой прогрессии**. Прогрессия заключается в возникновении дополнительных изменений в структуре генома и отборе клеточных клонов (субклонов), наиболее приспособленных к меняющимся условиям существования, наиболее агрессивных в отношении организма хозяина, а также наиболее устойчивых к терапевтическим воздействиям (лекарственному и лучевому).

Таким образом, опухоли, выявленные на ранних этапах формирования, представляются более благоприятными в отношении прогноза и лечения, чем новообразования, претерпевшие серьезные качественные изменения в ходе прогрессии. Это положение порождает представления о поистине безграничных возможностях повышения эффективности лечения злокачественных опухолей при условии их раннего выявления в ходе скрининга. Однако особенности кинетики опухолевого снижают абсолютную значимость скринингового метода, как единственно эффективного в плане снижения смертности от рака.

На сегодняшний день известно, что, когда опухоль становится доступной для диагностики современными методами, большая часть периода ее роста уже пройдена. Минимальная масса опухоли, которая может быть визуализирована, составляет примерно 1 грамм, что соответствует 10^9 клеток или 30 последовательным удвоениям (2^{30}) исходной малигнизированной клетки родоначальницы. Максимальная масса опухоли, совместимой с жизнью пациента, соответствует примерно 1 кг или 10^{12} клеток. Таким образом, период, в течение которого опухоль может быть выявлена и подвергнута лечению, находится в пределах между 10^9 и 10^{12} клеток, что составляет только 10 генераций удвоения и соответствует последней четверти всего жизненного пути опухоли. Для многих новообразований характерно, что микрометастазы могут возникать задолго до появления возможности обнаружения первичного очага; поэтому проводимое лечение никак нельзя считать ранним. Анализ вышеизложенного позволяет сделать еще два существенных для практики вывода:

Во-первых, скрининг не может быть **в равной мере успешным** в отношении **различных** онкологических заболеваний, так как на сегодняшний день для каждой конкретной нозологической формы эффективность методов доклинической диагностики **неодинакова**.

Во-вторых, непрерывное совершенствование методов распознавания опухолей на более ранних стадиях доклинического периода является важнейшим условием повышения эффективности скрининга.

Известно, что большинство опухолей при условии их диагностики на ранних этапах естественного течения имеют лучший прогноз. Однако одного этого факта явно недостаточно для обоснования необходимости скрининга. Разработка программ скрининга в отношении конкретных нозологических единиц требует учета множества факторов.

Впервые главные условия проведения популяционного скрининга были сформулированы экспертами ВОЗ Wilson и Junger в 1968 году и могут быть представлены следующим образом:

1. Заболевание, являющееся предметом скрининга, должно быть важной проблемой здравоохранения, т.е. встречаться часто и/или быть достаточно тяжелым.

2. Заболевание должно иметь надежно распознаваемую предклиническую фазу. Иными словами, естественное течение болезни должно давать «временное окно» для проведения скрининга, т.е. период, в течение которого заболевание может быть диагностировано на ранней стадии, прежде чем появятся клинические симптомы. Для обеспечения эффективности скрининга интервал между очередными обследованиями должен быть существенно короче длительности предклинической фазы.

3. Должно существовать эффективное лечение выявленного заболевания, т.е. лечение должно быть способно влиять на показатели смертности от злокачественных опухолей.

4. Лечение, начатое в доклинической (ранней) стадии, должно быть более эффективным, чем лечение, предпринятое позже. Если раннее лечение не имеет преимуществ перед лечением, начатым при наличии выраженной клинической симптоматики, проведение скрининга не может считаться оправданным как с точки зрения экономических затрат, так и в связи с возможными побочными эффектами.

5. Тест, используемый для скрининга, должен быть точным, приемлемым для обследования большого по численности контингента (популяции), достаточно простым в осуществлении, безопасным и относительно недорогим.

6. Должна быть избрана адекватная задачам стратегия скрининга, предусматривающая правильный выбор возрастных границ обследуемого контингента и выбор соответствующего конкретному заболеванию межскринингового интервала.

7. Рекомендации по скринингу должны иметь серьезное научное (обычно результаты рандомизированных клинических исследований) и экономическое обоснование.

8. Программы скрининга должны быть способны обеспечить высокий уровень охвата подлежащей обследованию популяции.

9. Программы скрининга должны соответствовать особенностям конкретных географических регионов, принимая в расчет имеющиеся ресурсы для полноценного обследования, диагностики и лечения.

10. Программы скрининга должны быть способны оперативно реагировать на запросы пациентов и организаторов обследования.

11. При получении положительного результата программа скрининга должна гарантировать немедленное проведение углубленного обследования и лечения в полном объеме.

12. Программы скрининга должны быть эффективны экономически.

13. Программы скрининга подлежат постоянному контролю и систематической оценке.

Пригодность тестов для использования в скрининге определяется их способностью отличать больных от «здоровых» и оценивается показателями чувствительности и специфичности.

Чувствительность скринингового теста – это его способность выявлять заболевание. Чувствительность выражается отношением числа лиц, показавших истинно положительный тест, к числу действительно являющихся носителями искомого заболевания: **чувствительность = a / (a+c)** (таблица 1).

Специфичность характеризует способность теста выявлять лиц, не имеющих болезни, и определяется отношением числа продемонстрировавших истинно отрицательный тест к числу фактически здоровых применительно к патологии, являющейся предметом скрининга: **специфичность = d / (b+d)** (таблица 1).

В идеале, чувствительность и специфичность должны приближаться к 100%, но в реальной жизни, к сожалению, ни один тест, использующийся для скрининга опухолей, не отвечает этим

требованиям в полной мере. Поэтому среди показавших в ходе скрининга положительный тест и направленных для углубленного диагностического исследования будут выявлены лица, в действительности, не имеющие предполагаемого заболевания, что свидетельствует о **ложно положительном результате скрининга**.

С другой стороны, в процессе углубленной диагностики возможно выявление лиц, действительно страдающих данным заболеванием несмотря на то, что скрининговый тест у них был отрицательным; в таком случае речь идет о **ложно отрицательном результате скрининга**.

Чувствительность и специфичность являются противоположными по существу понятиями. В конечном счете, соотношение между уровнями чувствительности и специфичности скринингового теста означает достижение определенного порога точности обследования.

Для тестов, имеющих количественное измерение (например, для опухолевых маркеров), положительным считается значение, при котором могут быть идентифицированы все потенциальные случаи заболевания (чувствительность, соответствующая 100%). Однако при этом в жертву приносится специфичность, в результате чего приходится выполнять значительное количество ненужных, подчас небезопасных для пациентов и дорогостоящих диагностических процедур.

Возможность достижения баланса между чувствительностью и специфичностью в значительной мере определяет результативность программы скрининга.

Следует помнить, что специфичность имеет отношение к большинству лиц, участвующих в скрининге, т.е. к здоровым людям, а чувствительность, наоборот, касается меньшинства, страдающего заболеванием.

Важным параметром оценки тестов и скрининговых программ является **положительное предсказательное значение**, которое вычисляется после завершения диагностического обследования лиц, отобранных на основании скрининга.

Положительное предсказательное значение – это процент верифицированных случаев опухоли среди лиц с положительными тестами.

Наряду с этим существует понятие **отрицательного предсказательного значения,** определяемого отношением числа здоровых лиц к общему числу имеющих отрицательный тест (истинно отрицательный + ложно отрицательный).

Таким образом, показатель «предсказательное значение» характеризует вероятность того, что позитивные или негативные результаты доказаны правильно.

Высокий уровень отрицательного предсказательного значения теста способствует уменьшению числа «ненужных» и инвазивных диагностических манипуляций, предпринимаемых в рамках углубленного обследования.

Существуют различия между чувствительностью теста и чувствительностью программы скрининга в целом. Это связано с длительностью предклинического периода развития конкретной опухоли и величиной межскрининговых интервалов при многократном обследовании. Обычно первоначальный скрининг выявляет большее число заболевших, чем последующие скрининговые обследования. Опухоли, выявленные при первичном скрининге, чаще находятся на более поздней стадии прогрессии, чем распознаваемые в ходе скрининга, проводимого повторно. Существенное влияние на результаты скрининга оказывает также характеристика обследуемой популяции.

Скрининг популяции, имеющей низкий риск заболевания, отличается от скрининга контингента с высоким риском наличия искомой нозологической формы. Применительно к большинству опухолей положительное предсказательное значение скрининговой программы в целом оказывается более высоким при обследовании контингента старших возрастных групп, чаще страдающего онкологическими заболеваниями по сравнению с молодыми; следует отметить, что положительное предсказательное значение используемого для скрининга теста при этом сохраняется постоянным.

Селективный скрининг ограниченных групп населения, имеющих наибольший риск заболевания, является одним из путей достижения баланса между положительными сторонами, побочными эффектами и стоимостью скрининговых программ.

Наряду с рассмотренными выше критериями эффективности скрининга, существенное значение имеет **показатель**

выявляемости, т.е. число больных раком (верифицированным гистологически) на 1000 лиц, прошедших скрининг.

Многие современные положения скрининга очень сложны для восприятия клиницистами, особенно теми из них, чья профессиональная психология сформировалась много лет тому назад, в период советского здравоохранения. Это прежде всего относится к понятию о группе факторов, затрудняющих и **искажающих оценку скрининговых тестов и скрининговых программ,** – факторов, обозначаемых в англоязычной литературе словом **Bias** (предубеждение, предвзятое или пристрастное отношение). При организации и оценке результатов скрининга всегда следует учитывать и стремиться нивелировать их влияние.

«Фактор самоотбора» (selfselection bias, volunteer bias) связан с тем, что среди участвующих в скрининге имеется группа лиц, наиболее грамотных в гигиеническом отношении и осознающих преимущества выявления болезни в ранней стадии. Эти люди даже при отсутствии скрининга по собственной инициативе были бы подвергнуты необходимым тестам. Рак в этой группе был бы диагностирован существенно раньше, чем в общей популяции. Количественный учет такого контингента затруднен, а участие его в скрининговых программах может быть источником **ложноположительных суждений о результатах скрининга**.

Искажения оценки, обусловленные **«временем опережения» (lead time bias)**. Сущность этого феномена состоит в том, что скрининг выявляет опухоли в латентной стадии, иногда задолго до появления клинической симптоматики. Величина временного интервала между моментом обнаружения опухоли в ходе скрининга и моментом возможного распознавания ее по клиническим симптомам обозначается как «время опережения». Если в качестве исходной точки отсчета при измерении продолжительности жизни пациента использовать момент установления диагноза, показатель **выживаемости** будет **всегда выше в группе скрининга, даже при полной неэффективности лечения**.

Обычно скрининг проводится неоднократно, а межскрининговый интервал бывает значительно меньше, чем длительность предклинического периода. В связи с тем, что скрининг приводит к более раннему обнаружению заболевания, которое клинически было бы выявлено на несколько лет позже

(«время опережения»), **в первом раунде скрининга** как бы **«концентрируются многие случаи из будущих лет»**. Поэтому в начале внедрения скрининга общая частота рака в группе обследованных и показатель заболеваемости в популяции увеличиваются.

Искажения в оценке программ могут быть связаны с тем, что в ходе скрининга **вероятность выявления опухолей, имеющих неодинаковую продолжительность предклинической фазы, различна (Length–Bias Sampling)**. Торпидно протекающие, медленно растущие, прогностически более благоприятные формы рака отличаются более длительным предклиническим периодом и, следовательно, имеют больший шанс быть выявленными при скрининге. Наоборот, опухоли, характеризующиеся агрессивным течением, худшим прогнозом и короткой предклинической фазой, выявляются в ходе скрининга в меньшем числе. Таким образом, пропорция между медленно прогрессирующими и агрессивно развивающимися формами опухоли существенно нарушается. Среди выявленных при проведении скрининга опухолей доля форм с благоприятным прогнозом значительно выше, чем в общей популяции. Поэтому создается ложное впечатление о том, что скрининг способен обеспечить снижение смертности. К сожалению, это ложное впечатление наблюдается даже при полной неэффективности лечения.

Высшим выражением феномена Length–Bias Sampling является **гипердиагностика,** т.е. распознавание в процессе скрининга латентных, или «клинически незначимых», форм болезни.

Практически различают два типа гипердиагностики:

I. Выявление опухолей, которые на протяжении человеческой жизни не достигают клинической фазы и, таким образом, не оказывают влияния на судьбу пациента.

II. Выявление опухоли в предклинической фазе у лиц, страдающих серьезной сопутствующей патологией, способной привести к смерти значительно раньше, чем проявится онкологическое заболевание.

Ярким примером гипердиагностики может служить использование простатоспецифического антигена (ПСА) для скрининга рака предстательной железы, способное выявлять латентные, длительно не прогрессирующие опухоли.

Прямым **следствием гипердиагностики** часто является неоправданное применение небезопасных и не лишенных тяжелых осложнений агрессивных методов лечения. Такое лечение, именуемое термином **«перелечивание»**, не увеличивает продолжительности и способно существенно нарушить качество жизни пациентов.

По мере **совершенствования методов уточняющей диагностики** наблюдается переоценка стадии опухолей, выявляемых в ходе скрининга. Этот феномен получил название **«миграции стадий»** (феномен Will Rogers). Миграция стадий затрудняет сравнительную оценку результатов скрининга, проведенного в прошлом, с результатами, полученными в последнее время **(Stage Migration Bias)**.

При углубленном обследовании выявленных в ходе скрининга больных в прошлом опухоль чаще распознавалась как менее распространенная, чем при использовании современных (более совершенных) методик уточняющей диагностики.

Совершенствование диагностики сопровождается «перемещением» пациентов из ранних в более поздние стадии, в результате чего численность больных с истинно ранними формами рака уменьшается, а контингент поздних стадий расширяется за счет лиц с более благоприятным прогнозом (пополняется пациентами, относившимися прежде к более ранним стадиям). Это создает видимость непрерывного улучшения результатов лечения для каждой из стадий в отдельности.

3.4 Скрининг

К настоящему времени **доказана эффективность следующих методов скрининга**:

- маммографический скрининг РМЖ у женщин 50-69 лет;
- цитологический скрининг предрака и рака шейки матки;
- скрининг рака пищевода;
- скрининг рака желудка;
- скрининг рака и предрака толстой кишки с помощью теста на скрытую кровь;
- скрининг рака предстательной железы: тест на ПСА;
- скрининг гепатоцеллюлярного рака;

Методы скрининга, эффективность которых находится на стадии изучения:

- маммографический скрининг рака молочной железы у женщин моложе 50 лет;
- скрининг РШМ: тестирование на ВПЧ;
- скрининг рака толстой кишки: сигмоидоскопия;
- скрининг рака легкого: низкодозовая СКТ;
- скрининг рака желудка: тестирование на Helicobacter pylori + гастроскопия;
- скрининг рака яичника: маркер СА 125 + УЗИ;
- скрининг рака кожи (меланома): визуальное обследование;
- скрининг рака губы и слизистой оболочки полости рта: визуальное обследование.

Методы скрининга, неэффективность которых доказана:

- скрининг рака легкого: рентгенография грудной клетки;
- скрининг РМЖ: самообследование.

Сегодня большие надежды возлагаются на использование для скрининга таргетных изменений в клетках на молекулярном уровне. Эти технологии бурно развиваются, однако еще не ясно, смогут ли они заменить (и если смогут, то когда) существующую сегодня методику скрининга. Можно быть уверенным, что и при внедрении новых технологий многие из рассмотренных выше методов оценки эффективности скрининга еще долго не потеряют значения.

Для получения объективных результатов скрининг следует планировать как контролируемое рандомизированное популяционное исследование, что, к сожалению, делает скрининговые программы очень дорогостоящими и трудоемкими. При этом для эффективности программы должны быть соблюдены следующие условия:

1. разработка протокола программы;
2. подготовка специалистов, участвующих в программе;
3. определение населения, которое будет охвачено скринингом:

- создание базы данных;

4. персональное приглашение;
5. пропаганда программы в СМИ;

6. проведение пилотного исследования;
7. оценка эффективности программы на всех ее этапах:
- процент прошедших скрининг из числа приглашенных,
- процент выявленных случаев рака (и на какой стадии),
- процент ложноположительных результатов,
- процент ложноотрицательных результатов,
- процент интервальных раков;
8. мониторинг всех этапов программы;
9. методы лечения выявленного образования;
10. выживаемость;
11. смертность.

Раннее выявление злокачественных опухолей (скрининг) играет важную роль в снижении смертности, а в некоторых случаях, когда речь идет о выявлении предрака, и заболеваемости от злокачественных опухолей. В связи с этим разработка новых методов скрининга, включая выявление молекулярных маркеров ранних стадий канцерогенеза, имеет большое значение.

Для реализации, мониторинга и анализа данных по оценке эффективности скрининга рака в Республике Казахстан и во исполнение приказа МЗ РК от 12 августа 2011 года № 540 "Об утверждении Положения о деятельности организаций здравоохранения, оказывающих онкологическую помощь населению Республики Казахстан" в онкологических учреждениях в 2012 г. созданы специализированные консультативно-диагностические отделы/отделения (СКДО). Основной задачей данных структурных подразделений онкологических учреждений является организационно-методическую работу по внедрению скрининговых программ, направленных на снижение смертности от онкологических заболеваний.

Внедрение программ по раннему выявлению рака в Республике Казахстан было начато в 2008 г. со скрининга рака молочной железы и шейки матки. В 2011 г. стал внедряться скрининг колоректального рака. С 2012 г. осуществляется поэтапное расширение скрининговой программы РПЖ в РК в целях реализации Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан "Саламатты Қазақстан», утвержденной Указом Президента Республики Казахстан от 29 ноября 2010 года

№ 1113, Программы развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы, утвержденной постановлением Правительства Республики Казахстан от 29 марта 2012 года № 366, в соответствии с Приказами И.о.Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 ноября 2009 года № 685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения» с дополнениями и изменениями от 16 марта 2011 года № 145 и от 8 января 2013 года № 8 «О внедрении скрининга на раннее выявление рака пищевода, желудка, печени и предстательной железы в пилотных регионах». Планируется к 2016 г. охватить все регионы республики 6 программами по раннему выявлению рака указанных выше локализаций.

3.5. Выявление больных со злокачественными новообразованиями и предраковыми заболеваниями

Наиболее эффективным методом раннего выявления злокачественного новообразования, как мы убедились, является скрининг. Однако до настоящего времени существуют и другие методы выявления рака.

Больные со злокачественными новообразованиями и предраковыми заболеваниями выявляются:

1. При самостоятельном обращении больных к врачу поликлиники с наличием тех или иных симптомов злокачественных опухолей или предраковых заболеваний. Это самый пассивный путь диагностики, так как злокачественные новообразования, особенно внутренней локализации, в начальных стадиях развития не беспокоят больных, поэтому они не идут к врачам, а большинство больных, страдающих предраковыми заболеваниями, не состоят на диспансерном учете, им не проводятся надлежащие лечебно-оздоровительные мероприятия. В связи с этим удельный вес больных со злокачественными опухолями, ежегодно среди впервые в жизни установленным диагнозом, в республике составляет 85-87% и у 60-70% больных диагноз установлен в III-IV стадии опухолевого процесса.

2. Во время проведения профилактических осмотров или при обследовании по поводу неонкологического заболевания.

Профилактические осмотры, с целью выявления предраковых заболеваний и злокачественных опухолей, в СССР начали проводиться с 1948 года и подвергаются мужчины старше 40 лет, женщины старше 30 лет. При этом особое внимание уделялось людям пожилого возраста. Осмотры производятся медицинскими работниками учреждений общей лечебно-профилактической сети. В настоящее время проведение профилактических осмотров претерпело некоторые изменения, тем не менее, основные принципы его сохранены:

•Осмотр кожи и видимых слизистых оболочек, наружных регионарных лимфатических узлов;

•Крупнокадровая флюорография грудной клетки для выявления заболеваний легких;

•Ультразвуковое исследование молочной, щитовидной железы, по показаниям органов брюшной полости (печень, поджелудочная железа, органы малого таза);

•Цитологическое исследование мазков из шейки и тела матки, изъязвленной поверхности кожи и слизистых оболочек губы, полости рта;

•Пальцевое исследование прямой кишки.

Такие комплексные осмотры на промышленных предприятиях осуществляются медицинскими работниками медико-санитарной части (МСЧ) предприятий, а на предприятиях и учреждениях, не имеющих МСЧ, работниками лечебно-профилактических учреждений, к которым прикреплено население.

2) среди неорганизованных групп населения (пенсионеры, домохозяйки и др.) проводятся индивидуальные профилактические осмотры участковыми врачами поликлиник, сельских участковых больниц;

3) в некоторых районах, где население в силу специфики производственной деятельности и отдаленности расположения населенных пунктов удалено от учреждений общей лечебной сети, в последние годы используются передвижные медицинские комплекс (ПМК), показавшие свою эффективность в обследовании населения отдаленных районов;

4) всем лицам в возрасте 40 лет и старше, обратившимся впервые в данном году в поликлинику (амбулаторно) за медицинской помощью, необходимо проводить индивидуальные

профилактические осмотры с целью выявления предопухолевых заболеваний или злокачественных опухолей, а женщины в возрасте 30 лет и старше в обязательном порядке направляются в смотровой кабинет.

В настоящее время единственно эффективным методом раннего выявления рака остается скрининг, о котором подробно было сказано выше.

Проведение скрининговых осмотров целевых групп детского и взрослого населения включает в себя следующие этапы:

Анкетно-опросный метод может быть организован на постоянной основе в рамках ежегодной диспансеризации или в виде разовой акции с определенным контингентом обследуемых. Он может быть применен комплексно с охватом различных органов и систем организма или по отдельным, наиболее вероятным локализациям злокачественных опухолей.

Организация **анкетно-опросного** метода состоит из пяти регламентированных этапов:

Первый этап – подготовительный, при котором проводятся:

1) разъяснительная работа среди населения, в которую входят:

•Ознакомление населения с первыми сигнальными признаками злокачественных опухолей;

•Убеждение в необходимости прохождения диспансерных осмотров;

•Вселение уверенности в успех излечения злокачественных опухолей при регулярном прохождении диспансерного обследования;

•Обучение методам самообследования в промежутке между врачебными осмотрами (полости рта, кожи, молочной железы и др.);

•Повышение санитарно-гигиенических знаний населения, включающих первичную профилактику злокачественных опухолей.

Разъяснительная работа осуществляется путем выступления по радио, телевидению, публикации статьи на страницах газет. От уровня разъяснительной противораковой пропаганды зависит в значительной степени эффективность данного метода. Вполне понятно, что только онкологам проведение разъяснительной работы не под силу. Она должна проводиться с широким участием всех медицинских работников общей лечебной сети.

2) подготовка анкет, при составлении которой учитывается следующее:

•Половозрастные характеристики (возрастной интервал с наибольшей заболеваемостью определенными опухолями у женщин или у мужчин);

•Особенности жизни и труда (промышленные или другие производства, связанные с вредными выбросами, в которых работают или близко проживают, профессия);

•Наличие вредных привычек (с учетом интенсивности и стажа злоупотреблений табакокурением, алкоголем, насом, горячей пищей и соленостей);

•Наследственность (наличие онкологических заболеваний в трех-четырех поколениях с учетом локализаций);

Такая анкета может быть частью медицинской карты или быть в виде приложения к ней.

3) подготовка вычислительной техники для обработки сведений, полученных при помощи анкет.

4) подготовка врачей для проведения анкетно-опросного метода профилактического осмотра.

Врачи-участники должны свободно ориентироваться и четко представлять следующие разделы онкологии:

•Эпидемиологию рака на обслуживаемой территории и факторы повышенного онкологического риска;

•Клинику и тактику ведения больных при факультативных и облигатных предраковых заболеваниях;

•Патогенез общих и локальных клинических симптомов злокачественных опухолей различных локализаций;

•Диагностическую тактику или алгоритм выявления злокачественных опухолей визуально-доступной и внутренней локализаций;

•Методы и сроки обследования групп повышенного онкологического риска;

•Учетно-отчетную документацию.

Второй этап - сплошное анкетирование взрослого населения (мужчин старше 40 лет, женщин старше 30 лет). Ответственными лицами в городских, районных поликлиниках являются участковые врачи, а в сельской местности – врачи участковой больницы, врачебных амбулаторий. Заполнение анкеты предпосылается

врачебному осмотру на уровне среднего звена медицинских работников и под их контролем. Расчеты указывают на сокращение сроков времени врача на сбор анамнеза и детализацию жалоб при возможности больше уделять внимание объективному статусу. Анкетирование желательно проводить в нерабочее время, когда все члены семьи находятся в доме.

Третий этап – централизованная обработка и сортировка всех заполненных анкет вручную или при помощи ЭВМ, в результате которой выделяются два массива:

А) люди, не предъявляющие жалобы, эти анкеты откладывают;

Б) люди, предъявляющие жалобы на те или иные органы. Эти анкеты вновь передают участковым врачам поликлиники, МСУ, амбулаторий, для проведения углубленного обследования.

Четвертый этап – людям, предъявившим жалобы в условиях районной или областной поликлиники, с использованием услуг диагностических центров участковые врачи или врачи МСЧ проводят углубленное обследование с использованием необходимых современных диагностических методов.

Пятый этап - сортировка анкет с результатом углубленного обследования, при котором анкеты делятся на три массива:

А) практически здоровые люди, предъявившие жалобы случайно;

Б) больные с предраковыми заболеваниями, которых берут на диспансерный учет по I «б» клинической группе в поликлинике или врачебной амбулатории, где проводят им лечебно-оздоровительные мероприятия;

В) больные со злокачественными опухолями, которых направляют в онкологические учреждения.

Таким образом, в результате проведения профилактического осмотра анкетно-опросным скрининговым методом выделяются:

1. Практически здоровые люди
2. Больные, страдающие фоновыми и предраковыми заболеваниями, из которых одни нуждаются в амбулаторном лечении и диспансерном наблюдении, другие – в стационарном лечении по профилю установленной патологии.
3. Больные, страдающие злокачественными опухолями различных локализаций.

2) **проведение скрининга** – заполнение статистических карт профилактического медицинского осмотра (скрининга) ребенка (форма 025-07/у), амбулаторного пациента (форма 025-08/у), утвержденных приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 ноября 2010 года № 907 «Об утверждении форм первичной медицинской документации организаций здравоохранения» (приказ МЗ РК № 907). Проведение скринингового осмотра целевых групп взрослого населения осуществляется участковым врачом (врачом общей практики) (врач ПМСП), врачом и средним медицинским работником доврачебного кабинета отделения (кабинета) профилактики и социально-психологической помощи организации ПМСП и профильными специалистами по направлению врача ПМСП/отделения профилактики и социально-психологической помощи организации ПМСП.

3) **заключительный** – дообследование и постановка на диспансерный учет лиц с выявленной патологией, завершение оформления учетно-отчетной статистической документации. На данном этапе врач ПМСП/отделения профилактики и социально-психологической помощи организации ПМСП вносит формы 025-07/у, 025-08/у и паспорт участника Национальной скрининговой программы (вкладыш формы 025-08/у), утвержденные приказом МЗ РК № 907, результаты скрининга целевых групп населения с выделением факторов риска (поведенческих, биологических), заключительного диагноза, дает рекомендации по дообследованию, наблюдению.

Коротко остановимся на видах и методах скрининга при различных локализациях, проводимых в нашей стране.

Скрининг рака молочной железы

Маммографический скрининг рака молочной железы внедрен в Казахстане в 2008 г. с целью снижения смертности от рака данной локализации.

Вид скрининга: популяционный

Метод скрининга: маммография обеих молочных желез в 2-х проекциях, «двойная читка» маммограмм врачами-рентгенологами на уровне онкологического диспансера. Обязательным условием

проведения «двойной читки» маммограмм является интерпретация маммограмм двумя рентгенологами независимо друг от друга, проведение уточненной диагностики – прицельной маммографии, УЗИ молочной железы, биопсии. Все исследования и процедуры проводит врач-рентгенолог ОД, имеющий специализацию по лучевой диагностике заболеваний молочной железы.

Интервал: 1 раз в 2 года

Целевая группа: женщины в возрасте 50, 52, 54, 56, 58, 60 лет.

В скрининге не участвуют женщины, состоящие на учете по поводу РМЖ, или состоящие на диспансерном учете у маммолога, онкомаммолога по поводу доброкачественных новообразований молочной железы и имеющие индивидуальный график проведения динамического маммографического исследования. Следует также исключить из целевой группы женщин, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания, которые с высокой вероятностью приведут к смерти в ближайшие 10 лет, например, распространенное ЗНО, инфаркт миокарда с застойной сердечной недостаточностью, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, цереброваскулярные заболевания в стадии декомпенсации, хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью, цирроз печени и т.д.

Интерпретация результатов маммографии проводится по классификации BI-RADS.

Врач ПМСП/отделения (кабинета) профилактики и социально-психологической помощи организации ПМСП при получении результата маммографии:

М1 (без патологии) – рекомендует пациентке проведение последующего маммографического обследования через 2 года;

М2 (образование, обладающее доброкачественными характеристиками) направляет пациентку на консультацию и динамическое наблюдение к маммологу КДО/КДЦ;

М3 / М4/ М5 (присутствие отклонения неопределённой значимости / признаки, вызывающие подозрение на злокачественность / признаки злокачественности) – в соответствии с результатами углубленной диагностики направляет пациентку на консультацию и динамическое наблюдение к онкологу, маммологу ОД. После исключения злокачественного новообразования пациентки с указанными результатами маммографии направляются для динамического наблюдения к маммологу КДО/КДЦ;

М6 (рак молочной железы, верифицированный морфологически) – направляет пациентку к районному онкологу, маммологу ОД для лечения, диспансеризации и динамического наблюдения.

Скрининг рака шейки матки

С 2008 года в Казахстане внедрен скрининг рака шейки матки для активного раннего выявления бессипмтомного рака и его последующее лечение.

Цель скрининга – выявление преинвазивных заболеваний шейки матки с последующим оздоровлением.

Вид скрининга: популяционный

Метод скрининга: цитологическое исследование мазка из шейки матки. Окраска по методу Папаниколау (Пап-тест).

Интервал: 1 раз в 5 лет.

Целевая группа: женщины в возрасте 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 лет, не состоящие на диспансерном учете по поводу рака шейки матки.

Интерпретация результатов цитологического исследования – Терминологическая система Бетезда (ТСБ) (2001).

С 2013 года скрининг в Казахстане проводится с использованием метода жидкостной цитологии и приготовлением тонкослойных мазков.

Взятие материала на цитологическое исследование осуществляется акушеркой смотрового кабинета организации ПМСП.

Цитологическое исследование проводится в централизованных цитологических лабораториях. Там же проводится организация архива цитологических препаратов пациентов, вовлеченных в скрининговое обследование, независимо от результата сроком не менее 10 лет с формированием компьютерной базы данных.

Врач ПМСП/отделения (кабинета) профилактики и социально-психологической помощи организации ПМСП при получении результатов Pap-теста по ТСБ:

плохое качество мазка приглашает пациентку на цитологический скрининг повторно;

«Цитограмма без особенностей» (норма) рекомендует пациентке проведение последующего цитологического скрининга через 5 лет;

«Воспалительный процесс или микроорганизмы» рекомендует лечение и санацию у врача гинеколога;

атипия эпителиальных клеток ASC-US, LSIL рекомендует лечение и динамическое наблюдение у врача-гинеколога районной, городской поликлиники с проведением цитологического контроля через 6 месяцев. При персистенции или утяжелении рекомендуется проведение кольпоскопии с биопсией, при нормальной цитограмме через 6 месяцев – дополнительный Pap-тест через 12 месяцев;

интраэпителиальное поражение ASC-H, HSIL направляет пациентку на углубленную диагностику к онкогинекологу онкологического диспансера/гинекологу районной, городской поликлиники, прошедшему специальную подготовку;

атипия железистых клеток AGS, AIS, рак направляет пациентку на углубленную диагностику к онкогинекологу онкодиспансера.

При получении гистологических результатов биопсии шейки матки:

CIN I рекомендует пациентке дообследование, лечение и динамическое наблюдение у гинеколога районной, городской поликлиники с проведением цитологического контроля через 6 и 12 месяцев;

CIN 2, CIN 3, CIS, AIS, рак направляет пациентку в онкодиспансера для лечения и динамического наблюдения;

все пациентки после лечения CIN 2, CIN 3, CIS, AIS наблюдаются у гинеколога районной, городской поликлиники с проведением контрольных Pap-тестов через 4, 6 и 12 месяцев. При необходимости (положительный Pap-тест в контроле) проводится консультация онкогинеколога онкологического диспансера.

Скрининг колоректального рака

С 2011 года в Казахстане внедряется скрининг колоректального рака с целью активного раннего выявления бессипмтомного рака и его последующее лечение.

Вид скрининга: популяционный.

Метод скрининга: иммунохимическое (иммунохроматографическое) исследование кала на скрытую кровь (iFOBT, гемокульт-тест), тотальная колоноскопия при положительном гемокульт-тесте с биопсией патологических участков слизистой кишечника, которая проводится в случае их выявления.

Интервал: 1 раз в 2 года.

Целевая группа: мужчины и женщины 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70 лет, за исключением лиц, состоящих на диспансерном учете по поводу рака и полипоза толстого кишечника. При формировании целевой группы следует учитывать отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. Под тяжелыми сопутствующими заболеваниями подразумеваются заболевания, которые с высокой вероятностью приведут к смерти в ближайшие 10 лет, например, распространенное злокачественное новообразование, инфаркт миокарда с застойной сердечной недостаточностью, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, цереброваскулярные заболевания в стадии декомпенсации, хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью, цирроз печени и т.д.

При получении результатов эндоскопического исследования:

CS 1 (без патологии) рекомендует обследованным лицам проведение гемокульт-теста в рамках скрининга через 2 года;

CS 2-3 (наследственные заболевания толстой кишки и аномалии ее развития, хронические воспалительные заболевания кишки) направляет пациентов к гастроэнтерологу/колопроктологу КДО/КДЦ;

CS 4 (полиповидные образования) рекомендует пациентам лечение (полипэктомию), динамическое наблюдение у районного онколога, колопроктолога КДО/КДЦ с контрольным проведением колоноскопии через 4-6 месяцев после полипэктомии;

CS 5-8 (злокачественное новообразование толстой кишки с морфологической верификацией или без) направляет пациентов в ОД, с последующим динамическим наблюдением у районного онколога по месту жительства

Скрининг рака предстательной железы

Скрининг рака предстательной железы в виде пилотного проекта стартовал в 2012 г. в Восточном Казахстане.

Вид скрининга: популяционный

Метод скрининга – иммунохимический анализ крови на общий ПСА, обязателен для всей целевой группы.

Методы дообследования:

- исследование свободного ПСА и [-2]проПСАс определением индекса здоровья простаты проводится при общем ПСА от 4 до 10 нг/мл
- при phi $\geq$ 25, а также пациентам с ПСА $\geq$ 4,0 нг/мл, кому не определялся phi, и всем пациентам с ПСА выше 10 нг/мл показана многоточечная (8-10 точечная) биопсия простаты под контролем ТРУЗИ.
- Во всех сомнительных случаях, для решения вопроса о необходимости биопсии (первичной, повторной) проводится осмотр уролога/онкоуролога, ПРИ, ТРУЗИ.

Гистологическое исследование пункционного биоптата предстательной железы производится централизованно в патоморфологической лаборатории на базе онкологического диспансера или централизованном патоморфологическом бюро региона. Морфологическая интерпретация биоптата осуществляется в соответствии с общепринятыми международными стандартами и классификацией с указанием суммы баллов по Глисону.

Целевая группа - мужчины 50, 54, 58, 62, 66 лет по году рождения, независимо от даты рождения. При условии отсутствия тяжелых сопутствующих заболеваний (под тяжелыми сопутствующими заболеваниями подразумеваются заболевания, которые с высокой вероятностью приведут к смерти в ближайшие 10 лет, например, распространенное злокачественное новообразование, инфаркт миокарда с застойной сердечной недостаточностью, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, алкоголизм, цереброваскулярные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью, цирроз печени в стадии декомпенсации и т.д.). Отсутствие РПЖ в анамнезе.

Врач отделения профилактики и социально-психологической помощи организации ПМСП при получении результатов скрининга на ПСА:

при уровне общего ПСА менее 3,1 нг/мл рекомендует пациенту пройти исследование крови на ПСА через 4 года;

при уровне общего ПСА от 3,1 до 7,8 нг/мл и индексе здоровья простаты менее 25 рекомендует пациенту динамическое наблюдение уролога с контрольным определением общего ПСА через 6-12 месяцев (группа риска). В случае роста или сохраняющихся высоких значений общего ПСА рекомендуется повторное обследование у уролога с биопсией простаты;

при уровне общего ПСА от 3,1 до 7,8 нг/мл и индексе здоровья простаты 25 и выше рекомендует пациенту углубленную диагностику у уролога/онкоуролога клинико-диагностического отделения/центра, онкологического диспансера;

при уровне общего ПСА 7,8 нг/мл и выше рекомендует пациенту углубленную диагностику у уролога/онкоуролога клинико-диагностического отделения/центра, онкологического диспансера.

Скрининг рака желудка и пищевода

В Казахстане с 2013 года внедрен скрининг рака пищевода и желудка.

Вид скрининга: популяционный скрининг

Методы скрининга: эндоскопическое исследование – эзофагогастродуоденоскопия (видеоЭГДС).

Интервал: 1 раз в 2 года

Целевая группа: мужчины и женщины 50, 52, 54, 56, 58 и 60 лет, за исключением лиц, состоящих на диспансерном учете по поводу рака пищевода и рака желудка.

При формировании целевой группы следует учитывать отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, которые с высокой вероятностью приведут к смерти в ближайшие 10 лет, например, распространенное ЗНО, инфаркт миокарда с застойной сердечной недостаточностью, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, цереброваскулярные заболевания в стадии

декомпенсации, хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью, цирроз печени и т.д.

Врач отделения профилактики и социально-психологической помощи организации ПМСП при получении результатов эндоскопического исследования:

ES 1, GS 1 (без патологии) рекомендует обследованным лицам проведение последующего эндоскопического обследования через 2 года;

ES 2-4, GS 2-4 (наследственные заболевания, аномалии развития, воспалительные заболевания, язва) направляет пациентов к гастроэнтерологу КДО/КДЦ;

ES 5, GS 5 (подслизистое образование пищевода, желудка), ES 9-12, GS 8-11 (эндоскопическая картина злокачественного новообразования без морфологической верификации, морфологически верифицированный рак) – направляет пациентов в ОД, с последующим динамическим наблюдением у районного онколога по месту жительства;

ES 6 (пищевода Баррета), ES 7-8, GS 6-7 (удаленные полиповидные образования пищевода и желудка) рекомендует пациентам динамическое наблюдение у районного онколога по месту жительства.

Скрининг рака печени

В Казахстане с 2013 года в пилотном режиме внедрен скрининг рака печени. Несмотря на то, что в структуре онкозаболеваемости рак печени занимает только 15 ранговое место, показатели смертности от него достаточно высоки и составили по данным 2012 г. 4,2% от всех смертей, связанных со злокачественным процессом. Это соответствует 9 рангу в структуре онкологической смертности. Учитывая особенности прямую зависимость заболеваемости раком печени с распространенностью инфекционных гепатитов В и С и цирроза, скрининг рака печени построен по принципу селективного, т.е. выборочному вида, в отличие от других программ раннего выявления рака.

Методы скрининга - определение уровня альфа-фетопротеина (АФП) крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) 4 раза в год с периодичностью 1 раз в 3 месяца среди пациентов с циррозами печени вирусной этиологии и 2 раза в год с периодичностью 1 раз в 6 месяцев среди пациентов с циррозами печени невирусной этиологии; УЗИ печени 4 раза в год с периодичностью 1 раз в 3 месяца среди пациентов с циррозами печени вирусной этиологии и 2 раза в год с периодичностью 1 раз в 6 месяцев среди пациентов с циррозами печени невирусной этиологии; компьютерную томографию (далее – КТ)/магнитно-резонансную томографию (далее – МРТ) печени с болюсным контрастированием по показаниям.

Целевая группа: мужчины и женщины, **находящиеся на диспансерном учете по поводу цирроза печени вирусной и невирусной этиологии**, за исключением лиц, находящихся на противовирусной терапии и не получивших оценку эффективности противовирусной терапии.

Скрининг проводится региональным гепатологическим кабинетом. Организации ПМСП осуществляю информирование, приглашение и мониторинг проведения скрининга.

Врач гепатологического центра (кабинета) при получении результатов:

уровень АФП 200 нг/мл и выше направляет пациента на КТ/МРТ печени с болюсным контрастированием в отделение лучевой диагностики организаций здравоохранения, определенных Управлением;

объемное образование печени при УЗИ направляет пациента на КТ/МРТ печени с болюсным контрастированием, тонкоигольную аспирационную биопсию под контролем КТ;

уровень АФП ниже 200 нг/мл, диффузные изменения ткани печени при УЗИ рекомендует проведение последующего обследования в рамках скрининга через 3-6 месяцев.

При направлении на КТ/МРТ скрининг не является завершенным. Скрининг является завершенным при получении результатов углубленной диагностики на гепатоцеллюлярный рак.

Количество осмотренного населения для выявления рака молочной железы в ходе скрининговых исследований в 2011 – 1015 гг.

Наименование областей и городов	Осмотрено					Выявлено				
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015
Акмолинская	25337	25780	18118	19867	20841	24	15	33	49	42
Актюбинсая	20483	20570	20036	19254	19703	3	4	6	32	24
Алматинская	63448	60927	37500	41648	43139	12	10	11	21	13
Атырауская	12104	12571	12604	11827	12414	16	11	19	7	5
ВКО	42875	41127	36853	34997	40448	48	57	65	69	76
Жамбылская	27107	26501	23172	22443	24853	14	32	19	27	22
ЗКО	16598	16616	17185	16597	17611	25	41	43	24	43
Карагандинсая	45998	47540	33317	32692	38390	84	73	77	50	80
Костанайская	27824	27936	22014	20240	22794	16	47	36	48	61
Кызылординская	13110	13569	14455	13976	14822	12	17	13	23	11
Мангистаусая	7555	9478	8724	21407	22527	1	1	21	21	20
Павладарская	21407	22527	13239	21407	22527	19	43	33	44	57
СКО	20808	20261	18406	18167	13883	51	44	41	37	41
ЮКО	58517	62360	57352	55146	50211	36	71	59	76	89
г. Алматы	48247	44762	47934	38415	40801	19	74	63	100	78
г. Астана	11888	11334	8994	9077	15460	4	35	36	36	38
РК	455745	459816	379903	386112	408824	438	633	616	704	765

Количество осмотренного населения для выявления рака шейки матки в ходе скрининговых исследований в 2011 – 1015 гг.

Наименование областей и городов	Осмотрено					Выявлено				
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015
Акмолинская	30278	27655	21897	23663	18226	9	6	10	15	11
Актюбинсая	25580	25644	20910	24791	18938	3	4	6	9	7
Алматинская	84867	78465	42200	57147	42049	12	10	11	21	13
Атырауская	17046	17778	15150	16428	12297	6	6	4	7	5
ВКО	53235	49374	37883	47998	35180	22	32	33	43	32
Жамбылская	32688	34995	24317	31268	23137	1	12	8	17	10
ЗКО	20830	24367	14911	20372	15336	27	12	16	13	12
Карагандинсая	51284	57927	40664	47129	33485	14	19	13	27	11
Костанайская	32368	31219	27062	24878	21434	8	12	15	19	26
Кызылординская	13110	13569	14455	20528	14878	12	17	13	4	1
Мангистаусая	10623	12012	11899	15525	12305	1	1	6	9	6
Павладарская	20656	21068	15088	27043	19442	9	9	9	6	6
СКО	22752	21887	20416	17645	14603	2	8	6	13	6
ЮКО	82729	93100	84094	17645	14603	39	38	33	13	6
г. Алматы	60001	56991	43718	50004	40140	9	19	12	30	27
г. Астана	13991	12998	12194	21037	19253	0	3	2	10	3
РК	577679	583638	446932	514959	392507	168	194	190	263	211

Количество осмотренного населения для выявления колоректального рака в ходе скрининговых исследований в 2011 – 1015 гг.

Наименование областей и городов	Осмотрено					Выявлено				
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015
Акмолинская	46893	57964	55300	53196	45218	17	12	11	20	23
Актюбинсая	54434	56645	42738	43867	36688	2	2	16	21	11
Алматинская	106312	143780	97174	107843	83140	78	38	57	18	41
Атырауская	23335	30853	27344	26373	22091	0	4	7	10	8
ВКО	102023	105954	79907	105728	82082	3	19	51	75	51
Жамбылская	76460	88536	51117	56103	44206	0	10	13	21	31
ЗКО	38667	43537	30575	39608	31598	8	15	17	29	37
Карагандинсая	126255	139838	92368	91640	72431	73	65	42	43	48
Костанайская	67474	69976	63863	58261	49575	7	20	35	66	60
Кызылординская	24365	29836	26077	34539	28089	0	2	1	6	1
Мангистаусая	9740	18260	18213	22634	22208	0	1	8	17	6
Павладарская	24712	43280	54022	54620	41615	0	10	29	63	39
СКО	52900	51728	48416	46906	37312	7	22	33	46	32
ЮКО	81510	144137	106388	112526	92795	0	4	13	17	22
г. Алматы	119223	122897	86637	82342	73483	4	4	8	29	31
г. Астана	28616	26934	26139	33870	29343	0	0	25	33	26
РК	982919	1174155	896278	970056	791904	199	228	366	514	467

Количество осмотренного населения и выявленных случаев рака пищевода и желудка, предстательной железы и гепатоцеллюлярного рака печени в ходе скрининговых исследований за 2014 – 2015 гг.

Наименование областей, городов и РК	Скрининг рака пищевода и желудка						Скрининг рака предстат. железы				Скрининг гепатоцел. рака печени			
	осмотрено		выявлен рак пищевода		выявлен рак желудка		осмотрено		выявлен рак предстат. Железы		осмотрено		выявлен рак печени	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Акмолинская														
Актюбинская	31411	2697	12	13	18	20	9603	8301	1	4	395	104	3	0
Алматинская														
Атырауская	13508	12881	3	5	9	6	5663	5028	0	0	37	143	0	0
ВКО	57909	53548	7	10	19	24	23034	17970	55	53	215	510	4	0
Жамбылская														
ЗКО	24780	23331	10	14	16	11	9055	7429	19	28	483	138	1	2
Карагандинская	43339	57914	9	13	32	29	19024	15650	7	40	415	225	2	0
Костанайская	23027	27992	8	3	20	21	8093	10867	71	55	359	40	0	0
Кзылординская	21826	20163	2	1	3	4	12703	6509	1	0	83	93	1	4
Мангыстауская														
Павладарская	35863	29076	0	5	22	22	11666	9322	30	17	180	95	0	0
СКО	22138	16014	9	6	9	12	8727	8068	12	12	178	100	0	0
ЮКО														
г. Алматы	42577	49292	3	2	13	19	17171	15176	7583	18	22	389	6	16
г. Астана	8356	12763	2	4	16	9	7912	6579	10	9	557	170	0	0
РК	324734	329071	65	76	177	177	132651	110879	281	301	4724	2007	17	22

Удельный вес I – II и IV стадий рака молочный железы , шейки матки и колоректального рака, выявленных в ходе скрининговых исследований (%) за 2014 – 2015 гг.

Наименование областей, городов и РК	Рак молочной железы				Рак шейки матки				Колоректальный рак			
	I - II стадии		IV - стадия		I - II стадии		IV - стадия		I - II стадии		IV - стадия	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Акмолинская	75,5	78,6	0,0	0,0	93,3	100,0	0,0	0,0	85,0	60,9	10,0	0,0
Актюбинская	87,5	87,5	0,0	0,0	100,0	85,7	0,0	0,0	95,2	81,8	0,0	0,0
Алматинская	93,8	90,5	0,0	0,0	90,5	92,3	0,0	0,0	77,8	80,5	5,6	9,8
Атырауская	100,0	95,0	0,0	0,0	100,0	100,0	0,0	0,0	100,0	100,0	0,0	0,0
ВКО	92,8	96,1	0,0	0,0	100,0	93,8	0,0	0,0	80,0	80,4	5,3	7,8
Жамбылская	100,0	100,0	0,0	0,0	100,0	100,0	0,0	0,0	85,7	87,1	0,0	0,0
ЗКО	100,0	100,0	0,0	0,0	76,9	100,0	7,7	0,0	79,3	91,9	20,7	2,7
Карагандинская	92,0	87,5	4,0	3,8	92,6	90,9	3,7	0,0	97,7	77,1	0,6	8,3
Костанайская	85,4	100,0	4,2	0,0	100,0	100,0	0,0	0,0	71,2	95,0	3,0	0,0
Кзылординская	91,3	100,0	0,0	0,0	75,0	100,0	0,0	0,0	100,0	100,0	0,0	0,0
Мангыстауская	95,2	95,0	0,0	0,0	100,0	100,0	0,0	0,0	64,7	16,7	0,0	0,0
Павладарская	88,6	93,0	0,0	0,0	83,3	83,3	0,0	0,0	77,8	82,1	11,1	2,6
СКО	100,0	92,7	0,0	0,0	100,0	83,3	0,0	0,0	87,0	84,4	0,0	0,0
ЮКО	92,1	96,6	2,6	1,1	95,0	100,0	0,0	0,0	94,1	100,0	0,0	0,0
г. Алматы	97,0	97,4	0,0	1,3	100,0	88,9	0,0	0,0	69,0	83,9	0,0	0,0
г. Астана	75,0	100,0	2,8	0,0	90,0	100,0	0,0	0,0	72,7	69,3	12,1	3,8
РК	91,3	94,1	1,0	0,7	95,4	95,3	0,8	0,0	81,1	82,9	5,1	3,6

Удельный вес I – II и IV стадий рака пищевода, желудка и предстательной железы выявленных в ходе скрининговых исследований (%) за 2014 – 2015 гг.

Наименование областей, городов и РК	Рак пищевода				Рак желудка				Рак предстательной железы			
	I - II стадии		IV - стадия		I - II стадии		IV - стадия		I - II стадии		IV - стадия	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Акмолинская												
Актюбинская	83,3	84,6	0,0	0,0	77,8	85,0	0,0	0,0	100,0	75,0	0,0	0,0
Алматинская												
Атырауская												
ВКО	100,0	90,0	0,0	0,0	89,4	79,2	0,0	0,0	96,3	98,1	0,0	0,0
Жамбылская												
ЗКО	80,0	85,7	0,0	0,0	68,8	63,6	0,0	0,0	68,4	89,3	31,6	0,0
Карагандинская	66,7	69,2	0,0	7,7	53,1	79,3	15,6	6,9	0,0	75,0	0,0	2,5
Костанайская	62,5	66,7	0,0	0,0	60,0	81,0	0,0	0,0	78,9	94,5	1,4	0,0
Кзылординская	50,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	0,0	0,0	100,0		0,0	0,0
Мангыстауская												
Павладарская	0,0	80,0	0,0	0,0	40,9	59,1	18,2	22,7	90,0	82,4	0,0	5,9
СКО	77,8	83,3	0,0	0,0	100,0	56,7	0,0	8,3	91,7	91,7	0,0	0,0
ЮКО												
г. Алматы	100,0	0,0	0,0	0,0	76,9	63,2	0,0	0,0	74,7	83,1	0,0	0,2,4
г. Астана	100,0	100,0	0,0	0,0	18,8	88,9	18,8	11,1	80,0	44,4	10,0	55,6
РК	80,0	78,9	0,0	7,7	62,1	73,4	9,6	5,1	81,5	86,4	2,8	3,0

В 2011 году доля больных, выявленных в ходе скрининговых исследований с ранними стадиями (I-II стадии), составила 85,87% при раке молочной железы, 88,7% при раке шейки матки, 71,4% при колоректальном раке.

Показатели ранних стадий в 2012 г. были, соответственно, следующими: 88,8% при раке молочной железы, 91,2% при раке шейки матки, 57,5% при колоректальном раке.

В 2013 г. доля больных с ранними стадиями рака, выявленных при скрининге составила: 84,7% при раке молочной железы, 95,2% при раке шейки матки и 74,3% при колоректальном раке.

Удельный вес IV стадии рака молочной железы составил в 2011 г. – 2,7%, в 2012 г. - 0,8% и в 2013 г. – 0,97%.

Удельный вес IV стадии рака шейки матки составил в 2011 г. – 1,2%, в 2012 г. – 1,5% и в 2013 г. – 0,5%.

При скрининге колоректального рака доля пациентов, выявленных с IV стадией заболевания составила в 2011 г. – 15,1%, в 2012г. – 14% и в 2013 г. – 6,8%.

В 2014 году количество осмотренных раком шейки матки 514 959 больных. Из них выявлено 263 больных раком шейки матки.

Удельный вес I и II стадии рака шейки матки составил в 2014 г. – 94,4%.

В 2014 году количество осмотренных 386 112 больных. Из них выявлено 704 больных раком молочной железы.

Удельный вес I и II стадии рака молочной железы составил в 2014 г. – 91,3%.

В 2014 году количество осмотренных колоректальным раком 970 050 больных. Из них выявлено 514 больных колоректальным раком.

Удельный вес I и II стадии составил в 2014 г. – 81,1%.

В 2014 году количество осмотренных больных на рак пищевода и желудка 324 734. Из них выявлено 242 больных раком пищевода и желудка.

Удельный вес I и II стадии составил в 2014 г. – 80,0%.

В 2014 году количество осмотренных больных на рак предстательной железы составил 132 651. Из них выявлено 281 больных раком предстательной железы.

Удельный вес I и II стадии составил в 2014 г. – 81,5%.

В 2014 году количество осмотренных больных раком печени 4724. Из них выявлено 17 больных раком печени.

Удельный вес I и II стадии составил в 2014 г. – 29,4%.

Таким образом, в результате проведения скрининговых исследований 6 (шести) локализаций злокачественных опухолей, удельный вес выявленных больных достаточно высок, причем среди них удельный вес больных выявленных в I и II стадии очень высокий, по сравнению с другими методами диагностики.

3.6. Принципы онконастороженности при ранней диагностике злокачественных новообразований

Успех ранней и своевременной диагностики находится в прямой зависимости от уровня онкологической грамотности врачей общей лечебной сети разных специальностей, поэтому каждый врач, независимо от его клинической специальности, должен хорошо знать клинические симптомы злокачественных опухолей, методы предварительной и уточняющей диагностики, организационную структуру онкологической службы, чтобы по назначению и своевременно направить больного со злокачественными опухолями или больного с подозрением на опухоль в учреждение соответствующего профиля. Мы говорим об онкологической настороженности врачей.

Онкологическая настороженность – это действия врача любой специальности любого лечебно-профилактического учреждения, направленные на исключение симптомов, вызывающих подозрение на онкологическую патологию.

Ранняя диагностика злокачественных новообразований зависит главным образом от онкологической настороженности врачей первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) и их знаний, дальнейшей тактики в отношении больного. Значение медицинских работников ПМСП переоценить трудно. Постоянная работа

онкологических диспансеров с медицинскими работниками ПМСП и населением, направленная на раннее выявление злокачественны новообразований, является важным компонентом, способным повысить уровень ранней диагностики рака различных локализаций. Совершенствование санитарно-просветительной работы, проведение скрининговых исследований, диспансерное обследование населения своевременное обращение пациентов при подозрении на различную патологию, применение комплексного обследования населения, улучшат своевременную диагностику злокачественных новообразований и результаты лечения.

Таким образом, основной задачей участкового врача/врача общей практики в его работе по профилактике онкологической патологии является своевременное распознавание и лечение предопухолевых состояний, на фоне которых развивается рак (факультативный, облигатный предрак), а также ранняя диагностика злокачественных новообразований.

Что следует понимать под онкологической настороженностью?

По определению Б.Е.Петерсона (1979) в это понятие входит следующее:

1. Знание симптомов злокачественных опухолей в ранних стадиях;
2. Знание предраковых заболеваний и их лечение;
3. Тщательное обследование каждого больного, обратившегося к врачу любой специальности с целью выявления возможного онкологического заболевания;
4. Отказ от необоснованного оптимизма и в трудных случаях думать об атипическом и осложненном течении онкологического процесса;
5. Знание структуры онкологической службы и быстрое направление больного с обнаруженной или подозреваемой опухолью по назначению.

По мнению Н.Н.Блохина (1977) «……онкологическая настороженность должна заставлять врача любой специальности использовать любой осмотр для того, чтобы выяснить, нет ли у больного признаков опухоли». Следует согласиться с К.А.Павловым с соавт. (1987), что онкологическая настороженность – это несомненно, определенный образ медицинского мышления врача, который, оценивая жалобы и рентгенологические

исследования, должен прежде всего ответить на вопрос: не связаны ли выявленные нарушения со злокачественным новообразованием?

Онкологическая настороженность подразумевает и определенную последовательность проведения диагностических мероприятий в тех случаях, когда у врача возникает обоснованное подозрение на опухолевое заболевание. Это зависит от профессиональной подготовки врача, знания современных методов диагностики опухолей. Целенаправленное обследование позволяет либо отвергнуть возникшее подозрение, либо подтвердить его, либо привлечь консультантов – специалистов. Нарушение принципа последовательности и методичности выполнения клинических, лабораторных и специальных исследований, необоснованное затягивание процесса диагностики могут отмечаться на всех уровнях первичной и уточняющей диагностики. В связи с этим одним из действенных путей повышения онкологической настороженности является совершенствование медицинского образования: оптимизация обучения студентов медицинских вузов, постоянное повышение уровня онкологических знаний врачей общей лечебной сети и врачей узких специальностей, воспитание у лиц постоянной внутренней потребности овладевать достижениями медицинской науки.

3.7. Система учета и учетная документация онкологической службы

Для суждения об уровне заболеваемости, рационального планирования и осуществления профилактических и лечебных мероприятий необходим полный учет заболевших злокачественными новообразованиями. С 1953 года на территории СНГ, в частности Казахстане, создана единая система учета онкологических больных.

Основными регламентированными учетными документациями являются:

1. Учетная форма №090/У «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования», которое заполняется всеми врачами общей и специальной сети лечебно-профилактических учреждений, всех ведомств, в которых у больного впервые в жизни

установлен рак и другие злокачественные новообразования. Извещение заполняется на больных; выявленных:

•при их самостоятельном обращении в поликлинику за медицинской помощью;

•при диспансеризации населения и периодических профилактических осмотрах;

•при медицинском освидетельствовании;

•в стационаре любого лечебного учреждения;

•во время операции;

•на вскрытии;

•при сверке сведений об умерших, от злокачественных новообразований с данными ЗАГСов и статистических управлений, если выясняется, что диагноз установлен после смерти.

Извещение по форме №090/У с отметкой «Учтен посмертно» заполняется на умерших от злокачественных новообразований, не состоявших на учете в онкологическом учреждении при жизни.

Заполненное извещение врач любого профиля, установивший диагноз злокачественного новообразования, в трехдневный срок отсылает в территориальный онкологический кабинет. Врач-онколог кабинета ежемесячно не позднее 10-го числа следующего месяца отправляет собранные извещения в онкологический диспансер.

В организационно-методическом кабинете онкологического диспансера, полученные в течение года извещения. суммируются в специальный отчет о заболевших раком и другими злокачественными опухолями (форма 61-Ж), в которой включены сведения обо всех больных со злокачественными новообразованиями, зарегистрированных за квартал, полугодие и год.

Организационно-методический кабинет диспансера постоянно контролирует полноту учета. Существуют различные способы выявления лиц со злокачественными опухолями, своевременно не взятых на учет. Одним из способов является пофамильная сверка со сведениями ЗАГСа об умерших от злокачественных опухолей.Обнаруженные при сверке случаи, когда человек со злокачественной опухолью при жизни не состоял на онкологическом учете, называют «расхождениями с ЗАГСом». Расхождение с ЗАГСом возникают, если правильный диагноз

удалось установить только после смерти больного или если своевременно не было заполнено и отослано в диспансер извещение. Расхождения с ЗАГСом рассматриваются как серьезный недостаток в работе. Срок хранения формы №090/У составляет не менее 3 лет.

2. **Учетная форма №27-1/У** «Выписка из медицинской карты стационарного больного злокачественным новообразованием», заполнение которой обязательна для всех стационаров, осуществляющих лечение онкологических больных. Это учетная форма оформляется лечащим врачом стационара по окончании лечения каждого больного. Заполнение выписки обязательно по окончании каждой госпитализации, вне зависимости от продолжительности. Выписка должна быть выслана в онкологическое учреждение (онкологический кабинет поликлиники или отделения) по месту жительства больного в трехдневный срок с момента заполнения. Она служит для динамического наблюдения за состоянием больных со злокачественной опухолью в онкокабинете или онкологических отделениях, для полноты учета и изучения отдаленных результатов лечения. В ней должны быть отражены срок лечения, окончательный клинический диагноз и способ его подтверждения, стадия заболевания, гистологическая структура с учетом степени морфологической дифференцировки, виды лечения с указанием на степень радикальности операции, при лучевом лечении на разовые и суммарные очаговые дозы, виды химиотерапии (моно- или полихимиотерапия), какие препараты были использованы, пути введения, разовые и суммарные дозы их. В выписке указываются реакции и осложнения, наблюдавшиеся в процессе и в конце лечения, а также рекомендации для дальнейшего ведения больного. Срок хранения выписки 10 лет.

Данные ф. №27-1/У переносится на контрольную карту диспансерного наблюдения (ф. №030-6/У).

3. Учетная форма №030-6/У «Контрольная карта диспансерного наблюдения больного злокачественным новообразованием». Составляется на каждого больного со злокачественным новообразованием любой локализации, проживающего в районе обслуживания данного онкологического учреждения (кабинет, отделение, диспансер), который должен быть взят под диспансерное наблюдение, по ней больной вызывается в

онкокабинет или отделение в течение первого года 4 раза, второго – 2 раз, с 3-го до конца жизни один раз в год на предмет выявления рецидива и метастазов. Сведения о судьбе больного или причинах снятия его с учета отмечаются в конце отчетного года. Контрольные карты больных, подлежащих снятию с учета (умерших, выехавших с прежнего места жительства), должны сохраняться в картотеке до составления годового отчета. Больные, о которых диспансер (кабинет) не имел сведений в течение отчетного года, считаются выбывшими из-под наблюдения. Контрольные карты этих больных после компьютерной обработки сдаются в архив. При необходимости повторной постановки на учет на него составляется новая контрольная карта.

Таким образом, приспособленные для машинной обработки контрольные карты являются основным оперативным документом для текущего контроля за состояние здоровья больных и для составления отчета (отчет-вкладыш №6).

4. Учетная форма №027-2/У «Протокол на случай выявления у больного запущенной формы злокачественного новообразования». Заполняется в двух экземплярах на каждого с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в IV стадии заболевания, а при визуально доступных локализациях – в III стадии (рак кожи, губы, языка, слизистой полости рта, щитовидной и молочной желез, шейки матки, прямой кишки). Один экземпляр протокола прилагается к медицинской карте стационарного или амбулаторного больного, другой – направляется в онкологический диспансер или онкологический кабинет по месту постоянного жительства больного.

В протоколе отражаются в хронологическом порядке этапы обращения больного за медицинской помощью, указываются лица и лечебные учреждения, по вине которых произошла задержка в установлении своевременного диагноза злокачественной опухоли, а также указывается практические предложения и организационные выводы. Онкологический диспансер (кабинет) по получении протокола запущенности берет больных на учет (IV клиническая группа).

Главный врач лечебного учреждения, в котором впервые установлен факт поздней диагностики, организует разбор их на врачебной конференции с привлечением врачей, наблюдавших или

лечивших больного ранее, по вине которых заболевание оказалось запущено.

Причинами поздней диагностики могут быть:

1) длительное обследование;

2) неполное обследование;

3) ошибка диагностики: а) рентгенологического, б) клинического, в) морфологического характера;

4) скрытое течение болезни;

5) несвоевременное обращение больного за врачебной помощью.

При заполнении протокола следует подчеркнуть только одну из перечисленных причин, приведших к поздней диагностике. Особое внимание уделяется разбору тех случаев, в которых причиной поздней диагностики явились неполное, длительное обследование и ошибки диагностики.

После проведения квалифицированного разбора причин запущенности протокол на врачебной конференции вместе с выпиской, содержащей выводы, возвращают в онкологический диспансер. На основании изучения материалов по запущенности, органы здравоохранения при участии онкологических диспансеров разрабатывают практические мероприятия по улучшению онкологической помощи населению. Срок хранения протокола ф. №027-2/4 – пять лет.

В 2004 г. в Республике Казахстан был разработан регистр онкологических пациентов – «Канцер-регистр». В 2012 г. он был усовершенствован и переименован в электронный регистр онкологических больных. Целью внедрения информационной системы «Электронный регистр онкологических больных» (ЭРОБ, Портал) является расширение функциональных возможностей Портала ЭРОБ в части ведения учета онкологических больных, зарегистрированных на территории Республики Казахстан; хранения и обработки информации о лечении онкологических больных; сбора и формирования статистической и аналитической информации о работе онкологической службы Республики Казахстан.

Функционал Системы позволяет:

• Регистрировать извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного

новообразования по форме 090/у;

• Регистрировать пациентов с предраковыми заболеваниями;

• Вести карты диспансерного учета пациентов по форме 030-6/у;

• Регистрировать информацию о постановке и снятии с диспансерного учета;

• Регистрировать данные о проведенном лечении по форме 066-2/у;

• Регистрировать назначения и результаты назначений в поликлиниках онкодиспансеров по форме 025/у;

• Регистрировать данные об оказанных консультативно-диагностических услугах;

• Создавать договоры на приобретение лекарственных средств, вести расход и планирование химиопрепаратов, а также списывать неизрасходованные химиопрепараты;

• Выгружать отчетные данные в виде, удобном для вывода на печать.

3.8. Клинические группы в онкологии

В соответствии с инструкцией по регистрации и ведению учета все больные злокачественными новообразованиями (в том числе с новообразованиями в стадии in situ) регистрируются онкологическими учреждениями, диспансерами, диспансерными учреждениями, онкологическими кабинетами по месту жительства, которые в зависимости от необходимости и возможности применения различных методов специального лечения и облегчения ведения учета разделяют на 4 клинические группы. Принадлежность больного к той или иной клинической группе при постановке на учет определяется на основании результатов обследования. В зависимости от результатов лечения и динамики развития онкологического процесса клиническая группа больного может меняться.

К I «а» клинической группе относят больных с неясной клинической картиной, при наличии подозрения на заболевание злокачественным новообразованием. Сроки диспансеризации контингента больных этой группы соответствуют 10 дням со дня взятия на учет, что достаточно для проведения углубленного

обследования больного с целью установления окончательного диагноза. При подтверждении диагноза злокачественного новообразования пациента переводят в другую клиническую группу (II и IIа, иногда IV), при опровержении диагноза пациента снимает с учета, а при установлении предопухолевых заболеваний их переводят в I б клиническую группу).

К I «б» клинической группе относят больных с предопухолевыми заболеваниями (факультативный и облигатный). Больных с факультативным предраком наблюдают специалисты по профилю в зависимости от пораженного органа, и проводят лечение, а с облигатными - наблюдают врачи – онкологи. При хирургическом лечении предраковых заболеваний строго обязательным является гистологическое исследование удаленного очага. После проведения радикального лечения предракового заболевания больные подлежат активному диспансерному наблюдению в течение двух лет, после чего, при отсутствии рецидива заболевания, их снимают с диспансерного учёта.

Ко II клинической группе относят больных злокачественными новообразованиями, которые в результате применения современных методов лечения могут быть полностью избавлены от злокачественного новообразования, а также больных, у которых может быть достигнута длительная ремиссия, т.е. к этой группе берут больных со злокачественными опухолями, подлежащие специальному лечению.

II «а» клиническая подгруппа выделяется из состава II клинической группы. Это больные, подлежащие радикальному лечению. Под радикальным лечением следует понимать применение современных методов лечения опухолевого процесса, направленных на полное излечение больного от опухоли. Во II а клиническую подгруппу следует относить больных с ограниченным развитием опухолевого процесса (I и II стадии заболевания).

Согласно «Стандарту организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан», утвержденному Приказом МЗ РК от 2 августа 2013 года № 452, средняя продолжительность наблюдения пациента с онкологическим заболеванием во II клинической группе – 18 месяцев, за

исключением пациентов, получающих гормонотерапию, длительность наблюдения за которыми составляет не менее 5 лет.

К III клинической группе относят больных, являющихся практически здоровыми лицами, находящимися под динамическим наблюдением онкологического учреждения после проведенного по радикальной программе лечения (хирургическое, лучевое, комбинированное и комплексное) злокачественного новообразования. Перевод из II группы в III группу осуществляется после завершения полного курса специального лечения при получении диагностического подтверждения результатов радикального излечения, а также отсутствия прогрессирования и рецидива злокачественного новообразования. Лица этой группы, в случае возникновения у них рецидивов заболевания или метастазирования новообразования переводятся во II клиническую группу для проведения специального лечения (хирургического, лучевого и др.) или в IV клиническую группу, если проведение специального лечения не показано в связи с распространенностью опухолевого процесса.

Сроки диспансерного наблюдения больных III клинической группы: в теение первого года проведенного специального лечения – 1 раз в 3 месяца, в течение второго - 1 раз в 6 месяцев, в дальнейшем пожизненно – 1 раз ежегодно, если нет специальных показаний для интенсивного режима наблюдения.

К IV клинической группе относят больных с распространенными формами злокачественного новообразования, проведение радикального лечения которым уже невозможно, даже в том случае, если им намечено проведение хирургического, лучевого, комбинированного и комплексного и других видов лечения с паллиативной (симптоматической) целью.

В IV клиническую группу входят больные, которые ранее входили во II клиническую группу, но не получили специального лечения по различным причинам (отказ от лечения, тяжелое соматическое состояние и т.д.). Больных этой группы наблюдают участковые врачи, консультируют их врачи-онкологи. План лечения участковые врачи вырабатывают вместе с онкологом. Больные с учета не снимаются.

3.9. Общие принципы лечения злокачественного новообразования

В Казахстане оказание онкологической помощи населению регламентируется рядом правовых нормативных актов:

Конституция Республики Казахстан;

Кодекс Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения»;

Указ Президента Республики Казахстан от 30 января 2012 года № 261 «О мерах по реализации Послания Главы государства народу Казахстана от 27 января 2012 года «Социально-экономическая модернизация – главный вектор развития Казахстана»;

Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы от 29 ноября 2010 года № 1113;

постановление Правительства Республики Казахстан от 15 декабря 2009 года № 2136 «Об утверждении перечня гарантированного объема бесплатной медицинской помощи» (с изменениями и дополнениями от 15.12.2010 г.);

постановление Правительства Республики Казахстан от 4 декабря 2009 года № 2018 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и заболеваний, представляющих опасность для окружающих»;

постановление Правительства Республики Казахстан от 29 января 2011 года № 41 «Об утверждении Плана мероприятий по реализации Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламаты Қазақстан» на 2011-2015 годы»;

постановление Правительства Республики Казахстан от 25 февраля 2011 года № 183 «О Стратегическом плане Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2011 - 2015 годы (с изменениями и дополнениями по состоянию на 31.12.2011 г.)»;

постановление Правительства Республики Казахстан от 30 марта 2012 года № 396 «Об утверждении Правил использования в медицинских целях наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, подлежащих контролю в Республике Казахстан»;

постановление Правительства Республики Казахстан от 29 марта 2012 года № 366 «Об утверждении Программы развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы»;

постановление Правительства Республики Казахстан от 15 ноября 2011 года № 1343 «Об утверждении Правил оказания паллиативной помощи и сестринского ухода»;

приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 августа 2011 года № 540 (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов Республики Казахстан 22 сентября 2011 года под № 7198) (далее – Приказ № 540);

приказ Министра здравоохранения РК от 16 марта 2011 года № 145 «О внесении изменений в приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 ноября 2009 года № 685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения»

Онкологическая помощь осуществляется в следующих формах медицинской помощи:

1) амбулаторно-поликлинической;
2) стационарной;
3) стационарозамещающей;
4) восстановительного лечения и медицинской реабилитации;
5) паллиативной помощи и сестринского ухода.

Медицинская помощь больным с онкологическими заболеваниями оказывается в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи. Уровни оказания онкологической помощи делятся на специализированную и высокоспециализированную, т.е. медицинскую помощь, при которой не обойтись без использования новейших технологий диагностики, лечения и медицинской реабилитации в медицинских организациях.

Современные лечебные мероприятия направлены прежде всего на радикальную ликвидацию первичного очага опухоли и регионарных метастазов, профилактику развития отдаленных метастазов, а также на проведение паллиативного и симптоматического лечения больным с запущенными осложненными формами злокачественных опухолей.

С клинических позиций **радикальным** следует называть то лечение, которое направлено на полную ликвидацию всех очагов опухолевого роста. Правда, радикализм проведенного лечения в онкологии всегда в известной степени условен, так как никакие

методы исследования пока не дают полной уверенности в отсутствии «скрытой» диссеминации процесса за пределы первичного очага. Поэтому вполне оправдано мнение Б.Е.Петерсона (1980), что понятие «радикальное лечение» может быть клиническим (оцениваемым сразу после его окончания) и биологическим (определяемым по отдаленным результатам).

Паллиативное лечение - комплекс лечебных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни онкологического больного, при этом опухоль в силу распространенности процесса или из-за наличия противопоказаний удалить радикально не представляется возможным или же она удаляется частично. Примером паллиативного лечения может быть дистальная субтотальная резекция желудка при распадающемся раке дистального отдела желудка с кровотечением в случаях наличия одного или двух небольших метастатических узлов в печени, или же лучевая терапия при синдроме верхней полой вены, вызванного компрессией ее опухолью средостения. Вариантом паллиативного лечения является химио- или гормонотерапия при распространенных формах рака молочной или предстательной железы и т.п.

Симптоматическое лечение не предусматривает достижения какого-либо противоопухолевого эффекта, а направленное лишь на устранение или ослабление тягостных для больного проявлений основного заболевания и его осложнений. Например, ликвидация болевых ощущений, проведение общеукрепляющей дезокситоксикационной терапии.

Радикальное и паллиативное лечение злокачественных опухолей осуществляется с помощью различных противоопухолевых воздействий, которые в известной доле условности могут быть разделены на три основные группы:

1) противоопухолевые воздействия местно-регионарного типа – хирургическое лечение, лучевая терапия и их комбинация, криодеструкция, лечение лучами лазера и ультразвуковыми волнами, сюда же могут быть отнесены перфузии противоопухолевых препаратов;

2) противоопухолевые воздействия общего типа – системная химиотерапия, таргетная, иммуно- и гормонотерапия;

3) вспомогательные противоопухолевые воздействия – использование иммуномодуляторов и модифицирующих факторов, таких как гипертермия, гипергликемия, гипербарическая оксигенация, электрон-акцепторные соединения, которые потенцируют воздействия лучевых и лекарственных методов лечения.

Иммуномодуляторы достаточно широко используются в онкологии, однако только те из них, которые прошли все этапы клинических испытаний. Наиболее целесообразно их применение при вторичных иммунодефицитах в следствие опухолевого процесса, а также хронических вялотекущих и рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессах любой локализации, при химиотерапии и других видах противоопухолевой терапии.

В понятие «модифицирующие факторы» включают те воздействия, которые усиливают противоопухолевые воздействия, ионизирующей радиации и химиотерапевтических препаратов на опухолевые ткани. Так, гипертермия является идеальным радиосенсибилизатором, при применении ее во время лучевой терапии (локальный нагрев тканей до 42-44 град с помощью генераторов электромагнитного излучения в СВЧ- и УВЧ диапазонах), с одной стороны, оказывает губительное воздействие на опухолевые клетки, с другой, – усиливает радиопоражаемость их.

С целью усиления оксигенации опухоли больного облучают в условиях повышенного давления кислорода, помещая его в барокамеру. При этом оксигенация наступает не только в наружной оксигенизированной зоне опухоли, но и в гипоксической зоне, где опухолевые клетки радиорезистентны в обычных условиях. Доставка кислорода в эту зону повышает радиопоражаемость опухолевых клеток, находящихся в гипоксической зоне.

Кроме гипербарического метода для доставки кислорода в гипоксическую зону опухоли применяют электроноакцепторные соединения (метранидазол, мизонидазол и др.), имитирующие функцию кислорода.

Усиление анаэробного гликолиза в опухолевых клетках путем временно созданной гипергликемии также повышает радио- и химиопоражаемость их.

Таким образом, в настоящее время имеются реальные возможности улучшения результатов лучевой и химиотерапии путем управления радиохимиочувствительностью злокачественной опухоли с помощью модифицирующих агентов, что ведет к расширению возможной радио- и химиокурабельности опухолей.

Следует подчеркнуть, что каждому из перечисленных трех противоопухолевых воздействий свойственны свои достоинства и свои недостатки и пределы. Поэтому для лечения злокачественных опухолей применяется не один какой-нибудь метод, а их комбинация или сочетания – последовательно или одновременно.

Для обозначения таких ситуаций используются специальные термины – комбинированное, комплексное, сочетанное.

Так, под **комбинированным** лечением следует понимать использование двух различных по характеру воздействий, направленных на местнорегионарные очаги опухоли, например, предоперационная лучевая терапия + радикальная операция или радикальная операция + послеоперационная лучевая терапия.

Под **комплексным** лечением следует понимать использование в той или ной последовательности ряд различных лечебных мероприятий, направленных как на регионарные очаги опухоли, так и на метастазы в отдаленных органах, т.е. использование локального и системного видов лечения в комплексе. Например, радикальная операция + химиотерапия, лучевая терапия + химио-гормоно- и/или таргетная терапия, либо последовательное применение всех видов противоопухолевой терапии: хирургия, лучевая и лекарственная (химиотерапия, таргетная и/или гормональная терапия).

При сочетании лекарственной (химио- таргетная терапия) противоопухолевой терапии с лучевым лечением называется **конкурентным** лечением. Комбинация нескольких видов лучевой терапии, например, сочетание наружной дистанционной гамматерапии с внутриполостным или внутритканевым облучением - **сочетанным лечением.** Комбинация различных видов цитостатиков, например, полихимиотерапия с применением антиметаболитов в сочетании с алкилирующими соединениями, называется **комбинированной** химиотерапией.

Выбор того или иного метода лечения или их комбинаций, определение последовательности этапов проведения лечебных

воздействий в каждом отдельном случае определяются сугубо индивидуально, с учетом клинических, рентгенологических, биохимических, цитологических, эндоскопических, биологических особенностей опухоли, определяемых методами иммуноцито- и гистохимии, иммунофенотипирования, а также генетических исследований (ПЦР, севкенирование) и с установлением клинического диагноза как по основному заболеванию (злокачественное новообразование), так и по сопутствующим заболеваниям.

Необходимыми условиями, без уточнения которых ни в коем случае нельзя планировать и начать лечение больных со злокачественными опухолями, являются следующие:

1. **Точная локализация опухоли** в пораженном органе, которая необходима для правильного выбора операционного доступа при хирургическом лечении и поля облучения при проведении лучевой терапии.

2. **Форма роста** опухоли (эндофитная, экзофитная, инфильтративная). Известно, что при экзофитном росте опухоль имеет визуально определяемую границу, поэтому без особого труда можно определить разумную границу резекции и поля облучения. В то время как при эндофитном, особенно инфильтративном типе роста, опухоль распространяется в органе по подслизистому слою в виде «ползучего инфильтрата», поэтому границу распространения опухоли невозможно определить. В таких случаях необходимо расширить границы резекции или увеличить объем облучаемой части органа. Если не учитывать этих обстоятельств, то быстро наступает рецидив после так называемого «радикального лечения».

3. **Стадия заболевания** т.е. степень местного и общего распространения опухолевого процесса по отечественной и международной классификации по системе TNM, которая позволяет определить оптимальный метод лечения в зависимости от распространенности злокачественной опухоли.

4. **Гистологическая форма опухоли и степень ее морфологической дифференцировки,** что достигается квалифицированным взятием биопсии из опухолевой ткани или ее метастазов. Она позволяет определить чувствительность опухоли к воздействию ионизирующей радиации и противоопухолевым

препаратам, адекватный объем операции и прогноз заболеваний, выбрать приемлемый способ эффективного лечения.

5. Молекулярно-биологическое профилирование опухоли, которое определяются методами молекулярных: иммногистохимия, иммуноцитохимия, иммунофенотипирование, и генетических: ПЦР, секвенирование, FISH (флуоресцентная гибридизация) исследований.

6. Оценка общего состояния с учетом фоновых и сопутствующих заболеваний.

Известно, что среди онкологических больных преобладают лица пожилого и старческого возраста с присущими им многочисленными сопутствующими заболеваниями. Стало быть, каждому больному необходимо определить компенсаторные возможности организма.

Таким образом, любой врач перед тем как приступить к лечению онкологического больного, должен иметь полное и детальное представление как об индивидуальных особенностях опухоли, так и о тех или иных отклонениях со стороны жизненно важных органов, а также о возможностях и пределах каждого вида противоопухолевого воздействия и их сочетания. В заключение следует отметить, что постоянно возрастают терапевтические возможности антибластомных воздействий, что непрерывно создают реальные предпосылки для новых подходов к решению проблемы повышения эффективности лечения больных со злокачественными опухолями. В этих условиях Решение о выборе стратегии и тактики лечения в каждом отдельном случае должно приниматься мультидисциплинарной группой (МДГ), в состав которой входят хирург, радиолог, химиотерапевт, при необходимости приглашаются патоморфолог, рентгенолог, что требует необходимости лечения больных со злокачественными опухолями только в специализированных онкологических учреждениях.

3.10. Диспансеризация онкологических больных

Больные злокачественными новообразованиями всех локализаций, проживающие в районе обслуживания данного онкологического учреждения (диспансер, онкологические

отделения и кабинеты), должны быть взяты под диспансерное наблюдение и подлежат пожизненному диспансерному наблюдению. На них заполняется контрольная карта диспансерного наблюдения (форма №030-6/У), что является основным оперативным медицинским документом наряду с медицинской картой амбулаторного больного (форма №025/У).

В контрольных картах отражают паспортные данные, дату взятия на учет, развернутый клинический диагноз с указанием гистологической формы, стадии, клиническую группу в момент установления диагноза и изменения ее в процессе наблюдения за больным, дату и точное название операции, срок, вид и дозу (разовую и суммарную) лучевого лечения, способ введения и разовую, суммарную дозу химиотерапии (моно- или поли) с указанием использованных лекарственных средств. Все эти данные берутся из «Выписки из медицинской карты стационарного больного злокачественными новообразованиями» (форма№027/I-У).

В карте отведено место для сведений о явке больного на контрольные осмотры. В графе «Явился» отмечают дату и клиническую группу при контрольных осмотрах, измененную в процессе диспансерного наблюдения. В графу «Назначено явиться» вносят рекомендуемую дату следующей явки.

Диспансерное наблюдение после проведенного лечения, как указано выше, в первый год осуществляется 1 раз в квартал, во втором году -1 раз в полугодие, а в дальнейшем до конца жизни – 1 раз в год. Цель наблюдения является своевременным распознаванием рецидивов или метастазов.

После обследования больного врач вписывает в амбулаторную карту изменения в диагнозе или делает заключение об отсутствии данных за рецидив и метастазы, срок очередной явки. В конце каждого месяца медицинская сестра онкологического кабинета (отделения) извлекает контрольные карты всех больных, подлежащих осмотру в предстоящий месяц. На не явившихся на осмотр в назначенный срок, она рассылает им открытки с приглашением на прием к врачу-онкологу. В контрольной или амбулаторной карте должна быть сделана отметка о посланном вызове. Такой порядок установлен для наблюдения за больными I «б» (облигатный предрак) и III клинических групп. Иной подход

необходим к больным со II клинической группой. Эти лица нуждаются в быстрейшем получении лечебной помощи, поэтому они находятся под постоянным наблюдением врача-онколога. Периодически (1 раз в 2 недели) просматривая контрольные карты этой группы, врач обращает внимание на больных, не излеченных в течение 3-4 недель, и принимает меры к скорейшему их излечению в специализированных онкологических учреждениях (диспансер, научно-исследовательский институт онкологии и радиологии).

С контрольными картами больных IV клинической группы специальная работа не проводится. Контрольные карты их хранятся в любом удобном порядке. По мере получения больным паллиативного хирургического, лучевого и лекарственного лечения в карту вносят соответствующую информацию.

Вся информация о лечении, динамическом наблюдении онкологического пациента заносится в ЭРОБ.

Тактика врача ПМСП при диспансеризации больных с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями зависит от клинической группы больного.

I «а» клиническая группа. Заподозрив злокачественное новообразование, врач обязан обеспечить обследование больного в максимально короткий (10 дней), придерживаясь клинического минимума, позволяющего диагностировать опухоль данного органа. При отсутствии условий для обследования и для установления диагноза больного следует направить на консультацию в онкологический кабинет или диспансер, выдав ему на руки подробную выписку, содержащую результаты проведенных исследований. Через 5-7 дней врач обязан проверить, уехал ли больной на консультацию. Динамическое наблюдение за больными в амбулаторных и стационарных условиях с целью исключения злокачественной опухоли недопустимо.

I «б» клиническая группа. Больных с облигатным и требующими специального хирургического, лучевого лечения врач общей лечебной сети направляет к онкологу. Больным с хроническими факультативными предраковыми заболеваниями, не нуждающимися в специальном лечении, проводят консервативную терапию. Таких больных вызывают на осмотр в сроки, установленные при данном заболевании (не реже 1 раз в год).

II и II «а» клинические группы. При выявлении у больного злокачественного новообразования врач направляет его с подробной выпиской в онкологический кабинет соответствующей городской или районной поликлиники. В населенных пунктах, отдаленных от онкологического кабинета на значительное расстояние, или отсутствии онколога в районе допускается направление больных врачом общей лечебной сети (СВА) непосредственно в онкологический диспансер.

III клиническая группа. По указанию онколога участковый врач через патронажную сестру обеспечивает явку больного на контрольный осмотр в онкологический кабинет. При отсутствии онколога самостоятельно проводит в установленные сроки осмотр и обследование больного на предмет о наличии и отсутствии рецидива метастазов и сообщает дату и результаты контрольных проверок в онкологическое учреждение.

IV клиническая группа. В случае удовлетворительного состояния больного врач общей лечебной сети направляет на консультацию к онкологу для выработки схемы паллиативного или симптоматического лечения. Больных в тяжелом состоянии консультирует онколог на дому. По согласованию с онкологом участковый врач проводит симптоматическое лечение на дому. На впервые выявленных больных заполняет и отправляет в онкокабинет извещение и протокол на запущенный случай злокачественной опухоли.

Тактика врача стационара общей лечебной сети. Установив диагноз злокачественной опухоли, врач стационара консультирует больного с онкологом и приводит ему хирургическое лечение или направляет больного в онкологическое учреждение.

Заполняет и направляет в онкологический кабинет или диспансер извещение о больном с впервые установленным диагнозом злокачественной опухоли (форма №090/У) и выписку из медицинской карты стационарного больного злокачественной опухолью (форма №027-1/У). При обнаружении опухоли в запущенной стадии, кроме указанных документов, направляет в онкологический диспансер протокол на выявление запущенного случая рака (форма №027-2/У).

3.11. Противораковая санитарно-просветительная работа среди населения

Важнейшей принципиальной особенностью организации и проведения санитарно-просветительной работы является обязательное участие всей сети медицинских учреждений, для чего медицинским работником амбулаторно-поликлинической сферы ежемесячно выделяют для проведения лекций и бесед 4 часа своего рабочего времени.

В проведении санитарно-просветительной работы среди населения проблемы профилактики злокачественной опухоли занимают особое место.

Для обеспечения успеха санитарного просвещения вопросы профилактики следует разделить на три группы (в зависимости от того, среди каких лиц и категорий лиц оно проводится).

I группа включает вопросы, касающиеся промышленных рабочих, подвергающихся опасности воздействия промышленных канцерогенных факторов. Если имеются промышленные вредности, то рабочие и служащие должны представлять себе эту опасность. Следует им детально объяснить, как соблюдать защитные и гигиенические мероприятия, а также предупреждать о возможных последствиях невыполнения этих мер.

Ко **II группе** относятся вопросы индивидуальной или общественной ответственности, касающиеся загрязнения атмосферы, физико-химического состояния почвы, длительной солнечной радиации, создающих опасность облучения или загрязнения продуктов питания.

К **III группе** вопросов относятся те личные привычки и обычаи, которые при длительной их экспозиции увеличивают опасность заболевания злокачественной опухолью. Это курение сигарет, употребление спиртных напитков, способы приготовления пищи и характер питания и т.д.

Основной целью проведения противораковой пропаганды является -способствовать немедленному обращению к врачебной помощи больных при обнаружении у себя первых признаков, подозрительных на злокачественное новообразование, а также добиться:

1) гигиенического воспитания в целях профилактики опухолевых заболеваний;

2) своевременной явки на профилактические осмотры всех тех контингентов, для которых они организуются;

3) рационального лечения предопухолевых заболеваний для профилактики злокачественной опухоли.

Для этого санитарное просвещение должно выполнять следующие задачи:

1) знакомить население с ранними признаками злокачественных опухолей различных локализаций;

2) вселять уверенность в возможность излечения при раннем обращении к врачу и своевременном лечении;

3) убеждать о необходимости самого широкого участия во всех формах массовых профилактических осмотрах;

4) рассеивать боязнь у части населения перед хирургическим, лучевым, химиотерапевтическими методами лечения, убеждать эффективность их;

5) убеждать об опасности «домашних средств лечения» приготовленных «знахарями».

Основные методические требования, предъявляемые к противораковой санитарной пропаганде:

1) она должна быть дифференцированной в зависимости от состава группы населения (пол, возраст, профессия, общий культурный уровень);

2) следует максимально использовать эмоциональный характер, но при этом познавательный материал и конкретные практические советы необходимо давать применительно к различным жизненным условиям;

3) беседуя с населением, читая им лекции, надо говорить понятным языком и не употребляя специальных медицинских терминов, затрудняющих понимание речи.

Самым важным при проведении бесед или лекции – описание ранних признаков наиболее частых локализаций злокачественной опухолей. При этом в доходчивой форме предподнести всю важность тех «малых» ранних признаков, с которых начинается опухолевое заболевание и объяснить значение раннего обращения к врачу и своевременность радикального лечения. Здесь же разъяснять и значение широкого участия населения в массовых и

скрининговых профилактических осмотрах для выявления не столько случаев опухоли, сколько предопухолевых заболеваний, а также о значении диспансеризации и лечения предраковых заболеваний о профилактике злокачественных опухолей.

Следует особо подчеркнуть, что описание на этих мероприятиях тяжелой клинической картины запущенных форм злокачественных опухолей и неблагоприятных исходов, так как является серьезной деонтологической ошибкой.

Учитывая, что своевременному обращению к врачу может мешать неверие больных в излечимость от злокачественных опухолей, нужно шире освещать достижения и успехи онкологии в этой области, убедительно подтверждая конкретными примерами.

Противораковую санитарно-просветительную работу можно проводить:

1) по месту работы людей (промышленные и торговые предприятия, учреждения);

2) по месту учебы (школы, средние и высшие учебные заведения);

3) в местах контакта населения с медицинскими работниками (ФАП, СВА, районных и городских поликлиниках во время посещения по поводу своих недуг).

Каждое санитарно-просветительное мероприятие нужно планировать с учетом конкретных тем, аудитории и методов. Так, телевизионные передачи, несомненно, могут охватить очень большую аудиторию. Шире нужно использовать средства массовой информации (газет, журналов) с индивидуальными методами пропаганды.

В противораковой пропаганде используются три основных метода: устный, печатный, изобразительный, а также различные комбинации этих методов.

1) Устный метод, которому относятся:

- лекция – основное средство популяризации научных знаний среди населения;
- кинолекция с демонстрацией научно-популярного фильма;
- беседа – выступление врача в вестибюле поликлиники, в красном уголке общежития, в жилищной конторе;
- выступление по радио и телевидению;
- беседа проводимая средними медицинскими работниками.

2) Печатный метод, к которому относится:

- брошюра (10-40 страниц машинописного текста);
- памятка (5 страниц);
- листовка (1 страница);
- статья в газете;
- стенные газеты и бюллетени;
- лозунг.

3) Изобразительный метод, к которому относятся выставка и плакаты.

Санитарно-просветительная выставка организуется в Доме санитарного просвещения, в учреждениях и на предприятиях: цель ее – способствовать раннему обращению онкологических больных к врачу и своеобразному лечению злокачественных опухолей и предраковыми заболеваниями.

Плакаты, которые делятся на следующие виды:

1) агитационный – явка на осмотр, рациональное лечение предраковых заболеваний;

2) пропагандический – пропаганда профилактических мероприятий, ранние признаки злокачественных опухолей.

3.12. Использованная литература

1. Абисатов Х.А. Организация онкологической помощи населению // В рук. Х.А. Абисатова «Клиническая онкология», том 1, стр. 75-100.

2. А.В. Воробьев, А.Э. Протасова. Общие вопросы скрининга. Практическая онкология, Т. 11, № 2 – 2010. С. 53-59.

3. Жолдыбай Ж.Ж., Жылкайдарова А.Ж., Жакенова Ж.К., Ткачева А.М., Байпеисов Д.М., С.Е.Есентаева, Иноземцева Н.И. Методические рекомендации «Ранняя диагностика рака молочной железы на уровне первичной медико-санитарной помощи. Маммографический скрининг» – Под редакцией Нургазиева К.Ш. – Алматы, 2012, 64 с.

4. Жолдыбай Ж.Ж., Жылкайдарова А.Ж., Жакенова Д.К., Ткачева А.М., Хамзин А.Х., Талаева Ш.Ж., Соколенко Е.Г., Байпеисов Д.М. Руководство по проведению скрининга целевых групп женского населения на раннее выявление рака молочной железы и обеспечению его качества. – Под редакцией Нургазиева К.Ш. – Алматы, 2012, 135 с.

5. Жылкайдарова А.Ж., Джуманов А.И., Ахметжанов О.Т., Байпеисов Д.М. «Ранняя диагностика рака толстой кишки на уровне первичной медико-санитарной помощи. Колоректальный скрининг. Методические рекомендации. – Под редакцией Нургазиева К.Ш. – Алматы, 2012, 27 с.

6. Жылкайдарова А.Ж., Джуманов А.И., Ахметжанов О.Т. Руководство по проведению скрининга целевых групп населения на раннее выявление предопухолевых процессов и злокачественных новообразований толстой кишки. – Под редакцией Нургазиева К.Ш. – Алматы, 2012, 68 с.

7. Кайрбаев М.Р., Шибанова А.И., Жылкайдарова А.Ж., Чингисова Ж.К., Елеубаева Ж.Б., Кукубасов Е.К., Кусаинова Б.Т., Байпеисов Д.М., Жылкайдарова А.Ж., Сейтказина Г.Д., Балтабеков Н.Т. Принципы онконастороженности и ранней диагностики злокачественных новообразований у населения Казахстана. Методические рекомендации для медицинских работников ПМСП. – Алматы, 2012, 35 с.

8. Кайрбаев М.Р., Шибанова А.И., Жылкайдарова А.Ж., Чингисова Ж.К., Елеубаева Ж.Б, Кукубасов Е.К., Шалбаева Р.Ш., Кусаинова Б.Т. Руководство по проведению скрининга целевых групп женского населения на раннее выявление предопухолевых процессов и злокачественных новообразований шейки матки. – Под редакцией д.м.н. Нургазиева К.Ш. – Алматы, 2012, 78 с.

9. Кожевников С.Ю., Дьятченко О.Т., Шабашова Н.Я. Методолические и организационные принципы выявления предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований при ежегодной диспансеризации населения // Общая онкология руководство для врачей подредакцией Н.П. Напалкова, Л., «Медицина», 1989, стр. 307-333.

10. Мишура В.И., Шабашова Н.Я., Кожевников С.Ю., Дятченко О.Т. Онкологический компонент всеобщей диспансеризации населения // Вопросы онкологии. – 1984. – №9. – С.21&28.

11. Мишуров И.П., Кравец Б.Б., Шевченко М.Д. Реализация скрининговых программ по онкологии на регионарном уровне // Евразийский онкологический журнал, 2014, №3, стр. 45.

12. Нургазиев К.Ш., Байпейсов Д.М., Сейсенбаева Г.Т. и др. Количество осмотренного населения и выявленных в ходе скриннинговых исследований рака молочной железы, рака шейки

матки, колоректального рака за 2012 – 2013 гг. // Показатели онкологической службы РК за 2013г., Алматы – 2014, стр. 83 – 84.

13. Программа развития онкологической помощи в РК на 2012 – 2016 годы.

14. Скриннинг злокачественных новообразований различных локализаций // Онкология. Полный справочник по ред. Ю.Ю. Елисеева, М. «Эксмо», 2007, стр. 18 – 21.

15. «Стандарт организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан», утвержденный Приказом МЗ РК от 2 августа 2013 года № 452

16. Mandel J.S., Church T.R., Bond J.H. et al. The effect of fecal occult blood screening on the incidence of colorectal cancer // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343 (22). – P.1603-1607.

17. Wilson J.M.G., Junger G. Principles and practice of screening for disease. – Geneva, Switcerland: World Health Organization, 1968. – 163 p.

Глава 4

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Содержание:

1. Основные принципы диагностики злокачественных новообразований 137
2. Жалобы и физикальные методы исследования 143
3. Лабораторные методы исследования 150
4. Опухолевые маркеры, их диагностическая и прогностическая значимость 154
5. Основные принципы и этапы обследования с применением методов визуализации 162
6. Применение лучевых методов визуализации злокачественных опухолей 163
7. Диагностика злокачественных опухолей эндоскопическими методами 171
8. Морфологическое исследование в диагностике опухолей 172
9. Иммуногистохимические методы диагностики злокачественных опухолей 182
10. Цитологическая диагностика злокачественных опухолей 183
11. Обязательный клинический минимум обследования в амбулаторных условиях 188
12. Использованная литература – 28 источников 190

4.1. Основные принципы диагностики злокачественных новообразований

Диагностика злокачественных новообразований является основной проблемой в организации противораковой службы, так как эффективность лечения онкологических больных и прогноз определяются, в первую очередь, своевременной диагностикой заболевания, определением границ распространения опухоли, применением эффективных методов лечения.

Основным принципом в развитии современной клинической онкологии является стремлением к выявлению злокачественных новообразований на раннем этапе их развития, что может привести к успеху.

Известно, что злокачественные новообразования в начальных стадиях протекают бессимптомно или с еле заметными проявлениями, не вызывая тревоги как у больного, так и у врача, поэтому выявление новообразования в доклиническом периоде и в начале клинического проявления крайне затруднительно. Современные методы позволяют диагностировать злокачественную опухоль в доклиническом периоде, т.е. в стадии 0 - «carcinoma in situ» до начала лечения. Однако, как правило, она является находкой при морфологическом исследовании биоптатов.

Диагностика злокачественной опухоли в стадии «carcinoma in situ» пока доступна для опухолей визуально-доступной локализации, а в отдельных случаях является находкой при эндоскопическом исследовании внутренних органов (пищевода, желудка, легких, мочевого пузыря). В связи с этим многие онкологи считают, что в настоящее время нельзя приравнивать раннюю диагностику рака внутренних органов только на выявление «carcinoma in situ», а все усилия должны быть направлены на выявление злокачественных опухолей в стадии $T_{1-2}N_0M_0$, когда нет распространения на соседние анатомические структуры, а наличие местных и отдаленных метастазов маловероятна. Такая опухоль может проявляться клинически и выявляться с помощью современных методов диагностики.

Своевременное выявление злокачественных опухолей соответствует стадии развития опухоли, при которой выполнимо специальное радикальное лечение, но нет в уверенности в

отсутствии макро- и микрометастазирования ($T_{1-2}N_{1-2}M_0$). При этой стадии могут быть излечены значительное число больных.

Основную ответственность за раннее и своевременное выявление злокачественных опухолей несут врачи первичной медико-санитарной помощи (ПМСП). До сих пор остается справедливым положение, высказанное много лет назад Н.Н.Петровым: «Судьба больного раком зависит от того врача, к которому он впервые обратился». Таким образом, ранняя и своевременная диагностика злокачественных опухолей зависит в первую очередь от работы поликлинического звена общей лечебной сети.

Некоторые особенности развития злокачественных опухолей создают определенные трудности на пути их своевременного выявления. Эти особенности преимущественно связаны с локализацией опухоли в органах и клинической симптоматикой. Так, при локализациях, так называемых визуальных локализаций, задача раннего и своевременного выявления злокачественных опухолей вполне осуществима. Это в первую очередь зависит от правильной организации работы смотровых кабинетов, участковых и цеховых врачей. Значительная трудность распознавания опухолей внутренней локализации заключается в том, что не существует симптомов строго патогномичных для злокачественных опухолей в ранних стадиях их развития. У таких больных злокачественные опухоли чаще возникают на фоне фоновых и предраковых заболеваний. Таким образом, особенности локализации, скудности симптоматики создают объективные трудности в деле раннего и своевременного распознавания злокачественных опухолей. В настоящее время наиболее эффективная система выявления больных включает в себя следующие этапы: 1) выявление больных среди людей, считающих себя здоровыми **методом скрининга**; 2) выявление больных опухолями среди людей, обращающихся к врачу с разными жалобами; 3) уточняющая диагностика опухолевых заболеваний. Первые два этапа осуществляются врачами общей лечебной сети, а к компетенции онкологов относится уточняющая диагностика.

Предложенная в 1974 году С.И.Сергеевым классификация злокачественных опухолей по признаку вероятности их активного выявления в зависимости от возможности раннего

диагностирования с учетом имевшихся на тот момент диагностических и лабораторных методик, в настоящее время должна быть пересмотрена. Согласно его классификации, в первую группу входили опухоли, в отношении которых имеются хорошо разработанные и достаточно апробированные методы раннего и своевременного выявления. К ним автор относил рак кожи, губы, полости рта, шейки матки, молочной железы, периферический рак легкого, рак прямой кишки. В отношении большинства, указанных С.И. Сергеевым опухолей, можно согласиться, что существующие современные методы диагностики будут эффективны для раннего выявления. Однако в отношении рака легкого на сегодняшний день известно, что единственно достоверным методом его раннего выявления является компьютерная томография (КТ). флюрографическое исследование не может быть рекомендовано в качестве скринингового метода выявления даже периферического рака легкого, т.к. доля ложноположительных и ложноотрицательных заключений достигает 30%, а КТ достаточно дорогой метод в качестве скринингового.

В тоже время, согласно классификации С.И. Сергеева, во вторую группу были включены опухоли, распознавание которых в ранней стадии, в принципе уже сейчас возможно, но требует применения специальных методов исследования, которые пока невозможно использовать для массового скрининга. Сюда были отнесены рак пищевода, желудка, ободочной кишки, центральный рак легкого и т.д. Как показала практика стран Юго-Восточной Азии (Япония, Корея), а сейчас и Казахстана, скрининг рака пищевода, желудка и ободочной кишки возможен при использовании современных эндоскопических и иммуноферментных исследований.

Знание основных причин и механизмов возникновения рака печени, имеющиеся в настоящее время диагностические возможности иммуноферментативных исследований, ультразвуковой и лучевой диагностики, а также научно-обоснованный подход в организации, позволяют осуществить раннюю диагностику рака печени, который был включен автором классификации в группу опухолей, для раннего выявления которых не существует никаких средств.

Представленный для сравнения уровень возможностей, которыми располагала медицина второй половины XX века с современными достижениями в диагностике злокачественных опухолей показал, что ранняя диагностика большинства локализаций рака в ближайшем будущем – это реальность.

Огромное достижение науки и техники за последние годы нашли отражение и в медицине. В настоящее время разработаны и широко применяются разнообразные методы обследования больных: от эндоскопии с волоконной оптикой до современных интраскопических методов диагностики – ультразвукового, радионуклидного исследования, компьютерной и магнито-резонансной томографии, ПЭТ и др. Однако, следует подчеркнуть, что ни один диагностический метод, сколько бы совершенным не был, не может заменить врача и его опыт! Важно, чтобы на самом первичном этапе обращения больного в поликлинику были приняты все меры для исключения или подтверждения злокачественной опухоли. Ошибки диагностики, допускаемые на дальнейшем пути обследования больного в клинике, в онкологическом диспансере или в институте, встречаются значительно реже.

Корифеи русской онкологической школы онкологов Н.Н.Петров, А.И.Савицкий, Б.Е.Петерсон разработали основы ранней диагностики злокачественных опухолей, подчеркнув необходимость воспитывать у врача онкологическую настороженность и боязнь необоснованного оптимизма в отношении пациентов с малой симптоматикой заболевания. Понятие «онкологическая настороженность» изложено в предыдущих главах учебника, поэтому ещё раз подчеркиваем, что врач, обладающий онкологической настороженностью и правильно обследующий больного, в большей степени гарантирован от ошибочной тактики.

Ошибки в диагностике могут быть двух видов. Первая группа ошибок диагностики возникает в связи со сложностью течения заболевания из-за наличия симптоматики сразу нескольких заболеваний у одного или того же пациента, т.е. от объективных причин. Вторая группа ошибок в диагнозе возникает в связи с дефектами обследования больного медицинским работником. Эта группа ошибок, к сожалению, многочисленная и составляет

большой резерв для улучшения ранней диагностики злокачественных опухолей.

Причины врачебных ошибок могут быть следующего характера:

Недостаточное знание ранних симптомов злокачественных опухолей;

Неквалифицированная интерпретация результатов различных методов обследования;

Тактические ошибки, т.е. длительное наблюдение и лечение хронических воспалительных процессов и предраковых заболеваний без морфологической верификации диагноза, назначение неадекватных методов лечения (физиотерапия, стимуляторы репаративной регенерации), которые стимулируют рост опухоли приводят к быстрой генерализации опухолевого процесса);

В связи с этим повышение знаний врачей общей лечебной сети в области диагностики злокачественных опухолей имеет первостепенное значение, ибо от этого зависит качество и сроки диагностики злокачественных опухолей.

Во избежание ошибок в диагностике необходимо, чтобы при обследовании каждого больного, в особенности онкологического, должны быть выполнены следующие положения:

Первое – обследование должно быть проведено по алгоритму, который дает возможность последовательно, шаг за шагом, выявить все сведения о характере заболевания, не пропустив ни одной детали, иногда важной и решающей для диагноза. Последовательность должна соблюдаться не только в чередовании изучения жалоб больного, анамнеза болезни и осмотра, но и в систематичности в сборе анамнеза и проведения адекватного обследования. Врач, выработавший в своей деятельности определенную скрупулезную систему обследования больного, реже ошибается, чем врач, ведущий обследования больного хаотично, игнорирующий ряд диагностических приемов.

Вторым важным положением, обеспечивающим правильную основу для исключения ошибки в диагнозе, является глубокое изучение симптомов заболевания. Простая констатация симптомов болезни без тщательного анализа и выявление индивидуальных особенностей их у конкретного больного обычно малоценна.

Каждый симптом, как бы он не казался незначительным и ясным в общем комплексе симптомов болезни при каждой локализации злокачественной опухоли, имеет своё лицо. Медицинское мышление хорошо подготовленного врача опирается на сравнение клинической картины и даже сравнение отдельных симптомов различных сходных заболеваний, а без глубокого знания симптоматики болезни дифференциальная диагностика невозможна.

Изучение симптомов, глубокий анализ их, особенно затруднителен у онкологических больных на ранних стадиях заболевания, когда симптоматика скудна, больной считает себя подчас здоровым, работает и ведет обычный образ жизни. Заподозрить онкологическое заболевание иногда приходится на основании 1-2 ярких симптомов, поэтому и с этой точки зрения очень важно эти симптомы изучить тщательно.

Следует отметить, что наши учебники, многие монографии знакомят студентов и практических врачей, главным образом, симптомами с развитыми распространёнными формами злокачественных опухолей различных локализаций, врачу легче ставить диагноз тогда, когда налицо весь перечень характерных признаков. Конечно, в таких случаях, все ясно, диагноз ставится точно, но он покупается ценой жизни больного.

Третье положение, которое необходимо соблюдать врачу, обследующего онкологического больного, - это активный сбор анамнеза. При ряде заболеваний жалобы больного настолько ясны самому больному и врачу, что нет необходимости изощрённо расспрашивать больного и «выпытывать» у него его собственные ощущения. Примером могут служить острые хирургические заболевания органов брюшной полости, почечная колика и др. В отношении онкологического больного с начальной стадией заболевания этот процесс усложняется из-за отсутствия четких признаков болезни: так слабость, общее недомогание сам пациент может отнести к переутомлению, кашель – к вирусной инфекции, диарею – к нарушению диеты. поэтому ждать от больного стройного рассказа о своем самочувствии не приходится. Врач, беседующий с онкологическим больным, должен, активно собирая жалобы и анамнез, опираясь на свой опыт, помогать ему разобраться в его ощущениях.

4.2. Жалобы и физикальные методы исследования

На ранних стадиях развития злокачественной опухоли больной может не предъявлять определённых жалоб, за исключением лиц, имеющих предопухолевые заболевания того или иного органа в течение длительного времени. В таких случаях подозрение о возможной малигнизации должно возникнуть при изменении характера ощущений, которые больной отмечал у себя до этого, возможно, уже на протяжении нескольких лет. Смена привычной для больного симптоматики, длительно существующего заболевания, может сигнализировать о развитии на их фоне злокачественной опухоли. При отсутствии длительно существующих хронических воспалительных процессов, следовательно, и жалоб, врача должны настораживать, появившиеся на фоне полного благополучия утомляемость, сонливость, потеря интереса к окружающим, снижение трудоспособности, отсутствие удовлетворения от принятой пищи и т.д. Эти симптомы объединены в понятие синдрома малых признаков или синдрома дискомфорта А.И.Савицким в 1947 году. Если больной, кроме жалоб на чувство дискомфорта, указывает на тошноту, беспричинную рвоту, затруднение в прохождении твердой пищи, кашель с мокротой, содержащей примеси крови, кровь в моче, кровь и слизь в кале, увеличение регионарных лимфатических узлов – это в большинстве случаев является характерным для онкологического больного. Необходимо помнить, что игнорирование даже малозначимых признаков чревато гибелью больного вследствие отсутствия адекватного дообследования.

В диагностике онкологических заболеваний имеет значение анамнез жизни. Знакомство с профессиональными вредностями, с которыми больной сталкивался на протяжении всей жизни, часто позволяет выяснить фон, на котором возникла опухоль. Так, известны некоторые профессиональные злокачественные опухоли: такие как рак кожи у рентгенологов, рак легкого у рабочих рудников цветных металлов и угольных шахт, мочевого пузыря у работников анилиновой промышленности и др.

Некоторые привычки больного так же имеют значение в происхождении рака. К развитию рака легкого располагает длительное обильное курение. Люди, употребляющие длительное

время насвай, имеют повышенную заболеваемость раком дна полости рта. У женщин всегда следует интересоваться гинекологическим анамнезом и образом половой жизни для определения вероятности их инфицированности вирусом папилломы человека. Многочисленные роды, протекающие с травмой родовых путей, способствуют появлению рака шейки матки, частые аборты создают в организме нарушению регуляции гормонального баланса, что является предрасполагающим фактором для развития рака молочной железы и др.

Злокачественные опухоли редко возникают в совершенно здоровом органе, поэтому следует стараться выявить предраковые, фоновые состояния.

Наследственность – по наследству может предаваться предрасположенность к злокачественным опухолям. Наследственные опухолевые синдромы – группа заболеваний, проявление которых заключается в передаче из поколения в поколение практически фатальной предрасположенности к тому или иному виду рака. В отличие от «классических» медико-генетических нозологий – муковисцидоза, фенилкетонурии и т.д., частота которых выражается сотыми долями процента – встречаемость наследственных раков представляется достаточно высокой; действительно, носительство онкоассоциированных мутаций наблюдается примерно у 1-2% людей. Природа наследственных раковых синдромов объясняется существованием т.н. «рецессивных онкогенов». Наследственный рак молочной железы (РМЖ) является самой частой разновидностью семейных опухолевых заболеваний. Его вклад в общую встречаемость РМЖ составляет примерно 5-10%. «Классические» разновидности наследственного РМЖ ассоциированы с высоким риском рака яичника (РЯ), поэтому в медицинской литературе обычно используется термин «синдром РМЖ/РЯ» (breast-ovarian cancer syndrome). Вклад наследственного РМЖ/РЯ в общую заболеваемость новообразованиями яичника ещё более заметен: считается, что как минимум 10-15% случаев РЯ можно объяснить присутствием генетического дефекта. Наследственный синдром РМЖ/РЯ стал предметом для интенсивных исследований в начале 1990-х гг. В 1994 г. был открыт первый ген, ассоциированный с

данным заболеванием – BRCA1 (BReast CAncer 1), а годом позже – второй ген, BRCA2, определение которых в настоящее время становится рутинной методикой.

Кроме того, к наиболее хорошо изученным наследственным злокачественным опухолям и наследственным синдромам относятся ретинобластома, нефробластома (опухоль Вилмса), семейный аденоматозный полипоз толстой кишки, синдром Линча и синдром Ли-Фраумени. Ретинобластома встречается очень редко, составляя 3,5 на 1 миллион детей. Наследственная форма ретинобластомы составляет до 40% всех случаев этого заболевания в отличие от большинства опухолей человека, наследственная форма которых не превышает 1-2%. Ретинобластома наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрацией.

Другой опухолью детского возраста, которая также характеризуется семейным распространением, является нефробластома. У больных детей она часто сочетается со спонтанной аниридией (отсутствием радужки) и врожденными пороками мочеполовой системы. Однако семейная форма нефробластомы встречается относительно редко. В литературе описано менее 100 семей с нефробластомой, и в ряде этих семей наблюдалось не более двух заболевших этой формой опухоли. Молекулярные исследования позволили выделить ген-супрессор нефробластомы -WT1. Скорее всего, ген WT1 не является единственным маркером семейной (наследственной) нефробластомы.

Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки во многие десятки раз повышает риск возникновения рака этой локализации. Молекулярные исследования показали, что причиной развития этого наследственного синдрома является ген - супрессор APC (adenomatosis polyposis coli), который находится на хромосоме 5q. Этот ген обнаруживается практически без исключения во всех семьях с аденоматозным полипозом толстой кишки и синдромом Гарднера.

Описаны также наследственные семейные формы первично-множественных опухолей. Синдром Линча или синдром множественных аденокарцином характеризуется семейным распространением первично-множественных аденокарцином

толстой кишки, молочной железы, эндометрия, яичника, поджелудочной железы, желудка, а также лейкоза и опухолей мозга. Этот синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Значительно лучше изучен синдром Ли-Фраумени, причиной которого является наследуемая мутация в одном аллеле гена-супрессора P53. В семьях с этим синдромом повышен риск раннего рака молочной железы и детских опухолей, а именно сарком мягких тканей, острого лейкоза, опухолей мозга, надпочечников, а возможно, и других опухолей.

Таким образом, правильно и глубоко собранный анамнез позволяет врачу определить пораженный опухолью орган, особенности течения и целенаправленно проводить следующий этап – объективное обследование.

Осмотр больного наряду со сбором жалоб и анамнеза является важной составной частью постановки диагноза злокачественной опухоли. При осмотре следует обратить внимание на общий вид, осанку, кожные покровы. Во многих учебниках и монографиях писалось, что онкологические больные часто бывают истощены, кожа бледная, сухая, иногда с желтушным оттенком. Однако, подобный внешний вид больного бывает обычно при распространённом опухолевом процессе, поэтому в наше время ориентироваться на приведенную картину нельзя. Осмотр больного на ранних стадиях злокачественного процесса может дать мало объективной информации, за исключением случаев наружных локализаций опухолей (рак кожи, губы, полости рта, опухоли кости и мягких тканей и др.). При этих злокачественных опухолях уже в начальных стадиях имеются изменения, которые можно заметить при осмотре. При этом часто удается выявить опухоль, язву с кратерообразными краями, ассиметрию и ряд специфических симптомов. При опухолях, расположенных на конечностях, следует обратить внимание на объём функции, при раке молочной железы – за состоянием соска, кожи, симметричность. При раке легких, протекающих с ателектазом части или всего легкого, может быть западение грудной стенки, отставание одной половины грудной стенки от другой. Рак верхней челюсти также дает своеобразные симптомы – ассиметрию лица, сглаженность носогубной складки, экзофтальм и пр.

Особое внимание при осмотре должно быть обращено на области регионарного расположения лимфлоузлов. В подмышечной впадине, на шее, в паху лимфатические узлы могут быть увеличены и при системных опухолевых заболеваниях, и при ряде других злокачественных опухолях внутренних органов. Так, при ряде опухолей существует типичное расположение метастазов. Особенности обследования различных органов и систем будут приведены в соответствующих главах частной онкологии. Главным правилом для врачей должен стать полный осмотр больного. Подобная тактика объясняется следующими моментами. Во-первых, локальное поражение может явиться отражением (отдалёнными метастазами) опухоли, локализующейся первично совсем в другом месте. Например, увеличенные надключичные лимфатические узлы слева встречаются при раке желудка, легкого, злокачественной лимфоме и т.д. Во-вторых, возможно синхронное возникновение множественных опухолей одной локализации (меланомы кожи). В-третьих, при полном осмотре больного можно выявить выраженную сопутствующую патологию, что сразу же повлияет на объем дополнительного исследования и характер лечения.

Метод пальпации при обследовании онкологического больного имеет также большое значение. Пальпируя опухоль или область расположения её, можно получить данные для диагностики, сведения о её границах, отношении к окружающим тканям и органам, консистенции, температуре, флюктуации и болезненности. Пальпацией можно установить из какого органа исходит опухоль.

Обязательным при обследовании любого пациента является пальпация всех периферических лимфатических узлов (подчелюстных, шейных, надключичных, подмышечных, паховых), области околоушной и щитовидной желез, молочных желез у женщин, органов брюшной полости, пальцевое исследование полости рта, прямой кишки, бимануально – матки. При опухолевом поражении в органах визуально-доступной локализации можно обнаруживать увеличение размеров, несимметричность, плотность и бугристость ткани в пораженном участке или области, их подвижность.

Непременными условиями эффективной пальпации органов брюшной полости являются предварительное очищение кишечника,

освобождение мочевого пузыря, хороший визуальный контакт с пациентом, максимальное расслабление мышц живота, щадящая поверхностная, а затем глубокая пальпация в соответствии с ритмом дыхания. В печени могут локализоваться метастазы любых злокачественных опухолей. Печень, пораженная первичной опухолью или метастазами, в ряде случаев, но не всегда, может быть увеличена в размерах, край её бугристый, плотный. Кистозные образования, исходящие из яичников, опухоли почки при пальпации имеют тугоэластическую консистенцию, однородной или неоднородной плотности. В зависимости от взаимоотношения с окружающими тканями определяется подвижность и относительная четкость границ их. При явлениях частичной или полной кишечной непроходимости удается пальпировать продолговатые растянутые петли кишечника. Опухоли, локализованные в полости рта, матке и прямой кишке, также удается ощупывать пальцем. Всех женщин с онкологическими заболеваниями полагается подвергать бимануальному гинекологическому, а всех мужчин и женщин – пальцевому исследованию прямой кишки.

Перкуссия грудной клетки позволяет установить наличие жидкости в плевральной полости, уплотнение легочной ткани. Перкуссия органов брюшной полости позволяет дифференцировать вздутие кишечника от других патологических состояний, а также перкуторно, меняя положение больного, удается выявить небольшое скопление свободной жидкости.

Аускультация применяется в плане общего клинического исследования, с помощью которой выявляются патологические шумы в клапанах сердца, в легочной паренхиме, в кишечнике. При наличии ателектаза, обусловленного опухолью, в области доли или всего легкого дыхание не прослушивается, при сужении просвета бронхов дыхание либо ослаблено, либо выслушивается свистящее дыхание. При явлениях частичной или полной кишечной непроходимости перистальтика кишечника либо усилена с урчанием, в паралетической стадии перистальтика не прослушивается, появляется «шум плеска» при постукивании пальцем передней брюшной стенки.

Таким образом, при обследовании первичного больного внимание врача должно быть направлено на выявление «сигналов рака» или «симптомов тревоги» (В.И. Чиссов, 2009):

- симптом «безуспешного лечения» язвенной болезни, гастрита, ларингита, пневмонии, циститa, геморроя и др.;

- симптом «плюс ткань», т.е. рост объемного образования;

- симптом «малых признаков» - повышенная утомляемость, снижение работоспособности, потеря интереса к окружающему, дискомфорт;

- патологические выделения – кровянистые, слизистые и др.;

- стойкое нарушение функции органа;

- паранеопластические синдромы.

Осмотр, анамнез болезни и физикальные методы исследования остаются основными в диагностике злокачественных опухолей. Эти же методы дают врачу возможность определить необходимые лабораторные и специальные методы исследования. Роль клинициста в современной методике диагностики злокачественных опухолей становится все более ответственной и трудной. Он должен быть знаком с лабораторными, морфологическими, инвазивными и неинвазимными современными методами диагностики. Среди множества специальных методов диагностики клиницист должен выбрать главное для правильной постановки диагноза злокачественных опухолей любой локализации.

Однако не только знание врача способствуют своевременной диагностике рака. Как показал опыт западных стран, снижения онкологической смертности стало возможным после активной пропаганды здорового образа жизни и распространения знаний о биологических особенностях злокачественных опухолей и принципах ранней диагностики рака среди населения через средства массовой информации, беседы с пациентами на уровне ПМСП. Американским онкологическим обществом (ASCO) был разработан информационный лист для повышения онкологической настороженности как врачей различных специальностей, так и населения. Он включает 7 «сигналов» злокачественной опухоли:

Изменение функции кишечника или мочевого пузыря;

Язва без тенденции к заживлению;

Необычные кровотечения или выделения;

Утолщение или узел в молочной железе или в любом органе;

Нарушения глотания или стойкие расстройства пищеварения;

Явные изменения родинки или бородавки;

Упорный кашель или стойкая осиплость.

Таким образом, от умения врача правильно собирать анамнез, разглядеть клинические признаки возможного злокачественного процесса, от его клинического мышления и знания алгоритма обследования пациента с подозрением на рак, зависит своевременность диагностики, возможность применения радикального лечения и дальнейший прогноз жизни онкологического пациента.

4.3. Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы исследования онкологического больного применяются как в период изучения заболевания, так и в период подготовки к лечению и во время лечения.

Изменения периферической крови у онкологических больных являются неспецифическими: наблюдается ускорение СОЭ свыше 30 мм\ч, лейкопения или лейкоцитоз, лимфопения, тромбоцитопения, анемия. Тем не менее у онкологических пациентов наиболее часто выявляется анемия хронических заболеваний, железодефицитная и пернициозная анемия. Развитие опухолевого процесса может также вызвать реактивные лейкемоидные изменения типа лейкоцитоза при одноростковой реакции, тромбоцитоза и лейкоцитоза при двухростковых и лейкоцитоз, тромбоцитоз, эритроцитоз при трехростковых реакциях. Последняя форма встречается крайне редко, как правило, при гипернефроме. При метастатическом поражении костного мозга, развиваются противопоплоржные изменения в показателях периферической крови: лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Онкологические заболевания в ряде случаев могут сопровождаться нарушениями выведения мочи вплоть до полной ее задержки в связи с развитием обтурации просвета мочевых путей опухолью. Изменение цвета мочи может служить показателем гематурии при кровотечениях из почек, мочевыводящих путей. При микроскопическом исследовании осадка мочи будет выявлена макро- или микрогематурия, возможна пиурия (увеличение большого числа лейкоцитов). Мутная моча свидетельствует о наличие примеси крови и компонентов опухоли в ней. Показателем наличия онкопатологии в почках и/или мочевыводящих путей является протеинурия. Выявление желчных пигментов в моче

может быть симптомом рака или метастатического поражения печени. Моча – единственный лабороторный источник информации о наличии злокачественных новообразований почек, мочевого пузыря, мочевыводящих путей и меастатических опухолей, прорастающих из соседних органов (рак простаты, прямой кишки, матки, яичников) (В.И. Чиссов, М.И. Давыдов, 2013 г.)

Исследование гемостаза является одним из обязательных у всех онкологических пациентов. Онкологические больные предрасположены к тромбоэмболическим осложнениям, образованию **тромбов** способствуют высвобождение прокоагулянтов из опухолевых клеток или инфильтрирующих опухоль лейкоцитов и повышенная склонность тромбоцитов к адгезии и агрегации, что находит отражение в коагулограмме. Чаще всего ранние тромбоэмболические изменения развиваются на фоне таких злокачественных заболеваний, как, рак поджелудочной железы, легких, толстого кишечника, яичников и молочной железы. Любое оперативное вмешательство, химиотерапия и лучевое лечение, в свою очередь, увеличивает степень тромбогенного риска. Обязательным является измерение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), тромбинового времени (ТВ), уровня фибриногена и проведение протромбинового теста (ПТ). При онкологических заболеваниях, чаще при распространенных процессах (III-IV стадиях) развивается хронический ДВС-синдром. Диагностика его основана на определении маркеров активации системы гемостаза (В.И. Чиссов, М.И. Давыдов, 2013 г.):

- фрагменты протромбина 1+2;
- тромбин-антитромбиновый комплекс;
- фибринопептид А; мономеры фибрина;
- растворимый фибрирполимер;
- растворимый фибринополимер;
- D-димер;
- плазмин-α_2-антиплазминовый комплекс;
- агрегация тромбоцитов (внутрисосудистая, спонтанная);
- повышение в плазме уровня тромбоцитарного фактора IV, тромбоксина B_2 и β-тромбоглобулина.

Своевременная диагностика претромботического состояния, его коррекция улучшают прогноз противоопухолевой терапии.

Биохимические методы исследования дают полезную информацию при обследовании онкологических больных. В процессе роста опухоли в её клетках преобладает катаболизм углеводов и анаболизм нуклеиновых кислот. В сыворотке крови содержание альбуминов уменьшается, а содержание глобулинов повышается, а также возрастает уровень отдельных липидов, в первую очередь, нейтральных жиров, эфиров холестерина, триглицеридов.

Одним из показательных тестов у онкологических больных является определение уровня мочевины в сыворотке крови. Повышение уровня мочевины связано с нарушением выделительной функции почек, что может быть связано с воспалительными заболеваниями почек, нефросклерозе, гидронефрозе и др. Этот показатель в онкологии важен не только при первичной диагностике рака, а также в процессе проведения противоопухолевой терапии (химио и- лучевой терапии) для контроля функционального состояния мочевыделительной системы.

При отдельных локализациях опухолей **выявляются следующие биохимические изменения**: при первичном раке печени наблюдается повышение щелочной фосфатазы; при раке поджелудочной железы – повышение липазы, амилазы, щелочной фосфатазы; при механической желтухе – выраженное повышение активности альдолазы и аминотрансфераз; при раке предстательной железы – высокий уровень кислой фосфатазы; при раке молочной железы, почки, предстательной железы может наблюдаться гиперкальциемия. Гиперкальциемия развивается в результате усиления резорбции костной ткани при остолитических метастазах, причиной которых является выделение опухолью паратгормонального белка. Гиперкальциемия проявляется обезвоживанием, слабостью, снижением массы тела, головной болью, диспептическими расстройствами, аритмией и брадикардией. Эти симптомы появляются при содержании кальция в крови свыше 3,0 ммоль\л. При отсутствии корригирующего лечения развивается коматозное состояние и может наступить остановка сердца.

При некрозе опухоли с массивным поступлением в кровеносное русло продуктов распада опухоли происходит сдвиг электролитного и кислотно-щелочного баланса и развивается состояние

гиперкалиемии, гиперфосфатемии, гиперурикемии, гиперкальциемии. Клиническими проявлениями являются судорожный синдром, нарушение сознания, аритмия, почечная недостаточность.

При злокачественных опухолях происходит активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), причиной которой является дефицит в организме основного энергетического субстата – глюкозы. Дефицит глюкозы наступает в результате усиленного анаэробного гликолиза в растущих и размножающихся опухолевых клетках. В результате повышенного катаболизма и снижения детоксикационных возможностей при злокачественных опухолях, происходит накопление в организме эндотоксинов, образование так называемых среднмолекулярных пептидов, выброс в кровь протеолитических ферментов. Гиперферментемия и среднемолекулярные массы являются важнейшими факторами эндогенной интоксикации. В результате возникающей эндогенной интоксикации возникают гематологические сдвиги, среди которых на первый план выступает анемия.

Иммунологические тесты у онкологических больных выявляют угнетение иммунного ответа, особенно Т-клеточного звена.

Для определения иммунного статуса онкологических больных применяются определения экспрессии мембранных маркеров на лимфоцитах иммунофлуоресцентным методом с помощью моноклональных антител к $СД_3$, $СД_4$, $СД_8$, СД 11в, СД 16, СД 19, СД 22, СД 38, HLA – DR детерминантом, активность моноклональных клеток (МК-клеток), реакция бласттрансформации лимфоцитов на фитогемаглютинин.

Для злокачественных опухолей характерно снижение уровня Т-лимфоцитов, в более поздних стадиях заболевания – в основном за счет снижения субпопуляции Т- хелперных и МК- клеток, повышается уровень В-клеток, СД 38 – клеток, лимфоцитов экспрессирующих HLA – DR антиген, СД 11в лимфоцитов.

В клинической практике на наличие скрытой крови в кале применяется реакция Григорсена-Якобсона (при раке желудочно-кишечного тракта), для диагностики миэломной болезни- анализ мочи на наличие патологического парапротеина (реакция Бенс-Джонса), для определения меланомы определяют пигмент меланин в моче (реакция Якиша)

4.4. Опухолевые маркеры, их диагностическая и прогностическая значимость

Опухолевые маркеры (ОМ) – это сложные вещества, чаще всего, глико- или липопротеиды. Они формируются внутри, или на поверхности опухолевых клеток, или под действием опухоли происходит их индукция в других клетках. Так или иначе, опухолевые маркеры попадают в кровеносное русло и определяются в периферической крови. В идеале ОМ должны продуцироваться только клетками злокачественной опухоли и не должны определяться у здоровых людей и у лиц с доброкачественной опухолью. Но в действительности не найдено ни одного маркера, специфичного только для опухоли. Диагностическая значимость опухолевого маркера определяют три характеристики (В.М.Шелепова, 2004г.):

- диагностическая чувствительность, которая представляет собой процентное выражение частоты истинно положительных результатов теста в группе онкологических больных;
- специфичность ОМ представляет собой процентное выражение частоты истинно отрицательных результатов теста в группе здоровых индивидуумов или лиц с доброкачественными опухолями;
- дискриминационный уровень представляет собой допустимую верхнюю границу концентрации ОМ у здоровых людей и у пациентов с доброкачественными заболеваниями. Все значения маркера, которые превышают дискриминационный уровень, считаются положительным или патологически повышенными.

В группе повышенного риска с более высокой частотой данного заболевания, использование опухолевых маркеров дает возможность раннего выявления ряда опухолей.

Опухолевые маркеры оказывают помощь при:

1) оценке прогноза, так как уровни ОМ до лечения коррелируют с основными прогностическими факторами – размером опухоли, поражением лимфатических узлов, наличием или отсутствием метастазов, гистологическим типом и степенью дифференцировки опухоли и т.п. Пациенты с высокими значениями маркера отличаются неблагоприятным прогнозом. Использование ОМ позволяет выделить пациентов на группы риска, где они могут

получать дополнительную к оперативному лечению терапию (лучевую или химиотерапию), призванную разрушать не обнаруженные при операции микро- и макрометастазы. Для пациентов с хорошим и плохим ожидаемым прогнозом используют дифференцированные схемы лечения, которые обрабатываются в рандомизированных исследованиях. Это может позитивно отражаться на качестве жизни пациента, толерантности к операции, эффективности лечения. Поэтому определение концентрации опухолевых маркеров применяется в качестве прогностических факторов;

2) оценке радикальности операции, так как после радикального удаления опухоли концентрация ОМ в крови снижается. Если скорость снижения концентрации маркера значительно ниже теоретической, с большей доли вероятности можно предполагать наличие скрытых метастазов и заручиться в радикальности проведенной операции;

3) мониторинге пациентов в ремиссии – т.е. по окончании лечения пациент должен находиться под наблюдением онколога с обязательным регулярным определением ОМ. При отрицательных значениях ОМ рецидива не наблюдается. Повышение концентрации ОМ с высокой степенью вероятности свидетельствует о рецидиве, клинические симптомы которого могут быть замечены лишь 3-6 мес. спустя. Поэтому эти пациенты должны находится под пристальным вниманием врача, чтобы не упустить рецидива заболевания. Однако маркерный рецидив (повышение ОМ до клинических проявлений заболевания) не может служить основанием для начала противоопухолевой терапии;

4) оценке эффективности лечения, так как регрессия опухоли сопровождается снижением сывороточного уровня соответствующего маркера. Отсутствие изменений или нарастание значения ОМ позволяет предположить резистентность опухоли при проводимой терапии и является основанием для пересмотра тактики лечения.

В настоящее время на практике широко используются около 20 опухолевых маркеров.

Классификация онкомаркеров:

Онкофетальные и онкоплацентарные антигены(РЭА, α-фетопротеин, β-ХГЧ, трофобластический β1-глобулин);

Опухоль ассоциированные гликопроины (CA 125; CA 19-9; CA 15-3; Ca 72-4; CA 242; SCC);

Цитокератины (UBC, SCC, TPA, TPS);

Ферменты (ПСА, нейрон-специфическая енолаза, Tu, M2-PK, TRAP 5b);

Цитокины (ИЛ-6, ИЛ-11);

Белки острой фазы (ферритин, С-реактивный белок)

Однако ни один из онкомаркеров не обладает абсолютной специфичности, о чем необходимо помнить при интерпретации полученных результатов и диагностике злокачественных образований. Маркер может быть использован в качестве опухолевого, если при заданном дискриминационном уровне (допустимая верхняя концентрация данного белка у здорового человека) его специфичность достигает 90-95%, а чувствительность >50%.

Наиболее часто в клинической практике используются только несколько маркеров.

В диагностике и ведении рака предстательной железы (РПЖ) применяется простат-специфический антиген (ПСА). ПСА является опухолевым маркером, применяемым для раннего выявления РПЖ. Некоторое количество ПСА, образовавшееся в клетках предстательной железы и предназначенное для попадания в семенную жидкость, проникает в кровеносное русло и может быть выявлено при помощи анализа сыворотки крови на ПСА. В норме у мужчин наблюдается низкий уровень ПСА (< 4 нг/мл). Однако при нарушении нормальной архитектуры предстательной железы вследствие заболевания, травмы или воспаления в кровеносное русло попадает большое количество ПСА. Таким образом, повышенный уровень ПСА может свидетельствовать о наличии доброкачественного состояния предстательной железы, например, доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) или о наличии РПЖ. Вероятность обнаружения РПЖ увеличивается при повышении уровня ПСА:

– приблизительно у 15% мужчин с уровнем ПСА<4 нг/мл при взятии биопсии будет обнаружен РПЖ

– у мужчин с пограничными значениями ПСА (4-10 нг/мл) риск заболеть РПЖ составляет 25%

– при ПСА >10 нг/мл вероятность РПЖ составляет 50%.

При развитии РПЖ уровень ПСА обычно поднимается до значений выше 4 нг/мл.

ПСА играет важную роль в наблюдении пациентов с РПЖ на различных этапах их ведения, включая оценку прогноза и определения лечебной тактики, посттерапевтический мониторинг. После радикальной операции ПСА должен снижаться до неопределенных значений. Замедленное снижение уровня маркера или устойчивое сохранение повышенного уровня свидетельствуют о наличии остаточной болезни. При мониторинге повышение уровня ПСА является признаком рецидива и может на год опережать все другие прогрессирования.

Опухолевыми маркерами для герминогенных опухолей являются хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и альфа-фетопротеин (АФП), которые применяются в диагностике и на всех этапах ведения больных со злокачественными опухолями яичка, яичника. Известно, что герминогенные опухоли (ГО) подразделяются на семиномные (СГО) и несеминомные (НСГО). Лечебные подходы к этим двум группам опухолей различны, поэтому корректный диагноз является определяющим для назначения оптимального лечения. СГО являются маркер-отрицательными, тогда как НСГО-ХГЧ и АФП –положительными. Следовательно, определение ХГЧ и АФП оказывает влияние на лечебную тактику. Высокий уровень ХГЧ и АТП свидетельствует о наличии несеминомной ГО.

В 1997 году Международной группой по изучению ГО признана необходимость использования ХГЧ и АФТ как прогностического фактора при выборе метода лечения. В зависимости от уровня ОМ пациенты подразделяются на три группы:

- с хорошим прогнозом (АФП < 1000 МЕ\мл, ХГЧ < 5000 МЕ\мл);
- с умеренным прогнозом (АФП > 1000 МЕ\мл, ХГЧ > 5000 МЕ\мл);
- с плохим прогнозом (АФП > 1000 МЕ\мл, ХГЧ > 5000 МЕ\мл)

Таким образом, концентрация этих маркеров в сыворотке крови до лечения оказывает влияние на выбор терапии. У пациентов с НСГО яичка после орхэктомии через 2-5 дней происходит нормализация обеих маркеров, что означает благоприятный

прогноз. Повышение ОМ связано с рецидивом в 100% случаях и является достаточным основанием для назначения терапии, не дожидаясь клинической симтоматики. В целом, когда у пациентов наблюдается устойчивое повышение уровня АФП и ХГЧ , НСГО бывают распространенными.

АФП используется в качестве маркера первичного рака печени – гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и рекомендован в качестве скринингового маркера при ранней диагностике ГЦК.

Для эпителиального рака яичника наиболее информативным маркером считается муцин СА-125. При анализе результатов определение уровня СА-125 важно учитывать возраст больных. У молодых женщин повышение уровня СА-125 может быть связано с определенными физиологическими состояниями (менструация, беременность), с воспалительными заболеваниями придатков, эндометриозом. У женщин в постменопаузе повышение уровня СА-125 выше 65 ЕД\мл, в особенности при наличии кистозных образований, выявленных клинически или при проведении УЗИ, означает наличие рака яичника с вероятностью 90%. Уровень СА-125 до и на различных этапах лечения может иметь прогностическое значение. Дискриминационный уровень СА-125 у радикального оперированных больных должен быть снижен приблизительно в 2 раза (до 15-17 ЕД\мл). Устойчивое повышение уровня СА-125 выше дискриминационного уровня является первыми и подозрительными сигналами в отношении рецидива. Уровень СА-125 коррелирует с клиническим состоянием: повышается при прогрессировании, остается неизменным при стабилизации процесса и снижается при регрессии опухоли. При неэффективности проводимой терапии уровень СА-125 стабильно не снижается более чем у 90% случаев, что является поводом для изменения схемы лечения;

Для рака шейки матки маркером выбора является SCC, повышение сывороточного его уровня на момент установления в клинической стадии I B или IIA связаны с более высоким риском рецидива (в 3 раза) вне зависимости от диаметра опухоли. Регулярное определение маркера SCC каждые 3 мес. способствует выявлению рецидива в преклинической фаз – за 2-6 мес. до появления симптомов. Это может иметь значение при отборе пациенток для лучевого или оперативного лечения. Кроме того,

данный маркер может бы использован в диагностике и мониторинге эффективности лечения больных плоскоклеточным раком головы и шеи, шейки матки, пищевода, легкого, вульвы, заднего прохода.

Маркером выбора при трофобластических опухолях является хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), уровень которого повышается всегда (в 100% случаев) и коррелирует с объемом поражения при пузырном заносе и хорионкарциноме. При подозрении на трофобластическую опухоль определение ХГЧ оказывается очень полезным, поскольку любое повышение уровня ХГЧ, не связанное с беременностью или недавним абортом, свидетельствует о её наличии. Согласно прогностической школе ВОЗ, принятой для трофобластических опухолей, исходный уровень ХГЧ в сыворотке крови менее 1000 мМЕ\мл коррелирует с хорошим прогнозом, тогда как значение маркера, превышающего 100000 мМЕ\мл, являются прогностически неблагоприятными. Химиотерапия продолжается до тех пор, пока показатели ХГЧ не будет оставаться на нулевой отметке в течение 3 недель, после чего проводится еще несколько курсов (от 3 до 6) для закрепления эффекта. После окончания лечения пациентки должны находиться под наблюдением онкогинеколога с обязательным регулярным (ежеквартально) определением уровня ХГЧ в течение двух лет с целью выявления возможных рецидивов;

При раке молочной железы в качестве онкомаркера применяют раково-эмбриональный антиген (РЭА) и СА 15.3. Следует отметить, что чувственность ОМ у пациенток с ранним раком молочной железы низка (15-35%), поэтому они не используются в диагностических целях. Высокий уровень ОМ почти всегда отражает наличие метастатического процесса. Он значительно выше у пациента с поражением лимфоузлов и при больших размерах опухоли. Тканевые маркеры, имеющие прогностическое значение, при раке молочной железы – рецепторы стероидных гормонов и онкобелок HER- 2\ neu. Уровни рецепторов к эстрогену и прогестерону используются в качестве прогностических факторов для оценки потенциального ответа на эндокринную терапию как при адьювантном воздействии, так и в случае метастатического поражения. Определение онкобелка HER- 2 neu показано в каждом случае рака молочной железы в момент установления диагноза.

Определяющим опухолевым маркером при раке толстой кишки является раково-эмбриональный антиген (РЭА) и комплементарный маркер СА 19.9. Обычно в норме уровень РЭА для некурящих составляет 2,5-5,0 нг\мл, для курильщиков –7-10 нг\мл, а СА 199-37-40 Ед\мл. У пациентов с соответствующими симптомами и значениями РЭА выше 20 нг\мл имеется высокая вероятность рака. После радикальной операции концентрация РЭА в крови, если она была повышенной до операции, должна снижаться до нормальных значений. Если уровень РЭА не снижается до нормы, то, вероятно, имеет место неполная резекция опухоли либо скрытые метастазы. Повышение уровня РЭА является подозрительным в отношении рецидива сигналом, который предсказывает рецидив в 80% случаев. Наибольшая чувствительность РЭА показана при метастазах рака толстой кишки в печень и забрюшинные лимфоузлы. Медленное повышение уровня РЭА связано с локорегиональным действием;

СА 19.9 обладает умеренной умеренной специфичностью, т.к. его концентрация может повышаться у больных с различными воспалительными заболеваниями и доброкачественными опухолями, циррозом печени, гепатитами,холециститом, желчно-каменной болезнью, панкреатитом, эндометриозом, миомой матки. В онкологической практике СА 19-9 используется для диагностики рака поджелудочной железы (до 75%), гепатоцеллюлярного рака, рака желудка, яичников, колоректального рака. Однако из-за его низкой специфичности использование маркера в диагностике ограничено.

СА 72,4 – высокомолекулярный муциноподобный гликопротеин относится к классу онкофетальных маркеров. Повышение СА 72,4 характерно для рака желудка, поэтому при данной опухоли он является маркером выбора. Кроме того, его концентрация может быть повышена при колоректальном раке, раке эндометрия, легкого и других аденогенных раках. Он может рассматриваться как маркер выбора при муцинозном раке яичников, чувствительность при котором составляет 70-80%. Сочетанное определение СА 125 и СА 72-4 при опухолях яичников и повышение их концентрации выше нормы с 90% вероятностью свидетельствует о наличие злокачественной опухоли.

CA 242 – один из маркеров опухолей желудкочно-кишечного тракта с высокой чувствительностью (85%) и специфичностью (95%) для рака поджелудочной железы. Может быть использован для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей поджелудочной железы.

CYFRA 21-1 – маркер эпителия и, соответственно, злокачественных новообразований эпителиального генеза. CYFRA 21-1 наиболее информативен в качестве маркера дифференциального диагностики при раке легкого особенно между мелкоклеточным и немелкоклеточным раком.

Белок S-100 используют при углубленной диагностике меланомы. Концентрация онкомаркера в сыворотке крови коррелирует со стадией заболевания, превышая дискриминационный уровень при IV стадии у 79,5% пациентов. Может быть использован также при мониторинге эффективности противоопухолевой терапии.

Нейрон-специфическая енолаза экспрессируется в нервной и легочной ткани у плода, у взрослых – преимущественно в нейроэндокринных структурах, поэтому его целесообразно исполь

В заключение следует отметить, что использование опухолевых маркеров в клинической практике является очень полезным. Хотя первоначальные ожидания в отношении чувствительности и специфичности ОМ не вполне себя оправдали, но при определённых ситуациях большинство ОМ имеют диагностическое значение. ОМ обладают прогностическими свойствами и способствуют выбору адекватной терапии ещё до начала лечения пациента, а также своевременно изменить лечебную тактику, если терапия оказывается неэффективной.

Таким образом, определение опухолевых маркеров (ОМ) является неинвазивным, доступным и эффективным средством, которое оказывает реальную помощь в скрининге с целью раннего выявления злокачественных опухолей, углубленной диагностики, мониторинга эффективности консервативной терапии, уточнения степени радикальности оперативного вмешательства, а также мониторинга больных в ремиссии с целью выявления прогрессирования заболевания в доклинической стадии.

4.5. Основные принципы и этапы обследования с применением методов визуализации

Основные принципы обследования онкологического больного продиктованы патологоанатомическими особенностями распространения злокачественных новообразований. Общепринятая классификация злокачественных опухолей Международного противоракового союза – система TNM требует определения 3 основных проявлений опухоли:

T – первичная опухоль, её размеры или местной распространённости.

N – наличие изменений со стороны регионарных лимфатических узлов.

M – наличие или отсутствие отдалённых метастазов.

Для получения полного представления о распространённости злокачественного новообразования необходимо получить достоверные сведения по каждой из указанных категорий.

Диагноз злокачественного новообразования считается полностью доказанным только после морфологического подтверждения (верификации).

В обследовании больных с подозрением на наличие злокачественной опухоли условно можно выделить 4 этапа (Ш.Х.Ганцев,2004):

1. Клинический этап - больной с обычными жалобами обращается за медицинской помощью, и врач ПМСП общей лечебной сети проводит осмотр, физикальные методы исследования, рутинные методы лабораторных и рентгенологических методов исследования. В результате подтверждает или отвергает наличие у пациента злокачественного новообразования. При объективных затруднениях решение данной задачи осуществляется в специализированных учреждениях.

2. Базово-диагностический этап, осуществляемый в специализированных онкологических учреждениях. На этом этапе применяют рентгенотомографические, сонотомографические (ультразвуковые), морфологические (цитологический, гистологический) методы, которые позволяют получить общее и целостное представление о состоянии пораженного органа и выделить зону дальнейшего диагностического интереса. В

большинстве случаев диагноз может считаться по меньшей мере предположительным.

3. Эндоскопический этап – его основу представляет визуальная диагностика, направленная на изучение внутренних органов при помощи специальных оптических приборов, и инструментальная диагностика, включающая в себя механическое воздействие (дистанционная пальпация и раздувание воздухом) на пораженный опухолью орган изнутри и биопсию из новообразования. При отсутствии визуальных признаков опухоли биопсия производится в зоне диагностического интереса (ЗДИ) по ориентирам, указанным рентгенологами и врачами ультразвуковой диагностики. Перед ирригоскопией и рентгенографией желудка сначала выполняется ректороманоскопия и гастродуоденоскопия.

4. Дифференциально-тактический (аналитический) этап – завершение диагностического процесса в условиях специализированного онкологического учреждения с установлением окончательного диагноза и уточнение стадии заболевания; по мере необходимости для этого применяются более сложные методы исследования, после чего производится сопоставление всех полученных данных.

4.6. Применение лучевых методов визуализации злокачественных опухолей

Лучевая диагностика включает в себя методы, основанные на получении изображений, связанных с использованием различного излучения, проходящего через излучаемый объект, излучаемого им или отраженного от него. Регистрация изображений может осуществляться в аналоговом режиме непосредственно (без компьютерной обработки) и в цифровом (с так называемой цифровой компьютерной обработкой) на дисковых, бумажных и пленочных носителях.

К основным видам лучевой диагностики относятся:

1) рентгенодиагностика:
- базовая рентгенодиагностика;
- компьютерная томография;
- магнитно-резонансная томография.

2) ультразвуковая диагностика;

3) радионуклидная диагностика.

Задачи лучевой диагностики в онкологической практике (В.И. Чиссов, 2009):

- выявление новообразований и определение их топической принадлежности (первичная диагностика);
- уточнение природы патологических изменений (дифференциальная диагностика);
- оценка местной распространенности процесса, выявление регионарных и отдаленных метастазов;
- пункция и биопсия патологических очагов под контролем лучевых методов для морфологической верификации (интервенционная диагностика);
- разметка для планирования объема различных видов лечения (топометрия);
- оценка результатов лечения – уточнение степени регрессии опухолей, радикальности хирургического лечения, выявление рецидивов заболевания, оценка жизнеспособности трансплантационных лоскутов;

Проведение лечебных манипуляций под контролем лучевых методов.

1. Базовая рентгенодиагностика включает в себя рентгеноскопию (рентгенотелевизионное просвечивание на аппаратах, оснащенных усилителями рентгеновского изображения - УРИ), флюорографию, рентгенографию и линейную томографию.

Рентгенотелевизионное просвечивани применяется в двух основных областях: при контрастных исследованиях желудочно-кишечного тракта и в уточнении некоторых аспектов состояния дыхательной системы. Во время таких исследований врачом-рентгенологом за экраном рентгеновского аппарата могут выполняться рентгенограммы, называемые прицельными или обзорными в зависимости от широты, охвата изучаемого объекта. Любой вид рентгеноскопии проводится полипозиционно (с изменением положения больного и наклона стола рентгеновского аппарата) и полипроекционно (в разных проекциях прохождения рентгеновского луча через тело больного). Также под рентгенотелевизионным контролем производятся пункционные биопсии и рентгеноэндоскопические процедуры.

Здесь только изложим инвазивные исследования под рентгенотелевизионным контролем, которые проводятся в рентгеноперационных блоках или в рентгеновских кабинетах общего назначения при выполнении определенных условий по обеспечению правил асептики и антисептики. Наиболее распространены различные виды пункционной биопсии из видимых при рентгеновском просвечивании областей – новообразований легких, плевры и костно-суставной системы.

Процедура выполняется специально обученными врачами-рентгенологами или хирургом при помощи рентгенолога. При этом врачом-рентгенологом наносится метка на кожу больного для определения места пункции, затем хирург по указанию рентгенолога производит пункцию заранее намеченного очага поражения и осуществляет аспирационную биопсию.

Флюорография является методом, основанным на формировании светящегося рентгеноскопического изображения. На аналоговых аппаратах изображение фиксируется на пленку с шириной кадра 70, 100 или 110мм. На цифровых аппаратах изображение выводится на монитор, а выполнение их на пленке или на бумаге возможно с помощью принтера. Разрешающаяся способность цифровой флюорографии сопоставимо с возможностями рентгенографии. Области применения – грудная клетка, кости черепа, шейный отдел позвоночника.

Линейная томография – доступный метод изучения тонких срезов внутренних органов при исследовании легких, органов средостения, костно-суставной системы. Большинство рентгеновских аппаратов оснащено томографической приставкой, которая смонтирована на горизонтальном рентгенографическом столе. Приставка представляет собой конструкцию, обеспечивающую согласованное движение источника излучения (рентгеновская трубка) и кассеты с рентгеновской пленкой. Геометрия аппарата позволяет выделять исследуемый слой толщиной 5-10 мм с четким изображением анатомических структур. Линейная томография применяется в диагностике:

- периферического и центрального рака легкого или опухолей плевры;
- корневой или медиастинальной лимфоаденопатии;

- опухолей костей и суставов для уточнения симптомов, обнаруженных при рентгенографии;

- опухолей гортани (наличие дополнительной ткани и деформация просвета органа).

Расчет оптимального томографического среза осуществляется совместно врачом-рентгенологом и рентгенолаборантом по имеющимся рентгенограммам.

Специальные виды рентгенографии – холецистография, маммография (в том числе цисто- и дуктография), рентгенография в условиях искусственного пневмоторакса, пневмоперитонеума, ретропневмоперитонеума, париетография, фистулография и некоторые рентгеноэндоскопические процедуры, которые являются прерогативой специализированных учреждений онкологического или иного профиля. Самой распространенной рентгеноэндоскопической процедурой является эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (РПХГ), при которой через большой дуоденальный сосочек в холедох и в вирсунгов проток вводится водорастворимое рентгеноконтрастное вещество. Заполнение протоков контролируется при рентгенотелевизионном просвечивании. Итогом процедуры является рентгенография с получением холангиохолецистовирсунгограмм (раковый процесс проявляется неравномерным сужением или ампутацией пораженного протока). Важным разделом специализированной рентгенодиагностики являются различные виды ангиографии и лимфографии, показывающие полный или частичный блок для прохождения контрастного вещества в зоне злокачественной опухоли. Для получения изображения полостной системы почек, мочеточников, мочевого пузыря широко применяется экскреторная урография: водорастворимые рентгеноконтрастные вещества вводят внутривенно (ультравист), затем выполняют обзорные рентгенограммы мочевыводящей системы через 7,15,30,45 минут.

Компьютерная томография (КТ) – рентгеновский метод исследования, основанный на компьютерной обработке данных о степени поглощения рентгеновского излучения в разных точках излучаемого пространства. КТ осуществляется путем движения рентгеновского источника и чувствительных детекторов, окружающих тело. При прохождении пучка рентгеновских лучей сквозь тело детекторы воспринимают их и превращают в

электрические сигналы, которые после компьютерной обработки визуализируются изображениями аксиальных срезов тканей и органов. В сравнении с обычным рентгенологическим исследованием, КТ имеет определенные преимущества: а) визуализация отдельных тканей и органов на КТ достигается при разнице плотности 0,5%, в то время как при рентгенологическом обследовании изображение органа возможно только при разнице плотности между отдельными тканями в 15-20%; б) на КТ возможно превращение поперечных срезов в продольное изображение органа; в) этот метод позволяет определить топографо- анатомические взаимоотношения между тканями и органами, установить их форму и размеры, получить изображение не только обследуемого органа , но и других тканей, которые находятся на данном уровне; г) КТ имеет возможность увеличивать в несколько раз зону исследования опухолевидного очага и произвести измерения исследуемой области.

КТ дает возможность своевременно определить первичную опухоль на I –й и II-ой стадиях опухолевого процесса; дать оценку формы и размеров новообразования, определить состояние окружающих опухоль мягкотканных, костных структур, уточнить степень инвазии в соседние органы. Эти данные очень важны для выбора тактики лечения, объема хирургического вмешательства, оценки эффективности лучевой терапии. КТ с успехом применяются почти при всех локализациях опухоли (головной мозг, кости черепа, щитовидная железа, органы грудной клетки, брюшной полости, малого таза, костно-суставная система).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) традиционно входит в перечень рентгенодиагностики, хотя и основана на других физических принципах. Физическая основа метода – регистрация радиоволн, излучаемых намагниченными атомами водорода после воздействия на них внешнего радиоволнового сигнала, и компьютерная обработка данных. Контрастность тканей на МРТ отражает особенности ядерных структур вещества. Основными компонентами любого МРТ являются: магнит, градиентные катушки, радиочастотные катушки, компьютер. С помощью МРТ можно получить изображение органов и тканей, содержащих какое-либо количество воды (возбуждение атомов водорода). Образования, не содержащие воды или углерода, на МРТ не

отображаются. Это следует иметь в виду при изучении изменений, которые сопровождаются образованием кальцинатов. МРТ применяется с успехом в диагностике заболеваний центральной нервной системы, сердечно-сосудистой и костно-суставной систем, паренхимы легких, паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства, лимфатических узлов любых групп. Наиболее часто в онкологической практике МРТ необходима для дифференциальной диагностики первичных и вторичных опухолей центральной нервной системы (ствол и спинной мозг), сердца и перикарда, позвоночника, органов малого таза.

Рентгенологические методы исследования используются в качестве скрининговых при скрининге рака молочной железы (маммография), рак легкого (КТ).

Основные задачи радионуклидной диагностики можно сформулировать следующим образом:

1) диагностика новообразований;
2) оценка степени распространенности опухолевого процесса;
3) выявление рецидивов злокачественной опухоли;
4) изучение функционального состояния различных органов и систем в целях планирования лечения;
5) оценка эффективности лечения онкологических больных.

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – это носители позитронов (положительно заряженных электронов), которые вводятся внутривенно в организм радионуклеидов на циклотроне, меченными специфическими РФП. Позитроны избирательно накапливаются в опухолевой ткани. Их излучение регистрируется и реконструируется в томографическое изображение. Метод позволяет изучать на молекулярном уровне биохимические процессы организма в томографическом режиме, а в онкологической практике ПЭТ позволяет выявлять опухолевые очаги и количественно оценить их активность по степени интенсивности накопления в тканях метаболического РФП (радиофармпрепарат). Для производства радионуклеидов на ПЭТ используются циклотроны. Основное предназначение – выявление скрытой первичной опухоли, метастазы в лимфатических узлах и отдаленных органах и дифференциальная диагностика. В настоящее время наиболее широко используются РФ препараты на основе короткоживущих радионуклидов ^{99m}Tc, ^{113m} In. Период их

полураспада составляет 6 и 1,7 часов. Не потеряли своего значения и другие РФП, такие как натрия йодид- ^{131}I, коллоидное ^{198}Au. С успехом в онкологии используются соединения, избирательно накапливающиеся в опухолевой ткани: галлия цитрат- ^{67}Ga, блеомицина – ^{111}In, цитрин – ^{111}Zn.

2. Ультразвуковая диагностика (УЗД, сонотомография) широко вошла в арсенал лучевой диагностики. Физической основой данного метода является получение компьютерной картины от отраженного органами и тканями ультразвукового сигнала. Излучателем и воспринимающей системой (одновременно) служат специальные датчики, работающие на разной частоте ультразвукового сигнала (в диапазоне 2-10 Мгц). Этот метод дает возможность регистрировать эхосигналы, отраженные от тканей, которые по акустической плотности мало отличаются друг от друга. Благодаря акустическим особенностям УЗД более информативный метод обследования мягких тканей, паренхиматозных органов брюшной полости, молочной, щитовидной желез, матки яичники, почки, предстательной железы, чем рентгенография. Проведенные УЗД дает возможность установить параметры пораженных метастазами рака лимфатических узлов, а также их связь с окружающими тканями. Эхографически определяется минимальная степень сдавливания сосудов.

Доплеровская сонография предназначена для измерения скорости кровотока и основана на волновом эффекте Доплера: частота восприятия звука, издаваемого движущимся объектом, изменяется в зависимости от его скорости. Отражателями в крови служат эритроциты.

Используемые ультразвуковые методы принято делить на скрининговые, базовые и специализированные. Скрининговые процедуры рассчитаны на выделение патологических очагов на фоне нормальной картины (опознание «свой-чужой»). Базовые исследования ограничиваются изучением состояния органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, щитовидной и молочной желез, поверхностных лимфатических узлов. Специализированные исследования выполняются с применением внутриполостных датчиков (ректального, вагинального, пищеводного), высокочувствительных кардио-сосудистых датчиков, с пункционной биопсией.

3. Радионуклидная диагностика (РНД), которая основана на регистрации изображений от объектов, излучающих гамма-лучи (хорошо проникающих через ткани). Для того, чтобы человеческий организм стал источником излучения, в него вводятся радиофармацевтические препараты (РФП), содержащие в своем составе радионуклиды. Идеальный РФП распространяется только в пределах органов и структур, предназначенных для визуализации (органотропные препараты). В онкологической практике особое место занимает канцеротропные препараты, дающие накопление в злокачественных новообразованиях.

Для диагностики первичного очага у больных раком яичников, ободочной и прямой кишки, злокачественных лимфом используют иммуносцинтиграфию с моноклональными телами ^{90}Tc или ^{111}In.

Для визуализации опухолей нейроэндокринной системы наиболее информативным является применение аналога соматостатина меченного ^{111}In. Соматостатин, как известно, представляет собой пептид, обладающий антисекреторным и антипролиферативным действием, который присутствует во многих опухолях человека: опухоли ЦНС, аденома гипофиза, медуллярный рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легкого.

Сцинтиграфический метод диагностики костных изменений у онкологических пациентов наиболее информативный и простой для получения косвенной информации о состоянии костной ткани. Несмотря на низкую специфичность, он считается высокочувствительным методом. Радионуклидная визуализация скелета основана на том, что фосфатные комплексы, меченные ^{90}Tc включаются в обмен костной ткани за счет хемосорбции в кристаллах гидроксиаппатита. Объем включенного препарата, который наиболее активно связывается с незрелыми кристаллами перестраивающейся кости (при метастатическом поражении) определяется интенсивностью обмена. Как результат получается картина метаболизма всего скелета при незначительном облучении больного в целом. После получения результатов сцинтиграфии необходимо дообследование пациента с изучением наиболее подозрительных участков скелета с применением рентгенологических методов.

Для функциональной оценки почек применяются реографы, которые дают графическое отображение процесса накопления и

выведения РФП из почек в виде кривой, так же используется непрямая радиоизотопная ангиография и динамическая нефросцинтиграфия. Функциональные исследования проводятся для оценки функциональных ресурсов непораженного органа, а также оценки операбельности пациента с заболеванием почек.

4.7. Диагностика злокачественных опухолей эндоскопическими методами

Эндоскопическая диагностика основана на получении непосредственных изображении полых органов с помощью специальных приборов – эндоскопов. Это ведущий метод ранней диагностики злокачественных новообразований, поражающих слизистую оболочку полых органов. Эндоскопические аппараты могут иметь либо жесткую, либо гибкую конструкцию. Гибкие эндоскопы созданы на основе световолоконной техники, они менее травматичны в применении, позволяют проводить исследования органов большой протяженности, лучше адаптированы для инструментальной пальпации и биопсии. Каждый гибкий эндоскоп имеет управляемый кончик, специальные каналы для введения воздуха, орошения жидкостями, введения биопситора (биопситной насадки).

Эндоскопическая диагностика может быть использована в качестве скринингового метода для поиска и выявления предраковых изменений слизистой оболочки полых органов с последующим формированием групп риска, динамическим наблюдением за ними и оздоровлением; раннего выявления рака; диагностики первично-множественных синхронных опухолей; дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных изменений, определения формы роста злокачественного новообразования и уточнения местной распространенности опухолевого процесса, оценки эффективности хирургического, лекарственного и лучевого лечения.

С 2013 г. в Казахстане в пилотном режиме начата скрининговая программа по раннему выявлению рака желудка и пищевода эндоскопическим методом.

В настоящее время при сложности диагностики слизистой в белом свете, применяют метод хромоэндоскопии, при котором

используются различные красители (1,5-2% раствор йода – Люголя; 0,1-0,5% раствор индитокармина; 0,1-0,5% раствор мителенового синего). Принцип исследования основан на различие окрасок здорового и поврежденного эпителия.

В последние годы все более широкое применение имеет метод флуоресцентной эндоскопии, основанный на различиях в интенсивности и спектральном составе собственной флуоресценции здоровой и опухолевой ткани.

Внедрение цифрового эндоскопического оборудования упростило процесс видеофиксации процесса исследования и последующего анализа результатов эндоскопии.

Основные виды эндоскопической биопсии – щипцевые (специальными щипцами), щеточная (бранш-биопсия) и петлей. Первая позволяет скусывать кусочки тканей, вторая – соскребать поверхностные слои со стенки (выполняется в труднодоступных областях, где проблематично развернуться, например, в мелких бронхах), третья – частично или полностью удалять экзофитные образования. На морфологическое исследование при щипцовой биопсии и использовании петли направляются мазки – отпечатки (на цитологию) и сами кусочки (на гистологию). При бранш – биопсии полученный бесструктурный материал отправляют на цитологию.

При фибробронхоскопии, эзофагоскопии могут забираться промывные воды бронхов и пищевода (цитология).

Применение жестких эндоскопов остается оправданным в проктологической практике (ректороманоскопия), в анестезиологии (ларингоскопия). Для диагностики злокачественных опухолей различных локализаций широко применяются фибродуоденоскопия, фиброколоноскопия, фибробронхоскопия, торакоскопия, медиастиноскопия, лапароскопия, цитоскопия, кольпоскопия.

4.8. Морфологические исследования в диагностике опухолей

Роль морфологических исследований при диагностике опухолей неуклонно возрастает в связи с расширением круга противоопухолевых лечебных мероприятий. Лишь детальная морфологическая характеристика новообразования может

полностью удовлетворить клиницистов и дать возможность более обоснованно выбрать адекватный метод лечения (хирургическое, лучевое, химиотерапевтическое и их комбинаций), поскольку опухоли различного строения, происхождения и степени атипии клеток по-разному реагируют на терапию.

Строение опухолей может быть очень разнообразным, но в общем опухоль в той или иной степени напоминает ту ткань, из которой она произошла. Опухоль состоит из паренхимы и стромы. Отличие от нормальной ткани состоит в неправильном соотношении в опухоли паренхимы и стромы или, как говорят, в атипизме строении. Различают тканевый и клеточный атипизм.

Тканевый атипизм касается расположения стромы и взаимоотношения ее с паренхимой опухоли. Так, в опухолях из эпителия тканевой атипизм выражается образованием железистых пузырьков неодинаковых размеров, в отсутствии выводных протоков, неодинаковом развитии стромы в различных участках опухоли, а в опухолях из соединительной ткани или гладкой мускулатуры тканевой атипизм проявляется в неравномерной толщине пучков, неправильном их ходе.

Клеточный атипизм касается клеток паренхимы опухоли и проявляется в ненормально большой по величине клеточных ядер, несоответствие между размерами ядра и тела клетки; нередко клетки опухоли и их ядра крайне полиморфны, т.е. разнообразны по размерам. Весьма часто в клетках опухолей обнаруживаются различные включения в виде находящихся в протоплазме белковых зерен, капель гликогена, жира, зерен хроматина.

Степень выраженности тканевого и клеточного атипизма бывает разной, что зависит от степени зрелости элементов опухоли.

Паренхима опухоли - это специфическая ткань, составляющую клеточную часть, т.е. те клеточные элементы, которые определяют «лицо» данной опухоли. Если речь идет о раке, то это будет раковые эпителиальные клетки, если о саркоме, то имеют в виду тот или иной тип саркоматозных клеток. В большинстве случаев клетки опухоли по существу соответствуют клеткам той материнской ткани, из которой опухоль развилась. В тех случаях, когда опухоль по своему строению мало отличается от материнской ткани, их называют зрелыми опухолями. Тканевый и клеточный атипизм в таких зрелых опухолях проявляется нередко. В других случаях,

когда имеется картина весьма выраженного тканевого и клеточного атипизма, ткань опухоли имеет лишь отдаленное сходство с материнской тканью или совсем такового не обнаруживает, их называют незрелыми опухолями.

Определение степени зрелости или незрелости опухоли с помощью гистологического исследования имеет большое практическое значение в связи с широким применением для лечения опухолей ионизирующего излучения и противоопухолевых химиопрепаратов. Известно, что менее зрелые опухоли более чувствительны к этим видам лечения, зрелые опухоли более резистентны к ним, поэтому для лечения их требуются такие дозы, которые могут оказывать вредные действием здоровые ткани.

Строма опухолей играет роль остова, или скелета, опухоли. Она состоит из соединительной ткани, которая частью является предшествовавшей тканью, принадлежащей тому месту, где растет опухоль. В соединительнотканной строме проходят питающие опухоль кровеносные и лимфатические сосуды.

Внешний вид опухолей крайне разнообразен. Наиболее часто опухоль имеет вид узла кругловатой формы, выдающегося на поверхности в виде шаровидной припухлости. Реже встречается диффузная опухоль, которая с самого начала представляет собой тканевую массу, сливающуюся с нормальной тканью. Однако опухоль может быть представлена

Если узел опухоли, образуясь на какой-либо поверхности, выбухает и остается связанными с последней лишь тонкой ножкой, то говорят о полипе; если ножка более толстая, а выбухающая масса опухоли образует подобие шляпки гриба, опухоль называют грибовидной, фунгозной. Новообразование, растущее на поверхности, иногда образует выступы, сосочки, это – сосочковая (папиллярная) или ворсинчатая опухоль. В тех случаях, когда опухоль содержит полости –кисты- с тем или иным содержимым (серозным, слизистым, коллоидным, сальным), ее называют кистомой.

Размер опухоли зависит от давности опухолевого процесса; однако имеет значение особенности ее местоположения. Если опухоль растет без притеснения окружающими органами, то она может достигнуть очень больших размеров; если она развивается в

какой-нибудь тесной полости тела, она ведет к смерти больного раньше, чем достигнет большого размера.

Консистенция опухолей может быть очень разнообразной. Опухоли из костной хрящевой ткани имеет очень плотную консистенцию; опухоли, состоящие главным образом из паренхимы и бедные соединительнотканной стромой, отличаются мягкой консистенцией, тогда как опухоли, богатые стромой, имеет ту или иную степень плотности.

Рост опухоли всегда идет за счет размножения составляющихся ее клеток. Интенсивность клеточного деления, а также отношения клеток опухоли к соседним тканям бывает различной. Так, одни опухоли растут центральным, экспансивным ростом, другие – инфильтрирующим. Экспансивный рост характеризуется тем, что клетки опухоли не врастают в соседние ткани, а оттесняют их. Опухоль увеличивается в размере наподобие резинового шара, раздуваемого воздухом. Этот рост свойствен большинству зрелых опухолей и характеризует доброкачественность опухоли.

Инфильтрующий рост характеризуется не только отодвиганием соседних тканей, но и врастанием в них клеток опухоли, причем элементы опухоли, размножаясь, распространяются между элементами соседней ткани, проникают в тканевые щели, в лимфатические и кровеносные сосуды, в различные протоки. Такой рост типичен для незрелых опухолей и характеризует их злокачественность. Различают рост опухоли эндофитный, когда опухоль растет вглубь пораженного органа, и экзофитный при росте в полость органа.

Независимо от формы роста злокачественная опухоль характеризуется склонностью к распаду и изъявлению. В значительной степени это обусловлено недостаточным кровоснабжением центральных отделов новообразования. Распад и изъявление появляются обычно после достижения опухолью значительных размеров. Экзофитные опухоли, распадаясь, приобретают вид, напоминающий блюдце. В центре их располагается бугристая изъявленная поверхность, окруженная подрытыми, выступающими в виде валика краями, довольно четко ограниченными от здоровой ткани. Такие опухоли называют блюдцеобразными.

При распаде эндофитной опухоли валикообразные края вокруг изъявления не образуются, опухолевая инфильтрация постепенно без отчетливых границ переходит в нормальную стенку органа. Такие опухоли получили название язвенно-инфильтративных. Они, также, как и инфильтративные, отличаются бурным течением, плохим прогнозом.

Быстрота роста опухолей в значительной степени зависит от характера самой бластомы: опухоли незрелые, состоящие преимущественно из паренхимы, характеризуются очень интенсивным размножением клеток, растут быстро, тогда как опухоли зрелые, а также богатые стромой растут медленно. Быстрота роста опухоли – один из моментов, характеризующих степень злокачественности опухоли.

Распространение метастазов осуществляются по лимфатическим, кровеносным сосудом, по оболочкам нервов. Кроме того, отдельные клетки опухоли или группы их при определенных условиях могут прикрепляться и приживать на какой-нибудь поверхности (имплантационные, контактные, прививочные метастазы).

Рост злокачественной опухоли сопровождается нарушениями в обмене веществ всего организма, из распадающейся ткани опухоли исходят ядовитые продукты, отравляющие организм (продукты неполного распада белка, недоокисленные соединения, молочные кислоты и др.), которые вызывают разрушение эритроцитов (гемолиз), что является причиной нарастающейся анемии.

Классификация опухолей обосновывается их гистогенезом (происхождением из тех или других тканей). Опухоли делятся на отдельные виды в зависимости от ткани, из которой опухоль произошла и построена (гистогенетическая классификация). В каждом виде различают зрелые (доброкачественные) и незрелые (злокачественные) формы.

Общие принципы гистогенетической классификации опухолей.

Опухоли имеют разнообразное строение в зависимости от исходной ткани и степени зрелости составляющих ее клеток.

Доброкачественные опухоли построены из зрелой ткани, не потерявшей способность к формированию дифференцированных в

морфологическом и функциональном смысле структур. От нормальной ткани зрелые опухоли отличаются только своим тканевым атипизмом.

Близко к группе доброкачественных опухолей стоят дисгормональные гиперплазии (например, гипертрофия простаты у пожилых людей), всевозможные дисэмбриоплазии, проявления избыточной регенерации. Все эти гиперпластические разрастания при определенных условиях могут стать истинными опухолями, т.е. приобрести свойства безграничного роста и даже малигнизироваться. С точки зрения профилактики злокачественных опухолей описанные разрастания следует относить к группе предопухолевых состояний.

Незрелые опухоли разного тканевого происхождения могут также обнаруживать различную степень созревания, но в них никогда не наступает полного, законченного вызревания клеток и вместе с этим формирования дифференцированных органных структур как функциональном, так и в морфологическом смысле. Опухоли, состоящие из клеток, полностью утративших свою дифференцировку и потерявших всякое сходство с исходной тканью независимо от их генетической принадлежности, обозначают как недифференцированная опухоль.

Все опухоли из различных тканей разделяются на две группы: зрелые, доброкачественные и незрелые, злокачественные. Незрелые, злокачественные, опухоли из соединительной ткани называется **саркомами.** Название «саркома» происходит от слова sarcos – мясо; действительно, саркома своим однородным розовато-белым цветом и мягкой консистенцией напоминает рыбье мясо. Саркомы отличаются быстрым и инфильтрирующим ростом, прорастают и разрушают соседнюю ткань, после операции дают рецидивы, весьма рано начинают давать гематогенные метастазы.

Опухоли, развивающиеся из незрелого эпителия, как покровного, так и железистого, носят название **рак.**

По своему внешнему виду рак бывает различной величины и формы, чаще всего имеет вид узла или бугристой массы, выбухающей на поверхности. С поверхности разреза опухоли при соскабливании снимается мутная млечная масса, называема раковым соком.

Микроскопическое строение всех видов рака имеет общие черты: опухоль состоит из соединительной основы, стромы, в которой проходят кровеносные и лимфатические сосуды, а нередко нервы; в строме заложены различных размеров раковые ячейки, альвеолы, содержащие паренхиму из эпителиальных клеток.

В зависимости от степени зрелости клеток опухоли принято выделять четыре основные группы рака:

1) высокодифференцированные формы (плоскоклеточный рак с ороговением, базальноклеточный рак, ацинарные, тубулярные, сосочковые аденокарциномы);

2) умереннодифференцированные формы (плоскоклеточный рак без ороговения, железисто-солидные аденокарциномы);

3) низкодифференцированные формы (полиморфные, веретеноклеточные плоскоклеточные раки, муцинозные или коллоидные аденокарциномы);

4) недифференцированные формы (мелкоклеточный, крупноклеточный, светлоклеточный, перстневидноклеточный рак, скирр).

Кроме этих четырех гистологических форм рака, еще существуют особые разновидности рака, такие как хорионэпителиома, семинома, дисгерминома, гипернефроидный рак, мезотелома, бронхиогенный рак, лимфоэпителиальная опухоль Шминке.

Диагноз злокачественного новообразования приобретает абсолютную точность и считается полностью доказанным только после морфологического подтверждения (верификации) с определением гистологической формы опухоли и с учетом степени дифференцировки клеток.

Объектом морфологического исследования являются: исследование тканевых участков опухоли, прижизненно изъятых путем биопсии и исследование оперативно удаленных органов и тканей.

Под **диагностическими биопсиями** понимают изъятия кусочков пораженных опухолью тканей с целью установления морфологического диагноза заболевания. Используют несколько методов биопсий. Наиболее «старым» методом является открытая инцизионная биопсия, когда фрагмент, кусочек ткани получают путем хирургического иссечения непосредственно из

патологического очага. К этому же типу биопсий может быть отнесена биопсия при эндоскопическом исследовании полых органов: желудка, пищевода, толстого кишечника, бронхов, матки, мочевого пузыря, а также при эндоскопическом исследовании брюшной, торокальной полости, средостения и малого таза, Эксцизионная биопсия – хирургическая операция, направленная на полное удаление патологического очага. К этому виду биопсий относятся такие операции, как секторальная резекция молочной железы, удаление лимфатического узла, клиновидная биопсия легкого.

Другой способ получения материала из патологического очага для проведения морфологического исследования – пункционная, аспирационная биопсия и трепан-биопсия. Различия между этими видами биопсии не столько качественные, сколько количественные, в смысле объема получаемого материала. Простая пункция позволяет получить только мазок и, следовательно, провести только цитологический анализ (о чем подробнее будет изложено ниже). Аспирационная биопсия, по существу, ближе к трепанобиопсии, т.е. возможно исследование не только мазков и отпечатков, но и мелких участков тканей. Разумеется, что подобные «щадящие» биопсии в связи с весьма малым количеством получаемой ткани ограничивают возможности микроскопического исследования. Трепанобиопсия и открытая биопсия позволяют полнее изучить объект на тканевой основе, определить тканевой и клеточный атипизм, степень дифференцировки опухолевой ткани.

Исследование диагностических биопсий имеет свои особенности, трудности и свои пределы в смысле постановки точного диагноза. Для успеха всех диагностических биопсий основными является топографическая точность изъятия патологически измененной ткани. «Промахи», естественно, не позволяет поставить диагноз опухоли, но они не позволяют и отвергнуть ее наличие. Не следует прибегать к излишней травматизации, имея в виду возможность последующей имплантации или метастазирования, особенно если исключена возможность последующей операции с удалением всей опухоли. Иссекая кусочки для гистологического исследования, одновременно следует брать мазки из пораженных тканей. Малое количество материала, иссечение некротизированных тканей сводят на нет

значение диагностической биопсии. Однако правильно и быстро выполненные исследования не ухудшат прогноз заболевания.

Особое место занимают так называемые **срочные биопсии – экспресс-биопсии**, ответ на которые дается во время операции в течение нескольких минут. Очень часто ответ влияет на дальнейший ход операции или в сторону максимального радикализма, или напротив операция ограничивается малыми объемами либо приобретает паллиативный характер, а иногда ее прекращают. Вместе с тем срочные биопсии имеют свои специфические особенности, в значительной мере технического порядка. Прежде всего, необходимо получить пригодный для изучения препарат за весьма короткий отрезок времени, что ограничивает возможности изготовления удовлетворительных гистологических препаратов. Возможность быстрых ответов связана с использованием замораживающего микротома, который снабжен криостатом. Применение замораживающего микротома ускоряет изготовление препарата и, вместе с тем, повышает его качество в смысле прозрачности, четкого контурирования клеток.

Следует отметить, что отвечающий морфолог ограничен во времени. Он только изучает один, обычно небольшой, участок по препарату. Это создает дополнительные трудности и требует от морфолога значительного опыта и большой осторожности. Если картина ясна и положительный диагноз в смысле подтверждения наличия опухоли осуществим, то оперирующий получит более твердое основание для проведения соответствующей операции. Отрицательные ответы естественно не могут гарантировать отсутствие опухоли. Поэтому там, где нет полной ясности в морфологической картине срочной биопсии, морфологу лучше воздержаться от ответа, чем ошибиться в ту или иную сторону. Естественно, если в ходе операции возможны повторные изъятия материала, к этому следует прибегать.

Другим объектом морфологического исследования является изучение оперативно удаленных органов или тканей, что является важным во многих отношениях. Прежде всего, таким путем уточняется диагноз заболевания, по поводу которого была произведена операция. Тем самым проверяют качество дооперационной диагностики.

Вторым моментом, имеющим исключительное значение в онкологической практике, являются уточнение объема оперативного вмешательства и оценка границ удаленного органа или ткани, иначе говоря, выяснение такого важного вопроса, как определение степени радикальности операции – прошел ли разрез в пределах здоровых или больных тканей. Указание на то, что разрез прошел в пределах здоровых тканей, имеет важное прогностическое значение.

Третьим существенным моментом при обследовании органов и тканей, удаленных вместе с опухолью, является изучение находящихся в данной области лимфатических узлов. Обследование узлов важно не только для выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах, но для изучения характера реакции их на расположенных рядом опухолей. Наличие метастазов, естественно отягощает прогноз, а их отсутствие является благоприятным признаком.

Широкое развитие техники хирургических операций на человека привело к тому, что по существу нет таких органов и тканей человека, которые нельзя было бы изучить с использованием всей современной техники микроскопического исследования, включая цитогенетического исследования.

Возможность изучения более тонкого строения тканевых и клеточных структур опухоли не только способствовала развитию и пониманию биологической сущности опухолей, в частности степени их злокачественности.

Наконец, немаловажное значение имеет морфологическое изучение тех изменений, которые обусловлены современными методами лечения (лучевой и химиотерапевтический патоморфоз). Известно, что при достижении полного патологического ответа на консервативное лечение прогноз улучшается в разы.

В настоящее время требования к гистологическому исследованию включают не только определение тканевой принадлежности опухоли (гистогенез) и характер структур, которые они формируют (гистоархитектоника), а также определение наличия кровоизлияний, полей некроза, форм питающих сосудов, их количество.

Таким образом, значение морфологического изучения биопсийного материала и оперативно удаленных органов и тканей

весьма велико, без проведения которых нельзя проводить современные методы лечения.

4.9. Иммуногистохимические методы диагностики злокачественных опухолей

Методы, основанные на сочетании гистохимических и иммунологических исследований, получили развитие в 1970-х годах. В 1975 г. Кохлер и Милштейн разработали «гибридомную технологию» получения моноклональных антител, что дало начало широкому использованию антител в онкологии. В 1984 г. авторы были награждены Нобелевской премией за это открытие. В настоящее время моноклональные антитела используются не только в диагностике рака, они стали основой развития нового лекарственного направления в лечении злокачественных опухолей, получившего название таргетной (целевой) терапии.

В основе иммуногистохимических исследований лежит способность моноклональных антител визуализировать невидимые микроструктуры тканей. При наполнении их различными «метками» появляется возможность оценить степень насыщенности антигенных детерминант.

На сегодняшний день известно множество различных методов иммуноферментной окраски, которые позволяют определить локализацию антигена: прямой и непрямой методы, методы с использованием ферментных иммунных комплексов, авидин-биотиновые методы, EPOS, ENVISION.

Иммуногистохимический метод дает возможность изучить рецепторный аппарат злокачественной клетки, цитоскелет, гормоны, ферменты, иммуноглобулины, т.е. получить информацию о функциональных возможностях клетки, состоянии системы апоптоза, межклеточных взаимоотношениях. Использование специальной окраски микропрепарата позволяют провести дифференциальную диагностику различных форм злокачественных опухолей: эпителиальных и мезенхимальных, мелкоклеточного рака и лимфом, определить фенотип и локализацию опухоли у больных с метастатическим процессом с неизвестным первичным очагом. Наиболее широкое применение иммуногистохимические исследования получили в онкогематологии и маммологии.

Таким образом, основными показаниями к проведению иммуногистохимических исследований являются:

- диагностика опухолей неясного генеза;
- определение клональности у больных лейкозом;
- обнаружение небольшого количества злокачественных клеток
- окрашивание компонентов стромы опухоли;
- иммунное фенотипирование злокачественных опухолей (гемобластозы, рак молочной железы)

4.10. Цитологическая диагностика злокачественных опухолей

Клиническая цитология в настоящее время утвердилась как самостоятельная клиническая дисциплина с большими диагностическими и профилактическими возможностями. Она, являясь морфологическим методом, хорошо дополняет данные гистологического исследования материала, полученного при биопсии.

Массовые профилактические осмотры при наиболее распространенных локализациях рака (матки, молочной железы, легких, желудка и др.) невозможны без использования эффективных, высокоинформативных и экономически доступных методов исследования, позволяющих распознать поражение в любом этапе опухолевого процесса, а главное – в самых начальных его стадиях развития. Как показывает анализ имеющих данных, проведение всех этих мероприятий невозможно без использования цитологических методов исследования (А.С.Петрова,1986).

В зависимости от метода получения материала для цитологического исследования клиническая цитология разделяется на два больших раздела: **эксфолиативная** или цитология слущенных материалов и **неэксфолиативная** (аспирационная) цитология.

Под **эксфолиативной цитологией** понимается цитологическое исследование клеток, которые естественным или искусственным путем отделяются от тканевой поверхности. Материал исследования составляют различные секреты и экскреты (мокрота, дуоденальный и желудочный сок, моча, секрет предстательной

железы, выделенная из соска молочной железы, выделения из влагалища и матки, слизь из прямой кишки и т.д.).

Из полых органов эксфолиированный материал может быть получен с помощью смывов изотоническим раствором натрия хлорида или растворами (трипсин, хемоотрепсин и др.), которые усиливают эксфолиацию опухолевых клеток. Мазки для цитологического исследования могут быть получены также путем взятия отпечатков или соскоба с поверхности тканей при помощи шпателя, ватного тампона, специальных щеток и других приспособлений.

Развитие эндоскопической техники и в особенности фиброскопов с волоконной оптикой значительно расширило возможности прицельного взятия материала для цитологического исследования из пищевода, желудка, толстой кишки, бронхов и других органов.

В качестве материала для эксполиативной цитологии могут быть использованы и мазки-отпечатки с поверхности кусочков, полученных при биопсии.

Неэксфолиативная цитология занимается исследованием клеток, аспирированных при пункции плотных органов и опухолевых образований. Это аспираты из опухолей молочной, щитовидной, предстательной и слюнной желез, опухолей мягких тканей и костей, лимфатических узлов, периферических опухолей легкого, опухолей средостения, печени, поджелудочной железы и почек. С помощью пункции может быть получен материал из замкнутых полостей. Это экссудаты и трассудаты (плевральная, асцитическая, перикардиальная, спинномозговая, синовиальная жидкости), а также содержимое кистозных образований. При эвакуации большого количества жидкости возникает необходимость концентрации клеток в меньшем объеме, что достигается путем отстаивания или центрифугирования обогащенного клетками слоя с последующим приготовлением мазков из осадка.

Одной из основных предпосылок для удачного исследования материала, полученного с помощью эксфолиативной и неэксфолиативной методик, является правильное получение материала.

Проведение успешной пункции исследуемого органа, особенно внутреннего, требует определенного опыта и подготовки врача. От места прокола и глубины его зависит количество получаемого материала и его качество. Пункционная аспирационная биопсия из опухолевых образованиий внутренних органов (легкого, средостения, печени, поджелудочно железы, почек) производится под контролем КТ или УЗКТ.

Как известно, единого универсального цитоморфологического признака, который позволял бы отличить клетку злокачественной опухоли от неопухолевой клетки нет, и поэтому в настоящее время учитывается до 180 различных цитоморфологических признаков опухоли. Основными являются увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, гиперхомия ядер, глыбчатая или грубая структу хроматина, увеличение числа и размеров ядрышек, неправильная форма клеток, ядер.

В ряде случаев по цитограмме можно констатировать не только доброкачественный или злокачественный характер процесса, но и определить гистологическую форму новообразования, основываясь клеточных, функциональных и структурных особенностях материала.

Клеточные особенности цитограмм изучаются путём сравнения клеточных элементов мазков с соответствующим клеточным составом исходного органа или ткани в норме и при различных патологических процессах.

Функциональные особенности опухолевых клеток могут быть выявлены при наличии тех или иных продуктов жизнедеятельности клеток (кератин, слизь, слизеподобные вещества, меланин, липиды, ткани, гемосидерин, характерные для той или иной исходной для опухоли ткани), присутствие которых является решающим при определении тканевой природы и гистологического варианта опухоли. Например, присутствие слизи в цитоплазме опухолевой клетки говорит в пользу слизеобразующего рака, наличие зерен меланина в цитоплазме при крупном ядрышке позволяет заподозрить меланому и т. д.

Структурные (архитектонические) признаки цитограмм позволяют определить гистологические варианты опухоли. В зависимости от расположения клеток, концентрически наслоившихся друг на друга и образующих так называемые роговые

жемчужины или, напротив, формирующих железоподобные образования в виде розеток, гроздьев, папилл, возможна диагностика плоскоклеточного рака с одной стороны, и железистого с другой.

Задачи, которые сегодня решаются клинической цитологией, весьма многообразны. Прежде всего, это **диагностика предопухолевых состояний**, которая позволяет формирование цитологического скрининга.

Формирование цитологического скрининга включает в себя следующие аспекты исследования:

1) разработка оптимального метода забора материала, его обработки;

2) цитологическая рубрикация разных степеней неоплазии (слабой, умеренной, выраженной), позволяющая определить те критические предраковые состояния, которые подлежат специальному наблюдению и лечению;

3) аргументация морфологического субстрата каждой степени неоплазии, которая должна быть построена на гистологических сопоставлениях.

Поэтому цитологическое исследование является обязательным методом при проведении массовых профилактических осмотров, особенно в гинекологии. Ответ цитологического исследования при профосмотрах дается по модифицированной классификации Папаниколау: I – эпителий без особенностей; II - гиперплазия, III – выраженная дисплазия; IV – начало малигнизации; V – рак (В.И.Новак, Ю.Г.Пучков, 1985). При выявлении выраженной дисплазии или признаков малигнизации больные нуждаются в углубленном обследовании в онкологическом учреждении. На этапе углубленного обследования больных цитологический метод хорошо дополняет данные гистологического исследования материала, полученного при биопсии.

Цитологический метод исследования играет важную роль в диагностике рака шейки и тела матки, молочной железы, рака и меланомы кожи, губы, ротовой полости, лёгкого и др. Он является важным компонентом в комплексной диагностике злокачественных опухолей различных органов и систем как во время проведения массовых профилактических осмотров, так и в условиях амбулаторно-поликлинического обследования больных.

Цитоморфологические характеристики опухоли до лечения могут быть использованы для прогнозирования терапевтического (лучевого, лекарственного) эффекта воздействия на опухоль.

Цитологическое исследование во время операции (интраоперационная диагностика) помогает хирургу выработать наиболее адекватную операционную тактику.

Цитологическое исследование с успехом дополняет и даже заменяет гистологическую диагностику в тех случаях, когда кусочки малых размеров, очаги с кальцинатами, смывы и соскобы с операционной раны являются единственно возможным методом морфологической верификации диагноза в условиях, когда срочное гистологическое исследование невозможно.

В последнее время одним из спорных методов диагностики рака стало определение опухолевых клеток, циркулирующих в крови (ЦОК). Этот раздел диагностики пока не стал традиционным, однако он входит в методы цитологического исследования.

Впервые ЦОК были обнаружены и задокументированы австрийским патологоанатомом Т.Р. Ашвортом (Ashworth) полтора века назад [4]. Однако циркулирующие опухолевые клетки до сих пор не имеют общепризнанного точного определения. В настоящее время принято считать, что ЦОК представляют собой популяцию клеток опухоли, которые попали в кровеносное русло. Следует подчеркнуть, что ЦОК являются гетерогенной популяцией клеток. Поэтому в зависимости от применяемых для их поиска и анализа маркеров могут наблюдаться значительные колебания в их количестве при определении на одних и тех же стадиях развития опухоли. Особый интерес среди ЦОК вызывают так называемые стволовые опухолевые клетки и клетки, прошедшие эпителио-мезенхимную трансформацию. Предполагается, что именно эти клетки являются основой для развития метастазов при переносе ЦОК с током крови в отдаленные органы, а обнаружение ЦОК и диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) напрямую связано с прогнозированием протекания болезни [5–10]. Не исключено, что для развития метастазов важно сочетание маркеров стволовых опухолевых клеток и ЭМТ в одних и тех же клетках. Разница между циркулирующими и диссеминированными опухолевыми клетками лишь в том, что первые обнаруживаются в кровотоке, а вторые — в костном мозге, но и те, и другие не обнаруживаются

традиционными методами. Отсутствие уникальных маркеров ЦОК и единой номенклатуры их определения приводит к разнообразию устанавливаемых норм, в том числе при некоторых методах выявления ЦОК возможно их обнаружение в образцах крови от здоровых людей. Мы приводим данные об этой методике, как одной из перспективных в исследовании рака.

4.11. Обязательный клинический минимум обследования в амбулаторных условиях

На догоспитальном этапе обследовании больных с различными локализациями злокачественных новообразований должны быть использованы все доступные методы исследований. Каждому больному должны быть выполнены анализы крови и мочи – общий или специальный в зависимости от патологии. До направления пациента в специализированное лечебное учреждение производятся ЭКГ, флюорография или рентгенография лёгких, УЗИ органов брюшной полости (печень, поджелудочная железа), забрюшинного пространства и малого таза для исключения сопутствующей патологии. Женщины осматриваются гинекологом. Пациенту выдаются все снимки, копии протоколов проведённых исследований.

Диагностика опухолей трахеи, бронхов и легких – полипроекционная флюорография или рентгенография легких, рентгеноскопия (по показаниям), линейная томография патологического образования в паренхиме или в корне легкого, фибробронхоскопия с биопсией или взятием мазков отпечатков или промывных вод бронха (при наличии бронхологического кабинета).

Диагностика опухолей пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки – рентгеноскопия этих органов, а также с прицельной рентгенографией, фиброгастрогастроскопия, фибродуоденоскопия, фиброэзофагоскопия с биопсией.

Диагностика опухолей толстой кишки – пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопия с биопсией, ирригоскопия или ирригография, фиброколоноскопия с биопсией, капрологическое исследование кала.

Диагностика опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны – УЗИ данной области, ренгеноскопия желудка и двенадцатиперстной кишки (по возможности), холецистохолангиография (по показаниям), эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (по возможности, по показаниям), фиброгастродуоденоноскопия.

Диагностика опухолей молочной железы – маммография (контрастная или безконтрастная), УЗИ молочных желез, трепан-биопсия с последующим гистологическим и иммуногистохимических исследованием, цитологическое исследование выделений из соска (по показаниям).

Диагностика опухолей щитовидной железы – УЗИ органов шеи, тонкоигольная пункция с аспирационной биопсией, радиоизотопная диагностика (по возможности).

Диагностика лимфопролиферативных (системных) заболеваний - рентгенография легких в двух проекциях, линейная томография средостения с констрастированием пищевода, УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, трепан-биопсия с последующей иммуногистохимией и фенотипированием, стернальная пункция и цитологическое исследование костного мозга.

Диагностика опухолей костно-суставной системы – рентгенография костей и суставов в двух проекциях в соответствующей области. При патологии костей рук и ног снимается и здоровая сторона (для сравнения). Для исключения миэломной болезни выполняется обзорная рентгенография ребер, костей черепа, таза, трепан-биопсия или открытая биопсия опухоли.

Диагностика опухолей мочевыводящей системы – УЗИ почек и органов малого таза, экскреторная урография(цистография), цитоскопия с биопсией.

Диагностика опухолей малого таза у мужчин и у женщин – базовое УЗИ, трансректальное и трансвагинальное УЗИ, ирригоскопия, МРТ малого таза, по показаниям лапароскопия, гистероскопия.

4.12. Использованная литература

1. Абелев Г.И., Эльгорт Д.А. Альфа-фетопротеин в иммунодиагностике гепатоцеллюлярного рака и тератокарциномы яичка и яичников. Онкология, Киев,1978, гл.10, с.3-7.

2. Абисатов Х.А., Современные методы диагностики злокачественных новообразований // В рук. Х.А. Абисатова «Клиническая онкология», Алматы Арыс, 2007, стр. 101 – 132.

3. Абрикосов А.И., Струков А.И. Патологическая анатомия, Москва, «Медгиз»,1961, с.173-217

4. Араболинский А.В., Портной Л.М., Денисова Л.Б. и др. Современные подходы к лучевой диагностике объемных образований брюшной полости и забрюшинного пространства. Матер. I съезда онкологов СНГ 3-6 декабря 1996 , часть I, М., 1996, с.224-225.

5. Болгова Л.С., Туганова Т.Н., Алексееноко О.И. и др. Пункционная цитологическая диагностика – основной современный путь морфологической диагностики опухолей.// Избранные доклады на IV съезде онкологов и радиологов СНГ. Баку 2006, стр. 125-127.

6. Воробьев А.В. Скрининг мужского населения, стандартное обследование пациентов, классификация рака предстательной железы. Практическая онкология: избранные лекции. Под ред. С.А.Тюляндина и В.М. Моисеенко, С-Петербург,2004,с.392-402.

7. Ганцев Ш.Х. Диагностика злокачественных новообразований. //В учебнике «Онкология», Москва – 2004, стр. 80-108.

8. Диагностика онкологических заболеваний. // В книге «Онкология» под ред. В.И. Чиссова и С.Л. Дарьяловой, М. «ГЭОТАР – Медиа» 2007, стр. 58-97.

9. Закриходжаев А.Д. Маммографическая и УЗИ – диагностика рака молочной железы у женщин молодого возраста.// Мат. VI съезда онкологов и радиологов СНГ, Душанбе, 2010, стр. 83.

10. Клименко В.Н., Щербаков А.Н., Арсеньев А.И. и др. Видеоторокоскопия при новообразованиях легких, средостения и плевры (показания к применению) // Мат. VI съезда онкологов и радиологов СНГ, Душанбе, 2010, стр. 84.

11. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е.,Стогова Э.В. и др. Клиническое значение общего и свободного ПСА при раке предстательной железы. Клин. лабор. диагностика, 1998,№2, с.7-9.

12. Маршутина Н.В. Серологические маркеры, ассоциированные с опухолями. // В рук. «Онкология». Национальное руководство, М. изд. «ГЭОТАР- Медиа» 2008, стр. 41-59.

13. Матгосупов Х.М., Корень Л.П., Алимова Р.Р. – Ультразвуковая доплерография в диагностике злокачественных опухолей костей и мягких тканей // Матер. VI- съезда Онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе – 2010, стр. 87.

14. Медведев В.Е., Новикова М.Н., Медведцкий Е.Б. и др. Чрескожная аспирационная биопсия тонкой иглой под визуальным эхографическим контролем в диагностике рака поджелудочной железы. Клин. Хирургия, 1986, №2, с.33-37.

15. Молчанов О.Е., Попова И.А., Козлов В.К. и др. Иммунологические расстройства при злокачественных опухолях. В мон. «Современные тенденции иммунотерапии злокачественных опухолей». Санкт-Петербург, 2001, с.17-20.

16. Патологическая анатомическая диагностика опухолей человека. Рук. Под ред. Н.А.Краевского, А.В.Смольянникова, Д.С. Саркисова. Изд.4-ое. Москва «Медицина», 1993, 512 с.

17. Петерсон Б.Е. Общие принципы диагностики злокачественных опухолей. Москва, 1968-22 с.

18. Ряполов Е.Л. – Значение КТ в первичной диагностике и оценке распространенности злокачественных процессов легких в доопреационном периоде // Матер. VI- съезда Онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе – 2010, стр. 91.

19. Сигал Е.И., Хамидуллин М.В., Бурмейсторов Р.Е. и др. Анализ десятилетнего опыта видеоторококоскопии в торокальной онкологии.// изб. доклады на IV съезде онкологов и радиологов СНГ, Баку 2006.

20. Стандартизация методов лучевой диагностики. Оптимальные алгоритмы комплексного лучевого обследования. Рук. для врачей под ред. Е.Н. Самцова, Томск, 2000-156 с.

21. Тимофеев Е.Ю., Рубцова Н.А., Кушнир В.В. Ультразвуковая диагностика патологии верхнеабдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов. Ультразвуковая диагностика, 1999 №2,с.80-85.

22. Трапезников Н.Н., Шайн А.А. Онкология, М.»Медицина»,1992, с.400.

23. Черенков В.Г. Клиническая онкология, Москва, 2005, с.62-75.

24. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Киселева Е.С. и др. Ошибки на этапе активного выявления онкологических больных. В рук. «Ошибки в клинической онкологии» Под ред. В.И.Чиссова, А.Х.Трахтенберга, М. «Медицина», 1993, с.38-50.

25. Шайн А.А. Семиотика злокачественных опухолей (патогенетическое обоснование). Матер. I съезда онкологов СНГ 3-6 декабря 1996 , часть I, М., 1996, с.254-255.

26. Шалимов С.А., Федоренко З.П., Лищишина О. М. и др. Профилактика и ранняя диагностика рака на первичном уровне медико-санитарной помощи. Киев. 1998-47 с.

27. Bemelman W.A., De Wit L.T., Van Delden O.M.- Diagnostic laparascopy combined laparascopic ultrasonography in stating of cancer of the head region (see comments).Br.J.Surg,1995,Jun,82: 6, p.820-824.

28. Bonknoff H., Fixemer T., Hunsicker J et al – Estrogen receptors expressing in prostate cancer and primalignant prostate c lesions. Am J. Parh., 1999, 155(r)641.

Абисатов Х.А.,
Джайнакбаев Н.Т.,
Есентаева С.Е.

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Учебное пособие

I часть

Бумага офсетная Формат 60x100 1/16
Плотность 80гр/м^2. Белизна 95%. Печать РИЗО.
Усл.печ.стр. 12.25. Объем 196 стр.

TECHSMITH

Подготовлено к изданию и отпечатано
в издательстве «TechSmith»
РК, Алматы, Толе би, 292
тел.: 8 727 364 84 02
e-mail: techsmith2018@mail.ru