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

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Учебное пособие

II часть

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

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Учебное пособие

II часть

TECHSMITH
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. II часть / Х.А. Абисатов, Н.Т. Джайнакбаев, С.Е. Есентаева. – Алматы: TechSmith, 2023. -144 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	**3**
Глава 5.	**ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**	**7**
Глава 6.	**НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ОНКОЛОГИИ. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**	**102**
Глава 7.	**РЕАБИЛИТАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ОНКОЛОГИИ**	**114**
Глава 8.	**ДЕОНТОЛОГИЯ В ОНКОЛОГИИ**	**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 5

ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Содержание:

1. Биологические особенности злокачественных опухолей, лимитирующие эффективность современных методов лечения 9
2. Принципы и методы хирургического лечения 14
3. Эндоскопическая хирургия и терапия в онкологии 20
4. Фотодинамическая терапия (ФДТ) в онкологии 25
5. Принципы и методы лучевой терапии 29
6. Физико-химический механизм действия ионизирующей радиации на опухолевые клетки 30
7. Биологические процессы, формирующие терапевтический эффект облучения 35
8. Факторы, лимитирующие эффективность лучевой терапии 37
9. Целевые функции лучевой терапии 44
10. Методы лучевой терапии по способу подведения доз к опухоли 46
11. Планирование распределения дозы во времени и по фактору КРЭ и ВДФ 54
12. Принципы и методы лекарственной терапии 58
12.1. Противоопухолевая химиотерапия злокачественных опухолей 58
12.2. Современные противоопухолевые препараты, применяемые в клинике и их механизм действия 61
12.3. Классификация противоопухолевых средств по механизму цитостатического действия 61
12.4. Принципы клинической химиотерапии 63
12.5. Оценка лечебного действия противоопухолевых средств 68

12.6. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой химиотерапии и их профилактика и лечение 71
13. Гормонотерапия злокачественных опухолей 76
14. Иммунотерапия злокачественных опухолей 86
14.1. Классификация современных методов иммунотерапии злокачественных опухолей 88
14.2. Практические рекомендации по применению иммунотерапии 90
15. Использованная литература – 77 источников 95

5.1. Биологические особенности злокачественных опухолей, лимитирующие эффективность современных методов лечения

Лечение злокачественных опухолей представляет собой одну из наиболее сложных и далеко не всегда разрешимых проблем в медицине. Несмотря на то, что в последние годы достигнут заметный прогресс в выявлении ранних форм злокачественных опухолей, а терапевтические возможности противоопухолевых воздействий неуклонно возрастают, отдаленные результаты лечения онкологических больных до сих пор далеки от желаемых.

Трудности в лечении больных со злокачественными опухолями обуславливаются прежде всего биологическими особенностями и закономерностями роста и развития опухоли. Даже на современном уровне знаний невозможно дать исчерпывающее определение сущности опухолевого роста как биологического процесса. Однако с позиций клинической практики можно и необходимо выделить следующие факторы, лимитирующие эффективность современных методов лечения злокачественных опухолей:

1. Способность клеток злокачественных опухолей к безудержному относительно автономному размножению по геометрической прогрессии и инфильтративному росту.

В начале опухоль возникает от одних или группы стволовых клеток, затем размножается каждая из них путем удвоения. От появления первого клона опухолевых клеток до условно диагностируемого объема (1 $см^3$, вес 1 гр.) диаметром 10 мкм у большинства видов солидной опухоли происходят 30 удвоений, а после 40 удвоений вес опухоли достигает одного или более килограмма. В начальной стадии питание осуществляется за счет диффузии, а после 20 удвоений – за счет вновь образованных сосудов. По мере увеличения объема опухоли кровоснабжение её нарушается. С одной стороны, при быстро растущих опухолях не успевают образоваться новые сосуды внутри опухоли, с другой – часть сосудов тромбируются, что ведет к образованию бессосудистой зоны. Постепенно в растущей опухоли образуются три зоны:

1) оксигенированная или зона хорошей оксигенации и кровоснабжения, где будет идти активное размножение опухолевых клеток и рост опухоли за счет пролиферативного пула их и метастазирования. Удельный вес этой зоны составляет 1/2 или 1/3 массы опухоли. Эта зоны роста опухоли является наиболее уязвимой для действия ионизирующего излучения и противоопухолевым препаратам

2) гипоксическая зона или зона слабого кровоснабжения, куда питательные вещества и кислород доставляются путем диффузии и недостаточно развитых кровеносных сосудов. В связи с этим обменный процесс в этом слое идет в замедленном темпе, поэтому размножение опухолевых клеток происходит либо крайне медленно, либо клетки не делятся. Поэтому опухоль резистентна к воздействию как ионизирующему излучению, так и химиопрепаратам, из-за чего либо не наступает заметная регрессия опухоли, либо наблюдается слабовыраженная регрессия, являющиеся основными причинами возникновения рецидивов после проведения указанных консервативных методов лечения. Это является существенным лимитирующим фактором повышения эффективности лучевой и химиотерапии. Удельный вес этой зоны составляет 40-60% всей массы опухоли.

3) Аноксическая или бессосудистая зона, находящаяся в центре опухолевого узла, куда по существу не поступает кислород и питательные вещества, поэтому опухолевые клетки теряют способность к размножению, поэтому часть из них на определенное время находится в так называемом «периоде» покоя, большинство из них погибают, из-за чего появляются участки распада с образованием некротических очагов, которые могут вызвать осложнения (кровотечение, нагноение с гипертермией). Удельный вес составляет 15-20% массы опухоли.

Таким образом, в разных глубинах или слоях опухоли пролиферативная способность опухоли и степень чувствительности к действию ионизирующего излучения и противоопухолевым препаратам разные. Они более высоки в оксигенированной зоне, крайне низки в гипоксической и совершенно отсутствуют в аноксической зоне.

2. Способность злокачественных опухолей к метастазированию. Механизм его изложен в предыдущих главах. Для большинства злокачественных опухолей характерна способность к раннему метастазированию. Однако не все циркулирующие с кровью опухолевые клетки достаточно жизнеспособны и не каждая из них является источником развития метастатического очага. Например, Fridler J. (1970) в эксперименте показал, что через 24 часа после введения в хвостовую вену крысы живых опухолевых клеток только 1% из них сохраняет жизнеспособность и только 0,1% были способны давать метастазы. Поэтому подавление жизнеспособности опухолевых клеток и их комплексов, в том числе « скрытых метастазов », в регионарных лимфоузлах и отдаленных органах является одной из важнейших, пока что полностью не решенных проблем современных методов лечения злокачественных опухолей.

3. Гетерогенность опухолевых клеток в разных фазах репродуктивного цикла, которая является ещё одним фактором, лимитирующих эффективность лучевых и лекарственных методов лечения злокачественных опухолей. Известно, что жизненный цикл исходной опухолевой клетки (как, впрочем, и нормальный), приводящий к образованию дочерней, состоит из четырех фаз – G_1, S, G_2 и M. После завершившегося предыдущего митоза (M) материнской клетки вновь образованная дочерняя опухолевая клетка начинает свой очередной цикл с фазы G_1, которая называется постмитотической или пресинтетической. В этой фазе происходит образование цитоплазмы и субстанции (пуриновые и пиримидиновые основания и др.), необходимые для синтеза молекулы РНК и ДНК. В S (синтетической) фазе происходит образование нуклеотидов и формирование молекул ДНК. В следующей за ней G_2 (постсинтетической или премитотической) фазе уже не отмечается репликации ДНК, но имеет место дальнейшее формирование цитоплазматических и мембранных структур, клетка готовится к переходу в M (митотическую) фазу, в которой клетка делится на две дочерние клетки. Кроме этих четырех фаз репродуктивного цикла в опухоли имеются стволовые клетки пролиферативного покоя (G_0), обладающие способностью длительное время существовать в организме вне митотического цикла, а под влиянием каких-либо стимулов вступить в цикл. По мере увеличения объёма новообразования доля G_0 – клеток

возрастает. Именно эти клетки обуславливают значительную трудность лучевого и лекарственного лечения, так как они по существу не чувствительны к их воздействию. Наличием их можно объяснить развитие рецидивов опухоли через небольшой промежуток времени после её удаления и существование «дремлющих метастазов».

Из перечисленных фаз M, S, G_2 фазы относительно постоянны во времени, тогда как продолжительность фазы G_1 различна: при высокой пролиферативной активности злокачественной опухоли она значительно короче (при низко- и недифференцированных гистологических формах), а при высокодифференцированных формах она длительна.

Следует отметить, что разные фазы клеточного цикла опухолевых клеток не одинаково чувствительны к воздействию ионизирующего излучения и противоопухолевым химиопрепаратам, что является биологической особенностью, лимитирующей эффективность лечения. Тем не менее уже установлено, что ионизирующее излучение, алкилирующие соединения оказывают воздействие на все фазы клеточного цикла, но наиболее уязвимы к ним опухолевые клетки, находящиеся в G_1 и S фазах. Антиметаболиты относятся к строго фазоспецифическим химиопрепаратам и они действуют на S фазу, а митотические яды (виналкалоидные соединения) влияют в основном на митотическую фазу. Механизм действия многих противоопухолевых антибиотиков, препаратов платины, гемцитабина, таксанов и других новых химиопрепаратов пока достаточно не изучен.

4. Гистологическое строение и степень дифференцированности опухоли является одним из основных прогностических факторов, влияющих на рост и метастазирование, выбора метода и лечения. Высокодифференцированные и дифференцированные морфологические формы злокачественных опухолей относительно медленно растут, более поздно метастазируют, но они малочувствительны к химио-лучевой терапии, стало быть методом выбора таких форм опухолей является либо хирургическое лечение, либо комбинация его с лучевой терапией. В то время как по мере снижения степени морфологической дифференцировки опухоли, особенно низко- и недифференцированные опухоли

быстро растут, рано метастазируют в регионарные лимфоузлы и отдаленные органы. Эти формы опухоли более чувствительные как к воздействию ионизирующего излучения, так и противоопухолевым химиопрепаратам. Поэтому для больных с такими формами опухоли проводят комплексное лечение, т.е. наряду с местным воздействием применяют химиоиммунотерапию.

Тем не менее степень морфологической дифференцированности злокачественных опухолей является биологическим лимитирующим фактором, определяющим эффективность современных методов лечения. Несмотря на чувствительность низко- и недифференцированных гистологических форм к химио-лучевой терапии, отдалённые результаты лечения пока остаются неудовлетворительными.

5. Стадия распространённости злокачественной опухоли. Если в начальных стадиях (I-II) развития опухоли методом выбора является применение местно-регионарных методов лечения (хирургическое, лучевое или их комбинация), то при III стадии, когда наряду с местной распространённостью опухолевого процесса, имеется большая вероятность наличия метастазов в регионарных лимфоузлах, выбор наиболее эффективного метода лечения представляет определённые трудности, так как от адекватности проведенного лечения полностью зависят отдаленные результаты и дальнейшая судьба больного.

6. Совокупность отягощающих обстоятельств со стороны организма онкологического больного, к которым относятся пожилой возраст, сопутствующие заболевания со стороны жизненноважных органов (сердца, легких, печени, почек) со снижением компенсаторных физиологических функций их, нарушение эндокринно-обменных процессов, резкое ослабление специфической-неспецифической иммунокомпонентности организма. Все эти факторы как в отдельности, так и в совокупности являются существенным препятствием к выбору того или иного метода лечения.

В контексте указанных данных любой врач, приступающий к лечению онкологического больного, должен иметь полное представление как об индивидуальных биологических особенностях заболевания, а также о состоянии организма больного.

5.2. Принципы и методы хирургического лечения

Для онкологических больных надежда на излечение связана прежде всего с удалением опухоли путем хирургического вмешательства. Хирургическое удаление опухоли является местно-регионарным методом лечения, которое наиболее эффективно при самостоятельном применении на ранних стадиях (I и II). Однако в настоящее время удельный вес больных со злокачественными опухолями I и II стадии среди ежегодно выявляемых больных в республике Казахстан колеблется в пределах 35-38% (при опухолях внутренней локализации – 12-20%), а у основного контингента больных к моменту диагностики, к великому сожалению, опухолевый процесс бывает распространённым. В связи с этим обстоятельством хирургический метод применяется лишь компонентом комбинированного, комплексного или паллиативного лечения в целесообразной последовательности.

Хирургическое вмешательство в зависимости от степени распространения опухолевого процесса, объема и характера операции может быть радикальным, паллиативным или симптоматическим.

В отличие от общей хирургии к основополагающим принципам хирургического лечения онкологических больных относятся следующие принципы: принципы радикализма, абластики, антибластики.

Принцип радикализма – это удаление и резекция пораженного опухолью органа или его части в пределах здоровых тканей вместе с зоной возможного регионарного метастазирования. Обычно расстояние между первичным очагом и визуально неизменённой здоровой ткани органа в среднем составляет от 3 до 8 см.

Действительно операция будет радикальной в том случае, если опухоль удаляется единым блоком с окружающими тканями. Так, при новообразованиях мягких тканей опухоль, растущая в пределах мышечно-фасциального футляра, удаляется вместе с футляром мышц и фасций, т.е. соблюдая принцип футлярности. В тех случаях, когда не представляется возможным соблюсти принцип футлярности, опухоль удаляется в пределах «анатомической зоны», т.е. в пределах здоровых тканей и одновременно в одном блоке с регионарными лимфоузлами и окружающей клетчаткой.

Принцип абластики – это комплекс профилактических мероприятий, направленных на предотвращение попадания опухолевых клеток в операционную рану, в венозные и лимфатические сосуды, отходящие от пораженного опухолью органа.

Реализация этого принципа достигается проведением следующих мероприятий:

1) придерживаться бережной тактики хирургических манипуляций, ни в коем случаев нельзя рассекать опухоль, не кусковать её, нельзя грубо прижимать опухоль в органе;

2) обкладывание органа с опухолью стерильными марлевыми салфетками, пропитанными антисептическими растворами;

3) перевязка трубчатых органов выше и ниже опухоли;

4) в тех случаях, когда опухоль кистозного строения (например, рак яичника) с жидкостным содержимым, путём максимально бережного обращения с ней следует предотвратить излитие её содержимого в операционную рану;

5) частая смена перчаток и инструментов;

6) тщательный гемостаз, предпочтительней применение электрокоагуляции мелких сосудов, использовать лазерные, плазменные скальпели;

7) первично лигировать вены.

Принцип антибластики представляют собой комплекс мероприятий, направленных на воздействие опухоли путем уничтожения, удаления или снижения имплантационной способности опухолевых клеток до, во время или после операций. С этой целью используют:

1) в предоперационном периоде неоадьювантную лучевую и химиотерапию;

2) во время оперативного вмешательства – интраоперационное облучение, орошение области удаленного очага первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов противоопухолевыми препаратами, промывание растворами антисептиков, например, фурацилином, 70% спиртом, 3% раствором перекиси водорода;

3) в послеоперационном периоде на ложе первичного очага и зоны регионарного метастазирования – адьювантную лучевую терапию или курсы полихимиотерапии.

При выполнении хирургических операций в онкологии существуют понятия операбельности и резектабельности. « Операбельность » это термин, подразумевающий под собой возможность проведения радикального хирургического лечения конкретному пациенту. Операбельным или неоперабельным является пациент, но не опухоль. Это понятие основывается как на стадии опухоли, так и на функциональном состоянии органов и систем организма конкретного больного. Так, больной раком желудка II стадии с острой печеночной недостаточностью является неоперабельным, хотя опухоль резектабельна.

Резектабельность - это наличие технических возможностей и условий для хирургического удаления опухоли. Резектабельность опухоли зависит прежде всего от стадии распространения опухоли.

В онкологии различают понятие паллиативных операций, которые выполняются при нерезектабельных опухолях, при наличии противопоказаний к выполнению радикальных оперативных вмешательств. Цель паллиативных операций является не излечение больного, а обеспечение ему максимальных комфортных условий для жизни путем ликвидации мучительных симптомов, обусловленных преимущественно местным воздействием опухоли на соседние органы и ткани, или первичный очаг удалим, но имеется одиночный метастаз в другом органе и др. В качестве примера паллиативных операций можно привести наложение обходных анастомозов при непроходимости органов желудочно-кишечного тракта. Вариантом паллиативных операций являются паллиативные резекции как компонент комбинированного или комплексного лечения. Например, при распространенном раке яичника удаляется основной объем опухоли для более успешного проведения полихимиотерапии на меньший объем опухолевой ткани. К паллиативным можно отнести санационные операции при распадающихся злокачественных опухолях молочной железы и мягких тканей и др. Целью этих операций не радикальное удаление опухоли, а возможно более полное удаление некротизированных и инфицированных опухолевых тканей во избежание профузного кровотечения и дальнейшей генерализации инфекционного процесса.

При наличии множественных отдаленных метастазов или при прорастании опухоли в жизненно важные органы и ткани с

выраженным нарушением функции (например, стеноз пищевода или желудка), производят симптоматические операции, такие как гастростомия, гастроэнтероанастомоз и т.д.

При осложненных формах злокачественных опухолей (кровотечение, перфорация) могут возникнуть показания к экстренной хирургической помощи. В этой ситуации необходимо стремиться к выполнению одновременно радикального удаления опухоли и устранению возникших осложнений (кровотечение, перитонит). Естественно, при генерализации опухолевого процесса объем операции должен быть минимальным.

Типы операций. Различают типовые расширенные и комбинированные операции. Типовые радикальные операции предусматривают адекватное удаление органа или его части одним блоком вместе с регионарными лимфатическими узлами, т.е. производится стандартная лимфаденэктомия. При расширенных радикальных операциях производится расширение объема операции и удаление лимфатических коллекторов III-IV этапов метастазирования, т.е. осуществляется расширенная лимфаденэктомия. Например, при низкодифференцированном раке верхней доли любого легкого с морфологически доказанным метастазом в верхнем трахеобронхиальном лимфатическом узле производят расширенную пневмонэктомию с удалением лимфоузлов верхнего и нижнего средостения, тогда как при дифференцированном плоскоклеточном раке такой же локализации и распространения можно было бы производить простую пневмонэктомию или бронхо-пластическую резекцию верхней доли со стандартной лимфаденэктомией (удаление только верхних и нижних трахеобронхиальных лимфатических узлов). К категории расширенных операций можно отнести брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки с аорто-подвздошно-тазовой лимфаденэктомией, экстирпацию желудка с лимфаденэктомией в объеме $Д_3$ при низкодифференцированной аденокарциноме тела желудка.

Если в опухолевой процесс прорастает в соседние смежные органы, то выполняется комбинированная радикальная операция с полным удалением или резекцией соседних органов и регионарного лимфоаппарата (расширенная лимфаденэктомия). Например,

«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕБҚМ. Кітапхана

комбинированная экстирпация желудка с резекцией тела или хвоста поджелудочной железы со спленэктомией.

В связи с разработкой эффективных методов неоадьювантной и адьювантной лучевой и химиотерапии появилась тенденция к выполнению сберегательных, органосохраняющих операций, которые в настоящее время широко применяются при минимальных карциномах молочной железы, саркомах костей в комбинации с лучевой терапией или противоопухолевыми препаратами.

К этой категории относятся и пластические операции, при которых резецируется пораженная опухолью часть органа с одновременным восстановлением дефекта местной тканью (бронхопластические операции) или ауто-гомотрансплантатом, искусственным протезом (при саркомах костей).

Формы операций:

1. резекция – удаление части органа;
2. экстирпация – полное удаление органа со связочными аппаратами и регионарными лимфатическими узлами;
3. ампутация – удаление конечного отдела органа;
4. экзоартикуляция – вычленение конечностей из суставов.

Следует отметить, что сберегательные и пластические операции должны применяться строго по показаниям. После них больные нуждаются в дополнительном лучевом лечении.

Особенности предоперационной подготовки онкобольного.

Операции по поводу злокачественных опухолей являются одними из наиболее обширных и травматичных в современной хирургии. Выполняются они в подавляющем большинстве случаев у больных пожилого и старческого возраста с серьезными сопутствующими заболеваниями. К тому же сам по себе онкологический процесс оказывает угнетающее действие на защитные силы организма, понижая уровень иммунитета и регенеративную способность тканей. Все это диктует необходимость проведения интенсивной подготовки к операции в сжатые сроки с помощью коррегирующей терапии.

Профилактикой осложнений во время операций является методичное и бережное отношение к тканям, тщательный гемостаз, четкое проведение анестезиологического пособия со своевременным и рациональным восполнением кровопотери.

В раннем послеоперационном периоде больной должен

находится в отделении интенсивной терапии, где может быть осуществлено непрерывное динамическое наблюдение, коррекция расстройств кровообращения, дыхания и нарушений гомеостаза.

Длительность пребывания онкологических больных в стационаре, даже при неосложненном послеоперационном периоде, велика и может достигать 3-4 недель. В течение этого времени, наряду с профилактикой пневмонии, тромбозов, нагноение раны, должны проводиться адаптационные мероприятия к условиям внешней среды.

Противопоказания к хирургическому лечению злокачественных опухолей бывают двух типов:

1. Противопоказания онкологического порядка, возникающие, когда опухоль вышла за пределы регионарного лимфатического барьера, инфильтрировала соседние органы, не подлежащие резекции, или дала отдалённые метастазы;

2. Противопоказания, связанные с совокупностью отягощающих моментов таких, как преклонный возраст, тяжелые сопутствующие заболевания или его последствия, а также низкие показатели функций жизненно важных органов.

- Говоря о противопоказаниях онкологического характера следует отметить, что далеко не всегда большое распространение опухоли в поражённом органе и на соседние органы служит противопоказанием к операции. В онкохирургии сплошь и рядом широко применяются комбинированные операции, т.е. наряду с поражённым органом и резицируются соседние органы или образования. От комбинированных следует отличать расширенные операции. При последних расширяются границы резекции органа и регионарных лимфатических узлов. Например, при раке молочной железы III стадии типичной операцией является мастэктомия по Холстеду. Если ещё к этому добавляется и удаление лимфоузлов за грудиной по ходу внутригрудной артерии, то такая операция будет называться расширенной.

- При экзофитно растущих опухолях, имеющих чёткие границы, следует шире ставить показания к хирургическому лечению, чем при эндофитном типе роста. Ибо при эндофитном росте опухоли расширение показания к оперативному лечению обычно не оправдано из-за частого ранее наступающего местного рецидива опухоли и метастазов. При сомнительной

резектабельности эндофитнорастущих опухолей разумнее отказаться от хирургического лечения в пользу консервативного. Например, по данным ВОНЦ АМ СССР 5-летняя выживаемость после хирургического лечения рака желудка, растущего экзофитно равняется 40%, при смешанном типе роста – 12%, при эндофитном – 3% (М.Ш.Ахметов, 1973г.).

- Для выбора объёма оперативного лечения имеет значение степень морфологической дифференцировки опухоли. Чем выше дифференцировка клеточных элементов опухоли, тем больше основание рассчитывать на успех хирургического лечения. Поэтому при них следует шире ставить показания к хирургическому лечению. При небольших низкодифференцированных и недифференцированных опухолях нужно делать самую большую операцию, а при большом объёме опухоли следует отказаться от хирургического лечения. Ибо у таких больных часто бывают скрытые метастазы в отдалённых органах.

Таким образом, самым неблагоприятным обстоятельством для хирургического лечения является сочетание эндофитного типа роста опухоли с низкой степенью дифференцировки клеток опухоли.

Все изложенные принципиальные положения свидетельствуют о том, что хирургическое лечение злокачественных опухолей должно осуществляться исключительно в специализированных онкологических учреждениях.

5.3 Эндоскопическая хирургия и терапия в онкологии

Световолоконная гибкая эндоскопическая техника последнего поколения, а также усовершенствованная лазерная и электрохирургическая аппаратура значительно расширили сферу применения эндоскопии в клинической онкологии. В настоящее время с помощью эндоскопической аппаратуры и широкого арсенала вспомогательного инструментария успешно решается множество различных терапевтических задач. К ним относятся:

1) подготовка к хирургической операции и лучевой терапии (лечение сопутствующего воспаления, остановка кровотечения из опухоли, частичное удаление опухоли с восстановлением проходимости поражённого полого органа);

2) лечение послеоперационных и постлучевых реакций и осложнений (воспаление, грануляции, свищи, ятрогенные стенозы и др.);

3) удаление очагов тяжёлой дисплазии и ранних форм рака;

4) удаление ранних рецидивных и метахронных злокачественных опухолей;

5) паллиативное лечение инкурабельных больных с распространёнными злокачественными опухолями.

Арсенал эндоскопического лечения, применяемого в онкологии, включает следующие способы удаления опухоли:

1. Высокочастотная петлевая электрорезекция.
2. Электрокоагуляция с помощью зонда и «горячих» щипцов.
3. Аргоно-плазменная коагуляция.
4. Криодеструкция.
5. CO_2, H_0 и АИГ – неодимовая лазерная деструкция и вапоризация.
6. Локальная инъекция этанола.
7. Локальная инъекция противоопухолевых и иммунопрепаратов.
8. Внутриполостная лучевая терапия (брахитерапия).
9. Фотодинамическая терапия.
10. Сочетанная терапия (1+4, 1+5, 1+6, 4+7, 4+8, 7+8 и др.).

Для ликвидации воспаления, сопутствующего опухолевому процессу или развивающегося после хирургического и лучевого лечения, помимо рутинных санационных процедур, все шире используют эндоскопическую низкоэнергетическую лазерную терапию в желтом, красном и ближнем ИК диапазоне длины волн. В ряде работ указывают на возможность использования низкоэнергетического лазерного излучения и для лечения очаговой дисплазии слизистых оболочек полых органов.

Для остановки кровотечения из опухоли методом выбора является АИГ – неадимовая лазерная коагуляция или фотодинамическая терапия. При ятрогенных (послеоперационных) рубцовых стенозах дыхательных путей и пищеварительного тракта (в первую очередь гортани, трахеи, бронхов и пищевода) предпочтение отдают лазерному рассечению и иссечению рубцовой ткани с последующим временным эндопротезированием.

В настоящее время достаточно большим клиническим опытом по применению эндоскопической хирургии и терапии злокачественных опухолей разнообразных локализаций располагают сотрудники эндоскопического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института им П.А.Герцена. В.В.Соколов в книге «Избранные лекции по клинической онкологии», изданной в 2000 году под редакцией В.И.Чиссова и С.А.Дарьяловой, поделился опытом применения различных вариантов эндоскопического лечения более чем у 1000 больных, включая 235 больных с ранними формами рака 5 основных локализаций (гортань, бронхи, пищевод, желудок, прямая кишка). Анализ столь значительного клинического материала по эндоскопическому лечению раннего рака с изучением непосредственных и отдаленных результатов позволили автору выработать критерии отбора больных и определить показания к эндоскопическому удалению первичной опухоли для 5 вышеуказанных локализаций рака, которые приведены ниже.

1. Гортань

Локализация опухоли – средний отдел гортани (голосовые связки).

Размер опухоли – до 0,6 см с поражением 1/2 или 1/3 одной из голосовых складок (тяжелая дисплазия, carcinoma in situ, TI).

Гистологический тип опухоли – плоскоклеточный рак.

Функциональное состояние гортани – сохранение подвижности гортани при дыхании и фонации.

Состояние зон регионарного и отдаленного метастазирования – отсутствие признаков метастазирования, подтвержденное рентгенотомографией гортани и органов средостения, ультразвуковым исследованиям лимфатических узлов шеи или компьютерной томографией органов шеи и средостения.

2. Бронхи

Локализация опухоли – главные, долевые, сегментарные и субсегментарные бронхи.

Размер опухоли – до 2,5 см с глубиной опухолевой инвазии слизистой оболочки до фиброзно-хрящевого слоя, подтвержденной гистологическим исследованием биоптатов (тяжелая дисплазия, carcinoma in situ, TI), направленной рентгенотомографией или компьютерной томографией легких.

Гистологический тип опухоли – дифференцированный плоскоклеточный рак.

Состояние зон регионарного и отдаленного метастазирования – отсутствие признаков метастазирования, подтвержденное рентгенотомографией и компьютерной томографией органов грудной клетки, УЗИ печени и других органов брюшной полости.

3. Пищевод.

Локализация опухоли – средняя и нижняя треть пищевода.

Тип и рост опухоли – Тип 1 (приподнятый), Тип 2 (плоский).

Размер опухоли – до 3,0 см с глубиной опухолевой инвазии слизистой оболочки до мышечного слоя, подтвержденной гистологическим исследованием биоптатов (тяжелая дисплазия, carcinoma in situ, TI), эндосонографией и компьютерной томографией пищевода.

Гистологический тип опухоли – дифференцированный плоскоклеточный рак или высокодифференцированная аденокарцинома.

Состояние зон регионарного и отдаленного метастазирования – отсутствие признаков метастазирования, подтвержденное рентгенотомографией органов грудной клетки, компьютерной томографией и УЗИ печени и других органов брюшной полости.

4. Желудок.

Локализация опухоли – все отделы желудка.

Тип и рост опухоли – Тип 1 (приподнятый, рак в полипе), Тип IIa, IIb, IIa+b, IIc, II b+c (плоский, углубленный, плоский с эрозией).

Размер опухоли – до 3,0 см с глубиной инвазии слизистой оболочки до мышечного слоя, подтвержденной гистологическим исследованием биоптатов (тяжелая дисплазия, carcinoma in situ, TI), эндосонографией и компьютерной томографией стенок желудка и органов брюшной полости.

Гистологический тип опухоли – высокодифференцированная и умеренно дифференцированная аденокарцинома.

Состояние зон регионарного и отдаленного метастазирования – отсутствие признаков метастазирования, подтвержденное рентгенографией, УЗИ печени и других органов брюшной полости, компьютерной томографией органов брюшной полости.

5. Прямая кишка

Локализация опухоли – нижне,- средне,- и верхне-ампулярный отделы прямой кишки, дистальный отдел сигмовидной кишки.

Тип и рост опухоли – Тип 1 (приподнятый, рак в полипе, «малигнизация» ворсинчатой аденомы), Тип 2 (плоский).

Размер опухоли – до 3,0 см с глубиной инвазии слизистой оболочки до мышечного слоя, подтвержденной гистологическим исследованием биоптатов (тяжелая дисплазия, carcinoma in situ, TI), эндосонографией и компьютерной томографией органов брюшной полости.

Гистологический тип опухоли – высокодифференцированная и умеренно дифференцированная аденокарцинома.

Состояние зон регионарного и отдаленного метастазирования – отсутствие признаков метастазирования, подтвержденное рентгенографией, УЗИ, компьютерной томографией печени и других органов брюшной полости. Таким образом, выбор способа эндоскопического удаления раннего рака определяется индивидуально в зависимости от анатомических особенностей поражённого органа, типа роста, размера опухоли и глубины инвазии. Так, для раннего рака гортани, методом выбора является лазерная деструкция.

Сотрудники МНИОИ им.П.А.Герцена рекомендуют:

- При начальной стадии центрального рака легкого проводить зондовую электрокоагуляцию, дистанционную или контактную лазерную деструкцию. В то же время не исключают применения фотодинамической терапии или её комбинации с лазерной деструкцией;
- При раннем раке пищевода предпочтительнее применение фотодинамической терапии или её сочетание с лазерной деструкцией, не исключая использование внутриполостной лучевой терапии;
- При раннем раке желудка, развившегося из полипа, применить метод петлевой электрорезекции, однако не исключает использования различных вариантов сочетанной терапии, включающей: фотодинамическую терапию, электрорезекцию и/ или лазерную деструкцию;
- Такая же тактика применяется при раннем раке прямой кишки, развившегося из аденоматозного или ворсинчатого полипа.

В среднем для эндоскопического удаления раннего рака вышеуказанных локализаций требуется от 2 до 3 лечебных сеансов с интервалом 5-7 дней. В ряде случав курс лечения может быть продолжен до 1-3 мес.

Указанные виды эндоскопического лечения применяются только при преинвазивном и микроинвазивном раке, установленном с высокой достоверностью на основании комплексного диагностического исследования. При наличии признаков распространения опухолевой инвазии на всю толщу слизистой оболочки и подслизистого слоя, когда возрастает риск прорастания опухолью более глубоких слоёв стенки органа и скрытого метастазирования, определяющим фактором отбора больных на эндоскопическое лечение является их тяжелый соматический статус (преклонный возраст с полиорганной недостаточностью, тяжелые хронические сопутствующие заболевания), исключающие традиционное хирургическое лечение.

При выборе способа эндоскопического лечения начальных форм рака дыхательных путей и пищеварительного тракта эндоскописты придерживаются принципа последовательного или одномоментного использования нескольких факторов воздействия на опухоль. Однако по мере накопления опыта все чаще предпочтение отдается методу фотодинамической терапии как самостоятельному или как ведущему виду эндоскопического лечения. В связи с этим считаем целесообразным более подробно остановиться на характеристике данного метода лечения и его эффективности при начальном раке бронхов, пищевода и желудка.

5.4. Фотодинамическая терапия (ФДТ) в онкологии

ФДТ основана на применении фотосенсибилизаторов, обладающих свойствами избирательно накапливаться в злокачественных опухолях и при воздействии лазерного излучения в присутствии кислорода вызвать разрушение опухолевых клеток. ФДТ выгодно отличается от традиционных методов лечения селективностью поражения опухоли, возможностью многократного использования, а также сочетанием в одной процедуре методов флюоресцентной диагностики и терапии.

Первые сообщения фотодинамической терапии относятся к 1900 году, когда под руководством профессора H.Tappeiner студент-медик Мюнхенского фармакологического института O.Raab установил, что низкие концентрации акридиновой краски, интерных в темноте, приводят к быстрой гибели промеции при облучении их обычным солнечным светом. Для определения данного феномена H.Tappeiner ввел термин « фотодинамическое действие », которое употребляется до настоящего времени. Первые исследования биологической активности порфиринов как потенциальных фотосенсибилизаторов провел W.Hausman в 1909 году на веществе, выделенном из крови и названным гематопорфирином. Было показано, что добавление этого вещества в культуру простейших увеличивает чувствительность парамеции к свету.

В 1924 году A.Policard обнаружил накопление эндогенных порфиринов в злокачественных опухолях, флюоресцирующих в ультрафиолетовом свете, а в 1960 году R.Lipson впервые получил препарат, названный «производные гематопорфирина» (ПГП), обладающий опухолетропными, флюороресцентными и фототоксическими свойствами. Производные гематопорфирина в настоящее время широко применяется в онкологии для проведения фотодинамической терапии. Однако механизм фотодинамического противоопухолевого действия в настоящее время до конца не ясен. Исследования показали, что молекулы порфиринов при поглощении света способны индуцировать фотохимические реакции двух типов.

Фотоокисление 1-го типа включает прямую реакцию возбужденного сенсибилизатора с субстратом, что приводит к образованию переходных радикалов, которые далее вступают в реакцию с кислородом. При поглощении кванта света молекула фотосенсибилизатора переходит из основного состояния в возбужденное. Затем происходит либо обратный переход в основное состояние, сопровождающееся излучением кванта света – флюоресценцией, либо триплетная форма фотосенсибилизатора, взаимодействуя с молекулами биологического субстрата, отрывает у них электроны или атомы водорода, в результате чего образуются свободные радикалы, вызывая окисление.

В реакции 2-го типа энергоперенос происходит из возбужденного триплетного состояния сенсибилизатора на

молекулы кислорода с формированием синглетного кислорода, образующего нестабильные циклические перекиси, которые затем распадаются в термических и ферментативных процессах. При этом образуются продукты деструкции и свободные радикалы. Не исключена возможность, что синглетный кислород отрывает электрон от окисляемых субстратов с возникновением супероксидных радикалов.

В конечном этапе фотодинамического действия оба типа фотохимических реакций приводит к деструктивным эффектам, которые заключаются в разрушении жизненно важных структур клеток и их гибели. Эффективность фотодинамического повреждения биологической ткани определяется главным образом уровнем накопления сенсибилизатора, его локализацией в клетке и фотохимической активностью (квантовым выходом генерации синглетного кислорода или свободных радикалов). Флюоресцентные микроскопические исследования показали, что основным методом локализации ПГП в клетке являются ее мембранные структуры (плазматическая мембрана, мембраны митохондрии, оболочка ядра).

Полностью не ясен механизм проникновения и селективного удерживания фотосенсибилизатора в опухолевых клетках. И имеющиеся данные позволяют предположить, что возможно проникновение сенсибилизатора в клетку как пассивным, диффузным путем, так и посредством рецепторно-опосредованного механизма с помощью липопротеинов низкой плотности.

Тумаротропность фотосенсибилизаторов определяется также и более длительной задержкой их опухолью, и более быстрым выведением из окружающей нормальной ткани. Отмечают, что pH – зависимость внутриклеточного накопления ПГП и его производных может быть одной из основных причин их селективного удерживания в опухолевой ткани, для которой характерно закисление межклеточной среды. Факторами, благоприятствующими накоплению фотосенсибилизатора в опухоли являются аномалия строения кровеносных и лимфатических сосудов, их повышенная проницаемость и связывание красителя с сывороточными альбуминами. В настоящее время ведутся работы для повышения избирательности накопления фотосенсибилизаторов в опухолевой ткани за счет их коньюгации с моноклональными антителами и липосомами.

Кроме прямого фототоксического воздействия на опухолевые клетки при ФДТ важную роль в механизме деструкции играют:

1) нарушение кровоснабжения опухолевой ткани за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов и микротромбоза;

2) цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции фактора некроза опухоли, интерлейкинов, активацией макрофагов и лейкоцитов.

Изучению иммуномодифицирующего или стимулирующего механизма ФДТ в последние годы уделяют повышенное внимание. Опыт, накопленный в МНИОИ им. П.Я. Герцена, и исследования ряда зарубежных авторов указывают на возможную ответственность данного механизма за часто наблюдаемый в клинике опухолестабилизирующий эффект ФДТ.

С 1978 г., когда группа T.Dougherty начала клинические исследования ФДТ злокачественных опухолей различных локализаций, в зарубежной и отечественной литературе опубликованы результаты лечения более 5000 больных. Наилучшие результаты получены при ФДТ ранних или поверхностно расположенных опухолей. Полная регрессия опухоли при ряде локализации достигает 95-100%.

Лечение ФДТ осуществляется в несколько этапов. На первом этапе больному внутривенно вводят фотосенсибилизатор, после чего выжидают время, необходимое для его накопления в опухолевой ткани (от нескольких часов до трех суток). О накоплении фотосенсибилизатора и о размерах опухоли судят по результатам спектрально-флюоресцентной диагностики. На втором этапе облучают пораженный участок светом определенной длины волны в течение 20-30 минут. В качестве источника света используют лазерные аппараты со световодами, позволяющими подвести свет лазера различным органам. После этого в участках опухолевой ткани, клетки которой накопили фотосенсибилизатор в достаточном количестве, развиваются фотохимические цитотоксические реакции с внутриклеточным образованием синглетного кислорода и избирательной гибелью опухолевых клеток. При этом здоровые клетки разрушению не подвергаются. Этап восстановления занимает от 2 до 6 недель.

Важным положительным качеством ФДТ является то, что её можно многократно повторять при рецидивах опухоли без

отрицательных реакций со стороны организма. В последние годы ФДТ привлекает все больший интерес как новая, перспективная технология лечения онкологических больных, обладающая большими потенциальными возможностями для избирательного разрушения и ликвидации злокачественных опухолей небольших размеров.

5.5. Принципы и методы лучевой терапии

В настоящее время лучевая терапия – научно-обоснованный метод, интегрирующий достижения экспериментальной и клинической онкологии и радиобиологии, клинической радиологии, физики, аппаратостроения и ряда других смежных отраслей науки. Параллельно с резко возросшими возможностями лучевой терапии возросло и её значение как одного из главных методов противоопухолевого воздействия. Сегодня в ней нуждаются 3\4 онкологических больных. В среднем из 100 пациентов, поступивших в специализированный стационар, у 30 диагностируют резектабельные опухоли, 60 подлежат консервативному лечению, остальные 10 могут рассчитывать только на симптоматическое лечение. У всех трех категорий прибегают к лучевой терапии как к радикальному, паллиативному либо симптоматическому лечению (С.Д.Дарьялова, 2000). По данным С.В.Канаева, З.В.Фроловой (1989) примерно для 40% больных со злокачественными опухолями лучевая терапия служит методом выбора и применяется как самостоятельное радикальное лечение.

Основные принципы лучевой терапии злокачественных опухолей:

1. Подведение оптимальной дозы к опухоли, достаточной для её разрушения при минимальном повреждении окружающих опухоль здоровых тканей.

2. Своевременное применение лучевой терапии в наиболее ранних стадиях злокачественного процесса.

3. Одновременное лучевое воздействие на первичную опухоль и пути регионарного метастазирования.

4. Первый курс лучевой терапии должен быть, по возможности, радикальным и единовременным.

5. Комплексность лечения, т.е. использование с лучевой терапией средств, направленных на улучшение результатов лечения, а также на предотвращение лучевых осложнений.

6. Лучевая терапия, применяемая как компонент комбинированного и комплексного лечения, должна расширить показания к радикальному лечению местно-распространенных опухолей, повысить резектабельность и онкологическую радикальность при выполнении операций, снизить частоту развития рецидивов, а также повысить эффективность противоопухолевых химиопрепаратов.

Эти принципы решаются на базе научно-обоснованного использования физических свойств ионизирующих излучений, с учетом радиобиологических реакций облучаемых опухолевых и нормальных тканей и характера течения и развития патологического процесса, свойственного конкретному онкологическому больному.

Успехи лучевой терапии злокачественных опухолей за последние двадцатилетия в первую очередь связаны с внедрением в клиническую практику новых радиотерапевтических аппаратов (мощных кобальтовых установок, ускорителей заряженных частиц), генерализующих мегавольтные ионизирующие излучения. Эти излучения в сочетании с новыми, более прогрессивными технологиями облучения (комформальный метод), обеспечив оптимальное соотношение поглощенных доз в опухоли и в окружающих нормальных тканях, позволили значительно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лучевого лечения по сравнению с телекобальтовой терапией (Е.С. Киселева с соавт.,1997).

5.6. Физико-химический механизм действия ионизирующей радиации на опухолевые клетки

Лучевая терапия, как хирургическая операция, является локальным методом лечения. Она базируется на принципе разрушения опухолей ионизирующим излучением, приводящее к гибели клеток злокачественных опухолей при соответствующих поглощенных дозах. Ионизирующее излучение на первичную

опухоль и её регионарные метастазы оказывает три вида воздействия: прямое, непрямое и опосредованное.

Вкратце изложим о сути каждого из этих воздействий, раскрывая их механизм.

1. От прямого воздействия облучения в опухолевых клетках происходят:

- Разрыв молекулы ДНК. Известно, что молекулы ДНК принимают участие: в белковом обмене, в передаче наследственности и в процессах размножения клеток опухоли. Стало быть, в результате разрыва молекулы ДНК нарушается процесс синтеза РНК, который регулирует и осуществляет синтез белка и энзимов из пуриновых и пиримидиновых оснований, а энзимы управляют метаболизмом клеток, синтезируя большое количество метаболитов. Нарушение синтеза РНК приводит к дезорганизации внутриклеточного метаболизма и, следовательно, к нарушению жизнедеятельности опухолевых клеток и в конечном счете, приводя их к гибели;
- Разрыв молекулы ДНК приводит к нарушению хромосомного аппарата, которое приводит к потере клетками генетической информации, приводящее к функциональным и морфологическим нарушениям у потомков, выживших от облучения облученной клетки;
- Торможение или прекращение митотической активности опухолевых клеток. Так, первым проявлением лучевого повреждения клетки является наступление сразу после облучения торможения митотической активности. Степень задержки клеточного деления зависит от дозы и является обратимой реакцией при небольших очаговых дозах облучения, приводящей клетки к сублетальному повреждению. При больших разовых и суммарных дозах большинство клеток опухоли погибают во время митоза в результате денатурации белка;
- Радиационное поражение опухоли зависит от фазы жизненного цикла клеток. Облучение оказывает воздействие на все фазы жизненного цикла клеток, однако максимально чувствительны к облучению активно делящиеся клетки, находящиеся в постмитотической или пресинтетической фазе (G_1) и митоза (М), в меньшей степени – в фазе синтеза (S).

Таким образом, биологический эффект облучения зависит от фазы жизненного цикла опухолевых клеток в период облучения. Если в период облучения часть клеток опухоли находится в пресинтетической фазе, то у них задерживается процесс синтеза РНК, если в синтетическом – нарушается сам процесс синтеза ДНК вплоть до разрыва его молекулы, если в постсинтетической или премитотической – нарушается хромосомная абберация и задерживается очередной митоз, если в фазе митоза – то такие клетки либо погибают в фазе митоза или сразу после него.

2. **От непрямого действия облучения происходит:**

- Ведущей радиационно-химической реакцией в зоне облучения является разрыв химических связей и возникновение свободных радикалов H^+, OH, H_2 в результате первичной ионизации воды, составляющей 2/3 массы человеческого тела;
- Эти свободные радикалы взаимодействуя с молекулой кислорода (O_2), поступающей в опухолевую ткань с током артериальной крови или путем диффузии из окружающей атмосферы, образуют перекись водорода (H_2O_2). Таким образом, в опухоли происходит перекисное окисление, которое активирует окислительные процессы. Сложные цепные реакции происходят в нуклеопротеидах, углеводах, липидах, инактивируются ферменты, которые в конечном итоге ведут к функциональным и морфологическим изменениям клеточных и тканевых структур, выражающихся повышением осмотического и онкотического давления в клетках и в их ядрах, приводящего к нарушению проницаемости клеточных и ядерных мембран. Таким образом, нарушение всех видов обмена (белкового, жирового, углеводного) приводит к гибели клеток опухоли. С увеличением очаговой дозы и мощности облучения усиливаются нарушения обменных процессов в тканях опухоли.

3. Опосредованное действие ионизирующего излучения. Под воздействием ионизирующего излучения усиливается реакция нормальных тканей, в первую очередь соединительная, окружающая опухоль. От лучевого воздействия как в опухолевой, так окружающей её нормальной ткани развивается воспалительный процесс, поэтому к этой зоне активно мигрируются макрофаги, лейкоциты, которые фагоцитируют дегенерирующих опухолевых клеток, т.е. они могут обеспечить резорбцию (рассасыванию)

погибших опухолевых клеток и замещение образовавшегося дефекта рубцом (репарация). По этой причине при применении лучевой терапии стремиться к избирательному уничтожению опухолевых клеток и сохранению окружающих их нормальных тканей. Для достижения этой цели необходимо тщательно составить индивидуальный план облучения, включающий определение объема облучения, локализации мишени, уровня поглощенных доз (в опухоли и нормальных тканях). Под мишенью лучевой терапии понимают объем тканей, которые должны быть облучены за курс лучевой терапии в запланированной поглощенной дозе. Мишень включает саму опухоль и зоны субклинического роста и метастазирования. В зону мишени облучения невольно включаются нормальные ткани, окружающие опухоль, а также по пути прохождения лучей. Нормальные ткани, окружающие опухоль, и ткани опухолевого ложа при всех способах облучения поглощает ту же дозу, что и опухоль. Снижение дозы в пограничных зонах приводит к недооблучению периферических отделов опухолей, которые не имеют четких границ с нормальными тканями. При облучении больших объёмов происходит переоблучение нормальных тканей, вызывая лучевое воспаление в них, в связи с чем макрофаги зачастую не достигают деструктивно измененных и погибших опухолевых клеток. Эти процессы приводят к утрате способности, к рассасыванию поврежденной опухоли и репарации дефекта из-за снижения процесса фагоцитоза. С учетом этих обстоятельств крайне необходимо стараться выбрать оптимальный объем нормальных тканей, попадающих в зону облучения. Поэтому, формируя оптимальное пространственное распределение дозы облучения физическими методами, одновременно используют различные способы радиомодификации, которые обеспечивают избирательную защиту нормальных тканей или усиление степени повреждения злокачественной опухоли.

Таким образом, в результате прямого, непрямого и опосредованного воздействия ионизирующего излучения в опухоли – **мишени наблюдаются следующие изменения:**

- мгновенная гибель опухолевых клеток под лучом в результате денатурации белков;
- увеличивается количество летально, сублетально поврежденных опухолевых клеток, которые погибают после одного или нескольких делений;

- нарушается синтез РНК из пиримидиновых и пуриновых оснований, наступает разрыв молекулы ДНК, в результате чего эти клетки теряют способность к делению и они погибают;
- нарушаются функции хромосомного аппарата, выжившие от облучения опухолевые клетки теряют наследственную устойчивость;
- происходит задержка и подавление митоза опухолевых клеток, вплоть до полной остановки;
- из-за радиолиза воды в тканях опухоли появляются свободные радикалы, которые соединяясь с кислородом , образуют перекисные соединения, которые в свою очередь вызывают сложные цепные реакции в нуклеотидах, липидах, приводящие к нарушению всех видов обмена в опухолевых клетках с последующей гибелью их;
- активируется реакция соединительной ткани окружающей опухоли на облучение, которая характеризуется развитием воспалительного процесса в ней. К зоне воспаления активно мигрируют макрофаги, которые фагоцитируют поврежденные или погибшие опухолевые клетки.

Следует отметить, что успех лучевой терапии зависит от радиочувствительности опухоли. Комитет экспертов ВОЗ злокачественных опухолей **в зависимости от радиочувствительности делят на три категории:**

1. Опухоли, которые могут иметь высокую радиочувствительность- хорионэпителиома, лимфома Беркитта, злокачественные лимфомы, ретинобластома, опухоль Вильмса в почке, семинома яичка, медулобластома мозжечка, солитарная плазмоцитома, саркомы Юинга и Капоши, а также некоторые анапластические формы рака носоглотки, легких.

2. Опухоли, при которых может наблюдаться умеренная радиочувствительность – плоскоклеточный рак кожи, слизистой полости рта и придаточных полостей носа, глотки, гортани, бронхов, пищевода, шейки матки, молочных протоков, яичника.

3. Опухоли, при которых можно ожидать повышенную радиорезистентность – аденокарцинома пищеварительного тракта (от желудка до прямой кишки), опухоли почек, печени, поджелудочной и предстательной желез, меланома, рак щитовидной железы, соединительнотканная саркома (остео-, хондро-, миксо-,фибро-,нейро-,липо-,миосаркомы).

Эти данные должны учитываться при проведении химиолучевого лечения злокачественных опухолей.

5.7. Биологические процессы, формирующие терапевтический эффект облучения

Биологической основой использования лучевой терапии в онкологии служит так называемый терапевтический интервал, т.е. различия в степени повреждения и восстановления опухолевой и нормальной тканей при равных уровнях поглощенных ими доз.

В последние годы радиобиологическими исследованиями удалось идентифицировать и понять ряд биологических процессов, протекающих в клетках и тканях как в опухоли, так и в нормальных тканях. Среди этих процессов С.П.Ярмоненко (2004) выделяет 4 основных:

1) внутриклеточное восстановление, обусловленное репарацией сублетальных и потенциально летальных повреждений;

2) перераспределение в клетках по фазам митотического цикла, приводящее к частичной синхронизации выживших клеток в одной из фазы митотического цикла;

3) репопуляция выживших клеток;

4) реоксигенация опухолевых клеток.

Основной гипотезой, объясняющей терапевтическое действие дробных и непрерывных курсов облучения, является представление о лучшей пострадиационной восстановительной способности нормальных тканей в сравнении с опухолевыми. В силу определенной автономии опухолей ослаблены их нейрогуморальные связи с органом – носителем. Поэтому по способности внутриклеточного восстановления злокачественные опухоли уступают нормальным тканям. Репарация в нормальных тканях включает миграцию клеток из неизмененных участков ткани, а также репопуляцию выживших в объеме облучения клеток. Кроме того, в нормальных тканях клетки более дифференцированные и обладают низкой радиочувствительностью, поэтому относительно легко восстанавливаются, тогда как в опухолевой ткани клетки менее дифференцированные, особенно при быстрорастущих опухолях (лимфома Беркитта, овсяноклеточный рак, семинома и др.), поэтому они

радиочувствительные и характеризуются малой способностью к восстановлению и репации. Уместно упомянуть о постулате, выдвинутом в 1903 году Бергонье и Трибандо, чем более анаплазирована опухоль, тем более она радиочувствительна.

Выше отмечалось, что радиочувствительность клеток зависит от фазы клеточного цикла. Предполагают, что фракционное облучение, особенно низкими разовыми дозами, может приводить к синхронизации опухолевой популяции и тем самым предпочтительно будут гибнуть клетки злокачественных опухолей, находящихся в наиболее чувствительных фазах митотического цикла. Однако в связи с тем, что клеточная популяция первичных опухолей очень гетерогенна и имеет большой разброс в индивидуальной длительности митотического цикла, попытки синхронизации оказались пока безуспешными. Полагают, что она может быть более эффективной в отношении быстро обновляющихся нормальных тканей (А.А.Акимов с соавт., 1979г.).

Другим важным процессом, происходящим в опухоли в течение курса лучевой терапии, является реоксигенация, которая связана с гибелью части опухолевой популяции преимущественно в оксигенированной зоне опухоли. Гибель оксигенированных клеток уменьшает потребление кислорода этой частью популяции, увеличивая поступление кислорода к гипоксическим клеткам, далеко стоящим от сосудов (С.П.Ярмоненко, 1984г.). Оксигенация гипоксических клеток увеличивается по мере гибели оксигенированных клеток опухоли. Она существенно влияет на все упомянутые выше биологические процессы, повышая степень репарации, репопуляции и синхронизации.

Кроме перечисленных выше биологических процессов, на исход лучевой терапии могут оказывать влияние ряд опосредованных факторов, которые делятся на общие и местные. Первые составляют иммунные механизмы, объединенные термином « естественная резистентность организма ». Местные факторы определяются морфофункциональными изменениями опухолевого ложа или стромы опухоли. К их числу относят снижение доставки питательных веществ из-за нарушения васкуляризации и наличия воспалительного отека: лейкоцитарная инфильтрация и фагоцитоз дегенерирующих опухолевых клеток. Последовательность и выраженность клеточных процессов и опосредованных факторов

варьируют в различных опухолях и нормальных тканях при лучевых воздействиях, а правильным выбором дозы и её фракционированием создаются условия, при которых все упомянутые биологические процессы обеспечивают терапевтический эффект ионизирующего излучения (А.П.Козлов, А.А.Акимов, 1989).

Таким образом, подытоживая физико-химический и биологический механизмы действия ионизирующего излучения, следует вкратце изложить трудности, препятствующие достижению полной регрессии опухоли, и на необходимость принимаемых мер в решении этих трудностей.

5.8. Факторы, лимитирующие эффективность лучевой терапии

1. Одним из лимитирующих факторов, определяющих эффективность лучевой терапии является радиочувствительность опухоли, которая в значительной мере зависит от фазы клеточного цикла и кислородного насыщения клетки.

Формула жизненного цикла опухолевых клеток:

M – G1 – S – G2

Продолжительность фазы M, S, G2 во всех опухолях почти постоянная, тогда как продолжительность фазы G1 различная: при высокой пролиферативной активности она значительно короче, чем при низкой. Пролифирирующие опухолевые клетки максимально чувствительны к радиации в фазах G1 и M, в меньшей степени – в конце S фазы.

Опухолевые узлы имеют 3 зоны разной радиочувствительности:

1) оксигенированная зона (радиочувствительная), удельный вес составляет от массы опухоли около 30%;

2) гипоксическое (радиорезистентное), удельный вес 40 – 60%

3) аноксическая зона (нечувствительная), удельный вес – 10 – 20%.

Эти 2 зоны находятся на расстоянии более 130 – 150 мкм (микрометр) от поверхности опухоли, где парциальное давление кислорода (PO_2) колеблется от 1 до 40 мм.рт.ст. для гибели этих

клеток нужны дозы облучения в 2,5 – 3 раза превышающие дозы, необходимые для уничтожение оксигенированных клеток, в то же время как от такой высокой дозы радиации необратимо повреждается не только опухоль, но и окружающая нормальная ткань организма.

Установлено что, кроме пролиферирующих клеток в опухоли присутствуют непролиферирующие клетки (G0). Наличие гипоксических непролиферирующих клеток является главным лимитирующим фактором в достижении полной регрессии опухоли в результате проводимой лучевой терапии, т.к. почти 1/3 массы опухоли остается вне серьезного воздействия ионизирующего излучения. Следует отметить, что чем больше объем опухоли тем более труднее добиться полной регрессии при помощи химиолучевой терапии.

Для повышения радиочувствительности опухоли применяется:

1) гипербарическая оксигенация;
2) кратковременная индуцированная гипергликемия;
3) гипертермия;
4) электроакцепторные соединения (метронидазол, санозол и др.);
5) противоопухолевые химиопрепараты;
6) турникетная и общая газовая гипоксия.

Лучевая терапия более эффективна при:

1) опухолях с высоким пролиферативным пулом, т.е. при низко- и недифференцированных опухолях с низким ВУО (время удвоения опухоли);
2) хорошо кровоснабженных опухолях;
3) маленькие по размеру и по объему опухолях.

Для уничтожения злокачественных опухолей необходимо достаточно высокая суммарная очаговая доза (СОД). В зависимости от радиочувствительности опухолей СОД колеблется в широких пределах – от 30 до 100 Гр. Для солидных опухолей СОД в среднем составляет 60 – 70 Гр. При проведении больших СОД применяется расщепленный курс. На первом этапе при СОД 32 – 36 Гр уничтожаются радиочувствительные опухолевые клетки, затем через 3 недели от оставшихся доз облучения погибают уцелевшие клетки опухоли. С целью предохранения нормальных тканей от повреждения СОД делят на части, т.е. фракционируют,

предполагая, что при дробном фракционном облучении клетки опухоли повреждается в разных фазах метотического цикла.

Радиочувствительность опухоли выше при быстрорастущих, низко- и недифференцированных и хорошо кровоснабженных опухолях, чем при медленнорастущих, высокодифференцированных и слабо кровоснабженных опухолях.

Благодаря достижениям научного исследования в области радиобиологии доказано, что реакцией опухоли и нормальных тканей на облучение в определенных пределах можно управлять. Для этого существует ряд средств и методов повышения радиочувствительности опухоли путем применения различных радиомодификаторов. В качестве модификаторов радиочувствительности опухолей и нормальных тканей применяют гипербарическую оксигенацию (ГБО), гипертермию, кратковременную индуцированную гипергликемию, турникетную и общую газовую гипоксию, электрон-акцепторных соединений (метронидазол, саназол и др.), а также противоопухолевых лекарственных препаратов.

Выявленная зависимость степени повреждения опухолевой ткани от её кислородного насыщения (т.е. кислородный эффект) легла в основу использования гипербарической оксигенации и электронакцепторных соединений в качестве радиосенсибилизаторов опухоли, а жгутовой и общей газовой гипоксии в качестве протекторов для защиты нормальных тканей от лучевого воздействия. К универсальным радиосенсибилизаторам относят гипертермию, повышающую за счет усиления кровотока к опухоли степень оксигенации и ингибирующую процессы постлучевого восстановления. С этой же целью применяют гипергликемию. Известны варианты полирадиомодификации, такие как сочетание ГБО и электронакцепторных соединений, гипертермию с противоопухолевыми препаратами и т.д. Благодаря применению перечисленных радиомодификаторов действительно удалось добиться увеличения степени лучевого повреждения опухоли, снижения частоты и тяжелых лучевых реакций и повреждения нормальных тканей, а также расширить показания к использованию метода лучевой терапии в качестве как лечебного, так и адьювантного пособия (А.Х.Досаханов, 1997; С.Л.Дарьялова, 2000).

2. Дозы и режимы облучения

Главная задача лучевой терапии состоит в том, чтобы подвести к опухоли очаговую дозу, при которой излечивают 90% с опухолями данной локализации и гистологической структуры с минимальным повреждением нормальных тканей. Под дозой понимают величину энергии, поглощенной в единице массы облучаемого объекта. Единицей измерения поглощенной дозы является 1 Гр.(1 джоуль на 1 кг массы облучаемого вещества). Под разовой дозой подразумевают количество энергии, поглощенной за одно облучение. Для полного уничтожения злокачественных опухолей необходима достаточно высокая суммарная очаговая доза излучения – это количество излучения, подведенное за курс лечения. Доза, при подведении которой происходит полное уничтожение опухоли, называется канцероцидной. Максимальную безопасную дозу при облучении части или всего объема ткани называют толерантной. Нередко из-за боязни превышения предела толерантности какой-либо окружающей опухоль ткани канцероцидную дозу ошибочно приравнивают к толерантной. Как правило, канцероцидные дозы превышают толерантные, особенно при лечении радиорезистентных опухолей. В этих случаях, чтобы избежать необратимых повреждений нормальных тканей, прибегают либо к радиомодификаторам, либо путем лучевой терапии достигают частичной или значительной регрессии опухолей, а остаток опухоли затем удаляют хирургическим методом или подвергают воздействию противоопухолевых лекарственных препаратов. В зависимости от радиочувствительности опухолей суммарная очаговая доза колеблется в широких пределах – от 30 до 100Гр и даже 120 Гр.

При выборе суммарной очаговой дозы учитывают гистологическую форму со степенью морфологической дифференцировки опухоли, скорость и формы роста. Быстро растущие злокачественные опухоли с коротким временем удвоения объема (ВУО от 4 до 35 дней) и экзофитные формы роста более радиочувствительны, чем медленно растущие злокачественные опухоли (ВУО 90-150 дней) и эндофитные, инфильтрирующие формы.

Биологические действия излучения не определяется не только величиной суммарной дозы, но и временем, в течение которого она поглощается. С точки зрения противоопухолевого эффекта предпочтительнее однократное использование дозы, биологически эквивалентной канцероцидной. Однако однократное подведение больших доз лимитируется опасностью развития необратимых повреждений в окружающих опухоль нормальных тканях. В то же время слишком интенсивное облучение приводит к резким отекам, нарушению кровоснабжения опухоли и подавлению пролиферативной активности соединительной ткани. В связи с этим возникает необходимость подбора оптимального соотношения доза-время, с помощью которой можно было бы добиться максимального лечебного эффекта.

С целью предохранения нормальных тканей от повреждения общую суммарную дозу делят на части – фракционируют и проводят облучение с разными интервалами. При внутреннем и внутритканевом облучении превалирует непрерывное воздействие, хотя новейшая радиотерапевтическая техника позволяет в случаях контактного облучения дробить суммарную дозу на фракции.

При проведении лучевой терапии широко используется дробление суммарной дозы на отдельные фракции – разовые дозы, предполагая, что при дробном фракционном облучении клетки опухоли облучаются в разных фазах митотического цикла. При этом используется способность здоровых тканей вокруг опухоли более полно восстанавливать свою структуру и функции, чем это происходит в опухоли, а также функцию резорбции погибших опухолевых клеток и ликвидации образовавшегося дефекта за счет репарации.

Наиболее распространенным и раннее разработанным режимом фракционирования является дробно-протяженный метод (по 1,8-2,0 Гр 5 раз в неделю), предложенный еще в 1929 году Кутаром, при котором суммарная очаговая доза составляет 60-65 Гр, подведенная в течение 1,5 месяцев. Данный режим применим для злокачественных опухолей, обладающих высокой и умеренной радиочувствительностью. Однако данные радиобиологических и клинических исследований за последние 2-3 десятилетия указывают на возможность улучшения результатов лучевой терапии за счет

использования дозно-временных соотношений, отличных от традиционного дробно-протяженного или классического метода фракционирования.

В связи с этим в клинике применяются терапевтическая эффективность разных схем нетрадиционного фракционирования дозы как в условиях непрерывного, так и расщепленного курса. Они построены с учетом информации, полученной в радиобиологических исследованиях о различиях в скорости и полноте восстановления, оксигенации и реоксигенации и способности к репопуляции различных опухолей и нормальных тканей, и направлены на усиление степени лучевого повреждения злокачественных опухолей за счет расширения терапевтического интервала (С.Л.Дарьялова,2001).

Различают следующие варианты нетрадиционного дробления дозы:

1. Среднее фракционирование (укрупненные фракции) – при котором общее число фракций по сравнению с классическим методом уменьшают, укрупняя разовую дозу до 4-5 Гр. При этом, обычно разовую дозу подводят по 4 Гр 3 раза в неделю с интервалом между фракциями 48 часов, либо по 5 Гр 2 раза в неделю с интервалом 72 часа. Суммарная очаговая доза при укрупненном фракционировании должна быть на 10-15% ниже 60-65 Гр, составляя 45-50Гр, которая по биологическому эффекту равнозначна, проведенной классическим методом фракционирования. Следует отметить, что опухоли, характеризующиеся быстрым темпом роста, высоким пролиферативным пулом, выраженной радиочувствительностью, требуют подведения укрупненных разовых доз. Однако при таких режимах возникает опасность повреждения нормальных тканей. Во избежание этого прибегают к дневному дроблению укрупненных доз на отдельные 2-3 фракции с интервалом в 4-5-6 часов. Основанием являются данные о разной скорости репараций лучевого повреждения в опухоли и нормальных тканях. Полагают, что перерыв 4-6 часов достаточен для полной репарации сублетальных повреждений клеток нормальных тканей. Скорость восстановления опухолевых клеток варьирует, но в большинстве случаев лежит в пределах 6 и более часов. Такой метод дробления

суточной дозы при применении укрупненных фракций называют мультифракционированием. Например, облучение в дозе по 1,2 Гр проводят 3 раза в день с интервалом 4-5 часов до СОД 46,8 Гр, эквивалентных 62 Гр при пересчете на классическое фракционирование.

2. Гиперфракционирование предполагает увеличение количества фракций по сравнению с классическим режимом. Например, проведение несколько раз в день по 1Гр с интервалом в 5 часов, или ежедневную дозу облучения 2,4 Гр развивают на 2 фракции по 1,2 Гр. При этом суммарная доза должна составлять 60 Гр. Данную методику проводят при медленно растущих новообразованиях в органах с низкой толерантностью тканей к облучению.

3. Динамическое фракционирование – режим дробления дозы, при котором проведение укрупненных фракций чередуются с классическим фракционированием. Например, по 6 Гр с интервалом 48 часов 3 раза до 18 Гр, затем применяется ежедневное облучение по 2 Гр до СОД 46-50 Гр. Данную методику более целесообразно применять при высоко анапланированных формах злокачественных опухолей.

4. Крупное фракционирование – называют облучение разовыми дозами в 8,0-10,0 Гр. один раз в неделю, всего 2-3 сеанса. Из-за значительного повреждающего действия на окружающие здоровые ткани крупные фракции применяют только с целью паллиативного или симптоматического лечения.

5. Одномоментная лучвая терапия – вся очаговая доза подводится за один сеанс облучения. Примером является методика интраоперационного облучения, когда очаговая доза 15-20 Гр проводится через открытую операционную рану на ложе опухоли и зоны регионарного метастазирования после удаления местнораспространенного рака.

Для реализации лучевого эффекта и увеличения повреждающего действия на опухоль и восстановления репаративных свойств окружающих опухоль нормальных тканей широко применяется облучение по **расщепленному курсу,** предложенное в 1950 году Сканлоном и Самбруком (Англия). При проведении расщепленного курса лучевой терапии после

подведения суммарной дозы 30-35 Грей делают перерыв на 2-3 недели, после чего СОД доводится до 70-80 Гр, т.е. увеличение общепринятой СОД на 15%. Во время перерыва существенно реализуется эффект от подведенной дозы как в опухоли, так и в нормальных тканях, выражающийся уменьшением размеров опухоли, оксигенация клеток остаточной опухоли повышается, а также клетки здоровых тканей восстанавливается лучше, чем опухолевые.

5.9. Целевые функции лучевой терапии

При применении лучевой терапии как самостоятельного метода в зависимости от конкретной ситуации, которая определяется особенностями злокачественных опухолей и общим состоянием больного, различают радикальное, паллиативное и симптоматическое лечение.

Целью **радикальной лучевой терапии** является полное уничтожение опухолевых элементов в зоне первичного очага и зонах регионарного метастазирования с минимально возможным повреждением нормальных тканей, что в конечном счете должно привести к излечению больного с хорошей социальной и трудовой реабилитацией. Радиолог должен добиваться максимального возможного подведения радикальных канцерицидных доз к опухолевому очагу , которые составляют 60-80 Гр, а в зоны вероятного субклинического распространения – 40-45 Гр. С радикальными целями используют наружное облучение, а чаще – сочетанное, при котором наружное облучение дополняют внутриполостной или внутритканевой методы облучения.

Паллиативная лучевая терапия направлена на остановку роста опухоли, в результате чего удается добиться улучшения общего состояния и качества жизни, продление жизни больного за счет уменьшения интоксикации и болевого синдрома. При паллиативной лучевой терапии суммарная очаговая доза составляет 40-50 Гр. Однако эти дозы не носят обязательного характера, и величина дозы определяется общим состоянием больного, реакцией опухоли на повреждающее действие ионизирующего излучения. В процессе лечения возможны изменения дозы в сторону её увеличения или уменьшения.

Симптоматическая лучевая терапия преследует цель снять тяжесть клинических симптомов, обусловленных распространением первичной или метастатической опухоли (уменьшение болевого синдрома, устранение компрессионного синдрома). Суммарная доза симпатической лучевой терапии составляют 20-30 Гр. Например, симптоматическое облучение метастазов можно проводить ежедневно по 4 Гр в течение 5 дней или по 6 Гр через день, или 2 раза в неделю по 8 Гр с интервалом 72 часа, или однократно в дозе 10 Гр.

При генерализации злокачественных опухолей применение паллиативной и симптоматической лучевой терапии в комплексе с противоопухолевой химио- и гормонотерапией не только повышает качество жизни пациентов, но и может продлить жизнь на месяцы и годы, например, при метастазах рака молочной и предстательной железы в кости.

Как альтернативу общерезорбтивной химиотерапии используют системную лучевую терапию: тотальную (облучение всего тела) и полу- или субтотальную (облучение больших объемов). Например, облучение верхней или нижней половины тела при злокачественных лимфомах.

Одним из основных успехов лучевой терапии является тщательно составленный индивидуальный план облучения, включающий определение объема облучения, локализации мишени, уровня поглощенных доз (в опухоли и нормальных тканях). Планирование лучевой терапии включает клиническую топометрию, дозиметрию и последующий контроль за воспроизведением намеченного плана от сеанса к сеансу облучения.

Подобно другим методам лечения, лучевая терапия может сопровождаться реакциями и осложнениями. Главные факторы, от которых они зависят - разовая и суммарная дозы, объем облучения, индивидуальные особенности организма, и в частности, состояние тканей в облучаемом объеме. В течение всего курса необходимо систематическое наблюдение за состоянием больного, скоростью и степенью регрессии опухоли, развитием общих и местных реакций и осложнений.

5.10. Методы лучевой терапии по способу подведения доз к опухоли

I. Дистанционные методы лучевой терапии, которым относятся: рентгенотерапия, гамма-терапия, терапия тормозным излучением высокой энергий, терапия быстрыми электронами, терапия протонным и нейронным излучением.

Дистанционными методами называются способы лучевого воздействия, при которых источник излучения находится на расстоянии от поверхности тела больного. Пучок излучения входит в тело человека всегда через определенный участок поверхности тела, который называется полем облучения.

Облучение осуществляется статическим и подвижным способами.

При статическом способе облучение проводится с открытыми полями, через свинцовую решетку, через свинцовый клиновидный фильтр, через свинцовые экранирующие блоки, а в подвижном – в ротационным, ротационно-конвергентными способами с управляемой скоростью, а также тангенциальным и экцентрическим способом.

При статическом способе облучения источник и больной неподвижны, а при подвижном – источник излучения автоматически перемещается относительно больного. Опухоль облучается через одно или несколько полей, расположенных на поверхности тела пациента. Дистанционное облучение с одного кожного поля называется однопольным облучением, с двух и более полей – многопольным. Известно, что основным принципом лучевой терапии является поражение опухоли с наименьшим повреждением окружающих тканей. Поэтому лучевые терапевты всегда стремятся к созданию наибольшей разницы в дозах, получаемых опухолью и нормальными тканями, окружающими ее.

С этой целью применяются методики многопольного перекрестного облучения открытыми полями, с применением свинцовых экранирующих блоков, клиновидных фильтров и решеток.

Подвижные способы применяются с целью максимального поглощения излучения в патологическом очаге с одновременным резким падением дозы в окружающих опухоль здоровых тканях и

коже. Основным недостатком подвижных методик является облучение гораздо больших объемов здоровых тканей, чем при статическом облучении. Следовательно, интегральная доза при подвижных методах выше, чем при статическом.

При ротационном (круговом) облучении источник совершает движение вокруг больного с постоянной скоростью, при конвергентном – источник совершает спиралевидные движения по отношению к опухоли, маятниковом (секторном) – источник вращается вокруг больного менее чем на 360°, тангенциальном – пучок излучения направлен по касательной к телу больного и проходит на небольшой глубине, поэтому его применяют при поверхностно расположенных плоских опухолях, например, рака молочной железы.

Источниками дистанционной рентгенотерапии являются рентгенотерапевтические аппараты (РУМ) с генерированием напряжения в 200-250 кэВ, которые обладают низкой энергией квантов и меньшей проникающей способностью. Поэтому этими аппаратами облучают больных раком губы, кожи.

Дистанционная гамма-терапия проводится с помощью гамма-аппаратов серии «АГАТ», «РОКУС», источником излучения является ^{60}Co (радиоактивный кобальт-60) высокой активностью.

При дистанционном облучении используются терапия тормозным излучением высокой энергии и быстрые электроны. Источниками излучения являются линейные ускорители, которые генерируют пучки фотонов или электронов высокой энергий. Набор пучков фотонов или электронов создает условия для большого маневра при облучении опухолей, залегающих на различной глубине от поверхности.

Лечение пучками высокой энергии имеет ряд преимуществ:

- к опухоли удается подвести большую дозу энергии, предохранив от желательного облучения здоровые ткани;
- уменьшаются интегральные дозы в организме больного;
- пучки излучения не рассеиваются.

Из других видов корпускулярного излучения (излучения, состоящего из частиц) используют нейтроны и протоны. В связи с особенностью протонного пучка, отдающего энергию коротким импульсом в пределах так называемого «пика Берга», его применяют для прицельного облучения небольших,

глубокорасположенных мишеней (гипофиз, очаги в сетчатке). Нейтроны обеспечивают большую мощность ионизации. При этом нивелируется кислородный эффект, в связи с чем нейтроны применяют при лечении радиорезистентных опухолей или рецидивов.

II. Контактные методы лучевой терапии, при которых источники лучевого воздействия находятся в опухоли или непосредственно прилежат к ней. К разновидностям контактных методов относятся внутриполостная, внутритканевая, аппликационная, близкофокусная, радиохирургическая лучевая терапия, а также метод избирательного накопления изотопов в тканях. Эти методы проводятся с помощью рентгеновского, гамма- и бета излучения статическим способом.

Самостоятельно эти методы применяются только при злокачественных опухолях диаметром не более 1,5-2,0 см. В практической деятельности диагностика опухолей такого размера для злокачественных опухолей внутренней локализации пока еще представляет определенные трудности, да и лечение их бывает, как правило, хирургическим. Поэтому чаще контактные методы либо сочетаются с дистанционным, либо применяются в комбинированном лечении.

Источником излучения при этих методах являются близкофокусные рентгенотерапевтические установки, радиоактивные препараты ^{60}Co, ^{137}Cs, ^{192}Jr, ^{90}Au в виде нитей, зерен, бус, гранул, игл, проволоки. Для внутреннего облучения применяют радиоактивный йод, который включается в метаболизм. Для внутреннего и внутритканевого облучения применяют радионуклиды со смешанным бета- и гамма-излучением, либо только бета – излучатели, т.к. вследствие короткого (несколько миллиметров) пробега этих частиц в тканях может быть обеспечено строго локальное облучение.

В настоящее время при лучевой терапии рака кожи, меланом, ангиом, опухолей полости рта, прямой кишки применяется близкофокусная рентгенотерапия при напряжении излучения от 10 до 100 кэВ. Чаще ее применяют классическим методом фракционирования до СОД 65-70 Гр или укрупненные фракции дозами 3,5-6,0 Гр в СОД 56-60 Гр, при возникновении выраженных

лучевых реакции облучение приводят расщепленным курсом до СОД 60 Гр и более.

Внутриполостной метод лучевого лечения, при котором источник ионизирующего излучения вводится в полость тела человека и находится в ней в течение всего сеанса облучения. Он широко применяется для лечения рака тела матки, влагалища, прямой кишки и пищевода. В настоящее время автоматизируется процесс введения и извлечения источников излучения и осуществляется дистанционное управление лучевым лечением с помощью шланговых аппаратов (АГАТ-В, АГАТ-ВУ). Шланговый аппарат позволяет выполнять процедуру лечения в 2 этапа. В начале в полость органа вводят аппликаторы и проводят рентгеновский контроль их расположения, а затем по шлангам вводят радиоактивные источники.

Создание аппаратов для внутриполостного облучения «Гаммамед 12 И», «Микоселектрон», вводящие последовательно в полость эндо- и интрастат источника излучения, привело к крупнейшим достижениям в лучевой терапии. Этот метод имеет ряд преимуществ: комфортность лечения для больного за счет сокращения сеансов облучения, значительное снижение доз облучения медицинского персонала.

Современная радиотерапевтическая аппаратура последнего поколения основана по таргентной системе подачи источника излучения, т.е. позволяет проводить брахитерапию (контактное облучение) опухолей трахеи и бронхов –ЭБЛТ (эндоброхиальная лучевая терапия). ЭБЛТ чаще всего является компонентом комбинированного и комплексного лечения рака трахеи и бронхов.

Следует отметить, что при внутритканевом облучении источники излучения вводятся, как уже было упомянуто выше, непосредственно в опухоль, облучение происходит непрерывно, вследствие чего лучевому воздействию подвергаются опухолевые клетки во всех фазах митотического цикла. К тому же размещение радиоактивного препарата в опухоли обеспечивает высокую концентрацию дозы в ней при относительно низком облучении окружающих тканей.

Радиохирургический метод осуществляется двумя способами и являются разновидностью внутритканевого метода.

Первый способ – после хирургического удаления опухоли в ее ложе с целью уничтожения возможно оставшихся участков опухолевой ткани или клеток вводят радиоактивные препараты.

Второй способ – с помощью хирургического доступа проводится лучевое воздействие на опухоль. Источники излучения вводят и располагают по правилам внутритканевого облучения. Если опухоль удалена, то после введения радиоактивных препаратов (бета- и гамма- излучающие препараты в виде нейлоновых игл или трубочек) рану зашивают, а концы нейлоновых трубочек, продернутые в ушки игл, выводят наружу между швами. После достижения необходимой дозы излучения источники удаляют, заживление раны протекает первичным натяжением. Величина суммарной очаговой дозы варьирует в пределах 40-60 Гр. Метод применяется при опухолях челюсти, слюнных желез, саркомах мягких тканей, раке мочевого пузыря.

Аппликационный метод, при котором источники излучения накладываются на опухоль кожи или слизистой оболочки с помощью специальных приспособлений – аппликаторов. Применяют бета - аппликаторы (^{32}P, ^{90}Sr, ^{90}J) и гамма - аппликаторы (^{60}Co, ^{137}Cs, ^{192} Jr). Их накладывают на 12-16 ч/сутки при мощности дозы 0,30 Гр/час. Суммарная доза составляет 50-60 Гр. Данный метод применяется при поверхностно расположенных злокачественных опухолях нижней губы, кожи, рецидивах и метастазах в коже.

Метод избирательного накопления изотопов в тканях, при котором радиоактивные изотопы (^{198}Au, ^{32}P, ^{131}I) избирательно поглощаются некоторыми органами и тканями. Указанные изотопы являются малотоксичными с оптимальным периодом полураспада, составляющем в среднем 10 дней. Коллоидные растворы их вводятся в организм через пищеварительный тракт. Для расчета доз используются специальные таблицы. Например, показанием для применения радиоактивного йода (^{131}I)являются опухоли щитовидной железы и гипертиреозы II-III стадии. Дифференцированный рак щитовидной железы и его метастазы, как правило, сохраняют йодонакопительную функцию материнской ткани и поэтому поглощают весь радиоактивный йод, введенный per os в виде бесцветного без вкуса и запаха раствора. После тотальной тироидэктомии радиоактивный йод поглощают только

метастазы и он отдает свою энергию в этих очагах опухоли, разрушая их без повреждения окружающих здоровых тканей. Таким образом, удается полностью излечить 97% детей, страдающих раком щитовидной железы с множественными метастазами в легких (С.Л. Дарьялова, 2000).

Сочетанные методы лучевой терапии.

Последовательное применение дистанционного и контактного методов облучения называется сочетанным лучевым лечением. Основным преимуществом такого облучения является возможность получения высокого местного терапевтического эффекта и снижения интегральной дозы. Данный метод позволяют более эффективно лечить глубоко расположенные опухоли, так как позволяет более оптимально сконцентрировать максимальную дозу в опухоли и регионарных путях метастазирования при сравнительно меньшей лучевой нагрузке на здоровые ткани. Суммарную очаговую дозу можно доводить порядка 70-120 Гр, одна часть которой подводится с помощью дистанционного метода, другая – контактного. Чаще всего сочетанная лучевая терапия применяется при лечении рака шейки матки, прямой кишки, мочевого пузыря, пищевода, слизистой полости рта – либо самостоятельно, либо в пред- или послеоперационный период.

Комбинированные методы лечения злокачественных опухолей.

С точки зрения онкологического радикализма хирургические вмешательства при основных локализациях злокачественных опухолей подошли к пределу своих технических возможностей. Анализ неудач хирургического лечения свидетельствует, что 30-40% из них приходятся на рецидивы в локорегионарной зоне. Это тот резерв, за счет которого можно улучшить результаты лечения, применяя дополнительно лучевую терапию до, во время или после операции. Помимо этого в процессе любой операции, как бы не соблюдались принципы радикализма и хирургической абластики, из-за травмирования опухоли происходит выброс в операционную рану, лимфатическое и кровеносное русло большого количества опухолевых клеток, часть которых в последующем реализуются в виде рецидивов в локорегионарной зоне (А.С.Барчук, 1968).

В то же время лучевая терапия как самостоятельное лечебное пособие также имеет целый ряд серьезных ограничений, поскольку

полного повреждения опухолевой паренхимы в большинстве случаев можно добиться лишь проведением суммарных доз, заведомо превышающих толерантность нормальных тканей. Отсюда возникла идея комбинированного использования этих методов в лечении злокачественных опухолей.

Преимущества комбинации лучевой терапии с оперативным вмешательством перед хирургическим лечением достигают только в тех случаях, когда удается добиться значительного лучевого повреждения опухоли. Вместе с тем в этих ситуациях с особой остротой встает вопрос о сохранности окружающих опухоль нормальных тканей, тем не менее лучевая терапия примененная в пред- и послеоперационном периодах при местнораспространенных злокачественных опухолей позволяет повысить онкологическую радикальность хирургических операций, снизить частоту развития рецидивов. На ранних стадиях заболевания дополнительное лучевое лечение способствует повышению положительных результатов экономных, органосохраняющих оперативных вмешательств.

Предоперационная лучевая терапия предполагает получить следующие положительные результаты:

1) летальное повреждение активно пролиферирующих опухолевых клеток в зоне инвазивного роста, регионарного метастазирования;

2) снижение репродуктивной и имплантационной способности сублетально поврежденных опухолевых клеток;

3) создание более абластичных условий для выполнения радикальных операций;

4) уменьшить размеры опухоли, тем самым повысить резектабельность опухоли.

Задачи предоперационной лучевой терапии могут зависеть от объема и локализации и биологической особенностей опухоли. Отсюда и различные в методических подходах: уровень поглощенных доз, методика их дробления, величина предоперационного интервала.

Предоперационная лучевая терапия применяется в 3-х вариантах:

1)ежедневное облучение классическим методом фракционирования по 2 Гр до СОД 35-40 Гр за 3,5-4,0 недели, а

оперативное вмешательство осуществляется через 2-3 недели после реализации лучевого эффекта;

2) ежедневное облучение интенсивно-концентрированным методом (по 4-5 Гр до СОД 20-25 Гр, что по биологическому эффекту эквивалентен (35-40Гр), операцию выполняют через 1-3 дня после облучения;

3)облучение динамическим фракционированием.

Первый вариант применяется в тех случаях, когда речь идет об уменьшении объема опухоли, повышения резектабельность опухоли, т.е. когда местная распространенность первичной опухоли вызывает сомнение в резектабельности опухоли. При ранних стадиях более выгодно и перспективно применение интенсивно-концентрированнного метода, так как, во-первых, значительно сокращается интервал между облучением и операцией, не давая процессу репопуляции сублетально пораженных опухолевых клеток, который регистрируется, как правило, на 3-й неделе после завершения облучения, во-вторых, в биологическом эффекте ничем не уступают первому, в- третьих, не затрудняет технической стороны операции, не увеличивая операционных и послеоперационных осложнений. Первый метод целесообразно применять при медленно растущих дифференцированных гистологических формах, в случаях возникновения в резектабельности опухоли, второй – при раке с высоким темпом роста и потенции к лимфо-, гематогенному метастазированию, т.е. при низко- и недифференцированных гистологических формах опухоли.

Послеоперационная лучевая терапия проводится при неполном удалении первичной опухоли или ее регионарных метастазов, т.е. при неуверенности хирурга в радикальном удалении локорегионарных очагов опухоли. Она направлена на «стерилизацию» операционного поля в зоне локализации удаленной опухоли и ее регионарных метастазов. Ее начинают обычно через 3-4 недели после операции, когда заживает рана, восстанавливается общее состояние пациента. Послеоперационная лучевая терапия проводится только классическим методом фракционирования до суммарной дозы не менее 50 Гр.

Интраоперационная лучевая терапия. В последние годы в отдельных клиниках, имеющих лучевые аппараты рядом с

операционной, применяются дистанционная мегавольтная и внутритканевая лучевая терапия опухоли и ее ложа, зоны регионарного метастазировании с минимальным лучевым воздействием на окружающие нормальные ткани. Она хорошо переносится больными и сочетается со всеми видами оперативных вмешательств.

Интраоперационная лучевая терапия применяется в следующих вариантах:

•облучение опухоли перед ее удалением;

•облучение ложа опухоли после радикальной операции или облучение остаточной опухоли после нерадикальной операции;

•облучение нерезектабельной опухоли, которое осуществляется во время пробных операций (чаще внутритканевые).

Суммарная однократная доза на область ложа опухоли и регионарных зон находится в пределах 15-20 Гр (доза 13±1Гр эквивалентна дозе 40 Гр, подведенной в классическом режиме – по 2 Гр 5 раз в неделю) не влияет на течение послеоперационного периода и вызывает гибель субклинических метастазов и радиочувствительных клеток опухоли, которые могут диссеминироваться во время операции.

5.11. Планирование распределения дозы во времени по фактору КРЭ и ВДФ

Известно, что доза излучения, которую удается подвести к патологическому очагу, лимитируется толерантностью нормальных тканей. Поэтому при дозиметрическом планировании облучения опухолевого очага одним из условий, обеспечивающих эффективность лечения, является сохранение жизнеспособности нормальных тканей и органов, находящихся в зоне воздействия излучения. Эти нормальные ткани могут находиться как в структурах окружающих облучению мишени, так и внутри самой опухоли. К ним относятся сосуды и другие соединительнотканные образования, от регенераторной способности которых зависит исход лечения и возникновения постлучевых осложнений. В связи с этим при планировании суммарной очаговой дозы и схему ее фракционирования для получения максимальной регрессии опухоли, необходимо предвидеть возможные лучевые

повреждения нормальных тканей и органов, чтобы не перейти грань, за которой вероятность развития тяжелых лучевых осложнений станет выше.

Толерантной дозой обычно называют дозу, при которой частота поздних лучевых осложнений не превышает 5%. Толерантная доза зависит от режима облучения и объема (площади) облучаемой ткани. Для соединительной ткани это значение принято равным 60Гр при площади облучения 100 $см^2$ при облучении ежедневно 5 раз в неделю по 2 Гр.

Для определения толерантного уровня дозы ионизирующей радиации при различных условиях фракционирования было разработано несколько способов его оценки. Первой была предложена концепция определения номинальной стандартной дозы (НСД), разработанная F.Ellis (1969,1971), позволяющая рассчитать изоэффективные режимы облучения по отношению к толерантности соединительной ткани различных органов. НСД – это условная цифровая величина, которая обозначается в единицах измерения.

Номинальная стандартная доза определяется по формуле:

$$НСД = Дс/ К \text{ ед.},$$

где Дс – предполагаемая суммарная очаговая доза в сГр, К – коэффициент , зависящий от числа дозных фракций и длительности лечения с первого сеанса до последнего.

При воздействии на опухолевые клетки в условиях дистанционного облучения основную роль играет число дозных фракции n: $К= n^x$,

x - фактор восстановления, характеризирующий соотношение дозы и времени и варьирующийся от 0,32 до 0,22 в зависимости от значения n. Помимо числа дозных фракций играет роль и общая длительность курса лечения Т (в днях), включая запланированные, а также вынужденные (по клиническим и техническим соображениям) перерывы в курсе лечения:

$К= n^x \cdot T^{0,11}$, здесь 0,11 – фактор восстановления, характеризирующий гомеостатической репарации за счет соседних неповрежденных клеток. Значения n^x и $T^{0,11}$ приведены в

номограммах F.Ellis, модифицированных К.И. Жолкивер (Медицинская радиология, 1972, №6, с.21-26).

Таким образом, НСД вычисляется по формуле:

$$НСД = Дс / n^{x} \cdot T^{0,11} \text{ ед.}$$

Рассмотрим конкретные примеры расчета НСД. Например, в условиях ежедневного (5 раз в неделю) облучения при разовых очаговых дозах 2 Гр и суммарной дозе 60 Гр за 6 недель (n=30, T=42) НСД согласно номограмме К.И. Жолкивер (1972) для опухоли составляет 60 : 2,25= 26,65 ед, а для нормальных тканей мишени, т.е. для стромы 60: 3,4=17,65 ед.

При распределении той же дозы в виде 15 фракций (по 3 сеанса в неделю, разовой дозой 4 Гр) длительность курса сокращается до 5 недель (n =15 T=35). НСД для опухоли составляет 60: 1,91=31,41 ед , а для нормальных тканей 60: 2,81=21,35 ед, что уже превышает предел толерантности нормальных тканей. Следовательно, суммарная доза в этом случае должна быть уменьшена. Если принять толерантность за 19 ед НСД, то Дс=19х9,81= 53,4 Гр, а разовая поглощенная доза составляет 53,4: 15=3,56 Гр.

Следует отметить, что толерантность большинства нормальных тканей соединительнотканного происхождения по клиническим данным составляет 18-20 ед НСД. Превышение этой величины чревато развитием тяжелых, часто необратимых лучевых осложнений.

Толерантность к лучевому воздействию нормальных тканей различных органов различна, так НСД для кожи составляет от 15,6 до 18,65 ед, легочной ткани - 11,2, пищевод -17,6 ед, толстый кишечник -16 ед, костной ткани - 21,4, мышечной ткани- 17,0 ед, кроветворной ткани -5 ед, лимфатические узлы – 15,0 ед. (все применительно к гамма-излучению ^{60}Co). Этими данными следует руководствоваться при составлении дозиметрической карты облучения каждого пациента.

Дальнейшие модификации формулы НСД были направлены на то, чтобы использовать ее при режимах с меняющимся ритмом облучения, курсах с перерывом в облучении (расщепленные курсы), а также на то, чтобы учитывать качество излучения и

объем облучаемых тканей. Наиболее известные из этих модификаций – формула для определения **кумулятивного радиационного эффекта** (КРЭ) и формула для время–дозного фракционирования (ВДФ).

КРЭ (кумулятивный радиационный эффект), предложенный Kirk, отражает накопление радиационного эффекта независимо от уровня толерантности и вычисляется по следующей формуле:

КРЭ= Ф · q · d $(T/N)^{0,11}$. $N^{0,65}$, где d- разовая доз, сГр; Ф- поправка на облучаемый объем; q - относительная биологическая эффективность излучения.

Толерантный уровень соединительной ткани составляет 18 единиц КРЭ.

Т.Г. Ратнер (1997) отмечает, что системы НСД и КРЭ отражают закономерности лучевого воздействия на соединительную ткань при следующих ограничениях: регулярный режим облучения с количеством фракции не менее 4 при постоянной разовой дозе, общей длительности курса лечения до 100 дней, мощности дозы не менее 20 Гр/мин. Величины НСД и КРЭ нельзя складывать при проведении повторных курсов, вследствие чего использование этих схем в клинике ограничено. Подробное описание, таблицы и графики для работы с системой КРЭ приведены в методических рекомендациях (Жолкивер К.И. с соавт, 1983).

Предложенный C.Urton и F.Ellis фактор ВДФ («время-доза-фракционирование») позволил преодолеть часть вышеуказанных ограничений. Система ВДФ основана на тех же предпосылках и том же экспериментальном и клиническом материале, что и системы НСД и КРЭ, но благодаря математическим преобразованиям получена возможность определения фактора ВДФ для каждой отдельной фракций облучения. Это позволяет рассчитывать толерантность и факторы ВДФ при различных курсах лучевого лечения с разными дозами и интервалами между фракциями.

$$ВДФ=N \cdot d^{1,538} (T/N)^{0,169} \cdot 10^{-3}$$

Значения факторов ВДФ при различных методах облучения приведены в руководстве «Лучевая терапия злокачественных опухолей» (1997) на стр.28-45.

Используя большой опубликованный материал о частоте лучевых повреждений разных органов при использовании разных доз и режимов облучения, L.Cohen и M.Creditor (1983) рассчитали предельные дозовые нагрузки при различных разовых дозах, при которых ожидаемая частота поздних повреждений составляет 5%. Авторы считают, что при этом уровне повреждения фракция выживших клеток при разных режимах облучения одинакова.

Таким образом, использование НСД, КРЭ т и ВДФ открывает возможности расчета оптимальных дозно-временных планов облучения, т.е. определение величин разовых доз и интервалов между ними, которые приводили бы к максимальной регрессии опухоли при минимальном повреждении нормальных тканей.

5.12. Принципы и методы лекарственной терапии

Лекарственная терапия в онкологии объединяет все виды лечения, которые оказывают прямое или опосредованное воздействие на клетки злокачественных опухолей и их регионарные и отдаленные метастазы. С учетом происхождения и избирательного действия выделяют противоопухолевые химиопрепараты, иммунопрепараты и гормоны.



5.12.1. Противоопухолевая химиотерапия злокачественных опухолей

Химиотерапия злокачественных опухолей – это использование с лечебной целью фармакологических средств, тормозящих пролиферацию или необратимо повреждающих опухолевые клетки.

Попытки использовать химические вещества для лечения злокачественных опухолей предпринимались в начале прошлого

века, используя серебро, мышьяк, цинк, ртуть, висмут. При системном применении ни один из них не приводил к излечению больных, но при местном использовании иногда удавалось наблюдать положительный эффект.

Началом научно обоснованного применения химиопрепаратов послужили исследования Гудмана и Джилмена за цитологическими изменениями в лимфоидной и кроветворной тканей в результате воздействия боевого отравляющего вещества азотистых аналогов иприта в 1942 году. Токсичность этих препаратов была известна со времен первой мировой войны. Засекреченные в связи с военными действиями результаты исследования азотистых аналогов иприта, оказывающие губительные действие на быстро пролиферирующие ткани (кроветворные и лимфоидные), немецкими учеными были исследованы в эксперименте для лечения перевивных злокачественных опухолей, обладающих быстрой пролиферативной способностью и результаты были обнадеживающими. Эти данные были опубликованы только в 1946 году. С тех пор во всем мире идет интенсивный поиск различных противоопухолевых химиопрепаратов, количество которых к 2000 году достигло 3500, среди которых в настоящее время в клинике применяется более 100 препаратов (Н.И. Переводчикова, 2005).

Работы по созданию новых противоопухолевых средств направлены на получение таких препаратов, которые при максимальном ингибирующем воздействии на опухолевые клетки минимально повреждали бы нормальные клетки и ткани организма.

Поиск противоопухолевых препаратов, преимущественно цитостатиков, в течение длительного времени проводился во многом эмперически. В связи с этим большинство существующих противоопухолевых средств не обладает достаточно высокой избирательностью и оказывает побочное влияние на нормальные, прежде всего интенсивно пролиферирующие ткани.

При использовании на раннем этапе цитостатиков, примерно до 60 годов паллиативный эффект рассматривали как большой успех, а получение степени регрессии равной 20% считалось что-то выдающимся, то в настоящее время уменьшение объема опухолевой массы менее чем на 50% после лечения является не утешительным.

В настоящее время химиотерапия злокачественных опухолей достигла уровня, позволяющая выделить группы злокачественных опухолей, которые могут быть принципиально излечены более чем в 50% случаев с помощью одних противоопухолевых химиопрепаратов. К ним относятся лимфогрануломатоз, лимфома Беркитта, хорионэпителиома матки, герминогенные опухоли яичка, острый лимфобластный лейкоз у детей. При дополнений к химиотерапии лучевого и хирургического методов лечения до 50% излечима опухоль Вильмса, саркома Юинга, рак яичников, гортани, лимфосаркома, эмбриональная рабдосаркома у детей. Малочувствителен к химиотерапии рак следующих органов: пищевода, желудка, поджелудочной и щитовидной, предстательной желез, печени, почки, шейки матки, влагалища. Объясняется это тем, что противоопухолевые препараты действуют на активно пролиферирующие клетки, поэтому они наиболее эффективны при низко – и недифференцированных быстро растущих злокачественных новообразованиях. При медленно растущих солидных дифференцированных гистологических формах цитостатики оказывают более слабое терапевтическое воздействие. Поэтому химиотерапию используют как один из компонентов комплексного лечения, т.е. применяют в комплексе с оперативным лечением, лучевой терапией и методами иммунотерапии, гормонотерапии. Такое комплексное лечение позволяет у многих больных добиться существенного улучшения результатов лечения. Последовательность лечебных мер при комплексном лечении зависит от вида и особенностей новообразования.

Следует отметить, что в планировании лечения практически каждого больного со злокачественными опухолями следует предусмотреть вопрос о целесообразности проведения химиотерапии.

Основные задачи химиотерапии являются:

- увеличение частоты и длительности полных ремиссий;
- увеличение продолжительности жизни;
- улучшение качества жизни.

Показаниями для использования химиотерапии является как первично распространенный процесс, так и развитие рецидива болезни после локальных методов лечения.

5.12.2. Современные противоопухолевые препараты, применяемые в клинике и их механизм действия

Противоопухолевые препараты, способные уничтожить опухолевые клетки (цитостатический эффект) или угнетать их пролиферативную активность (цитостатический эффект) можно разделить по происхождению на синтетические и природные.

К синтетическим относятся алкилирующие агенты и антиметаболиты, различающиеся между собой по механизму действия.

К препаратам природного происхождения причисляют антибиотики, вещества растительного происхождения, ферменты и гормоны. Следует отметить, что такая классификация условна. Так, например, некоторые препараты, отнесенные к гормонам, на самом деле являются их синтетическими аналогами.

5.12.3. Классификация противоопухолевых средств по механизму цитостатического действия

I. Химиопрепараты, повреждающие матрицу ДНК, которым относятся:

1) с помощью алкилирования т.е. путем реакции алкилирования атом водорода органического соединения замещается алкильной группой, в результате действия алькильной группы происходит репликации молекулы ДНК, что приводит к мутации и гибели клеток. Алкилирующие агенты не обладают фазоспецифичностью, поэтому они повреждают опухолевые клетки почти во всех фазах митотического цикла, но особенно это выражено в ранней постмитотической фазе. К алкилирующим агентам относятся: циклофосфан, мелфалан, тимофосфамид, хлорамбуцил, сарколизин, производные нитозомочевины, сармустин (BCNU), ламустин (CCNU), семустин , дакарбазин, прокарбазин и др. Через гематоэнцефальный барьер (ГЭБ) из алкилирующих соединений проникают производные нитрозомочевины, прокарбазин, поэтому их используют при опухолях ЦНС;

2) с помощью ошибки платиной молекулы ДНК, т.е. атом платины взаимодействуют с ДНК путем образования меж – и внутритяжевых мостиков и подавляют синтез ДНК. Препараты платины (цисплатин, карбоплатин) оказывают повреждающие действия на опухолевые клетки при всех фазах митотического цикла, но более сильно позднюю постмитотическую и раннюю синтетическую фазы;

3) с помощью ингибирования топоизомеразы II. Механизм действия этих препаратов сводятся к интеркаляции и ковалентному связыванию ДНК, торможению топомеразы II, формированию свободных радикалов, тем самым подавляет синтез нуклеиновых кислот, действия на уровне ДНК – матрицы. К этой группе химиопрепаратов относятся противоопухолевые антибиотики (доксорубицин, фармрубицин, идарубицин, эпирубицин), а также подофилотоксины (этопозид, тенопозид). Химиопрепараты этой группы осуществляют блокирование клеток в фазе G_2 (постсинтетический) т.е. торможение их вступление в митоз.

4) с помощью ингибирования топомеразы I. Механизм действия этих препаратов почти одинаков с препаратами предыдущей группы. Сюда относятся дериваты камптомецина: иринотекан (Кампто) и топотекан.

II. Митотические яды. Механизм действия этих препаратов сводится к денатурации тубулина – белка, который входит в состав микротрубочек митотического веретена и ряда поверхностных антигенов лимфоцитов. К митотическим ядам относятся виналкалоидные соединения (винбластин, винкристин, навельвин) и таксаны (таксол и таксотер).

Взаимодействие виналкалоидов с тубулином вызывает деполяризацию последнего, что приводит к остановке митоза и нарушению клеточноспецифических функции лимфоцитов.

Таксаны, так же как и виналкалоиды являются антимитогенами, однако механизм их действия микротрубочковый аппарат клетки отличен. Таксаны стимулируют полимеризацию клеточного белка тубулина и препятствует его деполимеризации. Образуется избыток дефектных микротрубочек, что ведет к нарушению процесса формирования клеточного веретена и задержка клеток в постсинтетической (G2) и митотической (M) фазах цикла. Под действием митотических ядов блокируется

деление клетки, и повреждается ее цитоскелет, что приводит к нарушению подвижности, внутриклеточного транспорта и передачи трансмембранных сигналов.

III. Антиметаболиты. Противоопухолевая активность антиметаболитов основана на структурном и функциональном подобии их метаболитам, участвующим в синтезе нуклеиновых кислот. В результате нераспознания и включения в обмен опухолевой клетки антиметаболиты либо нарушают функцию ферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, либо включаются в нуклеиновые кислоты, нарушая их код, что ведет к гибели клеток. В связи с тем, что точкой приложения антиметаболитов является синтез ДНК, они наиболее активны в быстрорастущих клетках и большей частью являются фазоспецифическими препаратами.

К антиметаболитам (ингибиторам ферментов) относятся:

•антогонисты фолиевой кислоты, ингибирующий фермент дигидрофолатредуктазы –метотрексат;

•антогонисты пиримидина, ингибирующие ферменты, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот и включающий в ДНК и РНК – 5-фторурацил, фторофур, тегафур, капецитабин (Кселода). Следует отметить, что Кселода при приеме внутрь обладает способностью превращаться в фторурацил в опухолевой клетке, оказывая таким образом, нацеленное действие на опухоль;

•ингибитор тимидилатсинтетазы – томудекс;

•ингибитор рибонуклеозидродуктазы – гидроксимочевина.

Противоопухолевая активность томудекса и гидроксимочевины основана на структурном или функциональном подобии их метаболитам, участвующим в синтезе нуклеиновых кислот.

Все антиметаболиты являются строго фазоспецифичны, оказывают воздействия на опухолевые клетки, находящиеся в синтетический (S) фазе митотического цикла.

5.12.4. Принципы клинической химиотерапии

К основным принципам химиотерапии злокачественных опухолей, имеющим практическое значение, относятся:

•подбор препарата соответственно спектру его противоопухолевого действия;

•выбор оптимальной дозы, режима и способа применения препарата, обеспечивающий лечебный эффект без необратимых побочных действий;

•учет факторов, требующих коррекцию доз и режимов во избежание тяжелых осложнений химиотерапии.

Противоопухолевые химиопрепараты обычно применяют, когда диагноз опухоль подтвержден гистологическим исследованием; лечебный эффект химиотерапии должен оцениваться по объективным показателям, которые отражают реакцию опухоли на противоопухолевый препарат; не следует применять химиотерапию, если отсутствуют условия для выявления (диагностики) и лечения возможных побочных эффектов противоопухолевого препарата.

Доза препарата. Как правило, существует прямая зависимость между разовой и суммарной дозой препарата и терапевтическим эффектом. Однако повышение дозы препарата ограничивается проявлениями токсичности. Обычно дозы рассчитывают на единицу поверхности тела, определяя ее по номограмме (см. табл.1). Соотношение доз в мг/кг массы тела и в мг/м^2 поверхности тела даны в таблице №2.

Ритм применения. Режим и методика введения препарата (струйно, в виде длительной инфузии, высоких доз, дробных доз), интервал между введениями определяются характером используемого противоопухолевого средства, в частности его цикло- и фазоспецифичностью, а также переносимостью, и отрабатываются в процессе клинических испытаний.

Для большого терапевтического эффекта препарат следует вводить в оптимальном режиме, имея в виду дозы, число введений, интервалы между введениями, продолжительность курса и интервалы между курсами.

Характер опухолевого процесса. Опухоли со значительной фракцией роста, т.е. со значительным числом активно делящихся клеток, более чувствительны к традиционным цитостатикам, особенно фазоспецифическим препаратам.

Эффективность химиотерапии обычно обратно пропорциональна массе опухоли (числу опухолевых клеток), при которой начинают лечение.

Предшествующее лечение. Предшествующая химиотерапия или облучение могут заметно изменить(понизить или реже повысить) чувствительность опухоли. Кроме того, на эффективность лечения опухолевых заболеваний влияют такие факторы, как возраст, пол, состояние иммунитета, общее состояние больного.

Общее состояние больного является важнейшим прогностическим фактором и в определенной мере определяет возможности химиотерапии. Больному в терминальном состоянии с огромной массой опухолевой ткани, со значительным нарушением функции жизненно важных органов, химиотерапия может принести скорее вред, чем облегчение.

Исключением являются случаи, когда тяжесть состояния больного обусловлена механическим сдавлением жизненно важных органов опухолью, высокочувствительной к химиотерапевтическим воздействиям. В табл.№3 представлены критерии оценки общего состояния онкологического больного (шкала Карновского и шкала ECOG-WHO).

Способ применения. По способу (путям введения) применения противоопухолевых препаратов различают системную, регионарную и локальную химиотерапию.

1. Системная – рассчитана на общий (резорбтивный) противоопухолевый эффект.

Препараты вводятся внутрь, подкожно, внутривенно, внутримышечно и ректально.

2. Регионарная – повышенные концентрации химиотерапевтического препарата воздействуют на опухоль путем введения препарата в артериальные сосуды, питающие новообразование, при котором препарат поступает в другие органы в ограниченном количестве.

3. Локальные – нанесение соответствующих химиопрепаратов на поверхностные очаги, введение в серозные полости при выпотах, внутрипузырно или в спинномозговой канал.

Монохимиотерапия и полихимиотерапия.

На первых порах, в 50-70 годах XX века, применение химиотерапии строилось, главным образом, на понятиях толерантности (переносимости). Лечение проводили одним препаратом, которого давали ежедневно до появления признаков токсичности. Такой подход, практиковавшийся в течение более чем 20 лет, позволил получить лишь незначительный терапевтический

эффект для всех солидных опухолей и умеренные положительные результаты при гематологических новообразованиях. В последствии указанная методика введения препарата была ошибочной. Неудачи начального периода развития химиотерапии стимулировали не только разработку новых противоопухолевых лекарственных средств, но и эмпирический поиск новых подходов к назначении препаратов. Так, появилась полихимиотерапия (ПХТ). Ее суть состоит в применении нескольких цитостатиков в одной схеме лечения.

В основу построения полихимиотерапии были положены четыре принципа подбора химиопрепаратов. Они должны:

1) каждый из входящих в сочетание препарат должен обладать выраженной противоопухолевой активностью при монорежиме при данной опухоли;

2) в сочетанное применение должны вводится препараты, обладающие различным механизмом цитостатического действия;

3) суммарная токсичность всех препаратов не должна превышать токсичность каждого из них или иметь непересекающие спектры дозолимитирующей токсичности;

4) химиопрепараты должны обладать неперекрестной лекарственной резистентностью.

Схемы полихимиотерапии, полученные в результате подбора препаратов по описанным выше правилам, для удобства стали именовать по первым буквам названий входящих в них химиопрепаратов.

Широкое распространение получили адъювантная и неадъювантная химиотерапия.

Адъювантная химиотерапия – вспомогательное, дополняющее хирургические и лучевые методы лечения или ее называют профилактической химиотерапией. Ее целью является эрадикация и длительное подавление микрометастазов рака после хирургического удаления или лучевого излечения первичной опухоли. Невидимые и нераспознанные в процессе лечения метастазы служат причиной неудовлетворительных результатов хирургического или лучевого лечения первичного очага опухоли. Для планирования адъювантной химиотерапии нужно учитывать биологические и клинические особенности разных форм рака и знать возможности химиотерапевтической помощи больным в стадии диссеминации. Например, рак шейки матки I стадии

излечивается хирургическим методом более чем в 90% случаев, а базальноклеточный рак кожи никогда не дают отдаленных метастазов, поэтому ему достаточно провести либо хирургическое, либо лучевое лечение. Вышеуказанным пациентам проводить адъювантную химиотерапию нецелесообразно, тогда как адъювантная химиотерапия показана при саркоме Юинга, остеогенной саркоме, опухоли Вильмса, раке молочной железы, мелкоклеточном раке легкого, рабдиосаркоме и т.д.

В современной онкологии обычно используют многомесячную адъювантную химиотерапию. Микометастазы состоят из гетерогенной популяции опухолевых клеток, многие из них долго не пролиферируют. Эти клетки слабо повреждаются или совсем не повреждаются химиопрепаратами. Если адъювантная химиотерапия ограничивается одним или двумя курсами, то можно воздействовать лишь на часть клеток, а остальные неповрежденные приведут к рецидиву заболевания. Малая избирательность действия современных химиопрепаратов обуславливает повреждение и нормальных клеток кишечного эпителия, кроветворения и др., поэтому обязательно соблюдать адекватные интервалы между введением лекарств. Обычно интервал в 3-4 нед. обеспечивают полную регенерацию поврежденных нормальных тканей. Непрерывно применяются только гормоны и антигормоны. Чем меньше дозы, (например, в случае снижения доз с целью улучшения переносимости), тем менее эффективна адъювантная химиотерапия в предотвращении рецидива. Химиотерапия назначенная без достаточных показаний в токсическом режиме, может способствовать иммунодепрессии и тем самым приблизить рецидив болезни (А.М.Гарин,2005).

При планировании адъювантной химиотерапии в первую очередь используют препараты, высокоэффективные при лечении диссеминированных опухолей.

Неадъювантная химиотерапия проводится не после операции или облучения, а до них. При этом преследует цели: уменьшить массу опухоли, облегчить выполнение хирургических вмешательств или облучения, определить чувствительность опухоли к использованным химиопрепаратам, оценить степень повреждения опухоли путем изучения лекарственного патоморфоза. При полном или частичном повреждении эти же химиопрепараты используются и во время адъювантной

химиотерапии. При низкой чувствительности опухоли к примененным химиопрепаратам план лечения изменяют - назначают другие противоопухолевые препараты.

Вместе с тем неадъювантная химиотерапия имеет ряд недостатков: отсрочка основного вида лечения на несколько месяцев, требующихся для проведения несколько циклов; увеличения числа отказов больных от радикального лечения в случае полной или значительной регрессии опухоли; формирование клонов опухолевых клеток, не чувствительных в дальнейшем к цитостатикам или лучевой терапии.

Решающую роль в эффективности противоопухолевого действия зачастую играет доза химиопрепарата. Показано, что уменьшение интенсивности дозы снижает частоту положительного эффекта, а значительное увеличение дозы в большинстве случаев невозможна из-за развития побочных реакций, обусловленных повреждением нормальных органов и тканей. Близкая сопряженность лечебного и токсического эффектов является особенностью химиотерапии злокачественных опухолей. Низкая избирательность химиотерапии объясняется тем, что «прародителями» опухолей являются нормальные клетки. Наиболее уязвимы для цитотоксической химиотерапии репродуктивные органы, лимфоидная ткань, костный мозг, волосяные фолликулы, эпителий желудочно-кишечного тракта.

12.5. Оценка лечебного действия противоопухолевых средств

Основным показателем эффективности лечения больных со злокачественными опухолями является выживаемость. Вместе с тем для оценки непосредственного лечебного воздействия разработаны единые критерии объективного и субъективного эффекта.

Критерием объективного эффекта при лечении солидных опухолей является уменьшение размеров опухоли и метастазов. При этом применяется оценка размеров опухоли и метастазов как производные двух наибольших перпендикулярных диаметров.

Критерии оценки результатов лечения по шкале ВОЗ при солидных опухолях:

- полный эффект (полная регрессия)- исчезновение всех известных очагов опухоли при отсутствии появления новых метастазов на срок не менее 4 недель;
- частичный эффект (частичная регрессия)- уменьшение на 50% и более диаметр измеримого образования на срок не менее 4 недель при условии отсутствия появления новых метастазов и прогрессирования старых;
- стабилизация процесса (без изменений) – уменьшение менее чем на 50% диаметр измеримого очага поражения или увеличения его менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения;
- прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более, чем на 25% или появление новых очагов поражения.

С 2000 года в международных клинических исследованиях стала использоваться новая новая методика оценки эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST (Response Evalution Criteria in Solid Tumors). При этом опухоли оцениваются как измеряемые (20мм или более при стандартном обследовании, 10 мм при использовании спиральной компьютерной томографии – КТ), либо неизмеримые (меньше размеров, указанных выше). Определяется небольшой диаметр всех очагов поражения (до 5 в одном органе или до 10 в различных органах). Сумма диаметров до лечения рассматривается как базовый размер и сравнивается с таковой после лечения.

Критерии эффекта по шкале RECIST.

•Полный ответ – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 недель.

•Частичный ответ- уменьшение измеряемых очагов на 30% или более.

•Стабилизация – нет уменьшения, достаточного для оценки как частичного эффекта.

•Прогрессирование – увеличение на 20% наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированный за время наблюдения или появление новых очагов.

Существуют отдельные критерии эффективности при лечении метастазов в кости. Полный эффект – полное исчезновение всех поражений на рентгенограммах или сканограммах; частичный эффект – частичное уменьшение остеолитических метастазов, их рекальцификация или уменьшение плотности остеобластных

поражений; стабилизация – отсутствие изменений в течение 8 недель от начала лечения; прогрессирование – увеличение существующих или появление новых очагов поражения.

Субъективный эффект оценивает по изменению статуса, уменьшению или исчезновению болей и изменению массы тела. Статус больного оценивают до начала лечения, в процессе и после его окончания по 5- бальной системе ВОЗ, представляющую собой модификацию шкалы Карновского.

Общее состояние больного по шкале Карновского и ECOG-ВОЗ

Шкала Карновского (активность)	Активность в %	ECOG-ВОЗ	балл
Состояние нормальное, жалоб нет	100	Нормальная активность	0
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания Нормальная активность с усилием	90 80	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	1
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	70 60	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа	2
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании. Инвалид. Нуждается в специальной помощи, в т. ч. медицинской	50 40	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть не предстоит Тяжелый больной. Госпитализация необходима. Необходимо активное лечение	30 20	Не способен обслуживать себя. Прикован к постели	4
Умирающий	10	Нуждается в интенсивной терапии и реанимации	5

Врачебная тактика при проведении химиотерапии складывается из осуществления мероприятий по профилактике развития побочных реакций и осложнений и коррекции развившейся токсичности с решением вопроса о необходимости модификации режима химиотерапии.

12.6. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой химиотерапии и их профилактика и лечение

Использование противоопухолевых химиопрепаратов часто сопровождается развитием побочных реакций. Среди них преобладают реакции, обусловленные поражением быстро обновляющихся (с высоким темпом пролиферации) клеток кроветворных и иммунокомпонентных органов (в первую очередь, костного мозга, слизистой оболочки пищеварительного тракта, волосяных фолликулов и т.д.). Кроме того, химиопрепараты способны повреждать с разной частотой практически все нормальные структуры. Частота возникновения различных видов токсичности неодинакова: наиболее часто встречается гастроинтестинальная (до 90%) и гематологическая (85-90%) токсичность. Несколько реже (40-50%) развиваются гепато- и нефротропная, а также кардиоваскулярная токсичность. Поражение нервно-мышечной и респираторной систем отмечается у 20-25% больных (И.В.Поддубная,2005).

- **Токсическое действие химиотерапии на кроветворение** является наиболее частым побочным эффектом. Поражая, в основном, пролиферирующие клетки костного мозга и значительно реже, покоящиеся клетки (G_0), противоопухолевые химиопрепараты способны вызывать угнетение любого ростка кроветворения. Наиболее часто отмечается снижение показателей гранулоцитарного и тромбоцитарного ростков, эритроцитарный росток меньше подвергается токсическому действию. Наиболее выраженное миелодепрессивное действие оказывают алкилирующие препараты, антрациклиновые антибиотики, цитарабин, производные мочевины, таксаны. Избирательно красный росток (с возможностью развития длительный анемии) поражают препараты платины, метотрексат, лейкеран, флюдарабин. Генез развития анемии неодинаков: от прямого угнетающего действия (лейкеран) до гемолиза (при флюдарабине).

Принято считать, что для начала и проведения химиотерапии количество лейкоцитов в периферической крови должно быть не менее 4000 в 1 мкл и тромбоцитов $120x10^3$ в 1 мкл. Поскольку основную защитную роль в отношении инфекции осуществляют нейтрофилы, с большей надежностью следует ориентироваться на их количество, которое должно превышать 1500-2000 в 1 мкл.

Для купирования анемии используют эритроцитарную массу (лучше – отмытые эритроциты). Единственно патогенетически и истинно эффективным при миелосупрессии следует считать использование цитокинов. Для профилактики нейтропении целесообразно использовать Г-КСФ (граноцит, нейпоген) или ГМ - КСФ (лейкомакс) в дозе 5 мкг/кг/сут в течение 7-10 дней, начиная не ранее чем через 24 часа после введения цитостатика. Абсолютными показателями к применению лейкомакса являются снижение - нейтрофилов ниже 500 в/мкл. Наименее результативным является влияние лейкомакса на тромбоцитопоэз, поэтому применяют ИЛ-2 (опрелвекин, Ньюмега).

Для борьбы с анемией эффективно применение ЭПО (Рекормон, Эпрекс, Эритростим, Эпрэтин).

- **Токсическое действие химиотерапии на желудочно-кишечный тракт** проявляются развитием мукозитов (стоматиты, эзофагиты, энтериты), диареи, тошноты, рвоты, гепатотоксичности, запоров.

Для профилактики мукозитов перед циклом химиотерапии назначается мягкая, теплая, не раздражающая пища. При появлении признаков стоматита рекомендуется полоскание рта 0,1% раствором риванола, 1-2% раствором перекиси водорода, белком куриного яйца (белок яйца на 20 мл воды), смазывание маслом шиповника или облепиховым маслом, раствором прополиса.

При появлении признаков некротической энтеропатии во время лечения острых лейкозов переводят больных на парентеральное питание, при предполагаемом дисбактериозе применяется сухой колибактерин (8-12 таблеток, содержащих по 1 дозе), бифидумбактерин (5 раз в день). При появлении диареи применяется имодиум по схеме: 4 мг (2 капсулы) сразу после начала диареи, далее по 2 мг (1 капсула) каждые 2 часа, лечение необходимо продолжить до прекращения диареи и еще в течение 12 часов после последнего эпизода жидкого стула. Если диарея этим не купируется, то следует прием хилак - форте, линекс.

Диарея часто наблюдается при лечении иринотеканом (_Кампто). При запорах, вызванных нейротоксическим действием цитостатиков (виналкалоиды, этопозид, цисплатин) назначается прозерин в дозе 0,015 г. 2 раза в день внутрь, витамин В12, диета, содержащая достаточное количество клетчатки, кисломолочные продукты. Наиболее частым проявлением побочных реакции большинства химиопрепаратов является тошнота и рвота. Препаратами обладающими специфическим противорвотным действием, являются новобан, зофран, китрил, тропиндол. Новобан у взрослых применяется по 5 мг в 100 мл физиологического раствора или 5% глюкозы капельно до введения цитостатиков, затем по 5 мг перорально утром за час до еды со 2-го по 6-й день. Зофран используется внутривенно, внутрь, в свечах. Критил – 3 мг, растворенный в 20-50 мл физиологическом растворе, вводится внутривенно в течение 5 мин перед введением цитостатиков и т.д.

Гепатотоксические реакции наблюдаются чаще при применении полихимиотерапии и они обусловлены повреждением паренхиматозных клеток с жировой дистрофией, развитием гепатоцеллюлярного некроза, протоковыми нарушениями с холестазом. Они проявляются повышением уровня трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы. Лечение – на фоне детоксикационной терапии применяются гепатотропные препараты (гептрал, гепадиф, гепабене, эссенциале), диетотерапия (стол №5).

Кардиотоксичность возникает в основном при лечении антрациклинами (доксорубицин, фарморубицин, рубомицин) и очень редко при использовании этопозида, паклитаксела (таксол), герцептина и др.

Раннее проявление кардиотоксичности: падение АД, синусовая тахикардия, аритмия, боли в области сердца. Изменения на ЭКГ: снижение вольтажа, комплекса QRS, зубца Т, интервала S-T ниже изолинии.

Основным способом профилактики является соблюдение предельных доз препарата (доксорубицин - 550 мг/м,^{2} фарморубицин -1000 мг/м^2). Препаратом, используемым для предупреждения кардиотоксичности антрациклинов, является кардиоксан, применяемой в дозе, в 20 раз превышающей дозы антракциклина, до 1000мг/м^2 за 30 мин до введения последних.

Поражение мочевыводящей системы.__ Большинство химиопрепаратов выделяются почками, некоторые из них

(тиофосфамид, метотрексат,митомицин С, блеомицин, прокарбазин, цисплатин) метаболизируются в них. Степень токсического поражения почек химиопрепаратами зависит от дозы препарата и сопутствующей патологии почек, клиренса креатинина, величины диуреза, изменения метаболизма химиопрепаратов в печени.

Нефротоксичность выражается развитием разного типа патологических процессов в почках: цисплатин вызывает тубулярный некроз, митомицин С – гломерулярный васкулит, циклофосфамид – острый геморрагический цистит и т.д.

Основным маркером функционального состояния почек является клиренс креатинина, который для женщин составляет 1,05, для мужчин -1,23.

Нарушение функции почек в процессе химиотерапии наиболее выражено при использовании производных платины. При повышении уровня креатинина, протеинурии противопоказано введение цисплатина, метотрексата, митомицина С, кармустина. С целью предотвращения токсического поражения почек при использовании цисплатина применяют гипердегидотацию (в/в вводят до 3 л жидкости) и введение маннитола (25-50 г).

Для лечения почечной токсичности создают состояние форсированного диуреза введением в/в 2,5-3,0 л жидкости, а затем маннитола (25-50 мг), лазекса (40-80 мг), гидрокарбоната натрия (50-100 мл), панангина, аллопуринола (от 300 до 900 мг в день).

Аллергические реакции вызывают таксол, таксотер, аспарагиназа. Для предотвращения аллергических реакции используются с обязательной предварительной промедикацией кортикостероидами, димедролом и еще цистетидином (по схеме).

Токсическое действие химиопрепаратов на кожу выражается появлением эритемы, уртикарной сыпи, повышением температуры тела. Эти побочные реакции вызываются применением таксотера, капецетабина. Токсические повреждения придатков кожи проявляется алопецией. Она часто наблюдается при использовании доксорубицина, этопозида, таксанов, иринотекана, циклофосфамида, гемзара. С целью предупреждения этого осложнения применяют гипотермию волосяной части головы. Охлаждающий шлем одевают за 20-30 минут до введения химиопрепаратов и снимают через 40-60 минут после процедуры. Полное восстановление волосяного покрова головы происходит через 3-6 месяцев после окончания химиотерапии.

При использовании большинства противоопухолевых химиопрепаратов возникают некрозы в случае попадания препарата под кожу, которые могут потребовать хирургического лечения. При попадании препарата мимо сосудов появляются боли в месте инъекции. В таких случаях необходимо прекратить введение препарата, попытаться аспирировать его, применить холод (лед) на 30 мин. Четыре раза в сутки производят обкалывание места поражения дексаметазоном, гепарином. Возможно аппликация гидрокортизоновой мазью. При попадании под кожу цисплатина применяют 4 мл 10% раствор тиосульфат натрия (из расчета 2 мл раствора на каждые 100 мг цисплатина).

В поздние сроки могут развиваться стойкая цитопения, иммунодепрессия, кардиомиопатия и т.д.

Соотношение роста, массы и поверхности тела взрослого человека

Масса тела, кг	Рост см										
	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195
45	1,34	1,37	1,40	1,44	1,47	1,50	1,53	1,57	1,59	1,63	1,66
50	1,40	1,43	1,47	1,50	1,53	1,57	1,60	1,63	1,67	1,70	1,73
55	1,46	1,49	1,53	1,56	1,60	1,63	1,67	1,70	1,74	1,77	1,80
60	1,51	1,55	1,59	1,62	1,66	1,69	1,73	1,77	1,80	1,84	1,87
65	1,56	1,60	1,64	1,68	1,72	1,75	1,79	1,83	1,86	1,90	1,94
70	1,61	1,65	1,69	1,73	1,77	1,81	1,85	1,89	1, 92	1,96	2,00
75	1,66	1,70	1,74	1,78	1,82	1,88	1,90	1,94	1,98	2,02	2,06
80	1,71	1,75	1,79	1,83	1,87	1,92	1,96	2,00	2,04	2,08	2,12
85	1,75	1,79	1,84	1,88	1,92	1,97	2,01	2,05	2,09	2,13	2,17
90	1,79	1,84	1,88	1,93	1,97	2,01	2,06	2,10	2,14	2,18	2,22
95	1,84	1,88	1,93	1,97	2,02	2,06	2,10	2,15	2,19	2,23	2,28
100	1,88	1,92	1,97	2,01	2,06	2,11	2,15	2,20	2,24	2,28	2,33
105	1,92	1,96	2,01	2,06	2,10	2,15	2,20	2,24	2,29	2,33	2,37
110	1,95	2,00	2,05	2,10	2,15	2,19	2,24	2,29	2,33	2,38	2,42
115	1,99	2,04	2,09	2,14	2,19	2,23	2,28	2,33	2,38	2,42	2,47
120	2,03	2,08	2,13	2,18	2,23	2,28	2,32	2,39	2,42	2,47	2,51
125	2,06	2,11	2,17	2,22	2,27	2,32	2,36	2,41	2,46	2,51	2,56

Примечание: 1. При избыточной массе тела для перерасчета доз следует исходить из идеальной массы.

2. Как правило, при поверхности тела свыше 2 м доза рассчитывается на 2 $м^2$.

5.13. Гормонотерапия злокачественных опухолей

Более 100 лет тому назад было известно благоприятное влияние гормонального воздействия на опухоль. Еще в 1896 году G.T.Beatson обнаружил, что диссеминированный рак молочной железы у менструирующей женщины регрессировал после удаления яичников. В 1926 году француз De Courmelles сообщил, что лучевая кастрация женщин одинаково эффективно с хирургической овариоэктомией при диссеминированном раке молочной железы, а в1953 г. Luft R., Olivercona H. выявили эффективность гипофизэктомии при этой же форме рака.

В 1941 году Huggins C., Horges C.V. доказали, что кастрация или применение эстрогенных гормонов вызывают регрессии метастазов рака предстательной железы. С тех пор гормонотерапия стала неотъемлемой частью комплексного лечения рака молочной и предстательной желез.

Доказано, что определенным гормональным влияниям поддаются рак щитовидной железы, злокачественные опухоли яичников, почки, гортани, а также меланома. Кроме того, никем не оспаривается лечебный эффект гормонов (глюкокортикостероидов) при гемабластозах – остром и хроническом лимфолейкозе, лимфогранулематозе и неходжкинских лимфомах. Оправдано введение глюкокортикоидов для коррекции синдромов, осложняющих течение опухолевого процесса и цитостатическую терапию, что правильнее считать симптоматическим, а не специфическим лечением.

При применении гормональных препаратов при злокачественных опухолях преследуются следующие цели:

- аддитивные воздействия (дополнительное введение гормонов, в том числе противоположного пола, в дозах, превышающих физиологические;
- аблативные воздействия (подавление образования гормонов);
- антогонистические воздействия (блокирование действия гормонов на уровне опухолевой клетки).

Аблативные воздействия осуществляются с помощью хирургических вмешательств (орхи-, овари-, адренал-, гипофиз – и тироидэктоми) наружного облучения гипофиза, яичников,

щитовидной железы, а также фармакологических средств негормональной природы, в частности ингибиторов функции коры надпочечников аминоглютетимида.

В настоящее время гормонотерапия является паллиативным методом лечения первично распространенных и диссеминированных форм злокачественных опухолей, с помощью которой можно добиться временной и нередко длительной регрессии опухолевых очагов и контроля над их ростом.

Средствами лечения гормонозависимых опухолей, за исключением глюкокортикоидов и гормонов щитовидной железы, являются препараты мужских (андрогены) и женских (эстрогены, прогестины) половых гормонов.

Известно, что гипоталамус является высшим подкорковым центром вегетативной нервной системы, который выделяют гормоны, влияющие на процессы репродукции, роста, лактации, обмена веществ и т.д. (Harris G.W.,1995). В его передней доле вырабатываются лютенизирующие (LH) и фолликулостимулирующие (FSH) гормоны, которых называют гонадотропинами. Они стимулируют выработку в яичниках эстрогенов, андрогенов и прогестерона, в яичках – андрогенов, которые контролируют пролиферативные процессы в молочной и предстательной железах. Кроме того, гипофиз секретирует адренокортикотропный гормон, под влиянием которого в надпочечниках регулируется синтез кортизола, который участвует в регуляции клеточного деления рака молочной и предстательной желез.

Таким образом, эстрогенные, андрогенные и адренокортикостероидные гормоны, синтезированные в яичниках, яичках и надпочечниках являются ключевыми факторами, от уровня которых зависят пролиферативные процессы в эпителии молочной и предстательных желез.

Механизм противоопухолевого действия гормонов не вполне ясен, но представление о чувствительности рака молочной и предстательной желез к гормональным препаратам были расширены в связи с открытием специфических рецепторов в опухолевых клетках, являющиеся как бы «посредниками» эффекта.

Одним из первых, вошедших в практику лечения больных раком молочной железы показателей, относящихся к категории

клеточных маркеров, были рецепторы стероидных гормонов, в первую очередь, рецепторы эстрогенов (РЭ). Несколько позднее в дополнение к ним стали определять также рецепторы прогестерона (PgR).

Рецепторы стероидных гормонов – это белки, специфически и избирательно связывающие стероиды после их проникновения в клетку и опосредствующие таким образом их биологические эффекты. Образовавшийся комплекс «рецептор-гормон» переносится в ядро клетки, где происходит его взаимодействие с ДНК. В результате наступают изменения в функции гена клетки и, соответственно, контроле ее роста (Н.Е.Кушлинский, Е.С.Герштейн, 1996, Duffy M.J.,2001).

Определение рецепторов эстрадиола и прогестерона в опухолях молочной железы позволяет достоверно высказаться о предполагаемой чувствительности к гормонам. 14 групп исследователей единогласно отметили, что у рецепторно негативных больных эффект может быть отмечен от любых видов гормонального лечения лишь в 10% случаев, а среди больных с положительными рецепторами – в 60% (Mc Guire W.L.et al, 1975).

Было показано, что присутствие двух рецепторов-эстрадиолового и прогестеронового характеризует наивысшую чувствительность опухоли молочной железы к гормонотерапии, равную в 81% случаев, тогда как с одним видом рецепторов регистрирована чувствительность к ней в 41% случаев (Osborne C.K. et. al,1980).

Далее было установлено, что имеет значение не только факт наличия положительных рецепторов, но их количественный уровень. Многие исследователи считают, что плазменный уровень эстрогенов у менструирующих женщин составляет в среднем 300-400 pmol/L. Но это уменьшенное количество – эстрогенов остается достаточным для пролиферации опухолевых клеток.(Mc Guire W.L., Jensen E.V., et al, 1997).

В настоящее время в различных клиниках и лабораториях используются три относительно равнозначных метода определения рецепторного статуса рака молочной железы:

- радиолигадный – оценка связывающей способности рецепторов в цитозолях опухолей;

- иммуноферментный – определение концентрации иммунореактивного рецепторного белка в тех же цитозолях;
- иммуногистохимический – специфическое окрашивание срезов опухоли с помощью антител к рецепторным белкам.

Преимущество первых двух методов является их количественный характер, позволяющий объектизировать критерии оценки рецепторного статуса. Радиолигандный метод позволяет также оценить и функциональную активность рецептора на одной из первых стадий его взаимодействия с гормоном, что делает прогноз гормоночувствительности более надежным, чем при определении иммунореактивных белков.

Гормональные препараты, применяемые в лечении гормонозависимых опухолей



В принципе основе всех методов гормонотерапии рака молочной железы лежит попытка воспрепятствовать стимулирующему воздействию стероидных гормонов (эстрогенов)

на клетки опухоли. Как было отмечено выше, что яичники являются главным источником эстрогенов и прогестерона у менструирующих женщин. **Подавление синтеза этих гормонов у этой группы больных возможно с помощью 4 методов:**

а) применения LH-RH агониста;

б) хирургическая кастрация;

в) лучевая кастрация;

г) лекарственная кастрация.

LH-RH – агонисты вследствие непрерывного воздействия на гипофиз приводят к коллапсу гипофизарной секреции гонадотропинов, что ведет к уменьшению в плазме эстрогенов в течение 3 недель после первого введения.

Метод хирургической кастрации у больных в предменструальном периоде является конкурирующим для LH-RH-агонистов. Но хирургическая кастрация во-первых, сильная психическая травма для пациенток, во-вторых, LH-RH-агонисты требуют ежемесячного подкожного введения, а это не дешево. Выбор метода, в конечном счете, зависит от пациенток, их финансовых возможностей.

Лучевая кастрация в СОД 20 Гр сравнима по результатам с хирургической кастрацией при диссеминированном раке молочной железы.

Лекарственная кастрация чаще всего наступает вследствие химиотерапевтического лечения. Такое выключение яичников ненадежное, так как менструации и синтез эстрогенов могут возобновиться после прекращения химиотерапии.

Применение антиэстрогенов приводит к разрушению эстрогеновых или прогестероновых рецепторов блокируя транскрипции генов, стимулирующих рост опухолевых клеток, секрецию факторов роста, регулирующих клеточное деление. Среди антиэстрогенов наибольшее значение имеют тамоксифен, фазлодекс. Тамоксифен, кроме разрушения рецепторов, способен индуцировать апоптоз, тормозить образование сосудов в опухоли, предотвращает развитие рецепторно-положительных опухолей. Препарат широко применяется в качестве адъювантной терапии у больных с положительными рецепторами в менопаузе.

У больных IV стадией, продолжающих менструировать, при положительной рецепторности опухоли 1-й линией эндокринной

терапии является овариоэктомия (или использование LH-RH - агонистов) + тамоксифен (Hayes D.F. et al, 1995).

При раке молочной железы андрогены могут связывать рецепторы и эстрогенов и прогестерона. Они могут вызвать торможение синтеза гонадотропинов в гипофизе с последующим подавлением синтеза эстрогенов. Из-за вирилизирующего побочного действия андрогенов к назначению их крайне редко.

Экзогенные эстрогены (синэстрол и др.) также нарушают внутриклеточный синтез рецепторов эстрадиола. Однако кардиотоксический эффект их – основная причина редкого назначения их пожилым пациенткам с диссеминированным раком молочной железы.

На современном этапе развития онкологии рациональным считается следующий порядок назначения гормонов при диссеминированном раке молочной железы (по А.М.Гарину, 2005):

а) у пациенток в менопаузе с положительными рецепторами эстрадиола и /или прогестерона 1-ая линия терапии – тамоксифен;

б) у менструирующих женщин с положительными рецепторами эстрадиола и /или прогестерона 1-ая линия эндокринной терапии – овариэктомия или применение агонистов LH-RH (золодекса).

Отсутствие лечебного эффекта от овариоэктомии и золодекса в течение 6-8 недель служит показанием к переводу больной на полихимиотерапию.

Следует отметить, что у больных, резистентных с самого начала или ставших устойчивыми к андрогенам и эстрогенам, рекомендуется проводить интенсивную прогестинотерапию (провера, депо- провера, депо-стата).

Рак грудной железы у мужчин является андрогенозависимым, поэтому во всех случаях первым этапом гормонального лечения далеко зашедшего рака является орхиэктомия, которая вызывает регрессию опухоли у 45-68% больных (Л.П.Гершанович, 1989). Отсутствие объективного эффекта от орхиэктомии считается показанием к применению эстрогенов и в случае резистентности к ним – полихимиотерапии.

Как было указано выше, рак предстательной железы является гормонозависимой опухолью. В этиологии развития рака предстательной железы ведущую роль играют андрогенные гормоны, которые синтезируются в яичках и надпочечниках.

Яички секретируют 95% андрогенов в виде тестостерона, а надпочечники вырабатывают 5% андрогенов в виде андростендиона и дигидроэпиандростерона – дальнейшее превращение в их в тестостерон осуществляется в предстательной железе и подкожной клетчатке. Доля надпочечных андрогенов среди циркулирующих в крови в 20% раз меньше, чем выработанных в яичках (Muldere P.F. et al,1990).

В крови тестостерон соединяется с плазменными белками – альбумином и связывающим половые гормоны глобулином. Только 2% тестостерона находится в свободном состоянии. Нормальная концентрация тестостерона в крови равна до 8,2 нг/мл. Активная внутриклеточная форма тестостерона соединяется со специфическим андрогенным рецептором в предстательной железе. Андрогенный рецептор относится к семейству регуляторных стероидно-связывающих белков. Ген рецептора находится в Х- хромосоме. Его мутации вызывают сексуальные нарушения у мужчин и, кроме того, ответственны за механизм андрогенные независимости опухолевых клеток простаты (Patterson M.N.er al,1994).

Андрогены, синтезированные в яичках и надпочечниках, регулируют пролиферативные процессы в эпителии предстательной железы и стимулируют рост опухолевого процесса, возникшего в железе. В связи с этим максимальная андрогенная блокада (МАБ) с устранением андрогенов является наиболее эффективным методом лечения рака предстательной железы. Доказано, что 100% опухолей предстательной железы чувствительны к андрогенной терапии.

Открытие эстрогенных, андрогенных, прогестероновых рецепторов привело к новому, весьма продуктивному в онкологии направлению – созданию антигормонов (антиэстрогенов, антиандрогенов, антипрогестинов).

Антигормонами называют вещества, которые способны прерывать взаимодействие гормонов с рецепторами этих же гормонов, угнетать гонодотропную функцию гипофиза, тем самым вызывают блокаду выработки эстрогенных, андрогенных гормонов яичниками, яичками, надпочечниками. Это приводит к регрессии объема гормонозависимых опухолей молочной и предстательной железы.

К антиандрогенам относятся андракур, касодекс, флюцином, флютамид, а также агонисты гонадотропин-ризлинг гормона гипофиза - бруселин, гозерелин (золодекс), диферелин и др. Антиандрогены применяются с целью медикаментозной кастрации при раке предстательной железы и при раке молочной железы у женщин в пременопаузе. При постоянном применении они ингибируют выделение гипофизом лютеинизирующего и фоликулостимулирующего гормонов, что ведет к снижению концентрации тестостерона в сыворотке крови у мужчин и эстрадиола в сыворотке крови у женщин до кастрационных уровней.

Гормонотерапия – орхиэктомия как аблативная мера и (или) аддитивная антиандрогенотерапия – показаны при первичнораспространенных (III или С стадия), диссеминированных (IVили Д-стадия) формах, а также при рецидивах рака предстательной железы. У больных с III стадией гормонотерапия обычно следует за лучевым лечением, а в IV стадии применяется в качестве самостоятельного метода.

Устранение андрогенов – наиболее эффективный метод лечения рака предстательной железы. Для этого требуется необходимость максимальной (полной) андрогенной блокады (MAB), для чего применяется LH-RH- аналога вместе с антиандрогеном. При MAB подавляется выработка тестостерона клетками Лейдига в яичках и тормозится периферическое взаимодействие андрогенов, синтезируемых в надпочечниках, с рецепторами опухолевых клеток. Стандартным подходом к терапии диссеминированного рака предстательной железы является сочетание LH-RH-агонистов (или кастрации) и антиандрогенов (касодекс или флютамид, или анандрон). Предпочтение отдают комбинации касодекс + золодекс или диферелин, которая лучше переносится больными, отодвигает сроков прогрессирования (Shellhammer P.E. et al,1996).

Использование прогестинов при первично-распространенных формах, рецидивах и метастазах рака эндометрии, предложенное в начале 60-х годов, является существенным успехом гормонотерапии. Естественный прогестин – прогестерон синтезируется в клетках желтого тела яичников, плаценте, надпочечниках. Физиологические функции прогестерона

многогранны. Гормон вызывает изменения в эндометрии, подготавливая его к имплантации оплодотворенного яйца, способствует сохранению беременности, стимулирует развитие секреции молочных желез. Прогестерон участвует в процессах дифференцировки клеток различных тканей (эндометрия, влагалища, молочной железы и др.), тормозит иммунный ответ Т-лимфоцитов, угнетает образование простгландинов и т.д. Прогестины могут оказывать антипролиферативный эффект на гормонозависимые клеточные линии в том числе и опухолевые. При контакте с прогестинами рост и размножение гормоночувствительных опухолей останавливается, а клетки резистентных к гормонам продолжает пролиферировать (Abrams I.E. et al, 1990).

Прогестины взаимодействуют с другими стероидными рецепторами и в частности, с эстрогенными и андрогенными рецепторами, тормозят их синтез в яичниках, связывают их и, таким образом, мешают стимулирующему эффекту этих гормонов на опухолевую пролиферацию. Они блокируют гипофизарную секрецию гонадотропинов, аденокортикотропного гормона (ACTH), что приводит к уменьшению уровня кортизона и тестостерона (Robustelli Della Guna C,1987).

Из прогестиновых производных наиболее известны мегейс, провера. Оба эти препараты применяются для лечения рака эндометрии, рака молочной и предстательной желез, рака яичников.

Применение прогестинов – стандартный метод лечения диссеминированных форм рака эндометрии. Лечебный эффект при прогестерон положительных достигается у 40% пациенток, при PR –отрицательных – лишь у 16% (Ehrlich C.E.,1987). Наиболее чувствительны к прогестинам отдаленные легочные и костные метастазы, гораздо менее – рецидивные опухоли в тазу, печени, диссеминаты по брюшине.

Выраженный объективный эффект наблюдается не ранее чем через 4-6 недель от начала терапии прогестинами, что диктует необходимость проведения длительного курса полными дозами препаратов. Например, провера вводится внутримышечно по 500 мг ежедневно 4 недели, затем по 500 мг 3 раза в неделю до прогрессирования. Внутрь препарат принимают по 200-800 мг в день продолжительно.

Гормонотерапия при раке щитовидной железы применяется только при папиллярной гистологической форме. Введение тироидина, содержащего два гормона щитовидной железы – тироксин и трийод – тиронин, в достаточно высоких дозах (до 1 г/сут внутрь) оказывает тормозящее действие на тиреотропную функцию гипофиза и, как следствие, стабилизирует рост или вызывает регрессию первичной опухоли и метастазов. Заместительная терапия тироидином и трийодтиронином дополняет аблативные вмешательства при раке щитовидной железы (тироидэктомия или наружное облучение и лечение радиактивным йодом ^{131}I - для купирования гипотиреоза).

Таким образом, выше упомянутые основные гормонозависимые опухоли, при которых в основе лечебного эффекта глюкокортикоидов лежит снижение синтеза эстрогенов или андрогенов коры надпочечников, т.е. своеобразная «медикаментозная адреналэктомия», а точнее – индуцированный через гипофиз и гипоталамус гипокортицизм.

Однако, существует группа злокачественных опухолей, не являющихся в общепринятом смысле эндокринозависимыми, но явно чувствительных к терапии гормонам коры надпочечника – глюкокортикоидам и их синтетическим аналогам. В эту группу входят в первую очередь опухоли кроветворной и лимфатической ткани – острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, диффузная миэлома, лимфогранулематоз, лимфо – и ретикулосаркома.

Доказано, что с помощью одних глюкокортикоидов (чаще всего преднизолона) в достаточно больших дозах можно добиться индукции полной ремиссии у 50-60% детей с острым лимфобластным лейкозом, у 42% больных лимфосаркомой, у 28% леченных по поводу лимфогранулематоза.

Кортикостероиды включаются в состав полихимиотерапии при вышеуказанных злокачественных опухолях, что приводит к синергизму противоопухолевого действия при меньшем числе осложнений химиотерапии.

Основные показания к назначению глюкокортикоидов в онкологической практике – купирования или ослабления осложнений опухолевого процесса. Так, они назначаются при опухолях головного мозга для понижения внутричерепного

давления, при гиперкальциемии, карциноматозных лимфонгаитах для уменьшения одышки, при серозитах.

В онкологической практике применяется кортизон ацетат, гидрокортизон, преднизалон, дексаметазон.

5.14. Иммунотерапия злокачественных опухолей

Иммунитет – это способ защиты организма от живых клеток и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности, т.е. уничтожение клеток, которые генетически отличаются от собственных, будь то клетка чужая или своего тела, но изменившаяся в генетическом отношении. В понятие живых тел, несущих на себе признаки работы чужеродного генома, относятся бактерии, вирусы и раковые клетки. Таким образом, основной функции иммунитета – это охраны постоянства внутренней среды организма в течение жизни индивидуума от всего генетически чужеродного независимо от экзогенного или эндогенного происхождения.

Иммунную функцию выполняет специализированная система тканей и органов. У этой системы клеток имеются три особенности: она генерализована по всему телу, ее клетки постоянно рециркулируют по всему телу через кровоток, она обладает уникальной способностью вырабатывать сугубо специфические молекулы антител, различные по своей специфике в отношении каждого антигена.

Иммунная система - это совокупность всех лимфоидных клеток тела, к которой относятся вилочковая железа, селезенка, лимфатические узлы, групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки), лимфоциты костного мозга и периферической крови. Общая масса лимфоидной системы у человека около 1,5-2,0 кг. Общее число лимфоидных клеток составляет 10^{12} (Р.В.Петров , 1987).

Центральной фигурой иммунной системы является лимфоцит, который совместно с макрофагами осуществляют главнейшие типы реагирования, включая выработку антител и накопление сенсибилизированных лимфоцитов, распознающих и элиминирующих чужеродные субстанции.

Возможность воздействия на иммунную систему организма с целью борьбы со злокачественными опухолями беспокоили мысли ученых еще с XIX века. В то время центральная роль в противоопухолевой защите, как и в иммунной защите в целом, отводилась фагоцитам – макрофагам.

В 70-е годы XX века Ф.Бернетом была предложена концепция иммунологического надзора, основанная на клонально-селекционной теории, согласно которой злокачественная опухоль источник чужеродной генетической информации, являющийся объектом защитной реакции со стороны иммунной системы.

Крупнейшее достижение иммунологии 80-х годов XX столетия – это выделение в иммунной системе двух независимых, но совместно функционирующих клеточных популяций: тимус зависимый (Т-лимфоциты) и не зависящей в своем развитии от вилочковой железы В-лимфоциты. Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов и совместная работа их с макрофагами обеспечивают всю гамму иммунологических реакций, развивающихся в ответ на генетически чужеродные субстанций.

Организм человека защищается от опухоли посредством клеточного и гуморального иммунитета. В клеточном иммунном ответе основную роль играют Т- лимфоциты: Т- киллеры (CTL ,СД8), дендритные клетки (ДК), Т- хелперы (СД4), натуральные киллеры (NK), в то время как в гуморальном иммунном ответе – В-лимфоциты (СД19, СД20), которые реализуют свои функции посредством иммуноглобулинов разных классов (А.А.Тотлян, И.С.Фрейдлин, 2000).

Вторичный иммунодефицит при злокачественных опухолях выражается, главным образом, в снижении количественных и функциональных показателей клеточного иммунитета, а показатели гуморального иммунитета порою соответствуют норме даже при поздних стадиях развитии опухоли.

Основными задачами иммунотерапии злокачественных опухолей являются стабилизация опухолевого процесса и достижение регрессии как первичной опухоли, так и ее метастазов, а индикатором эффективности иммунотерапии может служить восстановление показателей клеточного иммунитета.

Базируясь на современных данных молекулярной и клеточной биологии иммунотерапия злокачественных опухолей преследуют следующие три основные цели:

1) активация лимфоцитов и их субпопуляции, инфильтрирующие опухоль, так как они играют основную роль в противодействии опухолевой прогрессии, и именно они оказываются наибольшей степени поврежденными факторами агрессии опухолей. В чистом виде реализация этой цели осуществляется при проведении интерлейкинотерапии;

2) нормализация баланса цитокинов в микроокружении опухоли и в самой иммунной системе. Эта задача представляется наиболее важной в свете современной концепций, так как при этом реализуется возможность непосредственного вмешательства в процессы пролиферации, ангиогенеза и метастазирования опухоли;

3) преодоление толерантности иммунной системы к опухоли. Известно, что большинство опухолей не содержит каких-либо специфических антигенов, которые могли бы стать мишенью для иммунотерапии. В связи с этим, важным является вопрос о преодолении толерантности к собственным антигенам с целью представления опухоли собственной иммунной системе как источника чужеродной генетической информации. Эта задача реализуется при проведении высокодозной иммунотерапии и химиоиммунотерапии.

5.14.1. Классификация современных методов иммунотерапии злокачественных опухолей

В 1997 году S.Rosenberg предложил следующую классификацию иммунотерапии злокачественных опухолей:

1. **Активная иммунотерапия,** суть которой заключается в повышении общих иммунологических реакции организма с помощью специфических и неспецифических субклеточных адъювантов или бактериальных вакцин. В качестве активной специфической иммунотерапии применяются вакцины, например, вакцины БЦЖ, а активной неспецифической – интерфероны и интерлейкины.

2. **Пассивная иммунотерапия,** которая основана на введении в организм больного рекомбинантных цитокинов или

иммунокомпонентных клеток. В соответствии с основным компонентом, используемым при лечении, пассивная иммунотерапия подразделяется на клеточную и цитокинотерапию.

К методам клеточной иммунотерапии относятся:

• LAK-терапия – метод иммунотерапии, основанный на использование полученных от больного лимфокаин-активированных киллеров-лимфоцитов, большая часть из которых представлена натуральными киллерами, культивируемыми в присутствии интерлейкина-2.

•TIL- терапия – метод иммунотерапии, основанный на использовании полученных от больного лимфоцитов, которые инфильтрируют опухоль и содержат в своем составе разные популяции клеток.

•Терапия сенсибилизированными лимфоцитами – метод, основанный на использовании полученных от больного лимфоцитов, которые вне организма подвергались ионизирующему излучению, воздействию ультрафиолетовых лучей или каких-либо других физических факторов, вызывающих активацию клеток.

•Терапия дентритными клетками, полученных от больного и культивируемых вне организма.

Цитокинотерапия, при которой используют: интерлейкины (IL) -2,4,10,12; TNF; IFN альфа и гамма.

Пассивная иммунотерапия проводится конъюгированными и неконъюгированными моноклональными антителами. Создание моноклональных антител (МКА) и гибридом (МКА+радиоактивные агенты, МКА+токсины, МКА+химиопрепараты) открывает реальные перспективы лечения злокачественных опухолей.

3. Генная терапия – это метод лечения, основанный на возможности введения в организм различных генов в составе вирусных, плазмидных и химических векторов с целью исправления врожденной генетической патологии или придания новой функции этим клеткам. Введение генов, ответственных за синтез цитокинов, таких как TNF-a, IFN-a и IL-2, приводит к замедлению роста опухоли. В качестве клеток-транспортеров генов часто используют TIL-клетки, которые доставляют к опухоли встроенные в генетические вектора нужные цитокиновые гены. Использование TIL – клеток представляется перспективным, т.к. они обладают

высокой активностью и способностью мигрировать в опухоль после кратковременного культивирования, приводящего к снятию супрессии.

В настоящее время чаще всего используют трансфекцию генов IL-2, IL-7, TNF-альфа, IFN-гамма в TIL-клетки для доставки к опухоли. В качестве клеток-транспортеров генов наряду с лимфоидными клетками типа TIL используют элементы стромы (фибробласты), а также сами опухолевые клетки. Действительно, опухолевые клетки в данном случае не только доставляют цитокин к месту ожидаемого действия, но и сами становятся объектами действия этих цитокинов и их гибель способствует формированию эффективного специфического иммунного ответа. Кроме этого, в качестве эффекторных генов чаще всего используют гены апоптоза (p53, BAX), костимулирующих молекул (HLA B7), молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC I и II).

4. **Адаптивная иммунотерапия,** которая базируется на изменении соотношения в организме опухолевых клеток и лимфоцитов, естественных киллеров и других факторов противоопухолевого надзора, подавленных при возникновении и развитии злокачественного новообразования. Путей изменения такого соотношения несколько. Введение аллогенных или ксеногенных лимфоцитов, синтетических и растительных препаратов (декарис, милайф), препараты тимуса (Тимолин, Т-активин), которые позволяют изменить указанное соотношение в пользу организма, кроме того, препараты тимуса обеспечивают созревание Т-лимфоцитов. Использование интерферонов резко усиливает активность естественных киллеров, стимулирует образование специфических цитототоксических Т-лимфоцитов, активирует макрофаги и моноциты, стимулирует их фагоцитарную функцию. Весьма заманчивым представляется способ получения аутологичных линий специфических Т-киллеров и ЕК с помощью интерлейкина.

5.14.2. Практические рекомендации по применению иммунотерапии

Для получения положительного результата от иммунотерапии необходимо учитывать ряд факторов, которые в значительной

степени определяет успех лечения. По мнению ведущих иммунологов (З.Г.Кадагидзе, 1998; Р.М.Хаитов с соавт.,2000; О.Е.Молчанов с соавт.,2001; Bergman L. et al, 1994 и др.) наиболее важными из них являются следующие:

1. Максимальное уменьшение объема опухолевой массы.

Из экспериментальных данных и клинической практики известно, что при наличии опухолевой массы суммарным объемом более 30 $см^3$ при прведении иммунотерапии в лучшем случае можно рассчитывать на стабилизацию процесса. При наличии опухолевой массы меньшего объема возможно достижение регрессии, особенно при сочетании локорегионарной и системной иммунотерапии.

На ранних этапах развития опухолевого процесса основными клетками, осуществляющими противоопухолевую защиту, являются цитоксические лимфоциты (CEL). Такая ситуация сохраняется до тех пор, пока на поверхности опухолевых клеток сохраняется высокий уровень экспрессии молекул гена главного комплекса гистосовместимости (MHC). В дальнейшем по мере прогрессирования опухоли и потери этих молекул, основную функцию в противоопухолевой защите начинают выполнять натуральные киллеры (NK, СД16), которые реагируют на высокие концентрации остатков манозы на клеточной мембране. Эти клетки в организме составляют менее 20% от всех лимфоцитов. На поздних стадиях опухолевого процесса суммарный объем опухолевой массы значительно превышает клеточную массу натуральных киллеров, и многие исследователи с этим связывают неэффективность иммунотерапии при больших объемах опухоли и метастазов (О.Е.Молчанов с соавт.,2001).

Редуцировать количество опухолевых клеток можно разными способами. Наиболее распространенный способ – удаление первичной опухоли и ее регионарных метастазов хирургическим методом с последующим проведением высокодозной иммунотерапии с IL-2 и IFN- альфа. Следует отметить, что хирургическое удаление опухоли направлено на снятие иммунной депрессии, что само по себе активирует противоопухолевые реакции организма. Данный способ успешно применяется при почечноклеточном и колоректальном раке. При неоперабельной форме почечноклеточного рака для уменьшения объема первичной

опухоли применяется эмболизация почечной артерии. В качестве эмболизата применяют этанол, желатин, тромбин и др. Наряду с эмболизатами непосредственно в почечную артерию вводят INF – альфа в дозе 12 млн МЕ. В постэмболизационном периоде проводится системная иммунотерапия с использованием IFM-альфа в суммарной дозе 60 млн МЕ и IL-2 (ронлейкин) в дозе от 20 до 40 млн МЕ в зависимости от иммунограммы. Метод позволяет достичь до 90% некроза почечной паренхимы с опухолью (А.М.Гранов с соавт.,2001).

2. Отбор пациентов для иммунотерапии с учетом прогностических факторов. Для прогноза успешности лечения онкологических больных ранее использовались клинические прогностические факторы, такие как возраст, стадия заболевания, длительная лихорадка, быстрая потеря веса, статус по Карновскому и др. В последние годы появились возможность исследовать геном опухолевых клеток и содержание в крови факторов, традиционно относившихся к медиаторам иммунной системы. Среди молекулярных факторов, которые можно использовать для прогноза лечения онкологических заболеваний, наиболее изученными являются IL -6, VEGF, СД 44, белки острой фазы. Кроме них в процессе проведения иммунотерапии целесообразно проводить мониторинг показателей специфического иммунитета и интерфероновой системы.

3. В процессе лечения целесообразно сочетать активную специфическую и неспецифическую иммунотерапию. Известно, что опухоль подавляет иммунный статус организма. При проведении вакцинотерапии в организме больного появляются иммунокомпонентные клетки, действие которых направлено на опухоль. Однако вследствие опухолевой иммуносупрессии бывает очень трудно получить адъекватный ответ организма, и в связи с этим целесообразно комбинировать вакцинотерапию с неспецифической иммунотерапией, направленной на деблокирование иммунной системы больного.

4. Максимальное уменьшение иммуносупрессивных воздействий в процессе иммунотерапии. При злокачественных опухолях III-IV стадии применяются комбинированные и комплексные методы лечения, которые снижают пролиферативную активность всех клеток организма. Иммунокомпонетные клетки

относятся к быстро пролиферирующим. Лучевая и химиотерапия являясь иммунодепрессантами, не дают возможности иммунокомпонентным клеткам активно пролиферировать при воздействии цитокинов (IL-2, IFN-альфа, IFN-гамма). Поэтому, если пациенту необходимо проведение комплексного лечения, курсы лучевой терапии и химиотерапии необходимо закончить за 2- 3 недели до начала курса иммунотерапии, чтобы дать возможность иммунной системе больного восстановить свои функциональные резервы. При необходимости длительного применения глюкокортикоидов иммунотерапию проводить нецелесообразно.

5. Фармакологическая поддержка в процессе иммунотерапии с целью купирования отрицательных воздействий последней. При проведении иммунотерапии у пациентов, как правило, отмечается лихорадка, озноб, а ряде случаев – тошнота и рвота, нарушение функции печени. Длительная лихорадка часто приводит к гипокалемии, что отражается на функциональное состоянию сердца. Поэтому в период курса иммунотерапии необходимо купировать температурную реакцию, восполнять потери калия, применять противорвотных средств, а гепатопротекторы должны быть необходимыми компонентами при применении иммунотропных препаратов.

В настоящее время опухолями, чувствительными к иммунотерапии, признаны почечноклеточный рак, меланома, увеальная меланома, в значительно меньшей степени чувствительны рак мочевого пузыря, прямой кишки, первичные опухоли головного мозга, злокачественные лимфомы. Как было указано выше для активной иммунотерапии применяются вакцины (аллогенные, аутологичные на основе дендритных клеток), левамизол, интерфероны альфа и бета, интерлейкин-2 и его аналог ронколейкин, пассивной иммунотерапии – антитела (моно- или поликлональные или их конъюгаты с токсинами и изотопами), клетки (TIL- опухоль инфильтрирующие лимфоциты, LAK-лимфакаинактивированные киллеры), препараты тимуса (тимолин, Т-активин).

В последнее время активно изучается возможность усиления противоопухолевого эффекта при совместном применении цитокинов (IL-2 и IFN-альфа) и химиотерапевтических препаратов.

Например, в Германии H.Kircher et al (1998) сообщили, что применяя 3-х компонентную иммунохимиотерапию (IL-2+ IFN-альфа +5-фторурацил) при распространенных формах почечноклеточного рака, добились полной ремиссии у 11%, частичной – у 22%, 5-летней выживаемости – у 14% пациентов.

В настоящее время иммунохимиотерапия считается первой линией лекарственного лечения диссеминированной меланомы. Так, Gonzalez et al (1999) при диссеминированной меланоме кожи, применяя иммунохимиотерапию IL -2+IFN-альфа+дакарбазин+цисплатин+винбластин у 43 больных, получили положительный лечебный эффект у 37% пациентов, доведя медианы выживаемости до 32 месяцев.

Таким образом, в настоящее время иммунотерапия злокачественных опухолей является наиболее динамично развивающейся метод лечения, при котором используются вещества, синтезируемые в организме человека, или их аналоги для активации компонентов иммунной системы, направленных на борьбу со злокачественной опухолью, или же другие компоненты, подавляющие пролиферацию и процесса метастазирования. В клинической практике апробированы современные иммуномодулирующие препараты цитокинов, разрабатываются различные схемы с их использованием как в монорежиме, так и в комбинации с химиопрепаратами и лучевой терапией. Возможности применения иммунотерапии реализуются по следующим направлениям:

- химиоиммунотерапия;
- неоадъювантная терапия иммуногенных опухолей;
- улучшение показателей качества жизни онкологических больных;
- сочетанное использование рекомбинантного интерлейкина-2 с ингибиторами ангиогенеза;
- генная терапия, контролирующая синтез цитокинов, адгезинов и костимулирующих молекул.

Исходя из представленных выше данных можно заключить, что роль иммунотерапии злокачественных опухолей многообещающая. Иммунотерапия постепенно становится одним из основных компонентов системной терапии пациентов со злокачественными опухолями различных локализации, особенно при их

диссеминированных формах. Накопленный клиницистами обширный опыт использования иммунотерапии предоставляет широкие возможности для творчества ученым и врачам-практикам, занимающимся теоретическими и практическими аспектами иммунологии и онкологии.

5.15. Использованная литература

1. . Абисатов Х.А., Принципы и методы лечения злокачественных опухолей. // В рук. «Клиническая онкология» том – 1, Алматы – Арыс, 2007, стр. 133 – 190.
2. Аглулин И.Р., Гатауллин И.Г.,Тойчуев В.М. Реконструктивно-восстановительное вмешательство на магистральных сосудах при злокачественных опухолях // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Алматы, 2012,с.510.
3. Акимов А.А., Ильин Н.В., Возможности фракционирования дозы в повышении эффективности лучевой терапии опухолей// Вопросы онкологии, 2005, № 6, с. 647-656.
4. Александров Н.Н., Савченко Н.Е., Фрадкин С.З. и др. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей. М. «Медицина», 1980, с.256.
5. Амирасланов А. Т. Современные проблемы и перспективы лечения костных сарком. Избранные лекции на IVсъезде онкологов и радиологов СНГ, Баку, 2004,с.244.
6. Атлас онкологических операций. Под ред.В.И.Чиссова,А.Х. Трахтенберга, А.И. Пачеса, М. «ГЭОТАР-Медиа», 2008.
7. Богданова Н.В. Лекарственное лечение в онкологии. В кн: Избранные лекции по клинической онкологии. Под ред.В.И.Чиссова, С.Л.Дарьяловой. М.,2000.
8. Бейсебаев А.А., Баймухамбетов Э.Т., Карасаев М.И. Внутригрудная двусторонняя грудная диссекция рака легкого// Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Алматы, 2012,с.215.
9. Бейсебаев А.А., Абисатов Х.А., КарасаевМ.И.и др. Хирургия опухолей средостения.// Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Алматы, 2012,с.215.

10. Байтурсынов С.Т., Сейтказин Б.А., Бесимов С.Т. и др. Симультанные операций в онкологическом учреждении. // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Алматы, 2012,с.513.

11. Бойко А.В., ДарьяловаС.А.,Черниченко А.В., и др.Лучевая терапия. // В рук. «Онкология», 2008, с.394-437.

12. Бухаркин Б.В. Гормональное лечение местнораспространенного и диссеминированного рака предстательной железы. В кн. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П.Матвеева, М.,2003 , с.547-586.

13. Вельшер Л.В., Поляков Б.И., Петерсон С.В.// Клиническая онкология. Избранные лекции. М. «ГЭОТАР-Медиа»,2009.

14. Возный Э.К. Эндокринная терапия рака молочной железы. М.,1999.

15. Ганцев Ш.Х. Принципы лечения злокачественных новообразований, Москва, 2004,с.109-157.

16. Гарин А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли. Москва, 2005, 238 с.

17. Гарин А. М. Вклад лекарственной терапии в повышение общей выживаемости онкологических проблем.// Материалы IX Российского онкологического конгресса. Москва, Издательская группа ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2005, с. 22-24.

18. Гарин А.М., Базин И.С., Справочное руководство по лекарственной терапии солетних опухолей. М. 2010.с.368.

19. Горбунова В.А., Орел Н.Ф.,Зарук В.А. Новые рекомендации по оценке эффективности лечения солидных опухолей и принципы работы по качественной клинической практике (GCP) Вопросы онкологии, 2001, №6, т.47, с.718-721.

20. Гагуа Р.О., Кучава В.О.,Ломидзе Л.Т. и др. Бронхопластическая операция и их результаты при раке легкого. // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Алматы, 2012,с.217-218.

21. Гафур-Ахунов М.А., АбдикаримовХ.Г.,Исламов У.Ф. и др. Результаты эндопротезирования коленного сустава при опухолях бедренной и большеберцовой кости. // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Алматы, 2012,с.247.

22. Давыдов М. И. Современная стратегия онкохирургии. // Вестник Российской Академии медицинских наук, 2001, № 9, с. 43-46.

23. Давыдов М. И., Акчурин Р. С., Полоцкий Б. Е. и др. Современные возможности хирургического лечения онкологических больных с тяжелыми сердечно- сосудистыми заболеваниями. Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ, Баку, 2006, с. 178-181

24. Дидакунан Ф. И., Аглуллин И. Р., Сафин И. Р. Реконструктивная хирургия магистральных сосудов. Избранные доклады на IV съезде онкологов и радиологов СНГ, Баку, 2006, с. 238-240

25. Долгушин Б.И. Развитие интервиционной радиологии в онкологии. Материалы V съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Ташкент, 2008,с.493.

26. Добродеев А.Ю.,ЗавьяловА.А.,Мусабаева Л.И. Комбинированные лечения рака легкого с интероперационной лучевой терапией. // Материалы XII съезда онкологов и радиологов стран СНГ, 2012, с.220.

27. Досаханов А.Х. Полирадиомодификация в лучевом лечении рака. Алматы, «Наука», 1997, - 276 с.

28. Жолкивер К.И., Зевриева И.Ф., Досаханов А.Х. Количественная оценка биологических эффектов радиации в нормальных тканях при лучевой терапии злокачественных новообразований. Метод.рекомендация, Алматы, 1983.

29. Избранные лекции по клинической онкологии. // Под ред. В.И.Чиссова, С.Л.Дарьяловой/, Москва, 2000.

30. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразовании. // Под ред. Чойнзонова Л. И., Мусабаевой Л. И., Томск, Издат. НТЛ, 2006, с. 216.

31. Кадагидзе З.Г. Современные подходы к иммунотерапии опухолей International on Immunorehabilitation 1998, №10, с.54-65.

32. Киселева Е.С., Дарьялова С.Л., Бойко А.В. и др. Нетрадиционное фракционирование дозы ионизирующего излучения в клинической практике. Мед.рад.,1986,№4, с.3-9.

33. Киселева Е.С., Дарьялова С.Л., Квасов В.А. и др. Применение радиомодификаторов при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями . Мед. рад. , 1986, №2, с.17-21.

34. Козлов В.К., Молчанов О.Е., Жариков Г. М. Иммунотерапия рекомбинатными цитокинами в лечении онкологических больных. Сб. «Успехи клинической иммунологии и аллергологии». Том III. Под ред. А.В. Караулова., М. изд. регионального отделения РАЕН, 2002, с.263-279.

35. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. Под ред. В.И.Чиссова, М. «Медицина», 1989, 559 с.

36. Киршин А.А., Напольских В.М., Порываев Г.А. Современные возможности сосудистой реконструкции в онкохирургии.// Евразийский онкологический журнал, 214 № 3,

37. Курпешев О.К. Локальная гипертермия в сочетании с лучевой терапией онкологических больных. Мед. рад., 1992,№2, с.55-61.

38. Лебедко И. М., Стабицкий Р. В. Новое направление повышения и контроля качества лучевой терапии онкологических больных. Избранные доклады на IV съезде онкологов и радиологов СНГ, Баку, 2006, с. 460-462.

39. Левченко Е.В., Дворецкий С.Ю., Канаев Е.И. и др. Опыт использования неоадъювантной химиолучевой терапии с внутрипросветной брахитерапией в комплексе лечения рака грудного отдела пищевода. // Материалы XII съезда онкологов и радиологов стран СНГ, 2012, с.147.

40. Лечение онкологических заболеваний.В учебнике «Онкология» под ред.В.И. Чиссова, С.Л. Дарьялова.М. «ГЭОТАР - Медиа». 2007. С. 98-143.

41. Личиницер М. Р., Степанова Е. В. Новые противоопухолевые препараты на основе моноклональных антител.// Русский медицинский журнал, 2002, том 10, № 14.

42. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Рук.под ред. Е.С.Киселевой. М. «Медицина»,1996, - 461 с.

43. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) М. группа РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН,2008. С.218.

44. Моисеенко В.М. Фармакотерапия (химиотерапия). В рук.Онкология национальное руководство. М. «ГЭОТАР-Медиа», 2008, с.207-384..

45. Молчанов О.Е.,Попова И.А., Козлов В.К. и др. Современные тенденции иммунотерапии злокачественных опухолей. С-Петербург, 2001,88 с.

46. Молчанов О.Е. Цитокинотерапия злокачественных опухолей интерлейкином -2. С-Петербург, 2002, 39 с.

47. Новиков В.И., Кондрашов В.И., Сидорович И.Г. Иммунотерапия злокачественных новообразований. М.Медицина.2002,с.160.

48. Общая онкология. Руков. под ред. Н.П.Напалкова. Л. «Медицина», 1989, с.465-527.

49. Онкология. Полный справочник. Под ред.Ю.Ю.Елисеева. М. «ЭКСМО». 2007. С.736.

50. Павлова О.А., савченкоВ.Г.Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при лечении злокачественных новообразований. В рук. «Онкология национальное руководство» М. «ГЭОТАР-Медиа», 2008, с.448.

51. Переводчикова Н. И. Место химиотерапии в системе лечения онкологических больных и выбор терапевтической тактики.// ConsiliumMedicum. Онкология, 2001, том III, № 2.

52. Поддубная И.В.. Орел Н.Ф., Егоров Г.Н. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. В руководстве по полихимиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой, М. «Медицина», 2005, с.581-612.

53. Практическая онкология. Избранные лекции. Под ред. С.А.Тюляндина и В.М.Моисеенко., С-Петербург, 2001, - 783 с.

54. Ратнер Т.Г. Планирование распределения дозы во времени по фактору ВДФ и КРЭ. В руков. «Лучевая терапия злокачественных опухолей» под ред. Е.С.Киселевой, М. «Медицина», 1996, с.26

55. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой, М. «Медицина», 2005, с.21-161.

56. Рекомендации Европейской ассоциацией урологов по лечению онкоурологических заболеваний. 2009.

57. Семиглазов В. П. Эндокринотерапия рака молочной железы. Избранные лекции на IV съезде онкологов и радиологов СНГ, Баку, 2006, с. 13-18

58. Синяков А.Г., Шаназаров И.А., Зуев В.Ю. и др. Эффективность видеоторокаскопической парастернальной лимфодиссекции в хирургическом лечении больных раком молочной железы.// Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Алматы, 2012,с.291.

59. Стилиди И.С., Неред С.Н., Глухов Е.В. и др. Спленносохранная Д2лимфодиссекция в хирургии рака тела и проксимального отдела желудка. // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Алматы, 2012,с.162.

60. Соболевский В. А., Алиев М. Д., Давыдов М. И. Реконструктивная хирургия в онкологии. Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ, Баку, 2006, с. 351

61. Сухина Е. Н., Свинаренко А. В., Москаленко И.П. и др. Перспективы применения противоопухолевой химио- и лучевой терапии в цикардном режиме. Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ, Баку, 2006, с. 352

62. Трапезников Н.Н. , Шайн А.А. Онкология. М., «Медицина»,1992, с. 27-45.

63. Фрадкин С.В. Современное состояние гипертермической онкологии и тенденции ее развития. Медицинские новости, 2004, №3, с. 3-8.

64. Франк Г.А., Волченко Н.Н. Лучевой патоморфоз злокачественных опухолей. В рук. «Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями». Под ред. В.И. Чиссовой. М. Медицина.1989. с.106-131.

65. Шенталь В.В., Таболинская Т.Д., Пустынский И.Н. Практическая криохирургия., Москва, 1995.

66. Черенков В.Г. Клиническая онкология, Москва, 2005, с.80-90.

67. Черниченко А.В., Мещерякова И.А. Лучевая терапия в онкологии // В книге «Онкология. Клинические рекомендации», М., «ГЭОТАР-Медиа»-2008, стр. 93-102.

68. Чиссов В. И. Хирургические технологии органосохраняющего лечения в онкологии. Избранные лекции на IV съезде онкологов и радиологов СНГ, Баку, 2006, с. 25-28

69. Чиссов В.Н., Трахтенберг А.Х. Ошибки в клинической онкологии, М., 1993-542с.

70. Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И.Давыдова, Москва, ООО «РЛС-2004», с.107-134.

71. Bordin V.et al. Five year survival results of subcutaneous low-dose immunotherapy with Interleukin-2 alone in metastatic renal cell cancer patients. Urol.Inf. 2000, 64 p.3-8.

72. Chernichenko A.V., Chissov V.I.,Boiko A. V. et al – Intraoperative Radiation Therapy Treatment of Malignant Tumors. Abstracts of th 5-th International I. ORT symposium - Lyon, France, 1994, p.41.

73. Ellis F. Nominal standart dose and the ret. Brit. I. Radiol.,1971., vol.44., p.101-109.

74. Fowler I.E. Review : Total doses in fractionated radiotherapy implications of rewradibiological data. Int. J. Radiat. Biol., 1984 vol.46.2 p.103-120.

75. ParkinD.M.Bray F. Ferkay J. et.al. Global cancer statistics.Cancer J.Clin.2005.vol.55(2) p. 74-108.

76. 75.Prevention of chemotherapy and radiotherapy – induced emesis: results of Perugia Consensus Conference. // Annals of Oncology. 2006, vol. 17, p. 20-28

77. Tepper J., Sindelar W. – Summary of the workshop on intraoperative radiation therapy. Cancer Treat. Rep.,1981.,vol.65.p.911-918.

Глава 6

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ОНКОЛОГИИ. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Содержание:

1. Компрессия спинного мозга 103
2. Синдром верхней полой вены (СВПВ) 105
3. Гиперкальциемия 107
4. Синдром распада опухоли 108
5. Анафилаксия 110
6. Отек головного мозга 111
7. Использованная литература – 16 источников 112

Основные причины неотложного состояния в онкологии

Неотложные состояния в онкологии возникают в основном при следующих обстоятельствах:

- при распространенном опухолевом процессе (компрессия спинного мозга, синдром верхней полой вены, отек головного мозга);
- при проведении противоопухолевого лечения (синдром распада опухоли, анафилаксия, гиперкальциемия);
- при проведении инструментальной диагностики, особенно в поздних стадиях заболевания (остановка сердца, кровотечения);
- при наличии у пациента серьезно сопутствующих заболеваний (сердечные патологии, бронхиальная астма);

Ургентные ситуации может возникнуть как первые проявления злокачественной опухоли.

6.1. Компрессия спинного мозга

Компрессия спинного мозга – тяжелое и частое осложнение онкологического заболевания, которая обусловлена сдавлением спинного мозга метастазами в эпидуральное пространство, повреждающим действием костными фрагментами, интрамедулярными метастазами, смещением позвонков. Поражение эпидурального пространства происходит различными путями. Типичным вариантом является метастаз в тело позвонка с последующей инвазией в переднее эпидуральное пространство. Наиболее часто бывает при метастатическом раке молочной и предстательной желез, раке легкого, почки, опухоли желудочно-кишечного тракта. Паравертебральные опухоли могут проникать в спинномозговой канал путем непосредственного распространения через межпозвоночные отверстия. Этот путь является типичным для неходжкинской лимфомы, лимфогранулематоза.

Принципиально сдавление спинного мозга может наблюдать на любом уровне, однако, часто бывает на уровне грудного отдела (70%), реже – поясничного (20%) и шейного (10%).

Клиника компрессии спинного мозга характеризуется тетрадой клинических симптомов:

- болями (локального или радикулярного характера), обусловленные растяжением или сдавлением периостальных рецепторов или компрессией позвонка, усиливающиеся при кашле, чихании, подтягивании;

- прогрессирующей мышечной слабостью, которая чаще проявляется жалобами на тяжесть «одеревнение» нижних конечностей, их «волочание» при ходьбе;

- дисфункцией вегетативной нервной системы, проявляющейся в виде острых или постепенно нарастающих нарушений функции органов малого таза;

- нарушением чувствительности по типу парестезии, анестезии и ощущения холода.

Диагностика:

- неврологическое и физикальное (перкуссия позвоночника, оценка двигательной и сенсорной слабости, пассивное сгибание шеи, подъем выпрямленной ноги, «булавочная» проба от пальцев стопы до головы для установления чувствительности;

- рентгенологическое исследование позвоночника в прямой и боковой проекциях, при котором выявляют изменение тела позвонка на уровне компрессии спинного мозга);

- магнитно-резонансная томография (МРТ) является лучшим методом диагностики, компьютерная томография (КТ) с контрастированием –его альтернатива. Эти исследования являются стандартом для диагностики компрессии спинного мозга;

- при установке диагноза можно начинать с в/в введением дексаметазона, который уменьшает отек спинного мозга.

Лечение

Как только диагностирована компрессия спинного мозга, следует безотлагательно начать лечение, так как нередко выраженная слабость в течение несколько часов может перейти в необратимую параплегию.

Неотложные мероприятия:

- иммобилизация позвоночника, если таковой не было, с помощью жесткого щита, специальных ортопедических корсетов, воротников;
- назначение кортикостероидных гормонов, способствующих уменьшению отека спинного мозга (высокие дозы дексаметазона по следующей схеме: однократное в/в введение 20 мг дексаметазона с

последующим ежедневным применением его перорально по 8 мг в течение 10 дней, затем по 4 мг в сутки в течение 2 недель, затем – поддерживающая доза 2 мг постоянно);

- параллельно с дексаметазоном назначаются мочегонные, препараты калия, сосудистые препараты (трентал);
- при наличии радиочувствительной первичной опухоли (рак молочной и предстательной желез, множественная миэлома, лимфома, мелкоклеточный рак легкого, при стабильности позвоночника применяется лучевая терапия, по 4 Гр ежедневно в течение 3 дней, затем по 2-265 Гр ежедневно до СОД 40-45 Гр. Лучевая терапия позволяет добиться положительного лечебного эффекта в 30-50% случаев (В.М.Моисеенко с соавт.,1997,D.M. Abraham, C. Allegra,2001).
- При наличии клинических признаков нестабильности позвоночника, сдавление нервных стволов вследствие прямого распространения опухоли, расположенный паравертебрально, непереносимые боли, нечувствительные к лучевой терапии (рак почки, аденокарцинома ЖКТ) применяется хирургическое лечение. Стандартной операцией считается декомпрессионная ламиноэктомия. Некоторыми исследователями предлагаются операции резекции тел позвонков с последующим их протезированием метастатическими или синтетическими пластинками
- Когда нельзя проводит ни лучевую терапию, ни оперативное лечение при опухолях, чувствительных к цитостатикам, применяется моно- или полихимиотерапия.

6.2. Синдром верхней полой вены (СВПВ)

Синдром верхней полой вены (СВПВ) - неотложное состояние, связанное с нарушением кровообращения в бассейне верхней полой вены. Причиной развития СВПВ являются три основных патологических процесса:

- сдавление вены извне;
- прорастание стенки вены злокачественной опухолью;
- тромбоз верхней полой вены.

К злокачественным опухолям, которые наиболее часто (80-90%) осложняются СВПВ, относятся следующие:

- неходжкинские лимфомы в переднем средостении;
- рак правого легкого;
- метастатические формы рака молочной железы, яичка;
- меланома;
- саркома, особенно злокачественная фиброзная гистоцитома.

Клиника. Пациенты с СВПВ обычно жалуются на удушье, ортопное, ночные приступы удушья, отечность лица, шеи, верхних конечностей, иногда на осиплость голоса, кашель, дисфагию, боли в грудной клетке, обмороки. При дополнительных исследованиях можно выявить развитие коллатералей в грудной клетке выше уровне пережатия.

Диагностика. Для диагностики СВПВ может быть достаточно данных клиники и физикального обследования. При отсутствии морфологического диагноза необходимо проведение всех возможных исследований для верификации диагноза (цитологическое исследование мокроты, бронхоскопия, медиастиноскопия, пункционная биопсия под контролем КТ и рентгенологическое исследование грудной клетки, включая КТ, доплеровское ультразвуковое исследование сонных и надключичных вен).

Лечение. Экстренные симптоматические мероприятия необходимо направить на спасение жизни больного, обеспечивать поступление воздуха в легкие, ликвидировать непроходимость верхней полой вены и сдавление органов средостения. Кроме покоя, возвышенного положения, оксигенотерапии, иногда могут потребоваться трахеостомия, интубация, введение противосудорожных средств. Показано применение диуретиков (фуросемид, маннитол) и кортикостероидов.

Лучевая терапия укрупненными фракциями (по 4-5 Гр) за несколько дней с последующим снижением до стандартных доз до СОД 40-45 Гр(рак молочной железы, рак предстательной железы).

Противоопухолевую химиотерапию в качестве первой линии предпочтительнее проводить при наличии опухолей, высокочувствительных к цитостатикам (лимфопролиферативные опухоли, миэлома, герминогенные опухоли, мелкоклеточный рак легкого).

Наилучшим методом лечения является последовательное применение химиотерапии, а затем облучение.

При тромбозе показано лечение антикоагулянтами или фибринолитическими препаратами. Лечение лучше начинать с применения стрептокиназы – 250000 ед в/в струйно в течение более чем за 30 минут, затем назначаются гепарин.

6.3. Гиперкальциемия

Гиперкальциемия – наиболее частое угрожающее жизни нарушение метаболизма при распространенных злокачественных опухолях (рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого, множественная миэлома). Известны два механизма развития этого осложнения:

- локальная метастатическая деструкция кости;
- генерализованный остеолиз, обусловленный выделением опухолью гуморальных факторов (парагормональный белок)

В обеих случаях наблюдается усиление костной резорбции. Непосредственная локальная инвазия костной ткани опухолевыми клетками, активированными остеокластами, стимулирует высвобождение кальция в кровь до уровня, который превышает экскреторные возможности почек.

Костная резорбция усугубляется цитокинами, которые продуцируются инвазивными опухолевыми клетками.

Симптоматика и лабораторные данные. Достаточно рано могут выявляться полиурия и никтурия, вызванные нарушением концентрационной функции почек. Общие симптомы – анорексия, тошнота, мышечная слабость, запоры, быстрая утомляемость. Гиперкальциемия может вызвать серьезное обезвоживание, азотемию, ступор, кому и сердечно-сосудистый коллапс.

Вместе с гиперкальциемией в лабораторных анализах можно выявить гипокалемию и повышение креатинина крови.

В основном клинические симптомы появляются при уровне кальция в сыворотке крови выше 2,9-3,0 ммоль/л. Тяжелой принято считать гиперкальциемию 3,7 ммоль/л или выше. Это требует неотложного лечения. Когда уровень кальция становится равным 3,7-4,0 ммоль/л или выше, развивается кома и остановка сердца.

Лечение. Больные с гиперкальциемией требуют постоянного моноторинга показателей: гемодинамики, диуреза, водного и электролитного баланса, креатинина, мочевины крови. Многими

авторами предложена следующая схема лечения (В.Б.Кондратьев с соавт.,2000, Bilezikian J.P. et al, 1992):

- регидратация: введение 0,9% раствора натрия хлорида в количестве 3-6 л в первые 24 часа;

- после восстановления объема циркулирущей крови можно форсировать диурез. Вливание в/в 250-500 мл раствора хлорида натрия с введением по 20-40 мг фуросемида каждые 2-4 часа в зависимости от количества выводимого кальция с мочой и содержания кальция с сыворотке крови.

- бисфосфонаты (сильные ингибиторы процесса нормальной и патологической резорбции кости остеокластами), которые связывают фосфат на поверхности кальциевых кристаллов и замедляют их растворение, тем самым задерживает процесс резорбции. К бисфософонатам относятся бонефос, аредия.

Один из этих препаратов вводится внутривенно капельно после первых этапов регидратации. Бонефос вводится в дозе 1500 мг в сутки или по 300 мг в течение 4 часов с 1-го по 5- день каждые 3 недели. Последующее длительное применение препарата в дозе 1800 мг в сутки в капсулах;

- кортикостероиды – преднизалон 40-100 мг в/в каждые 8 ч с последующим применением препарата по 15-30 мг в сутки.

6.4. Синдром распада опухоли

Синдром распада опухоли, который может наблюдаться при любой опухоли в случае ее быстрой регрессии и массивного некроза опухоли в результате лучевой и химиотерапии. Массивный распад опухоли влечет за собой высвобождение большого количества продуктов распада опухоли. В протоплазме клеток содержится много калия, фосфора, пуринов и других веществ, которые наводняют межклеточные пространства после лизиса клеток злокачественной опухоли. Такое внезапное поступление большого количества продуктов клеточного распада может превысить способность организма к их выведению, что естественно приводить к острому нарушению электролитного и кислотно-щелочного равновесия.

Синдром распада опухоли–ургентное состояние, характеризирующееся развитием лактат-ацидоза и электролитных

нарушений (Fleming D.R. et al, 1992), появлением гиперкалемии, гиперфосфатемии и гиперкальциемии.

Этот синдром наблюдается в следующих случаях:

- быстро пролиферирующие опухоли с наличием большого объема опухолевой массы;
- острые лейкозы;
- лимфомы высокой степени злокачественности;
- некоторые солидные недифференцированные опухоли.

Электролитный дисбаланс чаще приводит к почечной недостаточности. Повышенная концентрация мочевой кислоты в крови, выпадение ее в осадок в собирательных почечных трубочках, лоханках, мочеточниках сопровождается острой мочекислой обструкцией мочевыводящих путей, что и является основной причиной в патогенезе азотемии, что может привести к летальному исходу.

Клиника. Для синдрома распада опухоли характерны следующие основные симптомы:

- со стороны нервной системы нарушение сознания (вплоть до комы), парестезии, тетанические судороги;
- со стороны сердечно-сосудистой системы - брадикардия, аритмия, фибриляция желудочков, на ЭКГ признаки: высокий Т-зубец, сглаженный Р-зубец, расширение комплекса QRS, удлинение интервала Q -Т;
- со стороны желудочно-кишечного тракта - кишечная непроходимость от спазмы гладкой мускулатуры;
- со стороны мочевыделительной системы: азотемия, почечная недостаточность.

Профилактика и лечение Перед началом химиотерапии лейкозов, лимфом, солидных опухолей с большим объемом опухолевой массы необходимо рекомендовать обильное питье, прегидратационную терапию в течение 24-48 часов, введение аллопуринола по 300 мг/сут в течение нескольких дней. Во время проведения химиотерапии желателен мониторинг диуреза, гемодинамики, содержание в сыворотке крови мочевой кислоты, креатинина, калия, кальция, фосфора, ЭКГ, коррекция любых метаболических нарушений.

При гиперфосфатемии средней степени рекомендуется прием гидроксида алюминия в дозе 300-600 мг, при тяжелой – в/в введение 1-3 физиологического раствора, гемодиализ.

При гиперкальцемии прием препаратов кальция перорально. Парентерально в/в введение 10% раствора глюконата кальция по 5-10 мл в течение 10 минут или инфузия в течение 20 минут. Слишком быстрое введение может вызвать ощущение жара, сердцебиение или даже коллапс. Обязателен мониторинг содержания в сыворотке крови кальция каждые 4-6 часов.

При гиперкалемии необходимо прекратить поступление калия в организм. В неотложных состояниях показаны:

- инфузия кальция глюконата 10% раствора 10-30 мл;
- внутривенное введение 50 мл 50% раствора глюкозы с добавлением 10 ЕД. цинк-инсулина в течение более 5 минут;
- инфузия раствора 4,2-8,4 % NaHCO3 200-300 мл;
- препарат Кау-Exalate (ионно-обменная смола 25-50 гр внутрь, запить 50 мл 70% раствора сорбитола или 50 мл этого препарата в прямую кишку в 20% растворе сорбитола;
- при нарушении функции почек – перитонеальный диализ или гемодиализ.

При гиперурикемии рекомендуется прием аллопуринола по 600-900 мг/сут в течение нескольких дней под контролем содержания мочевой кислоты в крови, гидратационную терапию, введение диуретиков, в тяжелых случаях целесообразно проведение гемодиализа (С.А.Проценко,2004).

6.5. Анафилаксия

Анафилаксия – одно из самых угрожающих, хотя и редких осложнений, может явиться побочным эффектом химиотерапии. Анифилаксия – повышенная реакция иммунитета, связанная с повышением выбросом иммуноглобулина Е. Эта непредвиденная ситуация может возникнуть у онкологических больных, которые принимают препараты из сыворотки крови, бактериальные препараты, например, аспарагиназу, антибиотики, цитостатики, контрастные вещества на основе йода и МКА (которые имеют мышиные компоненты). Фактически любое лекарство может привести к гиперреакции, заканчивающейся анафилаксией.

Клиника. Клинические проявления включают беспокойство, диспноэ, пресинкопический синдром. Возможно возникновение крапивницы, зуда по всему телу, и наконец, бронхоспазма и ангионевротического отека дыхательных путей. Периферийная вазодилятация может закончиться значимой гипотензией.

Экстренная помощь. Пациенты должны быть быстро обследованы на предмет проходимости дыхательных путей. При нарушении дыхания должен даваться дополнительно кислород. Может понадобиться эндотрахеальная интубация. Если имеет место серьезный гортанный отек в качестве причины нарушения дыхания, а не бронхоспазм, необходимо проведение трахеостомии.

Лечение. Назначается эфедрин в дозе 0,3-0,5 мг в/в каждые 10 минут при серьезных реакциях с гортанным синдромом, выраженным бронхоспазмом или гипотонии, максимум три дозы(1 мг); для менее выраженных реакций – доза 0,2-03 мл 1:1000 эфедрина подкожно с 2-кратным повторением каждые 15 минут; в случае угрожающей жизни анафилаксии -0,5 мг (5 мл 1:10000 раствора вводится внутривенно; эта доза может повторяться 1 раз в 10 минут, если необходимо).

Жидкости для внутривенного вливания (изотонический солевой раствор или раствор Рингера) могут применяться при гипотонии. Гипотония, которая не купируется этими мерами, требует использование вазопрессоров, как, например, дофамин.

При бронхоспазме можно использовать аэрозоли с альбутеролом или метапротеренолом.

При крапивнице применяется циметидин в дозе 300 мг внутривенно. Этот препарат используется для предотвращения реакции от паклитаксела, однако при тяжелой анафилакции практического значения не имеет.

6.6. Отек головного мозга

Внутричерепные метастазы злокачественных опухолей обычно сопровождаются целым рядом неврологических симптомов, включающая головную боль, нарушение зрения, признаки нарушения черепно-мозговых нервов, очаговые дыхательные и чувствительные расстройства, нарушение координации и эпилептические припадки.

Угрожающее жизни осложнение –ущемление ствола головного мозга.

Диагностика. Анамнез с постепенным развитием неврологической симптоматики более соответствует метастатическому процессу, внезапное начало чаще встречается при цереброваскулярной патологии. Для обнаружения метастатических очагов и определения протяженности отека головного мозга преимущество имеет МРТ. У больных, имеющих очаговую симптоматику, головную боль, изменение сознания, не должно проводиться люмбальная пункция.

Если установлено наличие отека головного мозга, лечение надо начать терапию дексаметазоном в дозе 20-30 мг в/в, по 6 мг в/в или перорально 4 раза в день.

Пациенты с выраженным отеком головного мозга, угрожающим жизни, с повышенным внутричерепного давления или ущемлением ствола головного мозга так же должны получать маннитол в дозе 50-100 г (в 20-25% растворе) в/в в течение 30 минут. Вливания можно повторять каждые 6 часов под контролем электролитов крови. При выраженном отеке головного мозга производится интубация с целью гипервентиляции и уменьшения давления углекислого газа до 25-30 мм рт ст, чтобы снизить внутричерепное давление.

При стабилизации состояния проводится лучевая терапия метастатического очага, при некоторых опухолях она используется с химиотерапией. У пациентов с легко доступными очагами показано оперативное удаление метастаза.

6.7. Использованная литература

1. Кондратьев В.Б., Мартынюк В.В., Ли Л.А. Метастазы в кости: осложненные формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение. Практическая онкология, 2000,№2,с.43-45

2. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местно распространенного и метастатического рака молочной железы. СПб, 1997,с.180-181, с.197-200

3. Проценко С.А. Неотложные состояния в онкологии. Практическая онкология: избранные лекции. Под ред. С.А.Тюляндина, В.М.Моисеенко., Санкт-Петербург, 2004,с.751-758

4. Поддубная И.В., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под ред. Н.И. Переводчиковой. Москва, 2005, с. 581-612

5. Ярбо У.Д., Борнстейн Р С. Срочная медицинская помощь в онкологии. Перевод с англ. Москва, 1985.,с. 49-75; 196-243

6. Abeloff M.D. Clinical oncology, 2 nd ed. New Jork: Churchill Livingstone, 1999

7. Abraham J., Allegra C. Bethesda handbook of clinical oncology. Philadelphia(USA), 2001.p.483-493

8. Bilezikian J.P. Management of acute hypercalcemia. New Engl. J.Med.,1992 vol 326 p.1196-1203

9. Boogerd W.,van der Sandle J.J. Diagnosis and treatment of spinal cord compression in malignant disease. Cancer Treat. Rew.,1993. vol 19,p.129-150

10. Byrne T.N. Spinal cord compression from epidural metastases. New. Engl. J.Med.,1992. Vol 327 p.614-619

11. Fleming D.R., Doukas M.A. Acute tumor lysis sindrome in hematologyc malignancies. Leuk Lymphoma, 1992, v.8 p.315-318

12. Loblaw D.A., Laperriere N.J. Emergency treatment of malignant extradural spinal cond compression: an evidancebased guideline. J.Clin.Oncol.,1998 vol.16 p.1613-1624

13. Ostler P.J., Clarke D.P.,Watkinson A.F. et al. Superior vena cava obstruction: a modern management strategy. Clin oncol., 1997. vol.9. p.83-89

14. Patel V.,Jgwebe T., Mast H. et al. Superior vena cava syndrome current concepts of management. New Engl. J. Med.,1995 vol. 92. p.9-245-248

15.Ralston S.H., Gallacher S.I., Patel U. et al. Comparison of three intravenosus bisphosphonates in cancer –associated hypercalcemia. Lancet, 1989.vol.2.p.1180-1182

16. Tolcott J.A., Stomper P.C., Drislane F.W. et al. Assessing suspected spinal cord compression: a multidisciplinary outcomes analysis of 342 episodes. Support Care Cancer, 1999, vol.7.p.31-38

Глава 7

РЕАБИЛИТАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ОНКОЛОГИИ

Содержание:

1. Виды реабилитации онкологических больных и принципы их осуществления 115
2. Социальные аспекты реабилитации онкологических больных 122
3. Психологические аспекты реабилитации онкологических больных 124
4. Проблемы пребывания в хосписе 126
5. Трудовые аспекты реабилитации онкологических больных 127
6. Роль санитарно-курортного лечения в реабилитации онкобольных 128
7. Специфические особенности лечения онкобольных в санаторно-курортных условиях 131
8. Комплекс реабилитационных мероприятий при наиболее распространенных формах рака. Реабилитация больных раком молочной железы 134
9. Использованная литература по реабилитации – 13 источников 134

7.1 Виды реабилитации онкологических больных и принципы их осуществления

Медицинская помощь в индустриальных странах с высокой системой здравоохранения подразделяют на профилактическую, лечебную и реабилитационную.

Достижение клинической онкологии, основанное на разработке методов ранней диагностики, совершенствовании методики и техники хирургических вмешательств, широкое внедрение в практику комбинированной и комплексной терапии злокачественных опухолей, привели к значительному улучшению отдаленных результатов лечения. Это привело к значительному накоплению онкологических больных после проведенного лечения, требующих восстановления личностного и социального статуса путём проведения сложных медицинских, социальных мероприятий, направленных на возвращение пациента к его прежнему образу жизни.

Медицинская реабилитация – одна из актуальных проблем современной онкологии. В настоящее время принципиально изменился взгляд на понятие «излечение» в онкологии. Долгое время все усилия врачей и исследователей в борьбе с раком было направлено только на получение клинического эффекта, т.е. клинического эффекта. Сегодня, имея большой арсенал современных противоопухолевых препаратов, новейшие лучевые установки, возможности выполнения реконструктивно-пластических, органосохранных радикальных операций с помощью оборудования для эндоскопической и роботохирургии, наступило понимание важности возвращения больных к прежнему социальному статусу.

В настоящее время реабилитация онкологических больных целая система государственных социально-экономических, медицинских, профессиональных, педагогических, психологических мероприятий направленных на адаптацию к новым условиям функционирования и жизнедеятельности организма, возникшим в результате заболевания и лечения злокачественных опухолей.

Задача медицинской реабилитации в онкологии - применении различных методов лечения, направленных на компенсацию

нарушенных функций отдельных систем и органов, которые возникают в результате развития самого злокачественного новообразования, а также проведения противоопухолевой терапии (хирургические вмешательства, лучевая или лекарственная терапия). Реабилитация онкологических пациентов должна стать логичным продолжением стандартной противоопухолевой терапии, которая решает основную задачу – максимальное удаления опухолевых клеток (циторедукция опухоли), предотвращение опухолевого роста и увеличение продолжительности жизни онкологического пациента. Если эффективность противораковой терапии оценивается по длительности безрецидивного периода и общей продолжительности жизни онкологических больных, то для онкореабилитации главным критерием эффективности становится улучшение качества жизни пациента после полученного противоопухолевого лечения.

Первые научные исследования по реабилитации онкологических больных появились в США в 1966 г. Успехи в химиотерапии злокачественных опухолей, развитие комплексного подхода в противоопухолевой терапии рака, позволившей добиться радикализма и положительных результатов в лечении некоторых видов злокачественных опухолей, впервые выявили проблему психо-социальной адаптации онкологическиъ больных и их родных. В 1960-е годы были проведены четыре международные конференции по проблеме реабилитации онкологических больных, которые организационно закрепили стремление специалистов, работающих в области онкологии, в объединении усилий по оказанию реабилитационной помощи онкобольным. Началась работа по созданию групп поддержки последних и их семей, подготовке и обучению волонтеров для ухода за такими больными. В те годы впервые в мире Национальным институтом рака (США) была разработана Национальная программа профилактики рака и реабилитации онкологических больных. Сенат США законодательно утвердил ее в 1971 г. Этот документ задекларировал реабилитацию как объективно существующее направление в онкологии и определил финансирование неправительственными фондами научно-исследовательских проектов и проведение тренингов для специалистов, которые работают в области реабилитации онкологических больных.

В 1970 г. Jimmie C. Holland, врач-психиатр, которая работала с онкологическими больными, подчеркнула необходимость лечения эмоциональной травмы, которую переносят онкологические больные и их семьи. В 1970-е годы врачи начали уделять особое внимание психологическим проблемам больных с онкологическими заболеваниями. Финансирование исследований и организации тренингов для клиницистов и научных работников дали толчок к созданию психоонкологических подразделений в структурах онкологических центров США.

Jimmie C. Holland адаптировала психические методы диагностики и лечения к онкологическим больным и создала психиатрическую службу, которая позже (в 1989 г.) формируется в целое направление в онкологи – психоонкологию.

В 1972 г. Национальный институт рака (США) провел конференцию по вопросам развития реабилитации в онкологии, на которой были утверждены основные направления, или уровни, в реабилитации онкологических больных: психосоциальная поддержка, эмоциональное равновесие, оптимизация телесного функционирования, консультирование с выбором профессии, социальная адаптация и социально-бытовая реабилитация. Реабилитация была определена как процесс, который позволяет онкологическому больному достигать максимального телесного, психологического и профессионального функционирования с одновременным ограничением распространения болезни, эффективным лечением, профилактикой осложнений и метастазирования опухоли.

J. Dietz в 1981 г., была предложена следующая классификация реабилитации в онкологии: превентивная, укрепляющая, поддерживающая и паллиативная.

Превентивный тип реабилитации – реабилитация, направленная на профилактику инвалидности у пациента, осуществляется путем психологического консультирования, исследованием функционального и физического состояния организма перед началом лечения.

Укрепляющий тип реабилитации – комплекс средств, которые направлены на возвращение пациентов к прежнему образу жизни, профессиональной деятельности, физического, психологического и социального состояния.

Поддерживающий тип реабилитации – комплекс средств, направленных на пациента, с целью предоставления ему возможностей приспособиться к инвалидности, которая возникла, и минимизировать осложнения от болезни, которая продолжается.

Паллиативный тип реабилитации – реабилитационные мероприятия, проводимые с больными, у которых наблюдается прогрессирование заболевания. Цель паллиативной реабилитации заключается в создании комфортных условий существования в период прогрессирования и генерализации злокачественной опухоли, что может обусловить неблагоприятный прогноз жизни.

Конечно, деление на типы реабилитации в онкологии достаточно условно, поскольку развитие онкологического процесса имеет не индивидуальные особенности, но, зачастую, проходит все этапы развития: от радикального удаления опухоли, до рецидива и последующей генерализации заболевания. Такая динамика злокачественной опухоли предполагает переход от превентивной и поддерживающей к паллиативной реабилитации. С другой стороны, выбор типа реабилитационной помощи зависит от локализации опухоли и объема проведенного лечения. Например, реконструктивно-пластическая операция с восстановлением дефекта тканей, лица и верхней челюсти, позволяет провести пациенту превентивную реабилитацию вместо поддерживающей (С.А. Мисяк, 2010).

Современные подходы и возможности в организации раннего выявления, диагностики и лечения больных со злокачественными новообразованиями, эпидемиологические аспекты онкологической службы выявили тенденции к росту онкологической заболеваемости. В то же время происходит увеличение числа больных с ранними стадиями опухолевого процесса, не требующих агрессивных методов лечения, приводящих к глубокой инвалидизации, расширяются возможности функционально-щадящего лечения, имеющего высокий социальный и экономический эффект. Мультидисциплинарный подход в выборе тактики лечения, максимальное использование возможностей основных видов противоопухолевой терапии привело к существенному увеличению продолжительности жизни онкобольных. Это сказывается и на структуре диспансерных пациентов: увеличивается число онкологических больных III

клинической группы, подавляющее большинство из которых лица трудоспособного возраста, которые нуждаются в определении своего статуса. Остается достаточно большой пул пациентов, выявляемых с IV стадией заболевания, а так же число пациентов с прогрессированием онкологического процесса после или в процессе лечения. Таким образом, вопрос реабилитации онкологических больных является чрезвычайно актуальным и сложным.

Все вероятные варианты клинического течения злокачественного процесса можно объединить в 3 большие группы (В.И.Чиссов с соавт., 2008):

Первая группа с так называемым благоприятным прогнозом включает в себя пациенты с I и II стадией опухоли, которые имеют реальный шанс стойкого излечения. Так символом T1-2N0M0 5-летняя выживаемость больных достигает 60-90% у большинства больных этой группы возможно проведение функционально-щадящего и органосохраняющего лечения с применением методик хирургической парциальной резекции пораженного органа с сохранением его функциональной части. Удовлетворительных результатов можно достичь путем проведения лучевой терапии (при раке голосовых связок) или химиолучевую терапию при злокачественной лимфоме.

Во вторую группу входят пациенты с III стадией опухоли. Возможность проведения функционально-щадящего лечения при подобней распространенности опухолевого процесса весьма ограничены. Чаще всего больным этой группы требуется выполнение инвалидизирующей операции в комбинации с лучевой терапией и химиотерапии, следствием чего является выраженная анатомо-функциональные дефекты, например, гастрэктомия, пневмонэктомия, мастэктомия, ларингоэктомия с трахеостомией, ампутация конечностей, обструктивная резекция толстой кишки с колостомой.

К третьей группе относятся больные с неблагоприятным прогнозом с прогрессированием опухолевого процесса после не эффективной лечении. Задача лечения этих больных заключается в замедлении по возможности прогрессированного опухолевого процесса путем применения лучевой и химиотерапии, а также коррекции возникших нарушении функции органа, например трахеостомия при стенозе гортани и трахеи, гастростомия и т.д.

В Казахстане вопросы реабилитации онкологических пациентов рассматривались только с точки зрения их диспансеризации, динамического наблюдения и проведения противоболевой терапии на последнем этапе их жизни. Только в 2012 г. была разработана «Программа развития онкологической помощи в Республике Казахстан», утвержденная Постановлением Правительства Республики Казахстан от 29 марта 2012 г. №366, в которой четвертой основной задачей программы стоит развитие реабилитационной и паллиативной помощи онкологическим пациентам. Благодаря принятию данного документа с 2012 г. в Казахстане стал активно развиваться институт психологов и социальных работников, задействованных в онкологической службе, на базе онкологических диспансеров открылись кабинеты психологической поддержки пациентам и их родным, проводится интенсивная подготовка специалистов психологической и социальной помощи, в онкологических диспансерах открываются отделения реабилитационной помощи.

Практическое осуществление реабилитации

Основная цель медицинской реабилитации онкологических больных направлена на применение различных методов лекарственной, физической, социальной, психологической помощи, для компенсации как физических, так и социально-психических нарушений, вызванных развитием злокачественного процесса, а также методами противоопухолевой терапии (хирургические вмешательства, лучевая или химиотерапия и тому подобное).

Глобально реабилитация должна начинаться с профилактических мероприятий, направленных на предотвращение возникновения и развитие злокачественных новообразований, и продолжаться после проведенного лечения на протяжении всей жизни больного. При этом процесс восстановления предусматривает активное участие самого пациента как в процессе реабилитации утраченных или поврежденных функций органа, систем, так и процессе его социально-психологической адаптации.

В настоящее время выделяют четыре периода реабилитации онкологических больных:

I период – направлен в первую очередь на облегчение морального состояния больного во время обследования и установления диагноза. На этом этапе первостепенная роль принадлежит психологам, а так же правильного понимания со стороны врача-онколога при общении с пациентом, его настрое на лечение. Первый этап реабилитации начинается на уровне амбулаторной помощи, на этом же этапе проводится лечение сопутствующих заболеваний для подготовки больного к проведению противоопухолевой терапии.

II период – подготовка к операции (при показаниях), проведение активной общеукрепляющей терапии, лечение сопутствующей патологии.

III период – реабилитации непосредственно в процессе противоопухолевой терапии - оперативное вмешательство, лучевая или химиотерапия, а также ранний послеоперационный период, либо восстановительный ранний период после лучевой и химиотерапии.

IV период – включает первые месяцы после радикального лечения. В этот период должны проводиться мероприятия, направленные на устранение всех послеоперационных осложнений.

Очень важным в комплексе реабилитации больных опухолями опорно-двигательного аппарата, молочной железы, гортани является одномоментное протезирование. У пациентов с опухолями опорно-двигательного аппарата это способствует более быстрому формированию культи, уменьшает ее отек и боль, благодаря чему некоторые больные уже на 5-6 день, а большинство - на 10-12-й день могут ходить с палочкой. Для больных с опухолями молочной железы и гортани радикальное удаление опухоли с одномоментным протезированием ускоряет процесс социальной и психологической адаптации.

После завершения первичного лечения не существует стандартных схем последующего наблюдения за онкологическим больным. Для каждого отдельного пациента должен составляться индивидуальный план наблюдения и реабилитации.

В соответствии с групповым прогнозом выделяется реабилитация:

- восстановительная, преследующая полное или частичное восстановление трудоспособности, как правило, для больных с

благоприятным прогнозом. Примерно 2/3 от общего числа пролеченных онкологических пациентов нуждаются в восстановительном лечении.

- поддерживающая реабилитация необходима пациентам с потерей трудоспособности, инвалидизацией. Она, в первую очередь, направлена на адаптацию пациента к новому психофизическому состоянию, положению в семье и обществе. Чаще всего это касается группы больных с местно-распространенным онкологическим процессом;

- паллиативная реабилитация направлена на создание комфортных условий для пациентов с генерализованными формами рака, когда проведение радикального лечения или активной противоопухолевой консервативной терапии не представляется возможным.

7.2. Социальные аспекты реабилитации онкологических больных

Во время решения вопроса о работоспособности онкологических больных необходимо учитывать возраст больного, время, прошедшее после радикального лечения (принято считать, что приблизительно у 70-80% больных рецидивы и метастазы опухолей развиваются в первые два года после лечения), локализацию, стадию и гистологическую форму опухоли, наличие рецидивов и метастазов, профессию и условия труда больного и тому подобное. Возвращение онкологических больных к труду и активной деятельности поддерживает их веру в полное выздоровление.

Терапевтические мероприятия в процессе реабилитации онкологических больных должны быть направлены не только на продолжение жизни (количественный фактор), но и на обеспечение и улучшение качества жизни пациентов. Оптимальные условия жизни должны касаться не только физической стороны, духовной, социальной и профессиональной.

Возвращение онкобольных к трудовой деятельности – важнейший, но не единственный и не однозначный результат восстановительного лечения. Оптимальным вариантом процесса реабилитации следует считать максимальное приближение

онкобольного к дооперационному образу жизни. Ситуация онкологического заболевания обрекает больного на отсутствие уверенности в его жизненных перпективах.

Группа медицинских показателей, которая регулирует поведение больного со стороны объективно сложившейся ситуации онкозаболевания:

1. Характер оперативного вмешательства.
2. Дополнительные методы лечения.
3. Психогенные нарушения.
4. Срок давности радикального лечения.
5. Степень анатомо-функциональных нарушений, связанных с основным заболеванием и методами его лечения.

Эта группа показателей находится под непосредственным контролем онкослужбы и онко ВТЭК. Итогом деятельности обеих этих служб является оценка состояния здоровья, перспектив дожития, степени инвалидизации и трудоспособности онкологических больных. Таким образом, объективные медицинские данные о результатах лечения в онкоучреждении, контрольные свидетельства районных онкологов и экспертные заключения онко ВТЭК являются основанием для выработки реабилитации в послеоперационном периоде. Однако, в процессе социальной реабилитации субъективная сторона вопроса зачастую оказывается более значимой и в большей степени определяет его направление. Сюда относятся следующие факторы:

1. Мотивация возвращения к труду – на первом месте мотив «не представляю жизни без работы», на втором месте – желание сохранить семейный бюджет, на третьем месте – желание работать как все здоровые (социальное самоутверждение), на четвертом – заработать хорошую пенсию. Причем мотивация зависит от социально-профессиональной принадлежности больных. Так, у лиц физического и не физического труда высшего образования чаще мотив – сохранить семейный бюджет. У лиц умственного труда «не представляю жизни без работы».

2. Мотивация отказа от возвращения к труду – это на 1-ом месте семейные обстоятельства, на 2-ом – боязнь оказаться на особом положении в коллективе (боязнь изоляции в обществе).

3. Ценностные ориентации личности, которые обнаруживают себя в мотивации и реальном поведении больного, в частности, в

отношении к вопросу о возвращении к труду. Примеры ценностно-ориентационных суждений:

А) самое важное в жизни – здоровье, без этого всё остальное теряет смысл;

Б) «Здоровье важно, но есть вещи, не менее важные – семья, работа»;

В) если слишком много внимания уделять здоровью, то жизнь становится однообразной и тягостной.

Среди тех, кто не считает здоровье главной ценностной ориентацией, в основе возвращения к труду лежат мотивы «не представляю жизни без работы». Среди тех, кто здоровье считает высшей ценностью, преобладает мотив «желание сохранить семейный бюджет».

4. Роль семьи и взаимоотношений в ней. От атмосферы в семье, поддержки больного, внимания к его нуждам и запросам, реальной оценки его физических возможностей после перенесенного заболевания зависит психо-эмоциональный и социальный настрой, жизненная позиция, настроение и выбор многих решений на будущее. Активная моральная поддержка близких обуславливает позитивную мотивацию возвращения к труду, т.е. создание онкобольным оптимальных условий для социальной реабилитации должно опираться на изучение комплекса субъективных и объективных детерминант, определяющих собой этот сложный процесс.

7.3. Психологические аспекты реабилитации онкологических больных

Главная психологическая проблема в онкоклинике – это реакция личности на болезнь. На практике замечен большой разрыв между современными, постоянно усложняющимися методами специального лечения и уровнем знания практических врачей об особенностях психического статуса онкобольных. Это отрицательно влияет на характер, течение, эффективность лечения, на психическую активность больных, возможности их социально-трудовой реабилитации и, в конечном счёте, на продолжительность жизни.

Онкозаболевания ставят перед больным сложные психологические проблемы. Больной находится в серьезнейшей стрессовой ситуации. Длительное, тяжёлое заболевание, госпитализация, отрыв от привычного окружения, потеря социального статуса, возможность калечащей операции, приводящей к инвалидности, угроза смерти – разрушают привычные стереотипы поведения, изменяют систему ценностей и эталонов, существенно перестраивая личность больного, и ставят его перед проблемой адаптации к новым условиям жизни.

Врачи должны осознать, что вопрос, какую жизнь будет вести больной после лечения, не менее важен, чем то, каковы будут результаты лечения.

Процесс реабилитации не должен быть ограничен рамками проведения ЛФК, протезирования, реконструктивных операций, медикаментозной терапии. Это системная деятельность, направленная на восстановление_личного и социального статуса больного особым методом содержание его состоит в опосредовании через личность лечебно-восстановительных воздействий и мероприятий. То есть реабилитация – это активный процесс, в котором больной выступает не просто «потребителем» лечения, а партнером и, как следствие, предполагает особую активность со стороны врача и больного.

У онкобольного в силу тяжести заболевания, неопределенности прогноза, невозможности планирования жизненных целей на первый план выходит мотив «сохранения жизни». Доминирование этого мотива ведет к формированию ограничительного поведения: инертности, снижению жизненной активности, разнообразных «уходов» в болезнь, в работу, в семью, в общественную деятельность. Нужно помочь больному создать новый смысл жизни, новые цели. Для больного должна быть сформулирована цель реабилитационной программы, предложена модель его возможного будущего, созданная с учётом характерологических, личностных качеств, сохранных звеньев его мотивационной сферы и использование личностно значимых целей.

Если нарушено правильное соотношение целей реабилитационной программы и индивидуальных целей больных, утрачивается личностный смысл этих мероприятий, появляются больные, не поддающиеся восстановительному лечению, склонных

извлекать «пользу» из своего состояния, удовлетворяться полученной инвалидностью и требовать особенного к себе отношения от окружающих.

Психологические трудности онкобольного связаны не только с угрозой жизни. Проведённое лечение, калечащие операции ставят перед ними профессиональные, бытовые, семейные проблемы. Восстановительное лечение, связанное с управлением механизмом адаптации больного, должно строиться с учетом изменения мотивационных структур. В психокоррекционной работе нужно ориентироваться на формирование таких целей, которые, становясь в дальнейшем мотивами, возвращают больного к активной и полноценной жизни. Другой важной задачей является коррегирование целей, приводящих к патологическому развитию личности, «уходу в болезнь». Необходимо проводить мотивационную психотерапию. Следует приветствовать метод проведения всех психокоррегирующих мероприятий в группах онкобольных, которые часто формируются спонтанно. Этот метод коллективной терапии считается очень эффективным.

Практически должны быть определены возможности дальнейшей профессиональной деятельности, при невозможности её продолжения, должен быть предложен тот круг занятий, который может заменить больному трудовые отношения: работа в семье, забота о близких и т.д. В идеальном случае реабилитация должна заканчиваться профессиональной переориентацией и профессиональным переобучением. Нужно также не забывать бытовые, социальные и профессиональные затруднения, с которым столкнется больной после выписки из стационара.

7.4. Проблемы пребывания в хосписе

Больным запущенным опухолевым процессом, как нами выше изложены, применяется паллиативная медицина, в основе которой лежит:

- забота о субъективном состоянии пациента;
- уход за ними либо в домашних условиях, либо в специальных учреждениях типа хосписа.

В таких учреждениях применяется симптоматическое лечение и осуществляется надлежащий уход с целью поддержания физиологической функции и психологической реакции больного.

В основе психологического климата лежат физический, эмоциональный, интеллектуальный и духовный контакты (А.В Гнездилов, 2004).

Физический предполагает максимальную совместимости с пациентом от начального знакомства, которая сопровождается рукопожатием, до последующих соприкосновения. Легкое прикосновение руки может передать и чувства, и симпатии, и доверительность, и одобрение, но также и остановить больного от напрасного выплеска, успокоить тревогу, переключить внимание. Даже во время комотозного состояния «держание за руку» помогает больному справиться со страхами.

Эмоциональный контакт зиждется на чувстве симпатии. В этом случае мостик строится не от себя к больному, а от него к себе, тем самым создает почву для общения.

Интеллектуальный контакт одинаковое собеседование, прочитывание тех или иных понятий и слов. Контроль за правильным пониманием друг друга создает предпосылки для полноценного контакта.

Духовный контакт наиболее редки, включает в себя чувства понимания и любви. Литературным прообразом этого могут быть персонажи Толстого и Достоевского в минуты полного принятия и прозрения друг друга.

Учет к использованию всех этих факторов в хосписе помогает в создании психологической атмосферы «дома».

Следует отметить что наиболее тягостным для онкологического больного запущенным опухолевым процессом является отсутствие гарантии обезболивания. Боль страшнее смерти. Не так уж страшна смерть при жизни, но к страданиям и боли никому не дано привыкнуть.

7.5. Трудовые аспекты реабилитации онкологических больных

Основной целью трудовой реабилитации являются трудоустройство инвалидов и их адаптация в семье и обществе. Для успешного проведения трудовой реабилитации необходимы:

1) точное определение физических и профессиональных возможностей пациента;

2) оценка требований, предъявляемых профессией инвалиду;

3) правильное определение соответствия способностей больного требованиям профессии;

В результате проведения медицинских реабилитационных мероприятий могут быть получены следующие результаты:

1) достаточно полное восстановление трудоспособности с возможностью возвращения к труду;

2) неполное восстановление – прежняя работа возможна только при определенных (облегченных) условиях;

3) полное восстановление как результат переобучения и переход на другую работу;

4) приобретение простейших навыков и возможностей самообслуживания;

5) отсутствие эффекта восстановления.

Вместе с тем необходимо иметь в виду, что часть больных, которые не вернулись к трудовой деятельности, тем не менее, получили возможность улучшить «качество жизни», что может быть оценено по модифицированной шкале Карновского и должно учитываться в процессе оценки эффективности реабилитации:

100% - жалоб и проявлений заболевания нет

80% - нужно изменить прежний образ жизни, часто бывает нетрудоспособным

60% - требует периодической медицинской и бытовой помощи, обслуживает себя с трудом.

40% - необходима постоянная медицинская помощь, постоянный уход

20% - очень слаб, нуждается в постоянной госпитализации и в активной поддерживающей терапии

Вся реабиллитационная работа осуществляется бригадой специалистов, где особенно важна роль лечащего врача, на которого больной возлагает надежды, от его опыта, умения, знания и активности зависит успех реабилитационных мероприятий.

7.6. Роль санаторно-курортного лечения в реабилитации онкобольных

На санаторно-курортное лечение направляют пациентов после радикальных операций по поводу злокачественных опухолей, при

полной уверенности в отсутствии рецидива опухоли и метастазов. Средний срок направления – через 6–12 месяцев после операции преимущественно в местные санатории. Чем злокачественной опухоль, тем больше интервал между операцией и направлением на курорт. При этом в санаторно-курортной карте должна быть запись врача онколога, на учете которого находится больной с рекомендацией санаторно-курортного лечения на соответствующем курорте или в местном санатории, с указанием сезона года. Таких больных направляют на климато- и бальнеолечебные курорты, так как пелоидотерапия им противопоказана.

В комплекс проводимых в санатории лечебных мероприятий могут быть включены оксигенотерапия (кислородные коктейли), бальнеотерапия в виде жемчужных, йодобромных ванн и душа индифферентной температуры, упражнений в бассейне), лечение питьевыми минеральными водами, лечебная физкультура и массаж с включением специальных методик. Большое значение придается психотерапии в виде индивидуальных занятий и групповой аутогенной тренировки.

Пациенты после радикального удаления доброкачественных опухолей могут быть направлены на курорт в любые сроки после операции, в том числе и по поводу удаления доброкачественных опухолей головного и спинного мозга (менингиома, невринома и др.).

Больных с единичными доброкачественными опухолями направляют на санаторно-курортное лечение сопутствующих заболеваний при ограничении применения лечебных физических факторов в зоне опухоли.

Санаторно-курортное лечение *противопоказано* больным со склонностью к частым рецидивам опухолей и их метастазированию; с ларинго-, фаринго-, трахеостомами; с недержанием мочи и кала после операций по поводу рака прямой кишки и мочевого пузыря; с крупными запущенными опухолями; с выраженной сердечно-сосудистой недостаточностью после пульмонэктомии; больным с психозами.

Относительными противопоказаниями для санаторно-курортного лечения являются: лучевые язвы кожи и слизистых оболочек; лучевые циститы, пульмониты, колиты; выраженные пострезекционные расстройства после операций по поводу рака

желудка; выраженный лимфатический отек конечностей с рецидивирующим рожистым воспалением кожи; резко выраженные общие последствия лучевой терапии; тяжелые депрессивные состояния.

Накопленные к настоящему времени результаты свидетельствуют о возможности рационального применения лечебных физических факторов у разных групп онкологических больных.

Установлена высокая эффективность санаторно-курортного лечения онкологических больных, которое, однако, сегодня ни организационно, ни методически не разработано.

Применение физических факторов в восстановительном лечении онкологических больных позволяет:

– улучшить результаты основных методов лечения как за счет снижения осложнений, так и за счет модифицирующих свойств физических факторов;

– интенсифицировать период реабилитации, что в свою очередь сокращает срок пребывания больного в стационаре, а также время его нетрудоспособности;

– расширить арсенал лечебных воздействий при сопутствующей патологии у онкологических больных.

В жизни ВКК отказывают в курортном лечении больным, которые когда-либо лечились по поводу злокачественных новообразований.

В настоящее время онкологи твёрдо придерживаются мнения, что санаторно-курортное лечение является существенным звеном в комплексе реабилитации онкобольных после проведённого радикального лечения.

Этот вид восстановительной терапии может быть использован у онкологических больных после радикального лечения по поводу злокачественных новообразований (хирургического, лучевого и комплексного) при отсутствии рецидивов и метастазов. Больные могут направляться только в местные санатории для общеукрепляющего лечения при общем удовлетворительном состоянии. Санаторно-курортную карту выдает лечащий или диспансерный врач по предъявлении справки онколога, удостоверяющего, что в результате наблюдения и обследования больного не установлено рецидивов и метастазов злокачественной опухоли.

Противопоказаниями к направлению в санаторий:

1. Больная, находящаяся на обследовании с подозрением на наличие рецидивов и метастазов опухоли.

2. Больные с выраженными последствиями проведенного радикального лечения, требующие специальной терапии:

А) с лучевыми поражениями и кожными язвами, лейкопенией ниже 2500-3000 лейкоцитов, тромбоцитопенией ниже 100000,анемией с гемоглобином ниже 66,6 г\л (40%);

Б) с тяжелыми анатомо-функциональными нарушениями после хирургического лечения (после обезображивающих операций по поводу опухолей головы и шеи, лица, не подлежащие протезированию; с незаконченной пластикой пищевода, фарингостомы, кишечными свищами, незаживающими ранами, недержанием мочи и кала);

3. Больные, не способные обслуживать себя и требующие постороннего ухода.

4. Больные с острым или хроническим психозом.

7.7. Специфические особенности лечения онкобольных в санаторно-курортных условиях

1. Наряду с общеукрепляющим лечением, коррекцией обменных нарушений и лечением сердечно-сосудистых заболеваний им, как правило, показана коррекция нарушений психоэмоциональной сферы. Им обязательна лечебная физкультура (тонизирующий или тренировочный режим), в ряде случаев желательно назначение таких препаратов, как ноотропил, пирацетам, пиридитол, энцефабол. Улучшая метаболизм в нервных структурах, эти препараты способствуют нормализации корковых процессов. Пожилым людям с проявлением атеросклероза сосудов мозга нужно назначать амилолон 0,75 г в сутки, стугерон.

2. Коррекция обменных нарушений. При снижении массы тела, аппетита показаны анаболики, включая анаболитические гормоны типа нерабола, нераболила, ретоболила (но при раке предстательной железы они противопоказаны). При ожирении после лечения оно бывает фоном возникновения рака, бывает результатом усиленного питания после радикального лечения, бывает результатом

применения гормонального лечения или сдвигов в гормональном балансе (рак щитовидной железы - тиреоидэктомия) показан тироксин по 0,3 в сутки или трийодтиронин по 150 мг в сутки.

3. Коррекция нарушений сердечно-сосудистой системы.

Чаще эти нарушения проявляются дистрофией миокарда. Происхождение их сложное: длительный эмоциональный стресс, нарушение гормонального баланса, особенно у молодых женщин (последствия гормональной и цитостатической терапии), обменные нарушения. Клиническая дистрофия миокарда протекает или бессимптомна, или проявляется болями в области сердца , не характерными для ишемии или экстрасистолией.

Необходима дифференциальная диагностика болей в сердце и ишемических болей при дистрофии миокарда: анамнез, функциональные пробы с ЭКГ. Если при дозированной физической нагрузке показатели ЭКГ ухудшаются, это свидетельство в пользу ишемической болезни. Можно для дифференциального диагноза использовать фармакологические пробы, например, калиевая-если это дистрофия, после приема препаратов калия по обычной методике, ЭКГ нормализуется).

Лечение дистрофии миокарда: сердечные анаболитические препараты – рибоксин в среднем 0,6 в сутки, оротат калия до 1,5 г в сутки, препараты калия, панангина (аспаркам –1-3табл. в сутки, 10% р-р хлорида калия). Если дистрофия гормонального характера, хороший эффект от комбинированных препаратов, нормализирующих вегетативную нервную систему – беллоид/белласпон, беллатаминал/, лучшие в сочетании с бромидом \ бромкамфора по 0,75 в сутуи, микстура Кватера\.

Лечение гипертензии. Она характерна для некоторых локализаций:рака эндометрия, молочной железы, толстой кишки. При этом рекомендуется: верошпирон до 45-100мг в сутки.

Общеукрепляющая терапия.

В комплекс лечебных мероприятий у онкобольных следует включать:

- Адаптогены – экстракт элеутерококка (до 3-х ч. ложки в сутки), настойку жень-шеня, пантокрин. Все они повышают неспецифическую резистентность организма, в том числе – противоопухолевую

- Витамины – аскорбиновая кислота, B_1, B_2, B_6, A,E, B_{12} назначать по строгим показаниям – например, фолиеводефицитная анемия после экстирпации желудка. Дозы B_{12} 30-60 мкг 1-2 раза в неделю. В высоких дозах вит. B_{12} онкобольным назначать не следует.

Элементы комплексного курортного лечения для онкобольных.

Курортный режим, диетотерапия, питьевое, бальнеологическое, климатическое лечение, лечебная физкультура, при показаниях – медикаменты.

1. Грязевое лечение и гелиотерапия для онкобольных противопоказаны независимо от давности заболевания.
2. Бальнеологическое лечение ограничивается применением минеральных ванн при температуре не выше 36-37 град., а также душей – дождевых, циркулярных, игольчатых, можно ванны кислородные на морской воде (температура 36-37^0 в течение 10 мин).

Коррекция нарушений желудочно-кишечного тракта.

Прием минеральной воды внутрь стимулирует секрецию пищеварительных желез, оказывает противовоспалительное действие, способствует снятию спазмов гладкой мускулатуры внутренних органов. Показаны слабоминеральные воды (4-5 г\л). Минеральную воду по 150-200 мл 3 раза за 30-60 минут до еды.

При дискинезиях кищечника – микроклизмы, кишечные души, сифонные промывания минеральными водами. Из курортов показан Железноводск, Сары-Агач.

Диетотерапия – универсальным является дробный режим питания (5-6 раз в сутки), уменьшение объёма одновременно съедаемой пищи, медленный приём пищи.

Таким образом, система реабилитационных мероприятий у онкологических больных требует междисциплинарного подхода – медицинского, социально-психологического и должно применяться с момента установления диагноза, госпитализации больного и продолжаться в процессе последующей диспансеризации после выписки.

7.8. Комплекс реабилитационных мероприятий при наиболее распространенных формах рака. Реабилитация больных раком молочной железы

Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. С 2012 года рак молочной железы вышел на первое место по уровню заболеваемости злокачественными новообразованиями в РК. Рост заболеваемости, успехи в лечении рака молочной железы связаны как с более ранним выявлением заболевания, так и с комплексным выбора метода лечения. Одним из основных методы лечения рака молочной железы остается хирургическое вмешательство. В дополнение к нему используется лучевая, лекарственная терапия противоопухолевыми и гормональными препаратами.

Из года в год число больных, радикально леченных по поводу рака молочной железы увеличивается; следовательно увеличивается и число

7.9. Использованная литература по реабилитации

1. Абисатов Х.А. Реабилитация онкологических больных и деонтология в онкологии. // В рук. Х.А. Абисатова «Клиническая онкология» Алматы – Арыс 2007, стр.199-206

2. Березанцев А.Ю., Строжев С.В. Роль психотерапии в комплексной реабилитации больных с онкологической патологией.// Евразийский онкологический журнал, 2014, №3, стр. 29.

3. Вечканов В.А. Этапы и компоненты реабилитационного процесса. Врачебно-трудовая экспертиза и социально-трудовая экспертиза инвалидов. Москва, 1975 вып.3 с.49-43

4. Гнездилов А.В. Психологические изменения у онкологических больных// Практическая онкология: избранные лекций. Под редакцией С.А.Тюлендина и В.М. Моисеенко, Санкт-Петербург «Центр ТОМ», 2004, стр.769-784

5. Грушина Т.И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия. // «Руководство для врачей», М. изд. «ГЭОТАР – Медиа», 2006, стр. 240.

6. Новиков Г.А., Рудой С.В., Самойленко В.В. и др. Реабилитация онкологического больного. // В рук. «Онкология. Национальное руководство». Под редакцией В.И.Чиисова и М.И.Давыдова. Москва, «ГЭОТАР - Медиа», 2008 стр 459-482

7. Павлов К.А., Чехарина Е.А., Барчук А.С. и др. Санаторно-курортное лечение как компонент реабилитации онкологических больных после радикального лечения. Тезисы Всесоюзного симпозиума « Совершенствование методов реабилитации онкологических больных ». Ленинград , 1978 с.51-52

8. Показания и противопоказания к санаторному лечению и физиотерапии для лиц, закончивших специальное лечение по поводу злокачественных опухолей. В сборнике официальных указаний по организации онкологической помощи. М «Медицина», 1985 с.217-219

9. Пономаренко Г.Н. Физиотерапия в онкологии // Физиотерапевт. 2010, №11, стр 62-67

10. Реабилитация онкологических больных. Под ред. В.Н. Герасименко, М. «Медицина», 1988 с.271

11. Реабилитация онкологических больных.// В кн. «Клинический рекомендации. Онкология», М., изд. «ГЭОТАР-Медия», 2008, стр. 3-20.

12. Шабашова Н.Я., Мельников Р.А., Симонов Н.Н. Реабилитация онкологического больного. Общая онкология / рук-во под ред Н.П.Напалкова, Л. «Медицина», с.596-607/

13. Этика в онкологии // В учебнике «Онкология» под редакцией В.И.Чиссова, С.Л.Дарьяловой. Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2007 стр 158-177

Глава 8

ДЕОНТОЛОГИЯ В ОНКОЛОГИИ

Содержание:

1. Общие вопросы этики и деонтологии 137
2. Принципы деонтологии в онкологии 138
3. Общие требования к студентам, курирующих онкологических больных 141
4. Использованная литература по деонтологии – 12 источников 142

8.1. Общие вопросы этики и деонтологии

Медицинская деонтология (от греч. – deon – долг, должное, Logos – слово, наука) – наука о долге медика перед больным и перед обществом, т.е. наука о врачебном долге; причем речь идет не только о чисто профессиональных обязанностях, но и прежде всего, нравственных аспектов, духовности и человечности. Каждый врач в своей работе обязан придерживаться этических принципов «Женевской декларации Всемирной медицинской ассоциации» (1994), «Международного кодекса медицинской этики».

Женевская декларация Всемирной медицинской ассоциации гласит: «Вступая в члены медицинского сообщества, я торжественно клянусь посвятить свою жизнь служению идеалам гуманности». Еще А.П.Чехов писал: «Профессия врача требует самоотвержения, чистоту души и чистоту помыслов. Не всякий способен на это»

Выдающиеся онкологи, основоположники советской онкологической службы, академики Н.Н.Петров и Н.Н.Блохин придавали особое значение этическим и психологическим аспектам помощи больным.

Облик врача, умение общаться с пациентом могут способствовать взаимопониманию с больным, его родственниками, родителями больного ребенка, наоборот, равнодушие и грубость оттолкнут от врача, вызвать негативные эмоции, вплоть до проявления агрессии.

Аккуратность, доброжелательность, точность и обязательность – вот черты, привлекающие к врачу, вызывающие к нему доверие независимо от его возраста.

Точность и обязательность – важное качество, которыми не стоит пренебрегать. Если вы назначили больному встречу на определенный час, то будьте на месте в установленное время; если же по уважительной причине вы не мо

жете встретиться с пациентом, оставьте записку или лично извинитесь, но непременно покажите, что вы не забыли о назначенной встрече.

Милосердие – это отражает способность врача сочувствовать больному, его страданиям, соболезновать переживаниям его родственников.

Доброжелательность, приветливость врача – важнейшая составляющая успеха лечения. Чрезмерная, нередко напускная суровость, недовольное выражение лица, резкий тон разговора отнюдь не укрепляют авторитет врача.

Терпение и терпимость крайне необходимы врачу онкологу.

Самокритичность важное свойство для врача. Особенно для хирурга. Надо уметь реально оценить собственные возможности, умение, опыт, а при необходимости не стесняться пригласить более опытного специалиста.

Отношения врачей между собой и другим медицинским персоналом, также содержит в себе серьезные деонтологические аспекты. При общении с другими медицинскими работниками (врачами, медсестрами) не надо допускать пренебрежительного отношения.

6.2. Принципы деонтологии в онкологии

Выделяют 2 принципиальных положений, определяющих тактику врача по отношению к онкологическому больному:

1) Максимальная защита психики пациента;
2) Каждый больной злокачественной опухолью имеет право на лечение.

При работе с больными злокачественными образованиями соблюдение этических и деонтологических принципов имеет особое значение. При этом необходимо придерживаться следующих важных принципов общения, которые помогут вам достичь цели не травмируя ни собственной психики, ни психики пациента:

- старайтесь не усугубить эмоциональную травму пациента, нанесенную болезнью;
- важно в каждом пациенте видеть прежде всего человека, личность. Не подавляйте, не возвышайтесь над ним, будьте тоньше, интеллигентнее;
- не забывайте, злокачественные опухоли воспринимается в сознании каждого как угроза жизни, поэтому следует стараться дать надежду на «выздоровление»;
- старайтесь создать у пациента состояние психологического комфорта и доверие к врачу и, независимо от стадия заболевания, вселите уверенность в получении ими помощи.

Исследование больного надо проводить очень внимательно, не торопясь. Поспешность врача при проведении обследовании отрицательно действует на больного, и он расценивает это как бестактность и невнимания со стороны врача.

1. Сообщать ли истинный диагноз онкологическим больным?

Важным принципиальным положением в деонтологии представляет собой надлежащая информация больного о диагнозе, прогнозе и способах лечения. Очень часто онкологические больные в силу заинтересованности своим диагнозом, следовательно возможным исходом болезни, различными путями, дозволенными и недозволенными, пытаются узнать правду о своей болезни. Знакомство с данными истории болезни нередко приводит к непоправимой психической депрессии и никакими « успокаивающими» беседами вернуть человеку душевный покой невозможно. Поэтому с деонтологических позиций нельзя допускать, чтобы в руки больного попадала медицинская документация и данные, подтверждающие диагноз злокачественного новообразования. Следует соблюдать предельную осторожность при разговорах по телефону о больном, анализе рентгенограмм и результатов специальных методов исследований в присутствии больного.

Другая точка зрения: ни в коем случае не сообщать диагноз, чтобы уберечь больного от травмирующего воздействия и на любой стадии заболевания оставить надежду на выздоровление.

Есть такое мнение, что неопределенность может нести и защитные функции. В сущности знание диагноза не снимает неопределенности в смысле прогноза. Таким образом, видимо, в такой ситуации лучше, если больной будет не до конца знать, что с ним, чем, зная это, будет думать о том, сколько ему осталось жить.

Правильно будет деонтологический подход к решению вопроса о сообщении диагноза основывать на понимании особенностей осознания заболевания онкобольным. Безусловно, полное отсутствие информации о болезни невозможно. С другой стороны, не следует преувеличивать глубины осознанности ситуации больным. На любом этапе лечения у больного имеются психологические защитные ресурсы, помогающие адаптироваться в сложившейся ситуации, они должны быть использованы в

терапевтической тактике. Неопределенность, постнегативный характер лишь на начальном, диагностическом этапе – вероятность диагноза «рак» пугает. В условиях же уже начавшегося лечения она приобретает адаптивные функции и становится ядром психологической защиты.

Такая защита необходима в связи с неопределенностью прогноза, его объективной и субъективной опасностью. Однако отказ больного от операции на основе дезинформации, сделанной как будто из деонтологических соображений, сводит на нет все деонтологические принципы (Н.Блохин, 1977). Врач должен очень осторожно, строго индивидуально подходить к каждому конкретному случаю, учитывать личностные особенности, степень «психологической стабильности» больного. Обычно оправдывает себя выжидательная тактика

При первой встрече с больным нужно выяснить его отношение к заболеванию. Нельзя в категорической форме отрицать заболевание, преуменьшить тяжесть возможного хирургического лечения и вместе с тем нельзя лишать больного уверенности и надежды на благоприятный исход. Онкологические больные, подлежащие специальному лечению, нуждаются в психологической подготовке. Система убеждений должна быть построена с большой осторожностью и в то же время с убеждением о необходимости проведения того или иного специального метода лечения, включая хирургическое. Больному следует разъяснить, что перед решением вопроса об операции ему проведут соответствующее лечение, которое обеспечит безопасность оперативного вмешательства. Наряду с этим следует максимально смягчить тревогу больного по поводу дальнейшего существования. Иногда следует заострить внимание больного на опасные осложнения, указав в зависимости от пораженного органа на возможность кровотечения, перитонита, объяснив больному, что риск операции намного меньше, чем опасность самой болезни. Если в подобных ситуациях приходится говорить об опухоли, то это должно быть сказано не в виде достоверности, а только как серьёзное предположение. В безвыходной ситуации, если иным путем не удается убедить больного к лечению, врач операбельным больным может сообщать больному правду о его заболевании (Б.Е.Петерсон, 1974).

Врач не имеет права разглашать сведения об онкологическом больном посторонним лицам. В тоже время родственники и наиболее близкие больному люди должны быть полностью информированы о диагнозе, лечении и прогнозе. Разговор с ними должен проходить в отсутствие больного. Их следует предупредить о нежелательности огласки сведений о характере заболевания и проинструктировать о том, какой версии следует придерживаться в разговоре с больным. Родных нужно информировать объективно, но по возможности оставить надежду на благоприятный исход. Цель, которую преследует врач в беседе с родственниками, зависит от конкретной ситуации. Так, если у больного впервые обнаружена злокачественная опухоль, подлежащая эффективному лечению, родственники и друзья должны помочь убедить его в необходимости лечения. Родственников часто интересует возможная продолжительность жизни больных с запущенными формами рака. Указывать, даже ориентировочно, какие-либо сроки не следует. Конкретный ответ в такой ситуации тяжело воспринимается родными, а естественная ошибка в ту или иную сторону роняет авторитет врача.

8.3. Общие требования к студентам, курирующим онкологических больных

Н.Н.Трапезников и А.А.Шайн (1992) сформулировали строгие деонтологические правила, которых должен придерживаться студент во время пребывания в онкологической клинике, курируя больных. Студент не должен являться для больного источником неблагоприятной информации. Он не имеет права говорить больному о диагнозе, о сомнительном или неблагоприятном прогнозе.

Следует помнить, что все сведения о диагнозе, методах лечения и прогноза могут исходить только от лечащего врача. Студент не должен сообщать конкретные данные о результатах исследований, демонстрировать больным рентгеновские снимки, сканограммы и т.д. Имея доступ к медицинской документации, студент должен исключить возможность ознакомления больного с историей болезни и другими медицинскими документами.

Доклады на обходах. Докладывая о больных, запрещается в палате употреблять термины «Злокачественная опухоль», «рак», «саркома», «метастазы» и т.д. Вместо них используют малозначащие для непосвященного слова: «Заболевание», «органическая патология», «язва», «сужение», «затемнение» или называют то заболевание, на которое ориентировал больного лечащий врач.

Больные очень внимательно прислушиваются не только к сообщениям во время обхода сведениям, но даже к интонации голоса докладывающего. Доклад о больном должен быть кратким, но в то же время четким и ясным. В нем нужно отразить жалобы, основные данные анамнеза, результаты исследований, подтверждающие диагноз, характер планируемого или выполненного лечения и особенности послеоперационного периода. Нельзя на обходах заострять внимание на ошибках врачей, допущенных до поступления больного в клинику, выражать сожаление, что больной поздно обратился за помощью, говорить о плохом качестве рентгеновских снимков и т.д. Все сведения, о которых больной не должен быть информирован, докладываются вне палаты.

Информировать родственников о характере заболевания, предполагаемом лечении и прогнозе студент не имеет права. По этим вопросам студент должен направить родственников к лечащему врачу.

Таким образом, при работе с больными злокачественными новообразованиями, соблюдение этических и деонтологических принципов имеет особое значение, так как онкология - особая область медицины, где одинаково важное значение имеет как высокая профессиональная подготовка врача, так и умение его контактироваться с больным человеком. Нарушение этого единства может весьма печальным образом отразиться на судьбе пациента.

8.4. Использованная литература по деонтологии

1. Абисатов Х.А. Реабилитация онкологических больных и деонтология в онкологии. // В рук. Х.А. Абисатова «Клиническая онкология» Алматы – Арыс 2007, стр.199-210

2. Алисиевич В.И. Вопросы медицинской этики, деонтологии и ответственности врача // Философские и социальные проблемы биологии и медицины. Под редакцией Г.И.Царегородцева. москва, 1980 стр 72-81

3. Ахмедов Б.П. Особенности деонтологии в онкологии. В тр. Международн.конференции «Актуальные проблемы клинической онкологии». Душанбе, 1998 с.6-14

4. Блохин Н.Н. Деонтология в онкологии. // М. Медицина, 1977, стр 69

5. Ганцев Ш.Х. Деонтология в онкологии. В учебнике «Онкология», Москва, 2004 с.109-152.

6. Гнездилов А.В. Психические изменения у онкологических больных //. Практическая онкология. Избранные лекции. Под ред.С.А. Тюляндина, В.М.Моисеенко, Санкт-Петербург, «Центр ТОМ», 2004, стр 769-784

7. Данилин Е.Н., Богорад И.В., Косарев И.И. Социально психологические аспекты этико – деонтологического воспитания медицинских работников.// В кн. «Деонтология в медицине» том 1, под ред. Б.В. Петровского, М., «Медицина», 1988, стр.319-338.

8. Деонтология. // в учебнике «Онкология» под ред. В.И. Чиссова. С.Л.Дарьяловой, М., изд. «ГЭОТАР-Медиа», 2007, стр. 160-177.

9. Петровский Б.В. Деонтология как один из важнейших элементов воспитания в медицине. // Деонтология в медицине, том 1. Под ред.Б.В.Петровского. Москва, Медицина, 1988, стр 972

10. Трапезников Н.Н., Шайн А.А. Деонтология в онкологии. В учебнике « Онкология » Москва « Медицина», 1992 с.86-96

11. Чиссов В.И., Грицман Ю.Я., Шубин Б.М. Деонтология в практической онкологии. // в кн. «Деонтология в медицине» том 2, под ред. Б.В. петровского, м., «Медицина», 1988, стр. 103-144.

12. Этика в онкологии. // В учебнике «Онкология» под ред.В.И.Чиссова и С.Л.Дарьяловой. Москва, «»ГЭТАР – Медиа». 2007, стр 158-177

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

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Учебное пособие

II часть

Бумага офсетная Формат 60x100 1/16
Плотность 80гр/м^2. Белизна 95%. Печать РИЗО.
Усл.печ.стр. 9. Объем 144 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