

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Кафедра онкологии
с курсом анестезиологии и реаниматологии*

Е.П. Куликов, А.Н. Демко

ТЕРМИНОЛОГИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Учебно-методическое пособие
для обучающихся по специальности
31.05.01 Лечебное дело

Рязань, 2025

УДК 616-006(075.8)

ББК 55.6

К903

Рецензенты: **А.В. Федосеев**, д.м.н., проф., зав. кафедрой общей хирургии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России;

М.А. Бутов, д.м.н., проф., проф. кафедры сестринского дела ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Авторы: **Е.П. Куликов**, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии с курсом анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России;

А.Н. Демко, к.м.н., доц. кафедры онкологии с курсом анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Куликов Е.П.

К903

Терминология в диагностике и лечении онкологических заболеваний: учебно-методическое пособие для обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело / Е.П. Куликов, А.Н. Демко; техн. ред. Г.Н. Семенова; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань: ОТСиОП, 2025. – 104 с.

Данное учебно-методическое пособие посвящено общим вопросам онкологии, различным аспектам дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований, а также формирования правильного онкологического диагноза. В нем описаны современные представления о диагностике и лечении опухолей, адаптированные для обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело.

Пособие утверждено учебно-методическим советом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

УДК 616-006(075.8)

ББК 55.6

© Куликов Е.П., Демко А.Н., 2025

© ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Предисловие.....	6
Введение.....	8
1. Общая терминология.....	10
1.1. Общий тезаурус, трактовки.....	10
1.2. Специальные термины.....	15
2. Методы диагностики и верификации ЗНО.....	18
3. TNM-классификация. Критерии индексации параметров. Стадирование. Метастазирование.....	28
4. Лечение ЗНО. Формирование корректного онкологического диагноза.....	39
4.1. Методы лечения в онкологии.....	39
4.2. Варианты лечения. Классификация, модификации.....	52
4.3. Варианты ответа на лечение. Первично-множественные онкологические заболевания.....	53
4.4. Формирование правильного онкологического диагноза.....	57
4.5. Виды лечения в онкологии. Разница понятий «паллиативное лечение» и «паллиативная медицинская помощь».....	62
Заключение.....	68
Приложения.....	69
Вопросы для самоконтроля.....	75
Тестовый контроль.....	77
Задачи для развития клинического мышления.....	87
Ответы на задачи.....	90
Глоссарий.....	95
Список литературы.....	99

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФП – альфафетопротеин
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗНО – злокачественное новообразование
ИГХ – иммуногистохимический
ИГХА – иммуногистохимический анализ
КТ – компьютерная томография
ММГ – маммография
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПМО – первично-множественные опухоли
ПМР – первично-множественный рак
ПСА – простатический специфический антиген
ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография
РМЖ – рак молочной железы
РНК – рибонуклеиновая кислота
ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование
УЗ – ультразвуковой
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
ФЛГ – флюорография
ФКС – фиброколоноскопия
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
ЦНС – центральная нервная система
ЦОК – циркулирующие опухолевые клетки
С – cancer (рак)
СА – cancer antigen (раковый антиген)
CD – cluster designation (кластер дифференцировки)
CR – complete response (полный ответ)
DCIS – ductal carcinoma (протоковый рак) in situ
FISH – fluorescence in situ hybridization (флуоресцентная гибридизация)
G – grade (степень)
HIFU – high-intensity focused ultrasound (фокусированный ультразвук высокой интенсивности)
pCR – pathologic complete response (полный патологический ответ)

PD – progression disease (прогрессирование заболевания)

PR – particular response (частичный ответ)

RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumor (критерий оценки ответа солидной опухоли)

SD – stable disease (стабилизация болезни)

TNM – tumor nodules metastasis (международная классификация стадий развития раковых опухолей)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Цель издания учебно-методического пособия – рассмотрение применяющейся терминологии, предраковых патологий, основ канцерогенеза. Пристальное внимание было уделено особенностям верификации ЗНО, адекватности направления материала после различных видов биопсии в соответствующую лабораторию, правильности формирования диагноза, а также вариантам его подтверждения при вторичных поражениях. В пособии подробно раскрыты вопросы лечения злокачественных опухолей, уточнена разница между понятиями «метод», «вариант», «вид» лечения, проведена оценка влияния каждого из них на постановку клинического диагноза, а также разъяснено, в чем отличие «паллиативного» лечения от «паллиативной» помощи. В нем было освещено применение TNM-классификации, описаны критерии индексации всех параметров, нюансы в использовании терминов: «рецидив» опухоли и «прогрессирование».

Планируемые результаты освоения пособия – формирование у обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело (квалификация – врач-лечебник) профессиональных компетенций согласно рабочей программе дисциплины «Онкология, лучевая терапия»:

- проводит общее клиническое обследование пациента с целью установления диагноза и интерпретации результатов наиболее распространенных методов инструментальной, лабораторной и функциональной диагностики (ОПК-4)^{1, 2};
- формулирует предварительный диагноз и составляет план лабораторных и инструментальных обследований пациента; направляет пациента на лабораторное и инструментальное обследования, консультацию к врачам-специалистам при наличии медицинских показаний в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи с учетом стандартов медицинской помощи; проводит дифференциальную диагностику с другими заболеваниями/состояниями, в том числе неотложными; устанавливает диагноз с

учетом действующей международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (ПК-2)^{1, 2}.

¹ – ФГОС ВО Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 12.08.2020 № 988 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования – специалитет по специальности 31.05.01 лечебное дело»;

² – Порядок организации и осуществления образовательной деятельности – Приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 06.04.2021 № 245 «Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по образовательным программам высшего образования – программам бакалавриата, программам специалитета, программам магистратуры».

Основные положения, сформулированные в данном пособии, соответствуют клиническим рекомендациям и международной классификации TNM, а также стандартам и порядкам оказания медицинской помощи онкологическим больным.

Пособие содержит множество иллюстраций для понимания процедуры взятия материала при биопсии, клинических проявлений различных форм опухолей, а также ряд таблиц и схем, позволяющих систематизировать полученную информацию.

Практическая ценность учебно-методического пособия – повышение уровня знаний студентов в общих вопросах онкологии, применении специализированной терминологии, систематизация информации о диагностике и лечении пациентов с ЗНО, правильной постановке диагноза, его стадировании.

ВВЕДЕНИЕ

Онкопатология занимает одно из лидирующих мест в общей заболеваемости и смертности населения. Совершенствование методов диагностики и лечения позволило добиться стойкой ремиссии либо значительно продлить жизнь пациента даже с метастатическим процессом. Это приводит к тому, что такая группа онкобольных с учетом коморбидных заболеваний может длительно наблюдаться и лечиться в отделениях любых профилей. Это актуализирует вопрос об изучении будущими врачами общих вопросов онкологии, правильности постановки диагноза. Нередко встречается непонимание алгоритмов стадирования, индексации критериев TNM, интерпретации онкологического диагноза не только среди студентов, ординаторов, но и у практикующих врачей.

Другая не маловажная проблема состоит в адекватности и своевременности направления больных в онкологические учреждения. Известно, что ранняя диагностика злокачественного новообразования (ЗНО) является залогом хорошего результата лечения и прогноза для пациента. Предупреждение перехода предраковых изменений в малигнизацию помогает вовсе избавить его от необходимости длительного, нередко токсичного, лечения и пожизненного наблюдения. Однако на практике не верное представление ряда специалистов об онконастороженности приводит к перегрузке поликлинического звена онкоучреждения обращениями без оснований, либо консультация оказывается пациентам в терминальной стадии, когда возможности специального лечения лимитированы или ограничены симптоматическим объемом. Последняя проблема связана еще и с безграмотностью населения в базисных положениях онкологии, страхом перед перспективами мучительной смерти от ЗНО, что зачастую оттягивает момент обращения при ранней манифестации заболеваний.

Часто встречается путаница в таких определениях, как паллиативная помощь и паллиативное лечение, рецидив и прогрессирование заболевания, способы, виды, варианты лечения в онкологии, методы диагностики и верификации диагноза, размеры опухоли и уровень инвазии, пути метастазирования, различие регионарных и дистанционных метастазов.

Таким образом, цель данного пособия – систематизация и расстановка акцентов в вопросах, вызывающих значительные трудности интерпретации, а также разъяснение тем, являющихся наиболее сложными для восприятия обучающимися.

Особенно важные термины будут отмечены в тексте жирным, курсивным шрифтом, подчёркиванием, а также отдельно перечислены в алфавитном порядке с указанием страницы, что позволит быстрее найти нужную трактовку.

1. ОБЩАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

1.1. Общий тезаурус, трактовки

Термин «онкология» («Ογκολογία Γενικотατη») впервые упомянут в диссертации греческого ученого Симона Бальтазара в 1618 году. В классическом же понимании определение «oncology» освещено Рудольфом Вирховом в лекциях и трехтомнике «Die krankhaften Geschwülste» 1862-63 гг. (название переводится как «Болезненные опухоли»). Фактически – это учение/знание об опухоли.

Но с учетом современных представлений мы предложили бы следующую формулировку: ***«Онкология – наука о причинах, механизмах и закономерностях развития опухолевого процесса, способах профилактики, диагностики и лечения новообразований различной локализации, распространенности и биологического типа».***

Самые ранние задокументированные упоминания об опухолях встречаются в трудах Гиппократ (4 век до н.э.). Поражение описывается как хроническая твердая язва, которая развивается постепенно и неконтролируемо, распространяясь по тканям разрастаниями, похожими на ноги краба. «Karkinos» на греческом означает «краб/рак», в дальнейшем Цельс перевел это на латынь («carcin»). Добавление к нему слова ома/ωμα (опухоль) образовало термин карцинома/καρκίνωμα. Таким понятием, кроме опухолей, долго называли труднозаживающие язвы, что внесло путаницу при переводе древних текстов. На современном этапе термин «рак» имеет два значения. Первое – любые злокачественные новообразования – скорее используется людьми и специалистами, не имеющими отношения к онкологии. Второе – в классическом толковании – злокачественная опухоль, исходящая из **эпителиальной** ткани. Таким образом, например, саркома (возникает в соединительной ткани) или шваннома (в нервной) не являются раком. Равно как нет и «рака головного мозга», потому что злокачественные новообразования этой области развиваются непосредственно из мозговой ткани (эпендимомы, глиомы, астроцитомы), мозговых оболочек (менингиомы) либо нервов (невринома). Исключение составляет аденокарцинома гипофиза (исходящая из эпителиальной ткани). «Рак крови» – тоже

неприменимый диагноз, т. к. в этом случае имеет место либо системное поражение гемопоэтической ткани (например, лейкозы), либо иммунопролиферативное заболевание – лимфомы.

Также часто возникают проблемы как со склонением слова «опухоль», так и образованием от него прилагательного. Правильно: «Опухоль», «Опухолей», «Опухолях», «Опухолевый рост». **Ударение ставится на первом слоге!!!** Не верной и плохо звучащей является фраза: «Пациент с раком», неприятной для больного: «Раковый пациент», предпочтительнее говорить: «Пациент с ЗНО (или просто, с новообразованием)», допустимо выражение: «Онкологический больной». Во-первых, **рак – это злокачественная опухоль эпителиального происхождения**, а не любая онкопатология. Во-вторых, априори данный термин ассоциируется со смертью и мучениями. Чисто психологически пациенты проходят все классические стадии принятия этого заболевания, и, как минимум, им нужно время для адекватной реакции на свой диагноз. Аналогичная ситуация складывается с терминами «метастаз» и «метастазирование». При пациентах лучше использовать такие фразы, как «вторичные/секундарные изменения», «специфический гепатит, пульмонит» и т. д.

Понятие «степень рака или опухолевого процесса» может применяться только в одном случае, когда мы говорим о **«степени дифференцировки опухоли» (G)**. Не бывает 4 степени рака, только IV st – **СТАДИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, причем строго римскими цифрами!!!** Для уточнения распространённости с латинскими буквами, например, IIIС.

Также встречается путаница в терминах «рецидив» и «прогрессирование» заболевания, нередко студенты не могут объяснить, когда и какое понятие мы будем применять в случае различных локализаций. Приведем простой пример: у пациента в анамнезе была язва желудка, которая зарубцевалась после адекватного лечения. Где можно найти ее рецидив? Чаще всего обучающиеся дают верный ответ.

Так в чем же принципиальная разница между этими двумя понятиями в онкологии? Рецидив – это повторное возникновение опухоли в том же месте, где она была удалена или подверглась иному способу воздействия в радикальном объеме. Как правило, рецидив развивается после полной элиминации новообразования на

фоне длительной ремиссии вследствие манифестации оставшихся опухолевых клеток в области первичной локализации. Он может быть ранним (различные авторы определяют срок от 2 до 4 лет) и поздним ($> 4-5$). Чем более агрессивна или локально распространена опухоль, тем выше риск раннего рецидива. На наш взгляд, корректнее всего следующее определение: ***«истинный локальный рецидив – новообразование, возникшее на расстоянии ≤ 3 см от ложа первичной опухоли после радикального лечения, имеющее аналогичную гистологическую и фенотипическую морфологию»***. Последнее уточнение крайне важно. Если после органосохранной операции в зоне первичной опухоли возникает поражение другого биологического подтипа, то речь не о рецидиве, а о первично-множественном раке (ПМР). Также используется данный диагноз при верификации ЗНО в области радикального лечения в срок, превышающий 10 лет (известно, что у большинства пациентов заболевание проявится в течение 5 лет, далее риски снижаются). Аналогичный диагноз может быть выставлен в случае поражения ипсилатерального (на той же стороне) органа. Например, наличие в анамнезе рака правой молочной железы, либо почки/легкого не будет означать рецидив в левой молочной железе/левом легком/почке, кроме исключений, когда морфологически не подтверждается метастатическая природа поражения (тогда мы будем использовать термин ***прогрессирование*** заболевания). Клинические рекомендации выделяют регионарный рецидив (возобновление опухолевого процесса после радикального лечения в зоне регионарного лимфооттока) и локальный (возникновение опухоли после радикального лечения в органе либо в области первичного ее расположения), а также локорегионарный. Определение «местный» (локорегионарный) рецидив может использоваться при обнаружении опухоли в области всей послеоперационной зоны, как рубца/анастомоза, так и в регионарных лимфоузлах (ЛУ). Последнее вероятно, когда во время удаления опухоли был оставлен измененный мелкий узел (чаще всего у пациентов с ожирением).

Прогрессирование же заболевания означает его диссеминацию после периода ремиссии. Для онкобольных мы не пользуемся понятием «излечение». Априори известно, что циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) сложны для верификации, методики их

определения крайне дорогостоящие и не входят в повседневную практику. Несмотря на хорошие результаты проведенного лечения, достижение стойкой ремиссии, не исключено возобновление заболевания в любой момент жизни нашего пациента. Время и место манифестации ЦОК определяется исключительно свойствами самих клеток: автономностью, агрессивностью, выживаемостью, репродукцией. При всем вышеперечисленном они являются не чужеродными для организма, способны обманывать и подавлять иммунитет «хозяина». Чаще всего прогрессирование возникает в течение 3-5 лет, поэтому в онкологии существует ряд важных статистических понятий, определяющих успех или его отсутствие в лечении конкретного пациента либо однородной когорты больных. Что это за понятия?

Безрецидивная выживаемость часто трактуется как «время жизни пациента до возникновения рецидива». Более верное определение по нашему мнению – «время от окончания **радикального лечения** до возникновения рецидива, очередного контроля или смерти». Данный критерий зависит не только от стадии, степени агрессивности и локализации опухоли, но и от качества выполнения оперативного пособия, адекватности объема сопровождающего лечения. Чаще всего контрольные точки – это 3 и 5 лет. Как показывают многие исследования, риск возобновления заболевания после этих отсечек снижается. По сути, основные цели всего онкологического радикального лечения – безрецидивная выживаемость и длительная ремиссия.

Вообще термин «выживаемость» привнесен в медицину страховыми компаниями, в которых это понятие оценивало риски наступления страхового случая либо среднего времени жизни конкретного клиента с учетом сопутствующих условий.

Общая выживаемость (overall survival) – время от момента верификации диагноза либо начала лечения до смерти пациента по любой причине. Этот критерий измеряется в месяцах и годах или процентах выживших пациентов за определенный период времени, обычно 3 и 5 лет, причем для каждой стадии чаще считается отдельно.

В зарубежных источниках встречаются две другие трактовки общей выживаемости:

- disease free survival, дословно, «выживаемость без проявления болезни», – период жизни пациента после радикального лечения без какой-либо манифестации.

- progression free survival, в переводе «выживаемость без прогрессирования» – период жизни больного без прогрессирования/ухудшения/отрицательной динамики, который не подлежит радикальному лечению.

При этом термин «прогрессирование» в онкотезаурусе может иметь три разных значения:

- если мы говорим о **прогрессировании заболевания**, имеется в виду появление новых очагов (метастазов) в местах, не относящихся к расположению первичной опухоли, после периода ремиссии;

- когда «**прогрессирование**» рассматривают в контексте лечения первично метастатического процесса, это означает увеличение диаметра уже имеющихся очагов на 20 % в минимальном размере либо появление изменений относительно изначального поражения;

- последняя трактовка напрямую соотносится с фазами онкогенеза, означает 3-ю стадию эволюции опухолевой клетки, при которой из-за фенотипических трансформаций клетка приобретает атипичные агрессивные черты и высокий потенциал злокачественности: быструю пролиферацию, рост и способность к инвазии и диссеминации.

Есть еще два критерия, означающие усредненные показатели выживаемости, однако отличающиеся по сути и способу оценки.

Медиана общей выживаемости – период времени от начала верификации диагноза либо начала заболевания, в течение которого **половина** пациентов остаются живыми.

Средняя выживаемость – это средняя продолжительность выживаемости пациентов от верификации диагноза либо начала лечения, в течение которого больные (**все!!!**) остаются живы.

Стоит остановиться на термине **верификация** диагноза, что дословно можно перевести «делать что-то истинным». В парадигме онкологии он означает окончательное и безусловное подтверждение злокачественной природы опухоли/процесса, проверенное и доказанное специфичным высокочувствительным способом. О

методах верификации онкопроцесса проще говорить в аспекте получения материала для доказательства/опровержения диагноза (этот вопрос будет подробно рассмотрен в следующей главе).

Также используются и общие медицинские термины:

- **заболеваемость** – число зафиксированных первичных больных ЗНО в течение года на 100 000 населения;
- **смертность** – количество умерших от ЗНО в течение определенного периода времени на 100 000 населения;
- **распространенность** – доля населения, страдающего ЗНО в определенный период времени на 100 000 населения;
- **показатель запущенности** – процент IV стадии к общему числу случаев с впервые в жизни установленным заболеванием за отчетный период, для визуальных локализаций учитываются III-IV стадии.

1.2. Специальные термины

В общих понятиях следует также рассмотреть такой термин, как профилактика развития опухолей (имеет 4 уровня).

1 уровень (первичная профилактика) – профилактические мероприятия, направленные на деэскалацию (уменьшение) влияния внешних факторов (канцерогенов) на рост ЗНО (борьба с курением, наращивание более чистых производств, разъяснение вреда от неразумного подхода к загару и т.д.).

2 уровень (вторичная профилактика) – проведение скрининга (для максимально раннего выявления) ЗНО в группах населения, выделенных по полу и возрасту, с наиболее высоким риском развития онкопатологии, например, проведение ММГ женщинам после 40 лет 1 раз в 1-1.5 года, контроль ПСА у мужчин после 45-50 лет.

3 уровень – диспансерное наблюдение за онкопациентами, получившими радикальное лечение и находящимися в ремиссии, направленное на раннюю диагностику рецидива, наименьшего прогрессирования¹, с целью быстрее и эффективнее справиться с повторным проявлением болезни.

¹ длительным проспективным исследованием было доказано, что пациенты в случае раннего диагностирования прогрессирования без симптомов и более позднего выявления при возникновении жалоб живут одинаково, однако вторая группа имеет преимущество – окно до манифестации без системного токсичного лечения с нормальным качеством жизни

Кроме всего, такой активный мониторинг позволяет доклинически обнаружить ежегодно растущие случаи первично-множественных опухолей/рака. Диспансерное наблюдение наших пациентов имеет классический режим при любых локализациях: 1-й год – каждые 3 месяца, 2-й год – раз в 6 месяцев, с 3-го года – осмотр 1 раз в год + методы диагностики, таргетные для конкретной анатомической области (например, УЗИ послеоперационного рубца и регионарных лимфоузлов, ФГДС или ФКС, в зависимости от отдела ЖКТ, где находится анастомоз после оперативного вмешательства).

4 уровень профилактики – для IV клинической группы с терминальными проявлениями болезни. Мероприятия в некотором смысле близки к паллиативной медицинской помощи, обеспечивают оценку состояния и снижение риска перехода пациента в категорию некурабельных, а также включают действия по максимальному нивелированию симптомов диссеминации процесса и, вследствие этого, улучшению качества жизни таких больных до момента смерти.

В контексте последнего абзаца имеет смысл рассмотреть вопрос о **клинических группах** в онкологии. Их также четыре, в написании используются римские цифры.

I клиническая группа – пациенты со суспициозными (подозрительными на ЗНО) образованиями без верификации диагноза.

- Ia – при установлении окончательного диагноза ЗНО не подтверждается, больной снимается с учета по данному параметру;
- Ib – пациенты с предраковыми состояниями/заболеваниями, подлежащие лечению.

II клиническая группа – больные с верифицированной злокачественной опухолью, которые могут подлежать радикальному лечению для достижения длительной ремиссии.

Иногда выделяют IIa подгруппу, включающую контингент, подлежащий радикальному лечению, чаще всего с резектабельным или местнораспространённым процессом, способным ответить на предоперационное лечение и стать операбельным/курабельным.

III клиническая группа – пациенты, получившие радикальное лечение с последующей длительной ремиссией, которые при рецидиве/прогрессировании заболевания (в ряде случаев по

олигометастатическому варианту) могут перейти во II либо IV. Для больных этой группы могут быть проведены мероприятия профилактики третьего уровня, включающие реабилитацию, а также восстановление их социального и профессионального статуса.

IV клиническая группа – пациенты с диссеминированным процессом, не подлежащие радикальному подходу и получающие только паллиативное или симптоматическое лечение.

Таким образом, в 1 главе пособия мы обсудили теоретические вопросы онкологии, как дисциплины и науки.

Далее мы перейдем к практическим вопросам верификации, классификации, а также стадирования, формирования правильного клинического диагноза и лечения ЗНО.

2. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ВЕРИФИКАЦИИ ЗНО

Прежде чем обсуждать методы подтверждения ЗНО, необходимо разобрать такое понятие, как ***предрак – процесс/состояние, которое способно со временем переродиться в рак***. Существует два его варианта: облигатный и факультативный.

Облигатный предрак – изменение, обусловленное генетическими или врожденными факторами, рано или поздно перерождающееся в ЗНО (дерматоз Боэна, семейный полипоз толстой кишки и т.д.). К таким процессам относится и ***дисплазия – появление клеток с чертами ЗНО***. Эта патология дает понимание о трансформации нормальных тканей в опухолевые. Существует 4 степени дисплазии:

- I – слабая (малая) и II – умеренная (средняя) подлежат наблюдению и лечению у специалиста соответствующего профиля, не требуют вмешательства врача-онколога;
- III – выраженная (тяжелая) – состояние, являющееся облигатным предраком, требует активных действий (хирургического вмешательства), подлежит лечению у онколога;
- IV – атипичное перерождение клеток, соответствующее раннему неинвазивному раку *in situ* (термин будет рассматриваться подробно в контексте TNM-классификации).

Факультативный предрак – патология, сравнительно редко переходящая в ЗНО, однако при стечении ряда обстоятельств все-таки трансформирующаяся в злокачественную опухоль (папиллома, эрозия шейки матки). К этой же группе относятся гиперплазия и метаплазия – доброкачественные изменения в эпителии, которые, однако, являются начальными звеньями дисплазии.

Гиперплазия – это чрезмерное разрастание нормального эпителия.

Метаплазия – замещение одного типа эпителия другим на фоне хронических патологических процессов.

Исходя из вышеизложенного, цепь трансформации нормальной ткани в патологическую, но еще доброкачественную, опухоль, а далее в ЗНО, выглядит следующим образом:

гиперплазия/метаплазия → доброкачественная опухоль/состояние → дисплазия I степени → дисплазия II степени → дисплазия III степени → дисплазия IV степени = неинвазивный рак *in situ* → инвазивный рак → метастазирование.

Чтобы начать более четко разбираться в диагностике ЗНО, необходимо понимать дифференциальные черты злокачественной опухоли и доброкачественных процессов (таблица 1).

Таблица 1.

Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей.

Признаки	Доброкачественная опухоль		Злокачественная опухоль	
рост	Локализованный, экспансивный (медленно раздвигая окружающие ткани)		Нелимитированный, инвазивный (ранее инфильтративный) с фазами горизонтального/вертикального роста и прорастанием/внедрением в окружающие ткани или структуры	
контуры	Четкие, ровные	Капсула, отсутствие инвазии	Нечеткие, ровные	Инвазия в окружающие ткани
симметрия	Есть	Медленный, постепенный, равномерный рост	Нет	Полиморфность, неоднородность пулов (зачатков) опухоли, инвазия в окружающие ткани
цвет	Преимущественно монохромный	Однородность пула клеток	Полихромный	
метастазирование	Нет	Отсутствие инвазии в базальную мембрану, «сильные» межклеточные связи, высокая дифференцировка клеток, схожесть с нативной тканью	Есть	Инвазии в базальную мембрану, «слабые» межклеточные связи, низкая дифференцировка клеток, потеря схожести с нативной тканью
кровооток	Слабый, не выраженный (кроме сосудистых опухолей)	Отсутствие автономной способности к выработке факторов роста сосудов, эндотелия сосудов	Выраженный, патологический (появляется там, где в норме не должен быть)	Автономность в выработке факторов роста сосудов и эндотелия
дифференцировка	Высокая		Низкая	

Диагностика и верификация ЗНО – два абсолютно разных понятия, тесно связанные друг с другом.

Диагностические мероприятия имеют четыре основные задачи:

- выявление первичного или вторичного онкологического процесса;
- взятие материала для подтверждения либо опровержения диагноза;
- скрининг наиболее часто встречающихся опухолей в определенных возрастных/профессиональных группах населения;
- оценка эффективности лечения онкологического процесса либо его прогрессирования/рецидива у пациентов в ремиссии.

Стоит остановиться на термине **скрининг** («screening» при дословном переводе с английского означает «отбор», «сортировка», «просеивание»). На наш взгляд, наиболее емким можно считать следующее определение: скрининг – это комплекс специфических диагностических мероприятий, проводящийся в определенный промежуток времени, направленный на выявление заболевания на доклинической (ранней) стадии у конкретной популяции потенциально здоровых людей, имеющих в анамнезе определенный фактор (пол, возраст, регион, условия труда), повышающий риск развития данного патологического состояния. Чаще скрининговые мероприятия касаются визуальных и легко доступных локализаций. Так, для раннего выявления рака молочной железы выполняется маммография (у женщин 40-75 лет, не реже одного раза в 2 года) рака шейки матки – взятие мазков на атипичные клетки во время ежегодного осмотра гинеколога. Другой вариант скрининга – проведение ФГДС (в Японии) 1 раз в 2 года контингенту «50+», имеющему вследствие качества пищи высокий риск рака желудка. Ежегодная ФЛГ или рентгенография, по сути, – скрининг на рак легких и туберкулез. Для мужской популяции с целью раннего выявления рака предстательной железы рекомендовано прохождение ТРУЗИ и контроль ПСА после 45-50 лет.

Отдельно хотим остановиться на онкомаркерах в скрининге. ***Онкомаркер – это специфический сложный белок, который циркулирует в крови и доступен для диагностики, является продуктом жизнедеятельности новообразования либо ответом микроокружения опухоли на злокачественные клетки.*** К нашему сожалению, многочисленные частные лаборатории, пользуясь

страхом пациентов перед «смертельным» диагнозом, предлагают обширные программы «скрининга» через максимальную панель онкомаркеров. Такое дорогостоящее исследование практически бесполезно, потому что только 4 из них работают на подтверждение ранних стадий рака: ПСА (простата), СА125 (яичники), АФП (альфафетопротейн, гепатоцеллюлярный рак печени), ХГЧ (яички). **Все остальные** информативны только при генерализации либо прогрессировании (не всегда) заболевания, но диссеминированный процесс практически не бывает без клинической манифестации (симптомов).

Определение уровня одного онкомаркера или их комбинации имеет несколько конкретных задач:

- оценка ответа опухоли на системное лечение, их снижение или нормализация говорит об эффективности проводимой терапии;
- применяется как вспомогательный метод поиска опухолевой принадлежности, когда невозможно иными способами определить первичную локализацию ЗНО (при метастатической болезни без первично выявленного очага);
- используется в качестве дополнительного инструмента при динамическом наблюдении за пациентом, находящимся в ремиссии, для подтверждения/опровержения рецидива/прогрессирования. Существует такое понятие, как **маркерный рецидив** (в основном при раке простаты либо яичников), который требует дообследования и поиска источника.

Когда спрашиваешь студентов, кто может поставить диагноз «рак», наиболее часто слышишь: «Онколог». Верно ли это мнение? Как показывает опыт любого практикующего врача, можно быть абсолютно, на 100 % уверенным в диагнозе пациента, видеть все его клинические и подлежащие инструментальной визуализации признаки, но при объективной оценке процесса вывод будет кардинально другим. Следующее предположение обучающихся, как правило, связано с инструментальной диагностикой: КТ, УЗИ, МРТ и иногда даже **ПЭТ-КТ** (позитронная эмиссионная томография). Применяя эти высокие технологии, получим ли мы правильный ответ? Любой диагностический метод важен, но не будет являться способом для постановки окончательного диагноза. Возможно, Вы обращали внимание, что в описании результатов любого, в том числе самого современного исследования, используются фразы:

«больше данных за», «подозрительно на», «вероятнее», «картина соответствует», «согласовать с другими методами», и даже — «закключение не является диагнозом, требуется консультация специалиста». То есть все инструментальные методы как бы предполагают тот или иной онкологический диагноз, но не выставляют его окончательно. Взять, например, ПЭТ-КТ, гибридное радиологическое исследование последнего поколения, применяемое преимущественно в онкологической практике. Перед проведением этой дорогостоящей процедуры центры, имеющие лицензии, а также соответствующее оборудование, запрашивают официальное направление (часто квоту) и биологические параметры опухоли. Например, при светлоклеточном раке почки данный метод не информативен, а исследование на рак предстательной железы требует введения фторсодержащего радиофармпрепарата, который заменяют в большинстве случаев контрастом на основе глюкозы. Конечно, ПЭТ-КТ позволяет не только визуализировать анатомию и морфологию органов, но и произвести оценку метаболизма различных веществ в органах и тканях, таким образом определяя патологию на молекулярном уровне. При этом есть сложности в интерпретации постковидных изменений легких, дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых процессов. Также новая технология требует более четкого титрования полученных результатов.

Чтобы понимать, что же является абсолютном для постановки диагноза, нужно представить, сотрудник какой лаборатории может увидеть патологию новообразования, оценить степень изменений опухолевой матрицы относительно нормальной ткани, а также визуализировать и затем верифицировать первичную локализацию процесса, который стал причиной метастазирования. Лаборатории/специалисты, способные дать верную интерпретацию процесса, — это цитологическая/цитолог и гистологическая/патоморфолог. В чем отличие проводимых ими исследований? В качестве субстрата, который, в свою очередь, получают при конкретном виде биопсии, используемом для верификации диагноза. И здесь можно задать простой вопрос: «Куда нужно передать материал на исследование»? Ниже приведена таблица 2, отвечающая на него. Таким образом, *клетки* исследует *цитологическая* лаборатория, а *ткани* — *патологоанатомическая* (патоморфологическая).

Таблица 2.

Варианты биопсий для цитологической верификации ЗНО

Биопсия	Условия выполнения
Мазок	Наличие естественного (слизь, мокрота, слюна, моча и прочее) и/или патологического отделяемого (гной, кровохарканье, кровянистые выделения из половых путей и т.д.). Также производится во время забора материала при эндоскопии.
Мазок-отпечаток	Поверхность, поврежденная опухолью (эрозия, мацерация, язва), либо полученная при механическом воздействии (скобление, снятие корки).
Смыв/лаваж	Опухоли бронхов, в случае ЗНО ЖКТ с поражением серозы для исключения канцероматоза*. *Вопрос канцероматоза будет рассмотрен в главе по TNM-классификации при изучении путей метастазирования.
Пункционная (аспирационная, тонкоигольная) биопсия (Приложение № 1)	• солидная опухоль любого генеза, киста, лимфоузел и т.д.; • спинномозговая жидкость, кровь*, аспират полости матки; • метастазы в любые органы (при технической возможности), в случае внутренних локализаций – под контролем УЗ-навигации, стереотаксиса. * Вряд ли кто-то из специалистов или обучающихся задумывается, что рутинный общий анализ крови есть не что иное, как выполнение аспирационной/тонкоигольной биопсии с последующим цитологическим исследованием параметров клеточного состава соответствующего материала.
Торакоцентез, лапароцентез, перикардиоцентез, кульдоцентез	Состояние канцероматоза соответствующей серозной мембраны (брюшины, плевры, менингеальной оболочки, перикарда), которое проявляется накоплением жидкости (асцит, плеврит, неопластический менингит, перикардит), содержащей злокачественные клетки.
Браш-биопсия	В случае поражения внутренних органов (бронхи, желчные протоки) – мазок с браши щипцов или щеточки на конце специальной струны, проведенных к зоне интереса через эндоскоп.

На рисунке 1 (А-В) – взятие мазка-отпечатка с меланомы кожи.

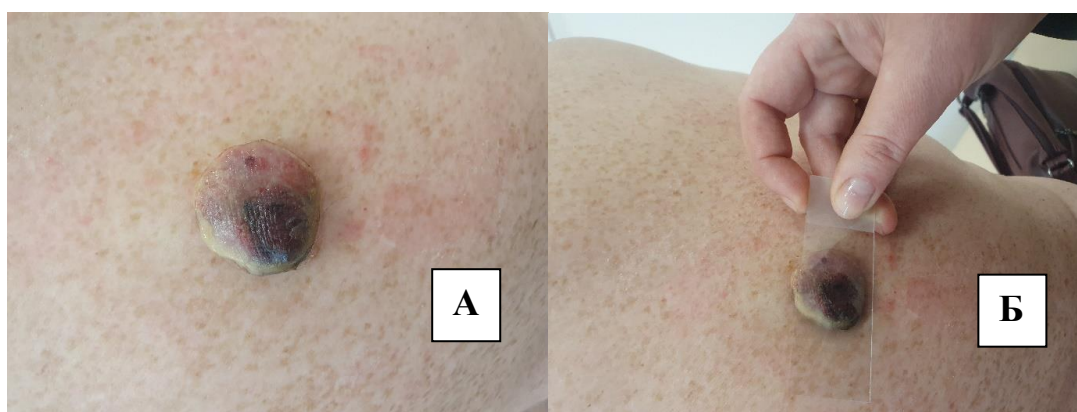


Рис. 1. А – меланома кожи с изъязвленной (поврежденной) поверхностью; Б – взятие мазка-отпечатка предметным стеклом в нескольких локусах опухоли

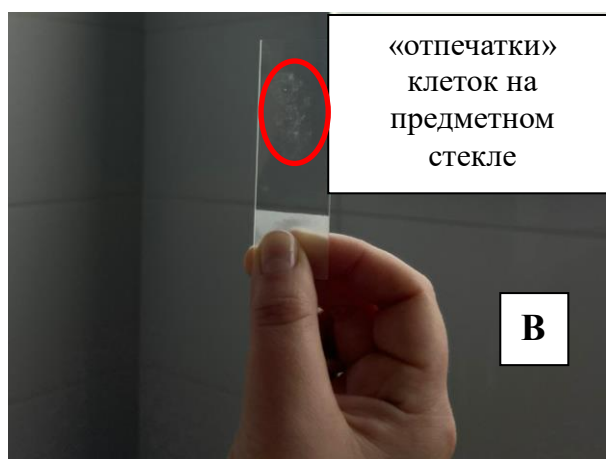


Рис. 1. В – макроскопическая картина мазка-отпечатка на предметном стекле

Гистологическую верификацию ЗНО мы рассмотрим с точки зрения выполнения процедуры биопсии (таблица 3).

Таблица 3.

Виды биопсий для получения гистологического материала

Виды биопсий	Методика выполнения
Инцизионная биопсия (взятие части опухоли)	Чаще всего используется при больших размерах опухоли, под местной анестезией, реже наркозом, материал берется с периферии, по возможности захватывая здоровые ткани. Может выполняться скальпелем*, а также ножницами, конхотомом.

Эксцизионная биопсия	Полное иссечение опухоли, также с захватом здоровых тканей либо удаление в капсуле опухоли/органа (например, при биопсии ЛУ). Проводится с помощью: скальпеля*, ножниц, кюретки (опухоль на тонком основании/ножке). ** <i>*плоская биопсия – основной метод</i> <i>**при малых размерах опухоли может носить характер хирургического лечения.</i>
Толстоигольная биопсия	
Трепан-биопсия/ Кор-биопсия (core-needle biopsy) – взятие столбика ткани (Приложение № 2).	При наличии солидной опухоли любого генеза в паренхиме органа, в случае внутренних локализаций под контролем УЗ. Чаще всего выполняется под местной анестезией. Трепан – устройство по типу «пистолета» с иглой, которая имеет внутри частично полый, заостренный на конце элемент (сердцевина/core), обладающий свойствами мандрена (Приложение № 3). После «выстрела» в опухоль он «втягивает» ее фрагмент.
Дрель-биопсия	Более старый вариант трепан-биопсии. На современном этапе используется при удалении доброкачественных опухолей молочной железы. Игла представляет собой полую систему с режущим наконечником. За счет поворота острой части нужный фрагмент под контролем УЗ или стереотаксиса в несколько этапов забирается и удаляется через дренаж этой же системы наружу до тех пор, пока патологический очаг перестает визуализироваться.
Пункция костного мозга	Берется специальной толстой и короткой иглой из грудины (стернальная биопсия) либо подвздошной, редко бедренной кости. Отличие этой иглы – в предохранительном элементе, блокирующем глубокое проникновение.
Эндоскопический забор материала в процессе: • ФГДС • ФКС • гистеро/кольпоскопии • ларинго/бронхоскопии • лапароскопии • торакоскопии • цистоскопии	Выполняется при локализации опухолей в полых органах. Другое название процедуры – щипковая/щипцовая (Приложение № 4). Такую биопсию проводят путем взятия кусочка опухоли во время эндоскопического исследования.

Но как быть в случае, если к Вам поступил пациент с множественными метастазами в различные органы без первично-выявленного очага? Допустим, это больной с множественными метастазами в печень, при дообследовании (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, ФГДС, ФГС, ФЛС, онкомаркеров) первичный очаг не обнаружен. Взята трепан-биопсия из печени под УЗ-навигацией. Ответ морфолога: метастаз в печень неясного генеза. Что делать в данной ситуации? Конечно, существует диагноз – метастазы в печень без первично-выявленного очага. Тогда будет применено лечение, не специфичное, а по принципу эффективности при большинстве локализаций. Это может иметь место, однако слабо отвечает современным возможностям системного лечения ЗНО – направленном воздействии на различные звенья онкогенеза конкретной опухоли. Как же определить органоспецифичность метастаза либо наличие конкретных мишеней (рецепторов, мутаций)? Чтобы ответить на этот вопрос, нужно вспомнить несколько моментов:

1. В какой области медицины существует методика, точно идентифицирующая патоген, причем как чужеродный, так и собственный?

2. Кто и на каком материале может произвести это исследование?

3. Каким образом можно понять, произошла идентификация или нет?

Ответ на первый вопрос очевиден: **«иммунология»**. Соответственно идеальный способ идентификации любого агента – это реакция антиген-антитело. В онкологической практике антиген – это специфический опухолевой белок либо другая структура, антитело – реагент, которым воздействуют на данный патоген. На каком субстрате проводится реакция и кем? Из выше представленной ситуационной задачи про метастаз в печень становится понятно, что это ткань органа, подвергшегося вторичному поражению, соответственно данный материал отправляется **гистологу**. А как можно понять, положительная реакция антиген-антитело или нет? В основном ее проводят с помощью меченых антител ферментами, специфическими белковыми катализаторами. Визуализация базируется чаще всего на **химических** реакциях окисления и восстановления меткой

хромогена (окрашенный пигмент). Это исследование называется **иммуногистохимический анализ (ИГХА)**. В ряде случаев визуализация осуществляется иммунофлуоресцентной реакцией с использованием люминофоров. Этот метод дороже по причине короткой жизни (1-2 недели) флуоресцентной метки, но при некоторых опухолях, например, РМЖ, он является неотъемлемой процедурой в выборе тактики лечения (FISH – флуоресцентная гибридизация *in situ*). Другое название ИГХА – фенотипирование. Его рекомендует провести сам морфолог, чаще всего, когда гистологическое заключение неоднозначно. Имея панель ИГХ-маркеров, основываясь на определенной положительной реакции одного или их комбинации, специалист может вынести вердикт по органоспецифичности метастаза, наличию либо отсутствию той или иной мутации или белка/рецептора, биологическому подтипу опухоли.

Подытожим все вышеизложенное. Можно вывести несколько онкологических аксиом о диагнозе ЗНО:

1. он может быть поставлен только при наличии верификации (после цитологического, гистологического исследования, ИГХА);

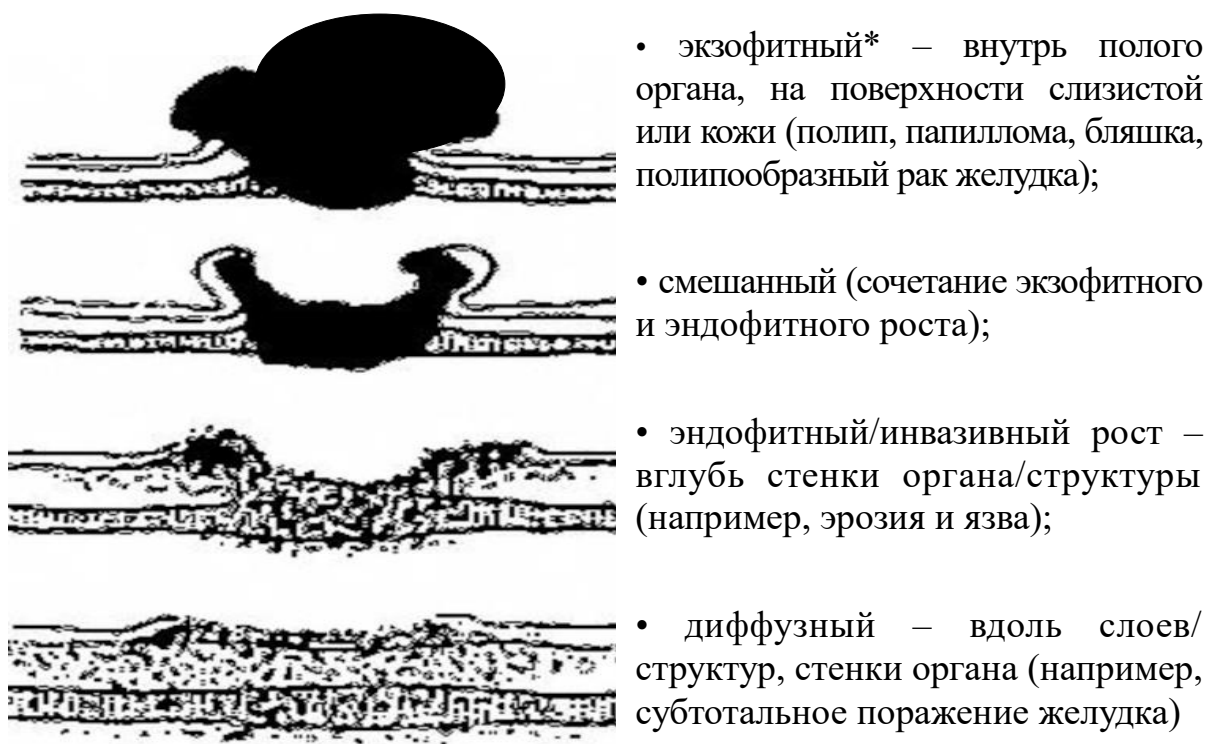
2. все клинические/инструментальные диагностические методики служат вспомогательными, но не определяющими;

3. оценка онкомаркеров не является в большинстве случаев инструментом скрининга и формирования окончательного диагноза.

3. TNM-КЛАССИФИКАЦИЯ. КРИТЕРИИ ИНДЕКСАЦИИ ПАРАМЕТРОВ. СТАДИРОВАНИЕ. МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

Прежде чем начать обсуждать стадирование злокачественного процесса, остановимся на двух понятиях: распространённость и метастазирование. **Распространённость** в контексте TNM-классификации определяется **ростом** первичной опухоли, ее отношением к «родительскому» органу, инвазией в подлежащие слои и ткани, прорастанием в окружающие структуры и органы.

Классификация типов роста опухолей представлена на рисунке 2.



*данный тип роста часто встречается и в случае доброкачественных опухолей

Рис. 2. Варианты роста опухолей

Также рядом авторов выделяется **периневральный и лимфоваскулярный рост/инвазия**.

На рисунке 3 (А и Б) представлен лимфоваскулярный и периневральный рост.

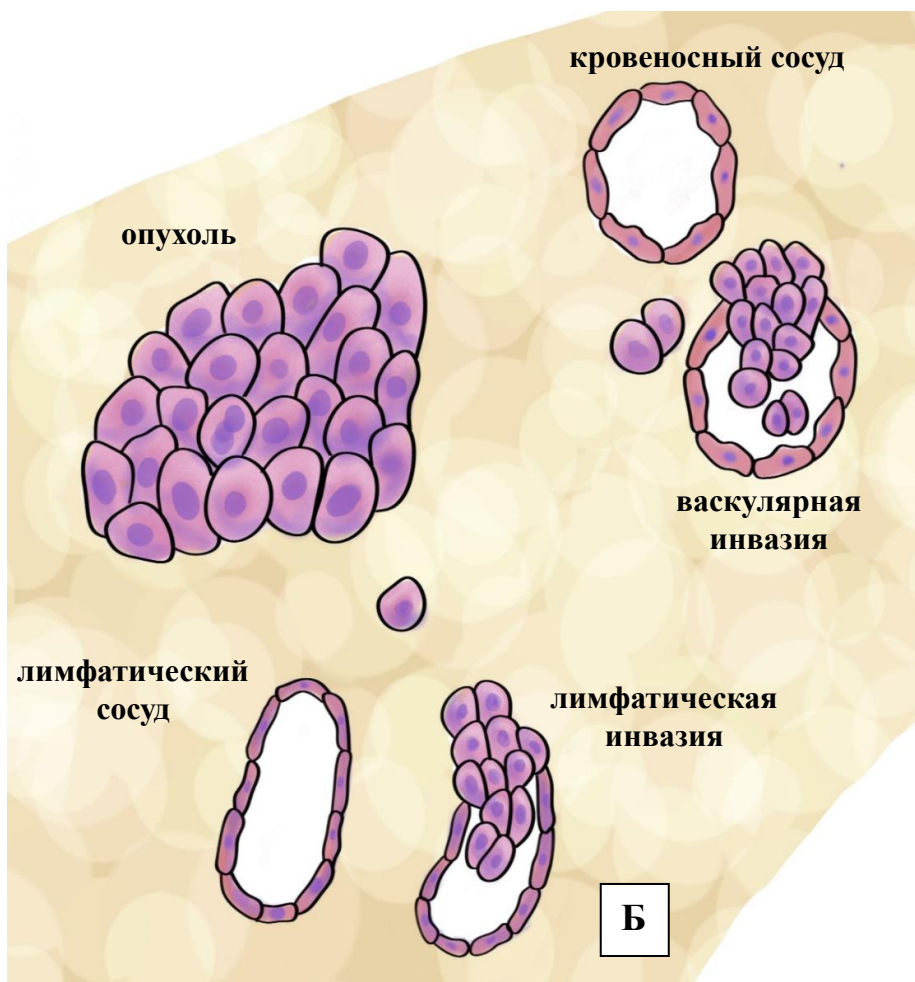
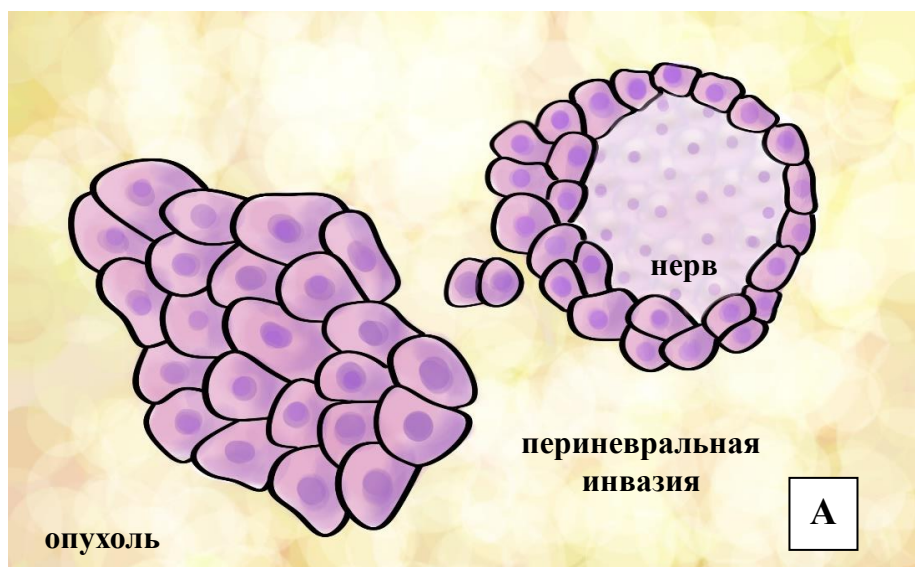


Рис. 3. Иные формы роста ЗНО: лимфоваскулярный (А) и периневральный (Б)

Метастазирование – это отделение клеток (ЦОК) от первичной опухоли и диссеминация этих клонов различными механизмами с последующим их внедрением в структуры/органы и колонизацией мест имплантации (образованием метастазов). Термину «распространённость» будет соответствовать критерий **T (tumor – опухоль)**. Метастазированию – критерии **N (nodulus – метастазы в регионарные лимфоузлы)** и **M (distant metastasis – отдаленные метастазы)**. Таким образом, сочетание TNM с индексами определяет **стадию** заболевания (**ST**), и наличие у пациента T_4 не говорит о IV стадии онкозаболевания. Что же такое **индексация** параметров TNM, и каким образом она определяется? Это понятие подразумевает под собой отличие T_1 от T_2 , N_0 от N_1 , и так далее.

Прежде чем обсуждать критерии, необходимо разобрать различные модификации TNM-классификации с префиксом:

- **сTNM – клиническая** классификация, используется для выбора тактики лечения, индекс ставится на основании осмотра, пальпации, инструментальных и лабораторных исследований.

- **pTNM – патологоанатомическая** классификация, базируется на морфологической окончательной оценке послеоперационного материала, когда специалист сделает заключение, изучив размеры, толщину, уровень инвазии первичной опухоли, распространённость в окружающие структуры/органы, также посчитав сумму удаленных, а, самое главное, число пораженных среди них метастазами ЛУ. Нередко при ответе морфолога происходит **миграция стадии (изменение относительно клинической)** в сторону повышения.

- **ус/урTNM** – применяется для случаев, когда хирургическому пособию предшествует предоперационный этап, т.е. можно оценить стадию до начала лечения (клиническую) и после вмешательства (патологоанатомическую).

Чем же определяется индекс для «Т»? Первое – строением органов, пораженных ЗНО. Для полых (толстая кишка, матка, желудок и т.д.) – индекс определяется **уровнем инвазии** слоев либо прорастанием опухоли в подлежащие структуры/органы, в случае выхода процесса за пределы. При паренхиматозном строении (молочная железа, печень, простата и пр.) и для кожи мы будем учитывать **размер** первичной опухоли или пораженность ею окружающих структур/органов при выходе за пределы. Есть одно

исключение – это меланома – «царица» всех ЗНО. Здесь мы будем руководствоваться толщиной, а по сути, уровнем инвазии опухоли и наличием/отсутствием изъязвления.

Существует семь градаций «Т»:

- T_x – первичная опухоль, не подлежит оценке;
- T_0 – отсутствие данных о первичной опухоли, редко применяемое сочетание, возможно при полном регрессе первичной опухоли;

- **T_{is} – рак in situ.** На этой комбинации хочется остановиться подробнее. Что означает «рак на месте»? Термин всего лишь подразумевает неинвазивный процесс, когда ЗНО уже существует, но им не преодолена базальная мембрана, а, следовательно, нет возможности метастазирования. На данном этапе трофика опухоли происходит за счет диффузии питательных веществ, нет доступа к сосудам. Бывают случаи, когда образование имеет большие размеры, но на всем своем протяжении не инфильтрирует базальную мембрану, например, DCIS (ductal carcinoma in situ при раке молочной железы).

На рисунке 4 представлена картина, характерная для «рака на месте».



Рис. 4. Момент биопсии suspicious участка микрокальцинатов (картина DCIS) большой протяженности под стереотаксической навигацией

T_{1-4} – речь идет об инвазивном процессе, который определяется размерами первичной опухоли либо степенью ее распространенности (уровнем инвазии). Каждому числовому индексу чаще всего соответствует и буквенный (a, b, c), дробящий каждую

подгруппу еще на несколько. Это необходимо для еще большей персонализации лечения.

Прежде чем обсуждать критерий «N», необходимо понять, откуда он появился. Рассмотрим показательную ситуационную задачу: «Чем отличается объем операции при аппендиците и раке аппендикса»? Нередко обучающиеся дают правильный ответ: «**Лимфодиссекция** – удаление 1-3 порядков регионарных ЛУ, объем определяется локализацией первичной опухоли и уровнем лимфодиссекции (D1, 2, 3)». Этот этап может быть уменьшен до **лимфаденоэктомии** (удаления первой или второй группы регионарных лимфоузлов 1-го порядка), биопсии сигнальных лимфоузлов (детекция первых ЛУ на пути лимфооттока от первичной опухоли и последующее их удаление (как правило, от 1 до 3 штук)). Соответственно, есть **cN+**, который определяет необходимость предоперационного лечения, оценивается на основе осмотра вовлеченностью тех или иных групп регионарных ЛУ, пальпации, пункции, инструментальных методов. Но этот критерий практически всегда расходится с **pN** и **ypN**, так как на данный момент не существует другого способа, кроме морфологического, чтобы установить общее количество регионарных ЛУ каждой зоны и процент измененных из этого числа. Кроме того, существует понятие **микрометастаза** **pN_{1mi}** (когда максимальный размер вторичного изменения не превышает 0,2 см), который иногда можно оценить только с помощью ИГХА. Тогда трактовка данного критерия будет выглядеть, как **pN₀ (i+)** или **(i-)**. Но в большинстве случаев используется 6 градаций N:

- **N₀** – метастазы в регионарные лимфоузлы отсутствуют;
- **N_x** – невозможно оценить регионарные лимфоузлы;
- **N₁₋₃** – учитывает степень вовлеченности регионарных лимфоузлов;
- **pN/ypN** – оценивает количество измененных лимфоузлов.

Также в критерии N учитывается один из специфических вариантов метастазирования, а именно, транзиторный (меланома, рак молочной железы). **Транзиторный путь метастазирования** – образование сателлитов в пределах 2 см от первичной опухоли, это те опухолевые эмболы, которые при распространении лимфогенным путем по собственным лимфатическим сосудам кожи и подкожно-жировой клетчатки не дошли до сигнальных ЛУ

и имплантировались. В этом случае N, кроме цифрового индекса будет иметь и буквенный, например, N_{2c}.

Критерий M – отдаленные/дистанционные метастазы.
Казалось бы, тут все просто.

M₀ – отсутствие отдаленных метастазов.

M₁ – наличие отдаленных метастазов.

Но что же считать дистанционными/отдаленными метастазами?

Рассмотрим несложную ситуационную задачу для ответа на этот вопрос: «Пациентке верифицировали рак левой молочной железы: размер опухоли 3 см, левые аксиллярные лимфоузлы не изменены, правые – увеличены до 3 см. Выполнена пункционная биопсия, подтверждено метастатическое поражение этих узлов. Других вторичных изменений, согласно обследованию, не выявлено». Далее обучающимся предлагается простадировать процесс. Классически ответ звучит следующим образом: «Рак левой молочной железы T₂N₁M₀». Попытка объяснить свое предположение приводит к путанице: T размером 3 см при раке молочной железы действительно соответствует T с индексом 2 (T₂). Аксиллярные лимфоузлы на самом деле являются регионарными для молочной железы, однако поражение первичной опухолью – СЛЕВА, а изменены ПРАВЫЕ подмышечные ЛУ, что не будет относиться к регионарному оттоку от левой стороны. Таким образом, правильная стадия в этом случае: Рак левой молочной железы T₂N₀M₁, из чего можно сделать вывод, что **M – это все, что не N**, вне зависимости от пути метастазирования.

Что же служит причиной распространения? Метастаз – последнее звено в эволюции злокачественной клетки, которое обусловлено приобретением новых свойств, позволяющих клонам существовать автономно, менять себя либо окружающую среду в свою пользу, не только внедряться в другие структуры и органы, но и запускать процесс самовозобновления в месте имплантации. В моделях, протестированных на животных, показано, что только 0,01 % (и менее) ЦОК может развиваться в метастазы, но по мере существования опухолевого процесса клетки приобретают подвижность, именуемую пластичностью.

Возникает следующий логичный вопрос: «Какие же пути метастазирования существуют, когда и почему это вообще происходит?» На первом этапе онкогенеза трофика опухолевой

массы происходит через диффузию питательных веществ, то есть имеет место невакуляризированный рост. Описанная фаза и будет соответствовать ЗНО с критерием T_{is} . Далее в случае рака возникает инвазия базальной мембраны, что обеспечивает доступ к лимфатическим и кровеносным микрососудам (**интравазация**). В случае других ЗНО параллельно запускается процесс ангиогенеза (вакуляризированная фаза), и, соответственно, метастазирование. **Ангиогенез** включает два этапа: образование новых сосудов (неоангиогенез), прорастание ими опухоли, далее – инвазия в уже имеющиеся капилляры, а через них – в окружающие ткани (**экстравазация**). Есть и другой вариант применения последнего термина² (представлен на рисунке 5).



Рис. 5. Незаживающая язва на кисти
в месте экстравазации химиопрепарата

Таким образом, два наиболее часто встречающихся пути метастазирования – гематогенный и лимфогенный. Типичные органы-мишени при распространении клеток по кровеносным сосудам – печень и легкие, далее кости.

Потенциал к метастазированию зависит от ряда факторов:

- умение опухолевой клетки **уменьшать силу межклеточных связей**, адгезии, достигается снижением выработки Е-кадгерина путем нарушения синтеза либо его конфигурации. Вследствие этого клон отрывается от опухоли и начинает свое движение;

² экстравазация – термин, также применяющийся при попадании химиопрепарата вне вены

- способность двигаться вдоль внеклеточного матрикса: путем **локомоторности** из-за формирования в цитоскелете ламеллоподий (специфических «выпячиваний», играющих роль «локомотива»), либо за счет **эпителиально-мезенхимального перехода**, когда изначально стационарная эпителиальная клетка приобретает черты мобильной мезенхимальной;

- **размер клона** – чем меньше опухолевый эмбол, тем проще ему проникать через различные барьеры;

- **органоспецифичность** – ряд ЗНО стремится поражать определенные органы (например, рак молочной железы или простаты тропен к костям). Это связано со способностью клетки запускать процесс внедрения и колонизации какого-либо органа-мишени.

Отдельно хочется уделить внимание **канцероматозу** – **метастатическому поражению брюшины, плевры, перикарда, мозговых оболочек**, проявляющемуся изначально имплантацией злокачественных клеток в эти структуры. Происходит уплотнение соответствующей серозной оболочки и выделение ею жидкости, как ответ на асептические изменения (асцит, плеврит, перикардит, лептоменингеальные метастазы). Данное состояние обозначается всегда, как М₁. Нередко бывает, что пациент госпитализируется для оперативного лечения, данные о вторичных изменениях по результатам рутинных обследований не получены. Однако, при диагностической лапароскопии, которая входит в стандарт перед операцией при раке желудка, и даже, в ряде случаев, после выполнения лапаротомии, оказывается, что не только по брюшине, но и серозным оболочкам кишечника, Дугласова пространства, связкам брюшной полости, поддиафрагмальному и пузырно-прямокишечному пространству выявляются множественные просовидные высыпания. Это переводит ситуацию из первично-операбельного процесса в IV стадию заболевания, не подлежащую радикальному лечению. Основное условие для развития канцероматоза в данной ситуации – прорастание серозной оболочки желудка опухолью и доступ клеток к диссеминации по брюшной полости. Механизмы распространения опухоли включают перитонеальное обсеменение клетками структур с током жидкости, перистальтикой, дыханием, перемещением тела в пространстве, и дальнейшей имплантацией отсевов, которые на исходном этапе носят локальный характер, а далее начинают расти и сливаться.

Такой путь метастазирования еще носит название **контактный/имплантационный (иногда тканевой)**, так как имеет место контакт пораженной серозы с брюшной полостью и дальнейшее распространение клеток и их комплексов вышеперечисленными механизмами и внедрением/имплантацией последних в различные структуры. Канцероматоз – всегда грозное состояние, которое свидетельствует о неблагоприятном прогнозе для пациента и отсутствии целесообразности расширения операции, так как это не приведет к улучшению показателей выживаемости, но снизит потенциал иммунитета больного для противостояния метастатическому процессу и его агрессивному системному лечению.

Рядом авторов также выделяется **периневральный путь метастазирования** (описан при поражении ЦНС, когда клетки переносятся с током спинномозговой жидкости).

Однако, как мы писали в начале этого блока, есть понятие и периневрального роста. Также в некоторых пособиях отмечается **интраканаликулярный путь метастазирования**, когда клетки распространяются по физиологическим пространствам, например, синовиальному влагалищу.

Таким образом, комбинация критериев TNM с индексами (цифровыми и буквенными), формирует стадию заболевания. Существует 5 стадий злокачественного процесса:

0 st – соответствует $T_{is}N_0M_0$;

I st }
II st } соответствует раннему процессу, чаще всего
первично-операбельному;

III st – как правило, говорит о местно-распространенном процессе;

IV st – свидетельствует о наличии отдаленных метастазов вне зависимости от T и N.

Для каждой локализации существуют четко определенные рекомендации по стадированию. Для всех, кроме 0 стадии, может быть буквенная расшифровка рядом с цифрой. Например, IA st или IVC st. Зачем все это нужно онкологу? У TNM классификации есть четкие и важные задачи:

1. планирование лечения: для каждой локализации и стадии заболевания есть **клинические рекомендации** по алгоритму лечебных и диагностических мероприятий, который выработан

в итоге множественных рандомизированных исследований. Они были проведены на обширной базе пациентов и показали, что неприменение какой-либо диагностической процедуры или метода лечения приведет к достоверному ухудшению прогноза для больных однородной группы (с одинаковой стадией), либо, наоборот, не будет иметь эффективной отдачи;

2. учет прогностических факторов – статистическая оценка перспективы группы пациентов с разными стадиями;

3. оценка результатов лечения в однородных и разных группах пациентов;

4. унификация и систематизация знаний по всем локализациям, возможность обмена информацией на региональном, федеральном или международном уровне;

5. непрерывный процесс изучения онкопатологии;

6. контроль за ЗНО (заболеваемость, смертность и т.д.).

Отдельно хочется отметить, что TNM классификация используется и при неэпителиальных злокачественных опухолях. Так для сарком, в частности, кроме TNM, учитывается **степень дифференцировки опухоли (Grade=G)**.

Существует 5 степеней дифференцировки:

- Gx – степень дифференцировки не может быть оценена;
- G1 – высокодифференцированная опухоль;
- G2 – умереннодифференцированная опухоль;
- G3 – низкодифференцированная опухоль;
- G4 – недифференцированная опухоль.

Чем ниже дифференцировка опухолевых клеток, тем выше агрессивность опухоли и тем значительнее изменения и потери первичных органоспецифичных черт. Это диктует онкологу выбрать более активный и системный подход к лечению такого ЗНО.

Такая двухуровневая тактика распространяется и на ряд эпителиальных опухолей, например, РМЖ. Причем при G2³ еще применяется балльная оценка (6 и 7).

G2 при 7 баллах в сочетании с неблагоприятным фенотипом рака определяет больший объем пред/послеоперационного лечения.

В заключение этой главы предлагаем суммарный обзор всего вышеперечисленного (рис. 6).

³ в данном контексте используется термин – степень злокачественности, оценка не четырех-, а трехуровневая (G1, G2, G3)

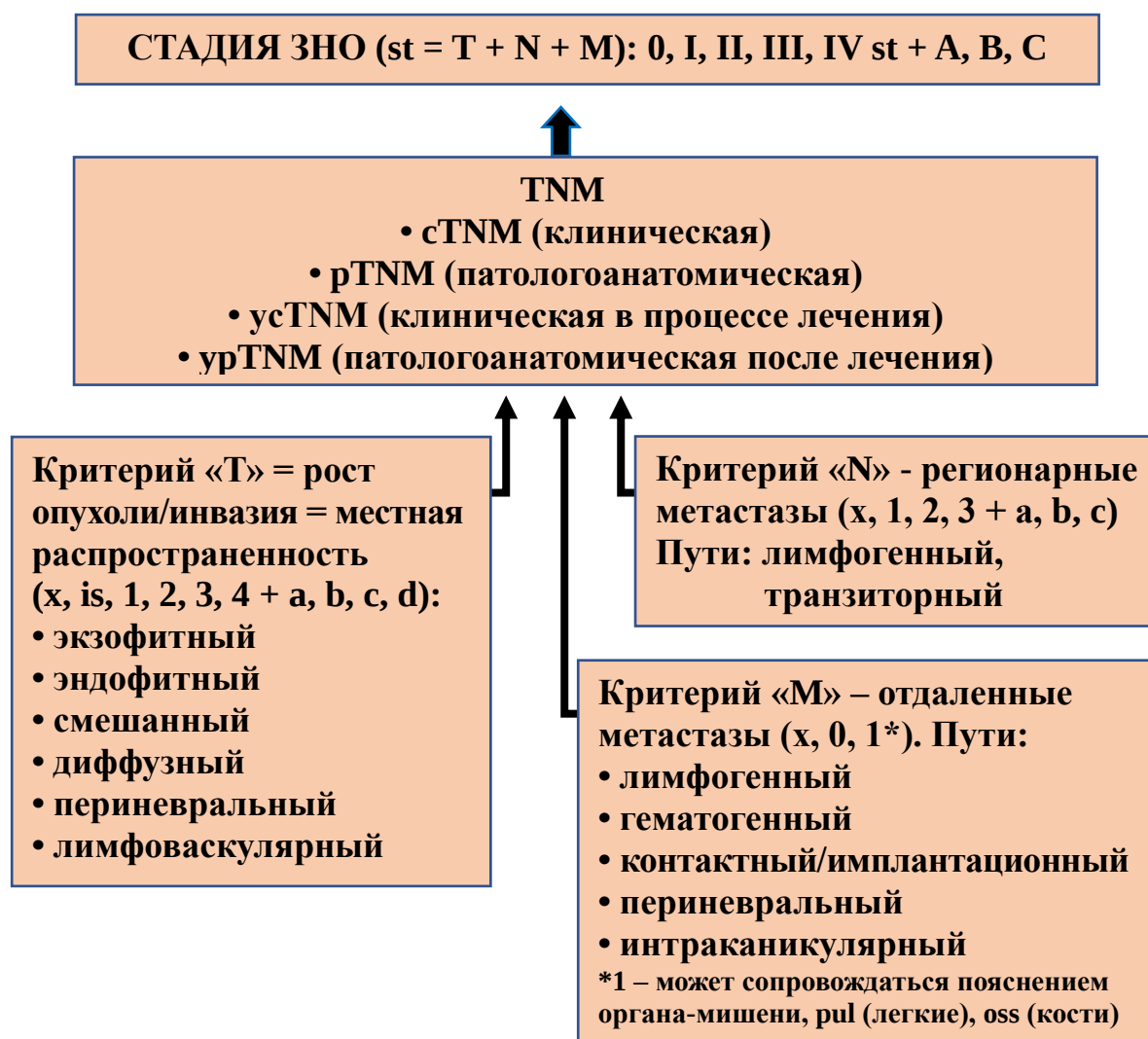


Рис. 6. TNM-классификация: общий алгоритм стадирования

4. ЛЕЧЕНИЕ ЗНО. ФОРМИРОВАНИЕ КОРРЕКТНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА

4.1. Методы лечения в онкологии

В парадигме лечения онкопатологии существуют 3 понятия: метод, вариант, вид. Эти три термина вызывают трудности у обучающихся и путаницу в интерпретации. Понимание разницы становится проще, если проводить разбор в связке с пациентом.

Что такое «метод лечения»? Часто слышишь ответ: «Способ влияния на больного». В целом он близок к истине: «То, чем непосредственно врач воздействует на пациента». Все методы можно разделить на 2 группы: локальные/локорегинальные и системные. Соответственно, к местному воздействию относятся: хирургическое лечение и лучевая терапия.

Хирургическое лечение в парадигме онкологии отличается более расширенным объемом, чем при других патологиях. Как ранее указывалось, кроме удаления/резекции пораженного органа⁴ проводится лимфодиссекция/лимфаденоэктомия. Ввиду этого, хирургические вмешательства при ЗНО можно представить таким образом: 1 этап – операция на органе поражения, 2 – на регионарных лимфоузлах; 3 – иногда при вторичных изменениях на других органах и структурах, не входящих в стандартный объем пособия. Удаление ЛУ, как отмечалось и раньше, кроме лечебной цели, выполняет и диагностическую задачу, так как на данный момент не существует методики дооперационной оценки степени поражения лимфатической системы. Именно этот этап приводит к развитию таких серьезных осложнений, как серома/лимфорея, нарушение функциональности, чувствительности послеоперационной зоны. Однако нередко после морфологического исследования оказывается, что из 40 удаленных лимфоузлов изменений метастатического характера нет ни в одном, что соответствует ранней стадии.

Встает вопрос: «Оправдан ли такой большой объем операции при незначительной распространенности ЗНО и ее последствиях для пациента?» В результате множественных исследований было доказано, что **деэскалация (уменьшение)** объема хирургического вмешательства до лампэктомии (резекции

⁴ нередко у обучающихся нет четкого представления о различии терминов **-эктомия** (полное удаление органа) и **резекция** (частичное удаление его пораженной части)

части органа, пораженного опухолью)/туморэктомии (удаления собственно новообразования); лимфодиссекции – до лимфаденоэктомии → таргетной лимфаденоэктомии → биопсии сторожевого ЛУ (узлов) не приводит к достоверному ухудшению безрецидивной и общей выживаемости. Также с учетом появления представления об олигометастатическом варианте прогрессирования (когда вторичные изменения, находящиеся в одном месте/структуре/части органа, подлежат удалению единым блоком без нарушения либо с незначительным снижением функции) стало возможно переводить пациентов с диссеминацией процесса в ремиссию.

Основным правилом при выполнении хирургического пособия является соблюдение принципов абластики и антиабластики.

Абластика – это полное удаление опухолевой ткани и ее диссеminatов в пределах здоровых тканей. Данный подход основан на следующих концепциях:

- анатомичность: анатомическая зона, в которую входит пораженный орган и окружающие его структуры/органы;
- зональность – пути регионарного распространения опухолевых клеток в лимфоузлы либо структуры/органы;
- футлярность – наличие специфических топографических ограничений при распространении опухолевых клеток (фасциальные футляры, плевра и т.д.);

→ удаление единым блоком (in block) пораженной структуры/органа с учетом трех предыдущих принципов + близлежащих здоровых тканей (= отступ, эксцизионный край) без нарушения целостности извлекаемого препарата.

Антиабластика – воздействие на послеоперационную!!! зону с целью предотвращения рассеивания опухоли и уничтожения возможных отделившихся клеток. Осуществлять эти меры допустимо как во время операции, так и после.

Интраоперационная антиабластика включает:

- блокировку путей (кровеносных, лимфатических) метастазирования до инвазивных манипуляций – лигирование, прожигание, клипирование;
- ограничение зоны диссеминации – отгораживание тампонами, полотенцем, смена инструментов, материалов, перчаток после работы на опухолевой зоне;

- уничтожение опухолевых клеток в зоне операции – применение агрессивных веществ (этанол, перекись водорода, химиопрепараты).

Послеоперационная антибластика:

- применение на послеоперационной ране холодоэлементов, обеспечивающих вазоконстрикцию, а в зоне рубца – лучевой терапии⁵;
- системное воздействие – послеоперационная лекарственная терапия.

Все хирургические методы лечения можно разделить на нижеперечисленные подтипы в зависимости от способа воздействия (разрушения) тканей.

Термические варианты:

- гипотермический = криохирургический (криодеструкция) – воздействие низких температур (жидкий азот, циркулирующий аргон);

- гипертермический – применение высоких температур (электрокоагулятор);

- физическая абляция – разрушение клеток – основана на физических процессах:

- радиочастотная – использует электрический ток 400-500 кГц, повышающий в очаге-мишени температуру до 50-100° С, вследствие чего возникает деструкция;

- микроволновая – воздействие волн с частотой 915-2450 кГц приводит к нагреванию в 60-110° С, что, в свою очередь, денатурирует белки и испаряет структуры;

- высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU) = ультразвуковая абляция – работает на частоте 20 кГц, не требует инвазивной составляющей, денатурирует белки в очаге, создавая кавитацию, приводящую к растяжению структур, разрушающему опухоль;

- лазерная абляция = интерстициальная лазериндуцированная термотерапия – нагрев мишени до 120° С за счет энергии светового пучка, ведущий к ее гибели.

⁵ В ряде публикаций также отмечают послеоперационную лучевую терапию и как способ снижения биологической активности и жизнеспособности клеток

Нетермические варианты:

- рентгенэндоваскулярная (внутрисосудистая) абляция – химиоэмболизация сосудов, питающих опухоль, в основном микросферами, насыщенными химиопрепаратом;
- химическая абляция – введение в опухоль через тонкий зонд/иглу разрушающие агенты (спирт, кислоты),
- нетермическая электропорация/фульгурация (нано-нож) – электроимпульс, подведенный к опухоли, запускает процесс апоптоза клеток, нарушая мембрану созданием в ней пробоин (пор);
- радиохирургическая абляция (гамма-нож, кибер-нож) – селективно направленный пучок излучения.

Все методы можно разделить еще и следующим образом:

- инвазивный, когда разрушающий момент подводится к патологическому очагу через малый доступ (катетер, зонд, игла) в толщу органов/структур (чрескожно, интракраниально, лапароскопически, интраоперационно и др.), таким способом применяется гамма-нож, электропорация, радиочастотная или химическая абляция и т.д.;
- неинвазивный (можно сказать, странный термин в аспекте хирургического метода), не требующий открытого доступа, так используется, к примеру, HIFU;
- смешанный (через доступ и без него): криодеструкция, кибер-нож.

Как вы заметили, в литературе встречаются два термина, подразумевающие одно и то же: разрушение опухолевых клеток/тканей – абляция и деструкция, хотя последний чаще используют для обозначения именно криовоздействия.

Практически ни один из этих методов не возможен без навигации, то есть направляющей диагностической процедуры. В качестве визуализаторов самого патологического очага, глубины его расположения, критических структур рядом (крупные сосуды, протоки и т.д.), правильности размещения повреждающего агента выступают: рентген, УЗ, КТ, КТ 3d/4d, МРТ, ПЭТ-КТ, которые часто совмещаются со стереотаксисом – «специфической рамкой», определяющей систему координат для оценки места нахождения опухоли. Раньше это были жесткие конструкции, фиксирующие голову пациента (стереотаксис – разработка нейрохирургов), однако

сейчас данная функция нередко входит в программное и техническое обеспечение навигатора, т.е. носит виртуальный характер.

Рисунок 7 демонстрирует маммографическую трехмерную модель для определения локализации опухоли молочной железы.

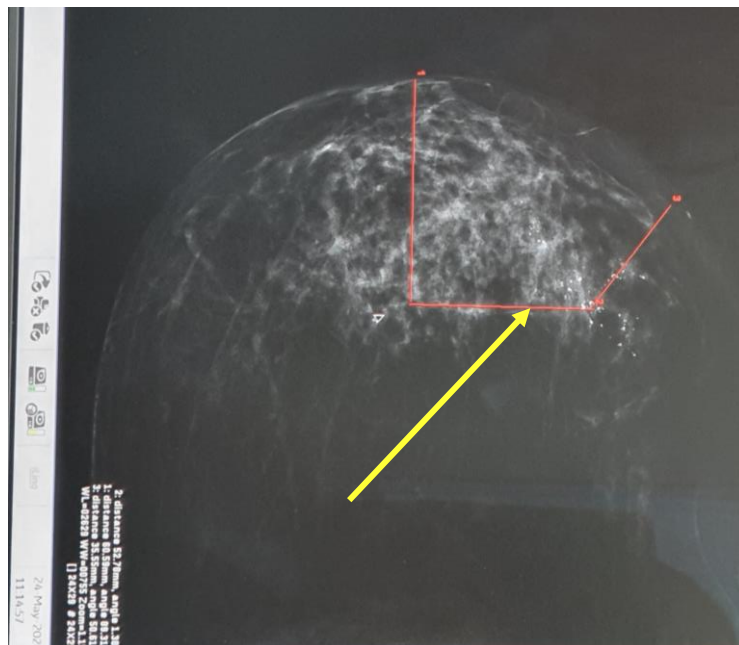


Рис. 7. Стереотаксическая трехмерная разметка зоны поражения
(в данном случае – внутрипротоковый рак in situ)

Лучевая терапия – применение ионизирующего излучения, второй метод локально направленного воздействия.

На рисунке 8 представлена классификация лучевой терапии.

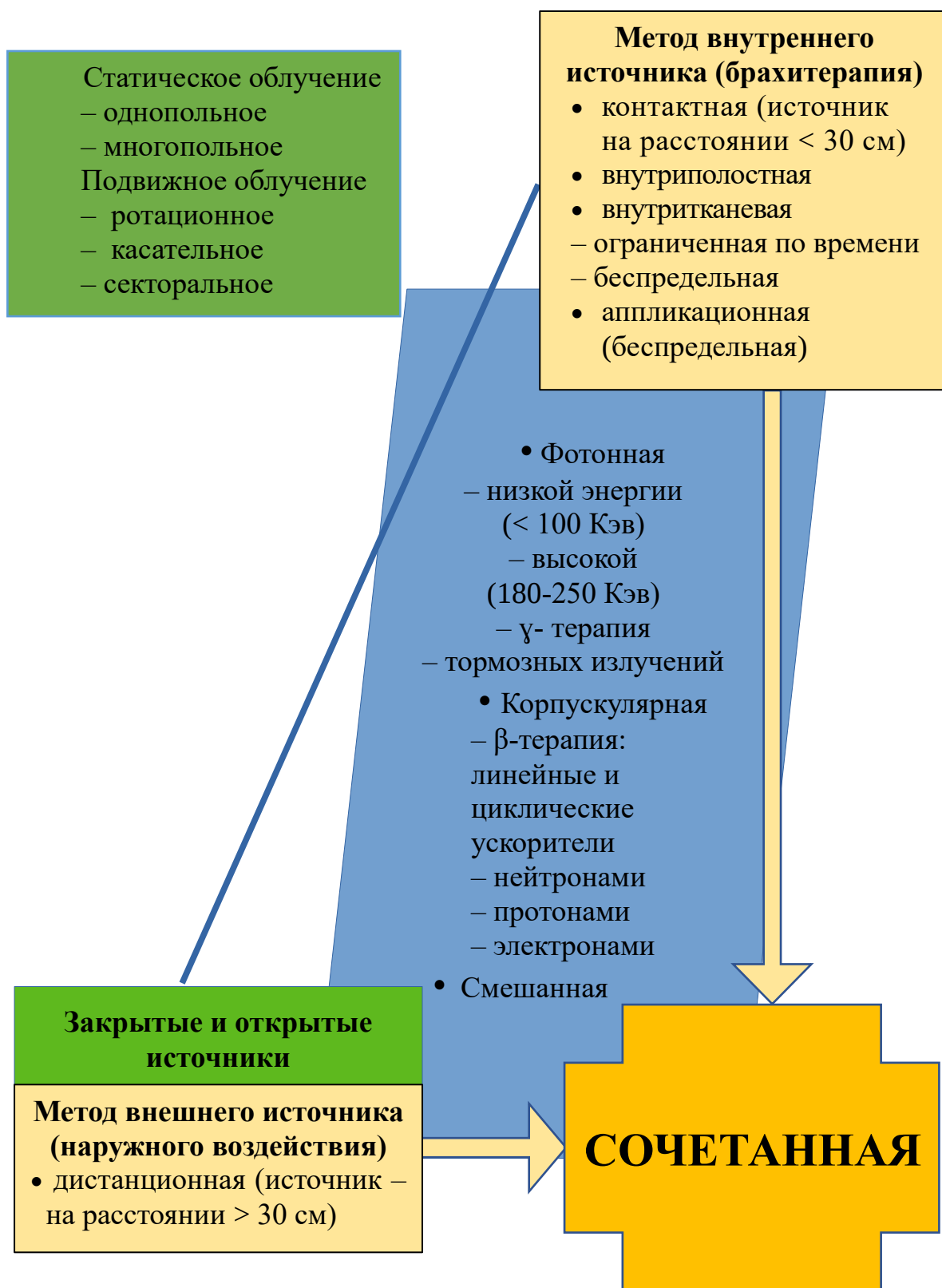


Рис. 8. Классификация лучевой терапии

К системным относятся в основном методы лекарственного воздействия: химио-, иммуно- (или био-), гормоно- и таргетная терапия.

Химиотерапия (моно/полихимиотерапия) – лечение, основанное на воздействии одного или нескольких препаратов (**химических** веществ), которые либо тормозят пролиферацию опухолевых клеток (во всем цикле клеточной жизни или одной его фазе), либо безвозвратно повреждают их (цитостатический эффект). Данный метод является самым старым, он изобретен еще в 1917 году. В качестве первого химиопрепарата выступил иприт, отравляющий газ. Циклофосфамид, потомок иприта, до сих пор успешно применяется в онкологической практике. Конечно, в большинстве случаев химиотерапия носит системный характер (таблетированное, внутривенное введение), но может применяться и локально (внутриполостное введение), регионарно (внутриартериально в питающий опухоль сосуд – химиоэмболизация). Из-за того, что этот метод действует на все пролиферирующие клетки, страдают не только опухолевые ткани, но и здоровые, с чем связано большое количество побочных эффектов. Нередко от студентов можно услышать: «Химиотерапия – консервативное лечение». После курации пациентов, ее получающих, происходит изменение такого представления и понимание факта, что данный метод – самый агрессивный из всех существующих. Чем отличаются такие больные? Бледностью, нередко алопечией (причем это касается не только волосистой части головы, но и бровей, ресниц). Часто они имеют жалобы на тошноту, рвоту, слабость, запор, диарею. Все нежелательные явления возникают в связи с развитием разного рода токсичностей (гепато-, кардио-, иммуно-, нефротоксичность и т. д.), зависящих от химиопрепарата либо сочетания их. У ряда пациентов это лимитирует применение данного лечения, приводя к отсрочкам очередного цикла. Для того, чтобы наш больной смог не только пережить эту терапию, но и получить адекватную дозу препаратов, которая рассчитывается индивидуально, чаще по площади тела, введение разбивается на несколько циклов с перерывом (чаще 21 день, время восстановления костного мозга). Допустимая задержка в случае развития нежелательного явления, например, нейтропении 3-4 степени, не должна превышать 2

недели, в ином случае проводится повторный онкоконсилиум, рассматривающий смену линии противоопухолевой терапии.

Соответственно, в зависимости от дозы и сроков проведения химиотерапии выделяют следующие виды лечения:

- по дозе:
 - **низкодозная** – показана пациентам с отягощенным анамнезом (возраст, сопутствующие патологии), использование доз препаратов ниже, чем прописано в клинических рекомендациях, снижение дозы (редукция) также может произойти при хронизации какой-либо токсичности;
 - **стандартной** дозовой нагрузки;
 - **высокодозная** – увеличение стандартной дозы;
 - **сверхвысокодозная** – присоединение к существующему высокодозному режиму других агентов либо увеличение доз одного или нескольких препаратов конкретной схемы;
 - **метраномная** – прием доз препаратов, ниже стандартных, но в постоянном режиме.
- по срокам проведения (интенсификация):
 - **низкоинтенсивная** – увеличение интервалов между введениями для уменьшения токсичности;
 - **стандартной** интенсивности;
 - **высокой интенсивности** – другое название «уплотненный» режим, когда интервал уменьшается, чаще всего с 21 дня – до 14 (такой вариант сокращает общую длительность химиотерапии, но обладает большей токсичностью);
 - **сверхвысокой интенсивности** – еще большее уплотнение режима введения;
 - **метраномной** интенсивности – уменьшение интервалов введения низких доз препаратов.

Существует градация видов химиотерапии по отношению к операции:

- **неоадъювантная** (предоперационная) – проводится при неоперабельном процессе для уменьшения размера опухоли либо, в случае агрессивного ЗНО, с целью получения максимального патоморфологического ответа;
- **адъювантная** (послеоперационная) – назначается, чтобы снизить риск рецидива/прогрессирования процесса после хирургического пособия в объеме радикального лечения;

– **лечебная/индукционная** – показана пациентам, которые не подлежат радикальному лечению, для контроля течения болезни (стабилизация, частичный ответ⁶), что приводит к увеличению продолжительности жизни.

Также встречается термин «**поддерживающая**» терапия, подразумевающий лечение, проводимое после основных схем, чтобы сохранить полученный эффект. Чаще назначается больным с диссеминированным процессом после прохождения химиотерапии.

Гормонотерапия – несмотря на такое название, по сути это антигормональное лечение, направленное на снижение/исключение их стимулирующего воздействия на опухолевую ткань. Область воздействия данного метода – гормонозависимые опухоли (рак молочной железы, простаты, нейроэндокринная опухоль), т.е. эти клетки на своей поверхности должны иметь соответствующие рецепторы.

Существуют также различные типы этого лечения:

- **по гормональному воздействию:**

- **аддитивное** – дополнительное введение концентрированных (больше физиологических показателей) гормонов, в ряде случаев – противоположного пола. Действие основано на обратной связи, запускающей процесс снижения продукции этих веществ на центральном уровне (аналоги Гонадотропин рилизинг-гормона);

- **аблативное** – подавление выработки гормонов, как на центральном уровне, так и в самой опухоли (ингибиторы ароматазы, аналоги Гонадотропин рилизинг-гормона);

- **антагонистическое** – блокировка действия гормонов на уровне опухолевой клетки, чаще основана на конкурентном воздействии препарата на рецептор (тамоксифен, фулвестрант).

- **по эффекту:**

- **центральный** – подавление продукции гормонов на уровне гипофиза (аналоги Гонадотропин рилизинг-гормона);

- **периферическое** – снижение продукции гормонов в периферических эндокринных железах/тканях (ингибиторы ароматазы);

- **клеточный** – конкуренция препарата за адгезию к рецептору с естественными гормонами (тамоксифен).

⁶ термины будут пояснены в конце главы

К аблативной процедуре можно отнести и оварио/орхэктомию, так как это приводит к элиминации воздействия этих желез, а соответственно и продуцируемых ими гормонов на опухоль.

Прежде чем начать обсуждение таргетной и иммунотерапии, необходимо разъяснить некоторую путаницу, существующую в зарубежной и отечественной литературе. Дело в том, что наши источники к биотерапии приравнивают только иммунотерапию, а иностранные пособия и статьи – исключительно таргетную. Это связано с тем, что в основе таргетного лечения и части иммунотерапии лежит направленное воздействие на мишень (реакция антиген-антитела). Такие препараты представляют собой моноклональные антитела, которые в случае таргетной терапии действуют на антиген, находящийся непосредственно внутри либо около опухолевой клетки (ее микроокружении), а при иммунотерапии – вне. Кроме того, последний метод лечения использует лекарства не только с аналогичным механизмом воздействия, но и иными влияниями на организм. Именно потому трактовка отечественных авторов на наш взгляд является более корректной, хотя клинические рекомендации объединяют таргетную и иммунотерапию в биотерапию.

Таргетная терапия – молекулярно-направленное лечение, обусловленное избирательным воздействием препарата через специфическую мишень, находящуюся на поверхности клетки (рецептор) или внутри нее (мутированный белок), либо в звене сигнального пути (инициация апоптоза), микроокружении опухоли (например, бевацизумаб блокирует ангиогенез, индуцированный злокачественной тканью). Несмотря на такую селективность, аналогичные по строению «цели» могут встречаться и в здоровых структурах, поэтому даже у такого высокоточного лекарства имеется ряд грозных осложнений. Кроме того, в связи с высокотехнологичным процессом производства данная группа препаратов имеет очень высокую стоимость. Целью этого метода является подавление пролиферации, прогрессии и метастазирования опухоли. Интересен факт, что в силу высокой селективности ряд авторов гормонотерапию также относит к таргетному лечению.

В таргетной терапии можно выделить группы препаратов.

1. по строению молекулы:

- моноклональные антитела:

- неконъюгированные:

→ химерные/гибридные (ритуксимаб) – преимущественно животного происхождения, где агенты, которые могут вызвать реакцию со стороны иммунитета пациента, заменены на человеческие;

→ гуманизированные (бевацизумаб) – в основном состоящие из человеческого субстрата, активная часть, связывающаяся с антигеном, выделяют чаще всего из мышинового материала и имплементируют в структуру лекарства (обладают меньшей выраженностью побочных эффектов, чем предыдущая группа);

– конъюгированные – имеющие в составе активный агент, который вследствие реакции антиген-антитело доставляется к опухоли и точно воздействует за счет радиации или цитостатика:

→ моноклональные антитела, конъюгированные с радиоизотопами, (ибритумомаб тиуксетан);

→ моноклональные антитела, конъюгированные с противоопухолевыми антибиотиками (кадсила);

- биклональные антитела (блинатумомаб) – имеющие в своей структуре 2 антитела с различным механизмом действия;

- малые синтетические молекулы (бортезомиб) – действуют через подавление протеасом, таким образом нарушая сигнальные пути онкогенеза;

- антисмысловые/антиинформационные олигонуклеотиды (облимерсен) – связываясь с информационной РНК, несущей данные о блокировке апоптоза, например, разрушают молекулу за счет РНКазы и, соответственно, выключают этот механизм;

2. по типу воздействия на мишени, участвующие в онкогенезе:

– ингибиторы тирозинкиназ (сунитиниб) или циклинзависимых киназ (изучаются) – нивелируют тирозинкиназы, инициирующие процесс роста опухоли, ангионогенеза, метастазирования;

– блокаторы факторов роста опухоли (бевацизумаб, трастузумаб) – связываясь с рецепторами к факторам роста самой опухоли либо новых сосудов, снижают поступление питательных веществ, что приводит к последующей гибели клеток;

– блокаторы звеньев дифференцировки клеток: например, белок CD20 на мембране В-лимфоцитов, экспрессируемый при лимфомах, подавляется препаратом ритуксимаб;

– ингибиторы протеасом (описано выше).

Иммунотерапия (биотерапия) – в отличие от вышеперечисленных методов не направлена на саму опухоль, ее микроокружение, сигнальные пути. Основная цель – обучение собственной иммунной системы распознавать и уничтожать патологическую ткань, либо подавлять продукцию активных медиаторов или агентов, имеющих блокирующее действие. Кроме моноклональных антител в иммунотерапии также используются вакцины (например, БЦЖ в случае рака мочевого пузыря) и человеческий интерферон (при меланоме или раке почки).

Ниже мы рассмотрим классификацию биотерапии.

Активная иммунотерапия:

– неспецифическая: системная (интерферон) или локальная (внутрипузырное применение БЦЖ);

– специфическая: вакциноterapia – усиление воздействия опухолевого антигена дополнительным введением его из вне.

Пассивная иммунотерапия:

– моно/поликлональные антитела;

– клетки, чаще лимфоциты, извлеченные из опухоли самого пациента, генетически модифицирующиеся для борьбы с опухолью, после вводятся донору.

Непрямые методы иммунотерапии⁷ – удаление/блокировка факторов роста и ангиогенеза.

Трансплантация аллогенного (донорского) неизмененного костного мозга после воздействия высокодозной химиотерапией для аплазии собственного пораженного гемопоэтического ростка.

Из всего вышеперечисленного в контексте онкологической биотерапии чаще используются активные и пассивные варианты.

По механизму воздействия выделяют следующие варианты биотерапии:

- ***повышение экспрессии антигена***, то есть усиление представительства соответствующей патологической структуры улучшает распознавание иммунной системой ускользающих от детекции опухолевых клеток (вакцинами, генотерапией);

- ***модуляция иммунного синапса*** – через передачу сигналов между клетками происходит «осознание» иммунитетом необходимости или необязательности реакции на патологический процесс. Степень вовлеченности, скорость передачи такой

⁷ Последнее подробно описано в разделе «таргетная терапия».

информации между клетками (контактность) формирует силу, направленность и эффективность противоопухолевого ответа;

- **влияние на цитокинетические особенности процесса** – за счет цитокинов, промежуточных биомедиаторов, возможно инициировать либо блокировать ряд механизмов, в том числе с антитуморозным действием. Первый появившийся и самый известный препарат из этой группы – интерферон, применяемый в случае меланомы, рака почки. Такой же активностью обладает фактор некроза опухолей «α», который инициируя рецепторы на мембране опухолевой клетки, запускает ее гибель;

- **действие через моноклональные антитела** подробно описано выше. Один из примеров, пембролизумаб, связывающийся с PD-1 (белок на поверхности обученного лимфоцита, который подавляет его цитотоксическую способность) и блокирующий этот рецептор, тем самым выключая механизм, опосредованно активируется иммунный противоопухолевый ответ.

В заключение этой части необходимо отметить, что есть методы комбинированного воздействия. Часть из них мы уже описали, например, радиохирургическая абляция происходит на стыке лучевой терапии и хирургии, эмболизация, сочетающая химиотерапию и оперативное вмешательство. Отдельно хочется остановиться на пограничных методах, которые не были упомянуты ранее.

Радиойодтерапия – системный вариант лучевой терапии, основанный на тропности ткани щитовидной железы к йоду, представляет собой введение радиофармпрепарата I-131, который аккумулируется в тиреоидной структуре и за счет бета-излучения селективно разрушает ее.

Фотодинамическая терапия – двухкомпонентное воздействие, включающее использование фотосенсибилизатора, обладающего тропностью к накоплению в опухолевой клетке. При облучении лазером препарат запускает фотохимическую реакцию окисления, приводящую к гибели патологической ткани с последующим замещением ее на соединительную.

Гипертермия – нагревание организма (общая) или органа (локорегинальная), пораженного ЗНО, до температур 41-45° С

с целью разрушить опухолевые клетки. На данный момент метод носит экспериментальный характер, проводится в качестве клинического исследования.

4.2. Варианты лечения. Классификация, модификации

Термин «вариант» лечения проще понять, задавая вопрос: «Какой комбинацией или сочетанием методов мы хотим воздействовать на пациента?»

Выделяют следующие варианты:

– **комбинированное лечение** – использует **2 разных метода**, например, операция + гормонотерапия, химиотерапия + лучевая терапия;

– **комплексное** – включает **3 (и более) разных метода**, например, химиотерапия + таргетная + операция + лучевая терапия + гормонотерапия;

– **сочетанное** – **1 метод (разные его модификации)**, например, имеющий несколько точек приложения, исполненный с помощью различной аппаратуры. Этот термин, как правило, употребляется касательно лучевой терапии, как пример, внутрисполостное + дистанционное облучение, брахитерапия + дистанционная, т. е. разновидности одного метода. Несмотря на то, что и химиотерапия также может иметь внутрисполостное + системное, внутриочаговое + системное воздействие, выражение «сочетанный вариант» относительно нее в литературе практически не встречается;

*/Вопрос, вызывающий большое затруднение у обучающихся: «Как называется вариант лечения, когда используется только **1 метод** без модификаций?». Обычно слышишь: «Монотерапия». Однако, как быть с оперативным лечением, применим ли термин «монокirurgия»? Это некорректно, и чаще всего после подсказки («Как назвать человека, который со всем может справиться без чьей-либо помощи?») дается верный ответ: «Самостоятельный»/.*

– **самостоятельное лечение** – включает только **1 метод (без модификации)**.⁸ Например: самостоятельная химиотерапия или самостоятельная радиотерапия, однако, когда речь касается хирургии, то так и будет звучать: «хирургическое лечение».

⁸ В зарубежной литературе используется аналогичный термин, «independent», и даже обозначение «primary», первичный.

Так как у нас появляется комбинации, комплексы, состоящие из разных методов, необходимо установить хронологический порядок их применения. В большинстве случаев основная задача проводимого лечения – достигнуть операбельности первичной опухоли и ее диссеминатов. Таким образом, все методы также можно разделить на пред-, интра- и послеоперационные.

Цели предоперационного лечения:

- уменьшение размера первичного очага либо для перевода процесса из нерезектабельного в операбельный, либо – минимизации объема хирургического вмешательства при органосохранности;

- замедление течения болезни, снижение риска дальнейшего рецидива и прогрессирования при потенциально агрессивных ЗНО;

- достижение полной регрессии опухоли.

Предназначением интраоперационного лечения (чаще лучевая или химиотерапия) является уничтожение опухолевых клеток, оставленных в ходе операции, воздействие на ложе опухоли, лимитированное по времени оперативным пособием. Однако данный способ не показал достоверного преимущества перед классическими режимами, чаще приводил к рецидиву, поэтому применяется не очень часто.

Целью послеоперационного лечения является антибластика, снижение рисков рецидива и прогрессирования, как итог – увеличение продолжительности жизни.

Если мы говорим о химиотерапии, иногда радиотерапии, то используются специфические определения:

- **неoadъювантная** – применение химиотерапии до операции;

- **адъювантная** – после хирургического вмешательства.

Относительно других методов чаще всего применяют термины «предоперационная» и «послеоперационная».

4.3. Варианты ответа на лечение.

Первично-множественные онкологические заболевания

Прежде чем перейти к формированию диагноза, нужно разобрать такое понятие, как «ответ опухоли» на проводимое лечение. Наиболее современный подход отражен в шкале по RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) –

критерий оценки ответа солидной опухоли. Для трактовки результата лечения необходимы измеряемые = таргетные = целевые очаги. Берутся имеющие либо максимальный диаметр, либо размер не менее 10 мм по короткой оси. Также есть ограничения по количеству оцениваемых очагов – не более 5 в одном органе. Так каким может быть ответ на лечение?

– **Полный ответ** (CR – complete response) – после очередного этапа лечения либо его окончания (pCR – pathologic complete response, после оценки морфолога) опухоль не определяется в течение нескольких недель (≥ 4);

– **частичный ответ** (PR – particular response) – уменьшение суммы измеряемых очагов максимальных диаметров более, чем на 30% от базовой оценки, за период свыше 4 недель; в диагнозе данные изменения могут отражаться, как «положительная динамика»;

– **прогрессирование заболевания** (progression disease, PD) – увеличение размеров первичного, либо одного или нескольких ранее измеряемых очагов, при базовом контроле – на 25%, а также появление новых, ранее не визуализированных фокусов; в диагнозе это звучит, как «прогрессирование» с указанием структуры/органа поражения/изменения, допустима трактовка «отрицательная динамика» с отметкой роста определенных локусов;

– **стабилизация заболевания** (stable disease, SD) – состояние, отличающееся от всех предыдущих, считается положительным результатом лечения, т. к. в таком статусе на фоне получаемой терапии пациент может находиться годами, в диагнозе так и будет обозначаться, как «стабилизация». При длительности данного явления может применяться термин «стойкая стабилизация». В клинических рекомендациях используются изменения таргетных очагов в диапазоне $< 30 \% - > 20 \%$.

В качестве оценочных средств выступают диагностические методики: КТ, МРТ и ПЭТ-КТ. Рекомендуемый интервал в случае химиотерапии – 6-8 недель после окончания, при лучевой терапии – 8-12 недель от завершения. Менее информативные обследования (физикальное, УЗИ и онкомаркеры) в шкале RECIST 1.1 не применяются, но могут быть использованы для промежуточного либо дополнительного контроля.

Прежде чем мы перейдем к формированию правильного диагноза, обсудим вопрос первично-множественных процессов. Существуют 2 разных термина: первично-множественные опухоли (ПМО) и первично-множественный рак (ПМР).

Первично-множественные опухоли – *полинеоплазии (несколько опухолей), злокачественного + доброкачественного характера либо злокачественного эпителиального + злокачественного неэпителиального характера.* Например, рак молочной железы + фиброаденома молочной железы, рак толстой кишки + саркома мягких тканей правого бедра.

Первично-множественный рак – *полинеоплазии исключительно злокачественного характера эпителиального генеза.* Например, базалиома кожи спины + рак желудка.

Классификация ПМО и ПМР имеет длительную эволюцию. Раньше эти определения включали только опухоли, возникшие в разных органах, имеющие разную гистологию, дающие независимые метастазы. Современная систематизация использует больше критериев и параметров, расширяя данные понятия, и чаще применима в контексте ПМО. Мы немного модифицировали имеющуюся классификацию с учетом гистиогенеза и сегодняшних морфологических представлений:

- по степени злокачественности
 - злокачественные,
 - доброкачественные,
 - пограничные;
- по хронологии⁹
 - синхронный вариант – одномоментное появление опухолей в срок до 6 месяцев (в других источниках – до 12 месяцев). Такой период взят вовсе не случайно, в большинстве случаев среднее время удвоения злокачественной опухоли равняется полугоду. Это значит, что если ранее была обнаружена одна опухоль, а через 6 месяцев возникает другая, то на момент диагностики первой, вторая существовала без манифестации;
 - метакронный вариант – последовательное возникновение опухолей в срок более 6 месяцев (в ряде публикаций – более года, и даже до 5 лет).

⁹ данный пункт отражается в онкологическом диагнозе

Реже используются следующие виды, применимые для пациентов с 3 и более локализациями:

- синхронно-метахронный;
- метахронно-синхронный;
- по функциональным взаимосвязям:
 - функционально зависимые, например, рак желудка, легкого, губы (при злоупотреблении табакокурением);
 - гормоноассоциированные, например, рак яичников, рак молочной железы, рак матки;
 - несистематизированные;
- по гистологической структуре:
 - одной гистологической структуры и одного биологического подтипа;
 - одной гистологической структуры и разного биологического подтипа;
 - разной гистологической структуры и одного биологического подтипа;
 - разной гистологической структуры и разного биологического подтипа;
- по гистиогенезу:
 - эпителиальные,
 - неэпителиальные;
- по расположению:
 - в одном органе¹⁰
 - в парных органах,
 - в разных органах одной системы,
 - в органах разных систем.

Логично формировать диагноз при ПМО и ПМР в хронологическом порядке, с учетом представлений о TNM-классификации, стадии, варианта лечения и т.д.

В окончании данного раздела хочется отметить, что в случае двух опухолей одного морфологического и биологического подтипа, расположенных рядом в одном органе, часто имеющих некий связывающий «мостик», корректно говорить о мультицентричном росте опухоли, т.е. критерии «Т», а не ПМО и ПМР.

На рисунке 9 показана картина первично-множественных раков молочной железы.

¹⁰ см. рисунок 9.

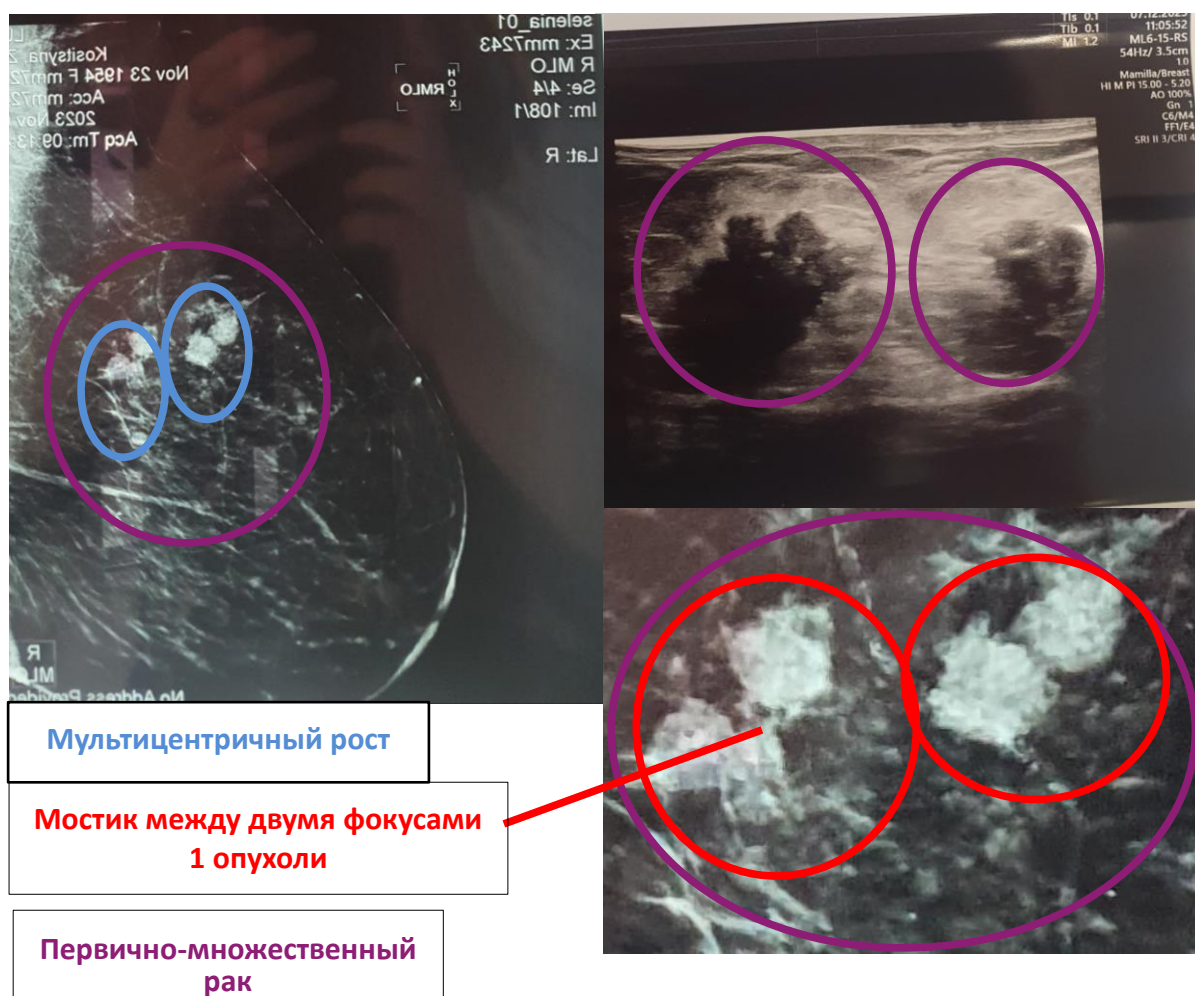


Рис. 9. Рентгенографическая (А, В) и ультразвуковая картина (Б) мультицентричного и первично-множественного рака молочной железы

4.4. Формирование правильного онкологического диагноза

Учитывая все вышеописанное, резюмируем, что любой онкологический диагноз должен включать следующие пункты:

- расшифровка опухоли согласно МКБ, например, меланوما кожи живота, С43.5, где С – ЗНО, 43 – меланوما, 5 – локализация (здесь – кожа живота).
- локализация опухоли (орган или структура, сторона, зона);
- стадия заболевания: TNM-классификация с индексацией каждого параметра, вариант TNM («с», «р», «ус», «ур»), далее стадия онкологического процесса;
- биологический подтип, для некоторых опухолей (например, рак молочной железы);

➤ вариант лечения с указанием применяемых методов и их последовательности, а также, в случае ремиссии или рецидива/прогрессирования – года проведения;

➤ настоящее состояние пациента: ремиссия, прогрессирование или рецидив (относительно последних двух – с указанием локализации и года возникновения);

➤ качество ответа на лечение в формулировках: стабилизация, дальнейший прогресс, отрицательная/положительная динамика или частичный ответ;

➤ при дальнейшем прогрессировании – указание количества линий, чаще лекарственного лечения, года проведения каждого нового варианта терапии.

Клинический диагноз может быть предварительным и окончательным, причем последний формулируется на момент завершения конкретного события (чаще госпитализации), затем корректируется после операции гистологическим заключением. В случае, если опухоль имеет все признаки ЗНО, но верификация диагноза отсутствует, возможно использование следующих модификаций:

– *suspicio*/подозрение на... («*suspicio*» меланома кожи спины);

– диагноз под вопросом, например, рак правой молочной железы?

Окончательный клинический диагноз содержит, как и при других нозологиях, следующие пункты:

– основной онкологический диагноз;

– осложнения основного диагноза либо его лечения;

– сопутствующие патологии/заболевания.

Предварительный диагноз ставится на основании первичных данных: осмотра пациента, некоторых обследований, при наличии – цитологической и/или гистологической верификации. Окончательный диагноз возможен, когда выполнен полный мониторинг согласно клиническим рекомендациям и индивидуальным особенностям больного, имеется гистологическая верификация (в ряде случаев – фенотипирование), а также – после дифференциальной диагностики.

При первично-множественных процессах в основном диагнозе будет указываться вид полинеоплазии (ПМО или ПМР), вариант (синхронный или метакронный, редко – иные модификации),

локализации опухолей по хронологии их возникновения. Хотя некоторые авторы сначала указывают то поражение, которое лечат в данный момент. Также возможно указание клинической группы конкретного пациента, что особенно важно поликлиническому звену для лучшей маршрутизации.

Чтобы облегчить усвоение раздела, ниже будут приведены клинические ситуации с расшифровкой.

Клинический случай № 1. У пациентки был верифицирован рак левой молочной железы в 2023 г. Размер ЗНО, расположенного в верхненаружном квадранте, – 1.6 см (пальпаторно и по результату маммографии). Регионарные ЛУ до 2 см, смещаемые. При пункции подтвержден метастатический характер изменений в лимфоузле. После ИГХА: рецепторы к эстрогену – 50 %, прогестерону – 10 %, Her2-0, Ki67 – 40 %. Больной проведено 8 курсов химиотерапии, далее: радикальная мастэктомия, гистологически размер опухоли – 2.1 см, реактивные изменения лимфоузлов. В настоящее время пациентка получает анастрозол, обследуется согласно клиническим рекомендациям, данных о прогрессировании/рецидиве не получено.

Диагноз: C50.4 Рак левой молочной железы урT₂N₀M₀. II A стадия. Люминальный фенотип В. В процессе комплексного лечения с 2023 г. (8 курсов химиотерапии + операция + гормонотерапия). Ремиссия. II клиническая группа.

Так как имеет место локализация в паренхиматозном органе, Т оценивается по размеру опухоли. С учетом верификации РМЖ, можно выставить соответствующий диагноз. Опухоль (пальпаторно и по ММГ) – 1.6 см. Кажется, можно вынести T_{1c}, однако, результат гистологического исследования дает нам T₂ (от 2 до 5 см по TNM), из-за отсутствия пораженных ЛУ и иных трансформаций слева индекс N – 0. Согласно обследованию, иных изменений нет, значит M₀. Так как есть патоморфологическая оценка в процессе лечения, воспользуемся символом «ур», T₂N₀M₀ формирует 2A стадию. При ИГХА-оценке рецепторов к эстрогену, прогестерону, фактору эпидермального роста (Her2) и индексу пролиферативной активности опухоли (Ki67) фенотип соответствует люминальному типу В. Мы говорим о комплексном варианте лечения, потому что использовались 3 метода. Данных о возобновлении диагноза нет, поэтому говорим о ремиссии. Т.к. пациентка продолжает получать лечение в радикальном объеме, то клиническая группа – вторая.

Клинический случай № 2. Пациент в 2020 г. прошел лечение по поводу рака желудка, была выполнена субтотальная резекция. Гистологически – умеренно дифференцированная аденокарцинома желудка с инвазией в подслизистую оболочку, метастазы – в 2 лимфоузла из 16 удаленных. Далее пациент получил несколько курсов химиотерапии (n=3), в связи с развившейся стойкой гепатотоксичностью 3-й степени планируемый объем лечения не выполнен. При очередном динамическом наблюдении в 2024 году было выявлено увеличение размера живота, при МРТ брюшной полости установлен канцероматоз и асцит, по дообследованию – других изменений не обнаружено. Также из анамнеза известно, что в 2011 – пациенту проводилась лучевая терапия по поводу плоскоклеточной карциномы кожи лица T₁N₀M₀, а в 2015 – иссечение базалиомы кожи спины T₁N₀M₀ (солидная базалиома кожи – 1.5 см). Результат осмотра этих локализаций: рубцы без признаков рецидива. При контроле анализов: билирубин – 25 мкмоль/л, гемоглобин – 112 г/л.

Диагноз: *Основной: C97. ПМР: метахронный вариант: Плоскоклеточный рак кожи лица cT₁N₀M₀. Лучевая терапия 2011 г. Ремиссия. Базалиома кожи спины pT₁N₀M₀. Хирургическое лечение 2015 г. Ремиссия. Рак желудка pT_{1b}N₁M₀. Комбинированное лечение 2020 г. (операция + 3 курса химиотерапии, незавершенное лечение). Прогрессирование с 2024 г. – метастазы в брюшину. IV клиническая группа.*

Осложнение основного: асцит, гепатотоксичность 1-й степени, анемия 1-й степени.

Так как имеет место локализация в полом органе, Т оценивается по уровню инвазии. Можно вынести T_{1b}, потому что есть инвазия до подслизистой оболочки, в связи с изменением 2-х лимфоузлов индекс N – 1. По отдаленным метастазам изначально информация отсутствует, но пациенту проводилось радикальное лечение, значит М было 0. Дана патоморфологическая оценка, поэтому мы можем воспользоваться символом «р», а применение 2-х методов позволяет констатировать комбинированный вариант, хотя и незавершенный в полном объеме. Также из анамнеза известно о двух других раках ранней стадии. Т.к. лучевая терапия была проведена самостоятельно, без хирургического лечения, то имеет место только клиническая классификация, в случае базалиомы

послеоперационная верификация есть, поэтому выставаем «р». Все опухоли появлялись в сроки более 6 месяцев, наличествует метакронный вариант ПМР. Теперь – вторичное поражение брюшины: найдены новые очаги. Асцит – осложнение вернувшегося заболевания. После химиотерапии остается гепатотоксичность (билирубин – 25 мкмоль/л) 1-й степени, в результате операции на желудке – анемия 1-й степени. Подтверждено прогрессирование, поэтому клиническая группа – четвертая.

Клинический случай № 3. Со слов пациентки, в 2020 году она обращалась в частную клинику по поводу родинки размером 1.5 см, которая покраснела и сильно зудела. Там же было произведено иссечение данного образования. В настоящий момент больная обнаружила уплотнения в области послеоперационного рубца на правом бедре.

Объективно: послеоперационный рубец до 2 см по передней поверхности бедра; на расстоянии до 0.5 см и 0.2 см два плотных образования темного цвета, расположены подкожно, 4 мм и 1 см. Взята пункция, картина злокачественной пигментной эпителиальной опухоли. Запрошены результаты биопсии лазерной клиники, однако стекла и блоки утеряны, гистологически – недифференцированная опухоль с неясным потенциалом злокачественности. Дообследована, другие изменения отсутствуют. По заключению терапевта проходила лечение по поводу язвенной болезни желудка, при контроле данных за рецидив не получено.

Диагноз: Меланома кожи правого бедра $T_xN_0M_0$. Нерадикальное хирургическое лечение 2020 г. Рецидив – метастазы в послеоперационном рубце. II клиническая группа.

Сопутствующая патология: язвенная болезнь желудка, ремиссия.

С учетом того, что есть верификация из рецидивных очагов меланомы в области рубца, наличие недифференцированной опухоли, иссеченной нерадикально в 2020 г., можно вынести соответствующий диагноз. Частным центром был допущен ряд грубейших ошибок, которые может быть расценен как ятрогения:

- неграмотно проведена дифференциальная диагностика, прооперированный невус имел признаки активизации, кроме того, не выполнена дерматоскопия данного пигментного образования;
- утерян материал, предназначенный для хранения;

– при гистологическом ответе получено неоднозначное заключение: недифференцированная опухоль с неясным потенциалом злокачественности, что вероятнее всего соответствует меланоме. Такой материал обязательно должен быть пересмотрен в центральной патоморфологической лаборатории федерального онкологического центра, в случае необходимости возможно проведение ИГХА для уточнения генеза опухоли;

– не ясен момент радикальности операции, после операции не оценен отступ от опухоли, статус краев резекции (наличие/отсутствие опухолевых клеток), поэтому невозможно определить уровень инвазии по Кларку и толщину опухоли по Бреслоу, значит используем обозначение T_x , а лечение не будет считаться радикальным. Данные за отдаленные изменения и метастазы в регионарных лимфоузлах отсутствуют, соответственно N и M – 0.

С учетом того, что поражение возникло на расстоянии ≤ 3 см, это изменение можно расценить, как рецидив. Такое состояние подлежит хирургическому лечению с последующей системной терапией после определения мутаций (BRAF, c-kit). Рецидив подлежит удалению во время операции с учетом онкологических принципов, поэтому клиническая группа – вторая.

Согласно заключению, данному терапевтом, есть сопутствующая патология – язвенная болезнь желудка, ремиссия.

В окончании раздела также следует дать некоторые пояснения: если пациент получал лечение, и ЗНО уменьшилось, будет наблюдаться «миграция стадии». Например, опухоль левой молочной железы до лечения имела размер до 3 см, после лечения, при морфологическом заключении – до 1.5 см. Тогда «с» и «р» пишутся с индексом «у» через «/», т. е. $усT_2N_0M_0/урT_{1c}N_0M_0$.

4.5. Виды лечения в онкологии.

Разница понятий «паллиативное лечение» и «паллиативная медицинская помощь»

Термин «вид лечения» проще интерпретировать в аспекте полученного объема, и целей, которых мы хотим достигнуть по итогу. Что означает выражение «радикально пролеченный пациент»? Оно устанавливает: нет никаких данных (физикальных, маркерных, инструментальных) о том, что в организме конкретного пациента

остались опухолевые клетки. Однако радикальность лечения постоянно подвергается сомнению:

– считается ли, что пациент пролечен радикально, если через несколько лет может возникнуть рецидив?

– на момент появления данного термина не было понимания, что злокачественный процесс может иметь генерализованный характер даже при ранних стадиях заболевания, не существовало анализа на ЦОК, который доказывает постулат системности и хронизации опухолевой болезни.

Какова основная цель *радикального* лечения? Ответить нам помогут знания о том, что термин «излечение» не применим к злокачественным опухолям, что после длительного спокойствия может возникнуть и прогрессирование, и рецидив. Следовательно, основная цель радикального лечения – достижение длительной выживаемости без рецидива и прогрессирования, т. е. стойкая ремиссия. Таким образом, **«радикальным» считается такой объем лечения, при котором нет никакой информации о наличии где-либо опухолевых клеток (по результатам осмотра, пальпации, инструментального обследования, оценки онкомаркеров), основная задача – достижение стойкой (длительной) ремиссии.**

Что подразумевает под собой *симптоматическое* лечение, которое показано пациенту? Обычно при опросе обучающихся слышишь простой ответ: лечение симптомов. Далее разбираем следующий клинический случай: больной получает химиотерапию, после очередного курса развивается слабость 2 степени (не проходит даже после отдыха), тошнота 3 степени (вне зависимости от приема пищи/напитков), рвота 3 степени¹¹ (7-8 раз в день). Проводится противорвотная терапия, восстанавливается ОЦК, его состояние улучшается. Является ли это лечение симптоматическим? Многие обучающиеся говорят, что да, сравнивая такую ситуацию с симптоматическим лечением при ОРВИ (прием жаропонижающих, витаминов и т.д.). Однако, в контексте онкологии, это не совсем применимо, назначение антиэмитической и дезинтоксикационной терапии – есть коррекция осложнений, возникших в ходе лечения основного заболевания. Что же такое симптоматическое лечение? Когда борьба с симптомами/синдромами становится для врача

¹¹ существует пособие, где описаны все варианты нежелательных явлений по системам и степеням

важнее, чем элиминация самого заболевания? Ответ очевиден: тогда, когда она не возможна. Следовательно, симптоматическим больным (термин, часто используемый раньше онкологами) является пациент с запущенным, распространённым или генерализованным онкопроцессом. Это также могут быть люди, имеющие осложненный коморбидный статус и геронтологический профиль¹², которым не показано агрессивное противоопухолевое лечение.

Симптоматическое лечение – комплекс мероприятий, направленных на улучшение качества жизни онкологических пациентов (терминальных и распространенных стадий процесса) либо отягощенных по общему статусу, основная цель которого – уменьшить проявления заболевания с минимальным воздействием, или без него, на саму опухоль.

Например, если пациенту 80-ти лет с аденокарциномой желудка небольших размеров, без кровотечения, но отягощенному по кардиологическому анамнезу (несколько инфарктов разной давности, фракция выброса 30 %) провести радикальную операцию под общим длительным наркозом, то риск смерти во время анестезиологического пособия значительно превышает последствия от наличия самой опухоли. А с учетом того, что пролиферативные процессы у пожилых людей идут медленно, назначение даже низкоинтенсивной и низкодозной поддерживающей химиотерапии, обладающей кардиотоксичностью, не целесообразно. Что делать с таким пациентом? Логично, в случае начавшегося кровотечения – назначить гемостатическую терапию, при присоединении болевого синдрома – противоболевую терапию, если состояние ургентное (продолжающееся кровотечение) выполнить минимальный, лучше эндоскопический, объем операции. В идеале можно ограничиться перевязкой эрозированного сосуда или экономной резекцией желудка. Очевидно, что пациент может не выйти из наркоза вследствие кардиальной патологии, но, если мы не окажем ему экстренную помощь, то смерть наступит со 100 % вероятностью. Таким образом, хирургическое лечение может быть симптоматическим, например, резекция толстой кишки с удалением первичной опухоли без лимфодиссекции при кишечной непроходимости,

¹² нередко наши пациенты возрастные, страдают сахарным диабетом, гипертонией, ишемической болезнью сердца и т.д.

наложение стом при блоках разного уровня (нефростома, колостома, цистостома и т.д.). Иногда химио-/био-/гормонотерапия также имеет симптоматическую направленность. Например, при метастатическом поражении костей в случае гормонозависимого рака молочной железы применяется анастрозол, остеобластных изменений диссеминированного рака почки – таргетный препарат сунитиниб. Задача этого специального лечения – снижение симптомов заболевания, что связано с подавлением препаратами роста злокачественных клеток, однако нет цели уменьшить или полностью разрушить вторичные очаги или первичную опухоль.

Из вышенаписанного становится ясным тот факт, что **паллиативное лечение** – не радикальное и не симптоматическое. Для понимания этого термина можно предложить следующую клиническую ситуацию. На онкоконсилиуме два пациента с диссеминированным раком толстой кишки, у обоих выявлены множественные метастазы в печени, легких. Первому пациенту – 42 года, сопутствующей патологии нет. Второму – 87 лет, страдает сахарным диабетом, имеет трофические язвы кожи обеих голеней, тромбофлебит слева, в анамнезе 2 инсульта, левосторонняя гемиплегия, перемещается на инвалидном кресле. Что делать с этими пациентами? Очевидно, что второй – не подлежит специальному противоопухолевому лечению. Больному будет назначено симптоматическое лечение по месту жительства. Ему может понадобиться консультация врачей специализированных кабинетов: паллиативной помощи или лечения хронического болевого синдрома, т.к. в случае развития последнего требуются наркотические препараты. Первому же пациенту с учетом генерализации процесса можно попробовать системное лечение, чаще всего химиотерапию. Будет ли улучшение качества жизни на фоне многих курсов противоопухолевых препаратов? Маловероятно, но в результате, при стабилизации или частичном/полном ответе увеличится продолжительность жизни. Такое системное воздействие будет осуществляться до тех пор, пока не разовьется резистентность опухоли к данному варианту лечения, или нежелательные явления из незначительных не перейдут в серьезные осложнения, ограничивающие и делающие вовсе не возможным дальнейшую терапию. Таким образом, **«паллиативное лечение – комплекс лечебных мероприятий,**

показанный пациенту, не подлежащему радикальному объему помощи в связи с местной распространенностью либо диссеминацией процесса, проводимый с целью увеличения продолжительности жизни за счет стабилизации процесса или частичного/полного его регресса».

В чем же отличие паллиативного лечения и помощи? Это можно выяснить, ответив на ряд вопросов:

– Кому показана паллиативная помощь? – Пациентам в терминальных стадиях/состояниях (не только онкологического профиля).

– На кого она направлена? – Очевидно, на самого пациента, но также проводится работа и с его окружением, например, разъяснение алгоритма приема наркотических обезболивающих препаратов или правил ухода за колостомой.

– Какова цель этого комплексного мероприятия? – Улучшение качества жизни пациента за счет снижения или уменьшения интенсивности симптомов болезни, т.е., по сути, эта помощь – симптоматический вид лечения.

– Какие виды помощи к нему относятся? – Очевидно, медицинская помощь (по некоторым источникам, физическая), но, кроме этого, необходима психологическая, социальная в случае отсутствия ухаживающего, юридическая (правовая), духовная при религиозности больного.

– Каков итог этой помощи? – Смерть больного, но в максимально комфортных условиях с минимальными проявлениями самого заболевания и его осложнений.

– Какому контингенту это показано? – Не имеет возрастных параметров, т.к. в группу таких пациентов могут попасть дети (осложнения при родах, генетические заболевания, онкология), молодые люди (часто политравма при дорожно-транспортном происшествии), хотя, конечно, процент больных пожилого возраста в разы выше.

Путаница с понятиями возникла потому, что термин «palliative», в переводе, «покрывало, плащ (pallium)», означает «полумеру, временное решение, закрывающее как плащ основная сама проблема» (болезнь). При паллиативном лечении/помощи, не происходит полноценного воздействия на причину состояния, невозможно полностью исключить нежелательные явления прогрессирующего заболевания. Однако, при паллиативном

лечении можно редуцировать очаги или вызвать их стабилизацию (palliative treatment/cure¹³), т.е. идет речь о курабельных пациентах, а в случае паллиативной помощи – смягчить «тягостные» осложнения без особого влияния на основной процесс (palliative care) у неизлечимых (инкурабельных¹³) больных.

Суммируя все вышеперечисленное, предлагаем следующее определение: **«паллиативная помощь – комплекс мероприятий, направленный на некурабельных пациентов с различными нозологиями терминальных стадий, включающий медицинскую, юридическую, социальную, психологическую, духовную помощь самим больным и их родственникам, основная цель - улучшение качества жизни до момента смерти».**

Немного другую трактовку можно найти в учебниках соавторства нашей кафедры «Паллиативная медицинская помощь в онкологии» (2016) и «Паллиативная медицинская помощь онкологическим пациентам» (2021): «Паллиативная медицина – раздел медицины, задачей которого является использование методов и достижений современной науки для проведения лечебных процедур и манипуляций, призванных облегчить состояние пациента, когда возможности радикальных мер уже исчерпаны». Данное определение сформулировано в учебниках, посвященных больным только онкологического профиля. Однако понятие паллиативной помощи значительно шире в аспекте современных реалий.

В приложении № 5 можно ознакомиться со сводной таблицей по специальному лечению в онкологии.

¹³ Treatment = лечение = CURE, отсюда и понятие КУРАбельности, возможность к излечению, ответу на лечение

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Авторы надеются, что данное учебно-методическое пособие поможет обучающимся легче разобраться в довольно сложной онкологической терминологии при изучении вопросов ранней диагностики, методов верификации ЗНО, правильной постановки диагноза, вариантов лечения, динамического наблюдения, понятий о рецидиве и прогрессировании онкологического процесса.

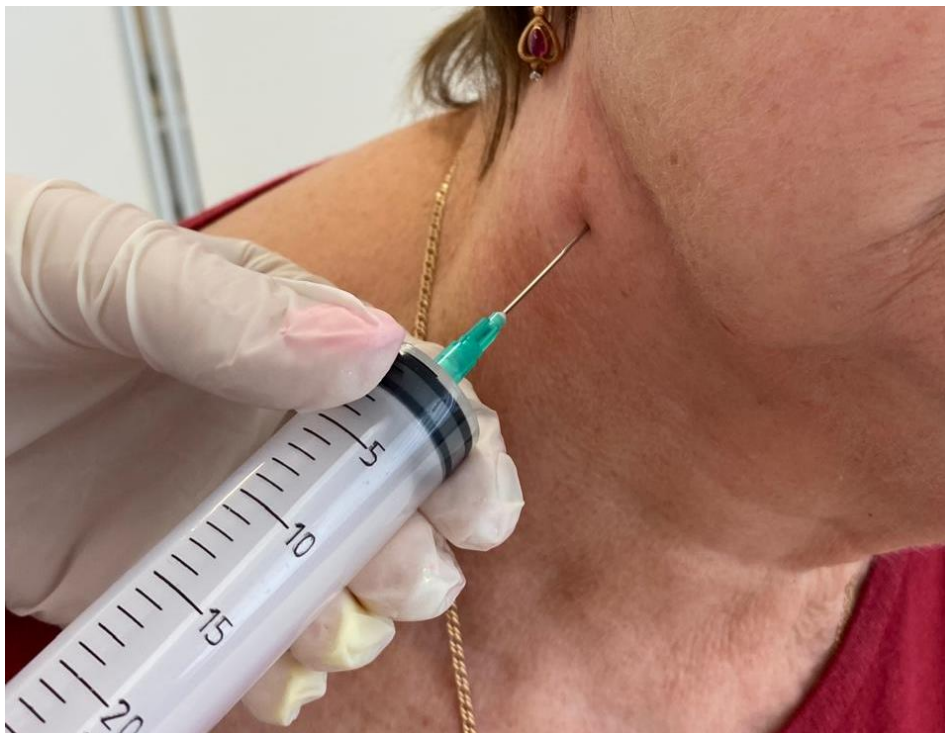
Резюмируя все вышенаписанное, еще раз хочется сделать акценты:

- только при наличии цитологической и гистологической/ИГХА верификации можно поставить диагноз той или иной злокачественной опухоли;
- метод лечения – это то, чем врач непосредственно воздействует на опухоль;
- варианты лечения – комбинация, сочетание, комплекс методов;
- виды лечения – объемы воздействия теми или иными методами, целью которых является ремиссия, регрессия либо уменьшение симптомов заболевания;
- паллиативная медицинская помощь – расширенный вариант симптоматического лечения, направленный на улучшение качества жизни терминальных пациентов и членов их семей.

Наши больные с учетом новейших достижений медицины нередко переходят в разряд коморбидных. Кроме ЗНО, они имеют «букет» сопутствующих патологий, а потому эта категория проходит лечение в медицинских учреждениях общего профиля, что делает знание вопросов онкологической терминологии весьма актуальным.

Приложения

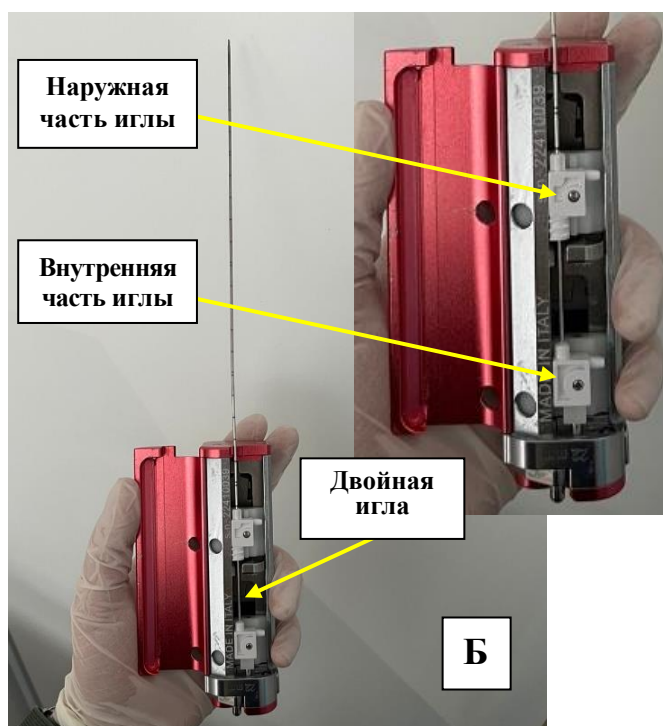
Приложение 1. Пункционная/тонкоигольная/аспирационная биопсия метастатического лимфоузла



Приложение 2.
Трепан-биопсия опухоли нижне-наружного квадранта
левой молочной железы



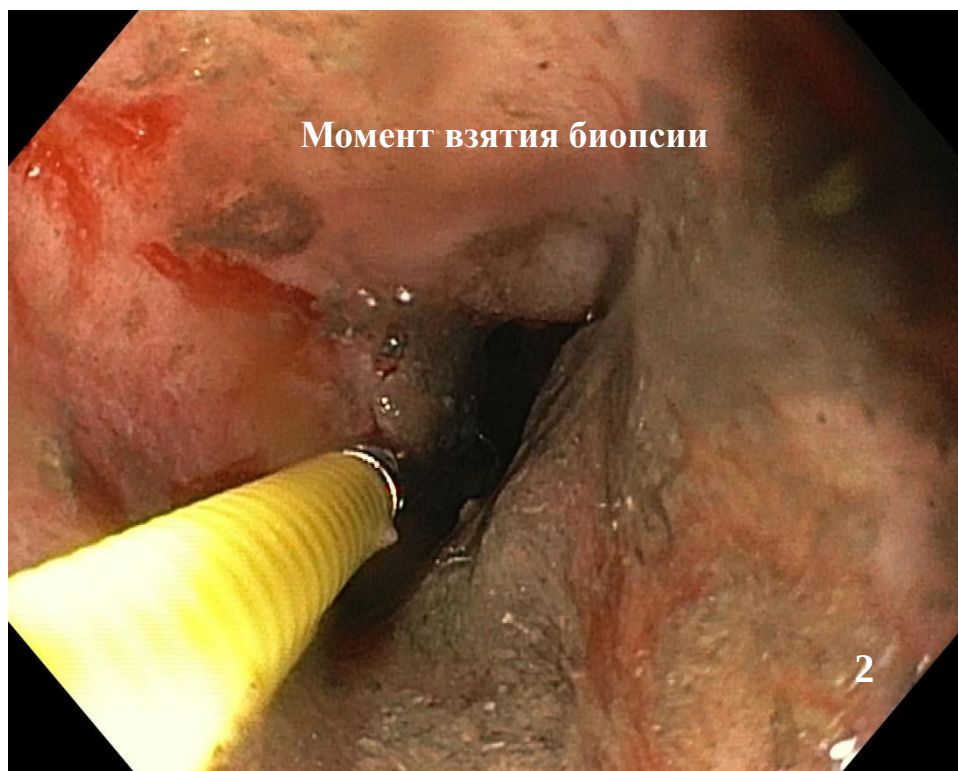
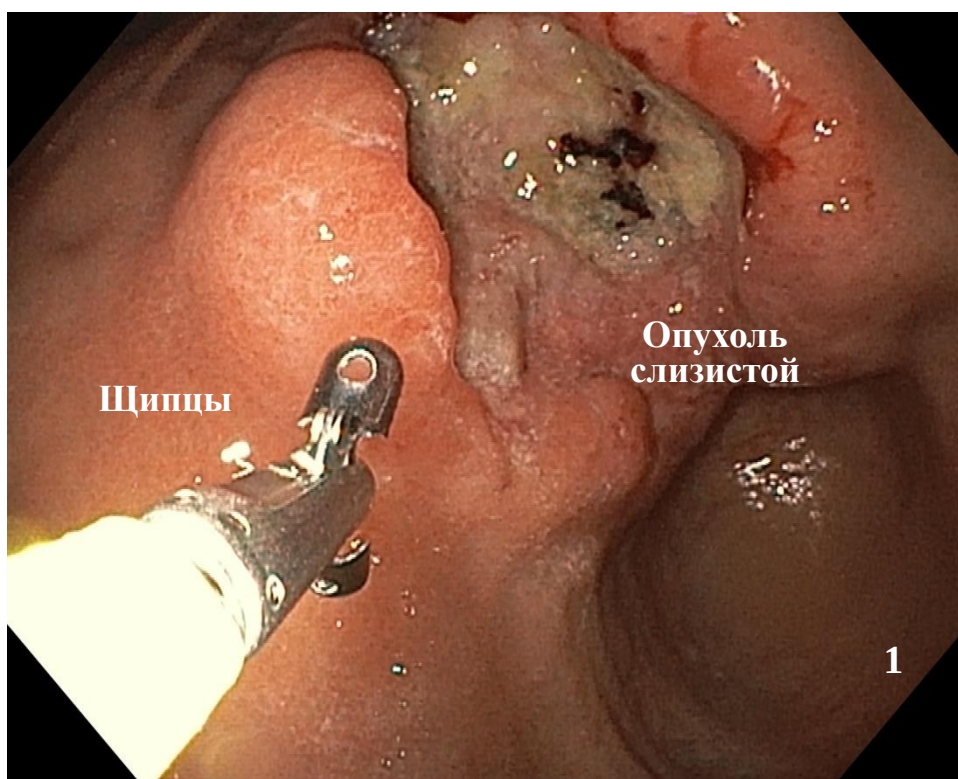
Приложение 3. Устройство биопсийного «пистолета»

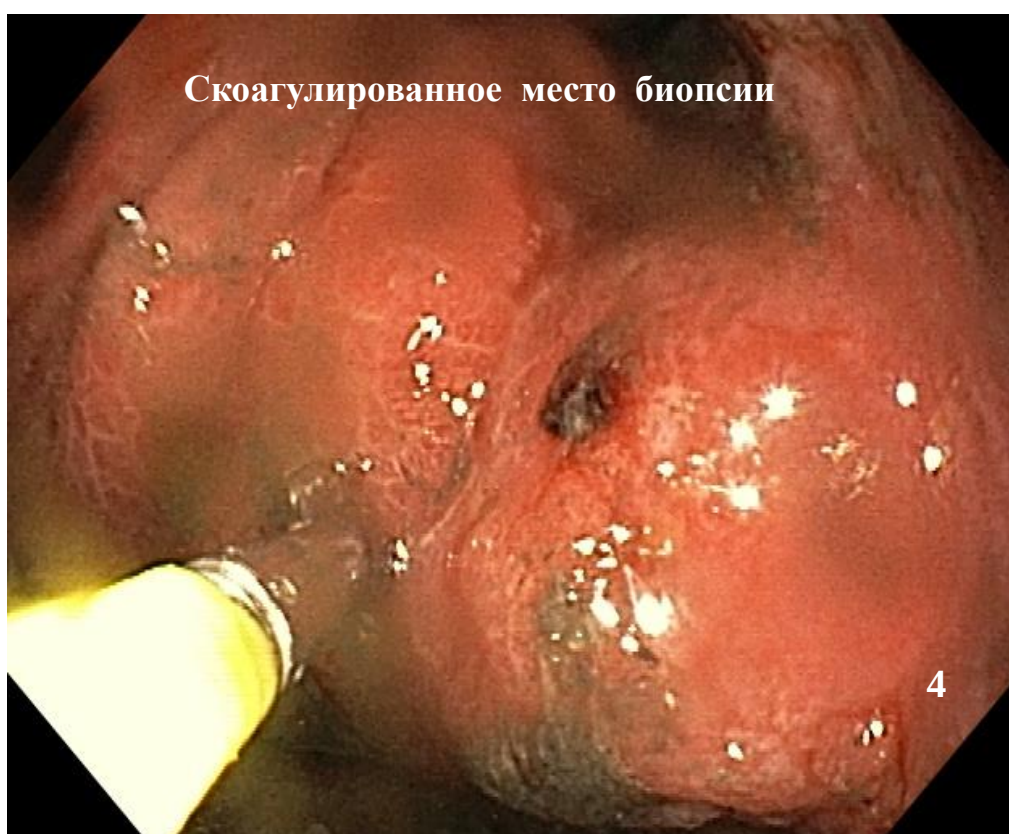
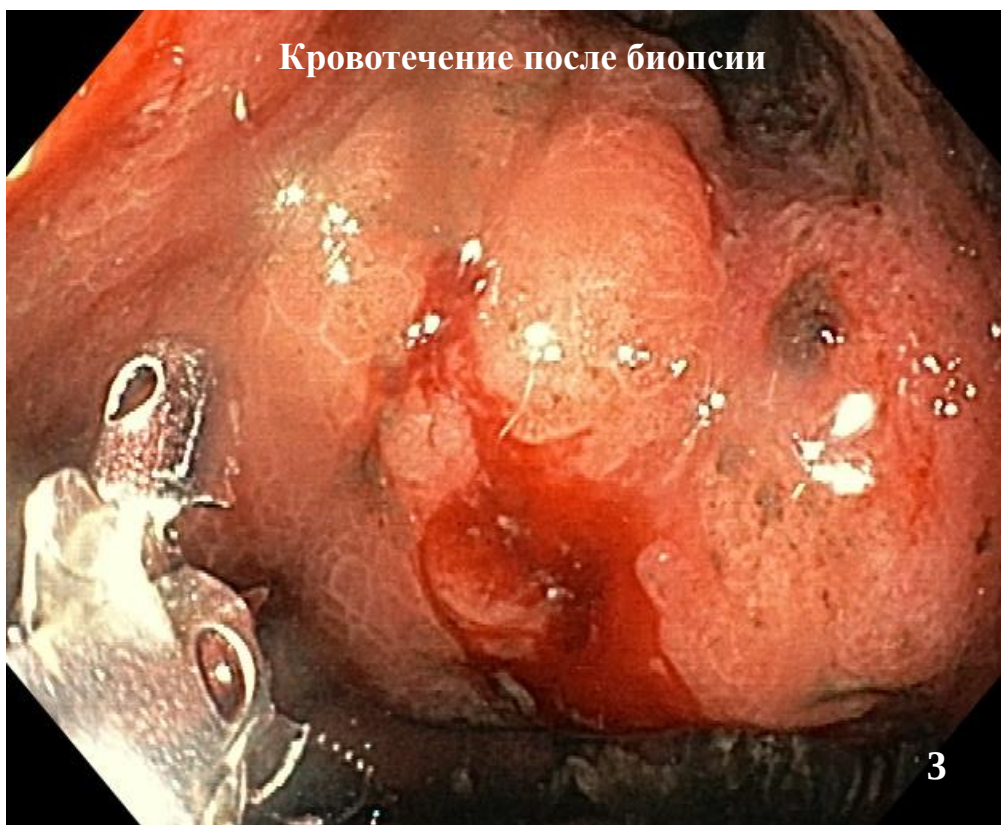


А – общий вид;
Б – внутренний;
В – игла (момент
«выстрела»
в опухоль)



Приложение 4.
Инцизионная биопсия щипцовым методом опухоли желудка
(при ФГДС), фото 1-4





Классификация лечения ЗНО

ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ			
Радикальное (полная элиминация опухоли)	Паллиативное (увеличение продолжительности жизни)	Симптоматическое (паллиативная помощь – улучшение качества жизни)	
СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ			
Местные (локальные)		Системные (лекарственная противоопухолевая терапия)	
Хирургические Радиотерапевтические		Химиотерапия Гормонотерапия Иммунотерапия Таргетная терапия	
ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ			
Самостоятельный – 1 метод	Сочетанный – 1 метод (2 разных модификации и более)	Комбинированный – 2 метода	Комплексный – 3 метода и более

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Понятие термина «онкология», исторический экскурс.
2. Эпителиальные и неэпителиальные злокачественные опухоли.
3. «Рак», объяснение тканевой принадлежности, понятие стадии и степени в контексте данного процесса.
4. Истинный локальный рецидив, объяснение термина. Определение прогрессирования заболевания, варианты. Разница понятий «рецидив» и «прогрессирование».
5. Понятие «выживаемость». Безрецидивная, средняя, общая выживаемость. Медиана выживаемости.
6. Уровни профилактики в онкологии, описание каждого из них.
7. Клинические группы в онкологии, их описание.
8. Виды предраковых заболеваний. Гиперплазия, метаплазия, дисплазия. Неинвазивный и инвазивный рак.
9. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей.
10. «Скрининг», где применяется, цели и задачи.
11. Методы диагностики и верификации ЗНО. Разница понятий.
12. Роль онкомаркеров в диагностике ЗНО.
13. Цитологическая верификация ЗНО. Варианты биопсий.
14. Гистологическая верификация ЗНО. Варианты биопсий.
15. Понятие «фенотипирования опухоли», преимущества ИГХА.
16. Рост и распространенность первичной опухоли. Формы роста.
17. Метастазирование злокачественной опухоли. Пути метастазирования.
18. Классификация TNM. Объяснение номенклатур.
19. Критерий «Т». Параметры индексации. Рак in situ.
20. Критерий «N». Параметры индексации.
21. Критерий «М». Параметры индексации.
22. Задачи TNM-классификации.
23. Степень дифференцировки опухоли. Варианты.

24. Методы лечения в онкологии. Методы локального воздействия.
25. Хирургическое лечение. Подвиды.
26. Абластика. Антибластика.
27. Лучевая терапия. Варианты.
28. Системные методы лечения. Гормонотерапия: определение, типы.
29. Химиотерапия. Цели. Виды химиотерапии.
30. Основы таргетной и иммунотерапии, схожесть и различия этих методов.
31. Таргетная терапия: описание, механизмы воздействия на опухолевую клетку.
32. Иммунотерапия: описание, механизмы воздействия на опухолевую клетку.
33. Варианты лечения в онкологии.
34. Виды лечения в онкологии. Разница понятий «паллиативное лечение» и «паллиативная помощь».
35. Определение паллиативной помощи, показания, цели и задачи.
36. Первично-множественный процесс (рак/опухоли). Варианты.
37. Понятие ответа на лечение, варианты RECIST.
38. Правильное формирование онкологического диагноза.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

1. **Онкология – это наука, которая изучает:**
 - А. причины развития опухоли.
 - Б. механизмы развитие опухоли.
 - В. диагностику и лечение опухолей.
 - Г. верно все вышеперечисленное.

2. **Из какой ткани исходит злокачественное образование, называемое раком?**
 - А. соединительной;
 - Б. железистой;
 - В. нервной;
 - Г. верно все вышеперечисленное.

3. **Рецидив опухоли означает:**
 - А. появление новых очагов в других органах.
 - Б. появление новых очагов рядом с первичной опухолью.
 - В. появление новых очагов после радикального лечения рядом с местом удаления первичной опухоли.
 - Г. нет верного ответа.

4. **Прогрессирование опухолевого процесса включает:**
 - А. появление новых очагов в других органах.
 - Б. появление новых очагов рядом с первичной опухолью.
 - В. появление новых очагов после радикального лечения рядом с местом удаления первичной опухоли.
 - Г. все ответы верны.

5. **Общая выживаемость подразумевает:**
 - А. период от постановки диагноза до смерти от онкопатологии.
 - Б. период от постановки диагноза до смерти от любой причины
 - В. период от начала лечения до смерти от любой причины.
 - Г. период от начала лечения до смерти от онкопатологии.
 - Д. верно Б и С.
 - Е. верно А и Г.

6. Сколько клинических групп существует в онкологической практике?

- А. 5;
- Б. 4;
- В. 3;
- Г. нет верного ответа.

7. 1-й уровень профилактики онкопатологии включает:

- А. борьбу с ожирением.
- Б. динамическое наблюдение за пациентами после радикального лечения.
- В. ежегодную маммографию.
- Г. верно все вышеперечисленное.

8. 2-й уровень профилактики онкопатологии:

- А. снижение влияния вредного производства.
- Б. динамическое наблюдение за пациентами терминальных стадий заболевания.
- В. ежегодная ФЛГ.
- Г. верно все вышеперечисленное.

9. 3-й уровень профилактики онкопатологии:

- А. применение кремов с высоким показателем SPF.
- Б. динамическое наблюдение за пациентами после радикального лечения.
- В. контроль ПСА у мужчин после 45 лет.
- Г. верно все вышеперечисленное.

10. 4-й уровень профилактики онкопатологии:

- А. борьба с ожирением.
- Б. динамическое наблюдение за пациентами терминальных стадий заболевания.
- В. ежегодное взятие мазков из цервикального канала.
- Г. верно все вышеперечисленное.

11. Стадия онкологического процесса обозначается:

- А. арабской цифрой.
- Б. латинской цифрой.

- В. буквами.
- Г. верно А+В.
- Д. верно Б+В.

12. Использование термина степень в онкологии:

- А. Обозначает распространенность опухолевого процесса.
- Б. Эквивалентно стадии заболевания.
- В. Эквивалентно степени дифференцировки опухоли.
- Г. Нет правильного ответа.

13. IA клинической группе соответствуют:

- А. пациенты с отсутствием онкопатологии
- Б. онкобольные, подлежащие динамическому наблюдению.
- В. онкобольные, подлежащие радикальному лечению.
- Г. симптоматические больные.

14. К IB клинической группе относятся:

- А. пациенты с верифицированной доброкачественной опухолью.
- Б. онкобольные, подлежащие динамическому наблюдению.
- В. онкобольные, подлежащие радикальному лечению.
- Г. симптоматические больные.

15. В III клиническую группу входят:

- А. пациенты с верифицированной доброкачественной опухолью.
- Б. онкобольные, подлежащие динамическому наблюдению.
- В. онкобольные, подлежащие радикальному лечению.
- Г. пациенты в ремиссии.

16. II клиническая группа включает:

- А. пациенты с верифицированной доброкачественной опухолью.
- Б. онкобольные, подлежащие динамическому наблюдению.
- В. онкобольные, подлежащие радикальному лечению.
- Г. симптоматические больные.

17. IV клинической группе соответствуют:

А. пациенты с верифицированной доброкачественной опухолью.

Б. онкобольные, подлежащие динамическому наблюдению.

В. онкобольные, подлежащие радикальному лечению.

Г. больные, подлежащие паллиативной помощи.

18. К облигатному предраку относится:

А. трофическая язва

Б. эрозий шейки матки

В. диспластический невус

Г. травмированный невус

19. К факультативному предраку относится:

А. семейный полипоз кишечника

Б. эрозий шейки матки

В. диспластический невус

Г. тяжелая дисплазия шейки матки

20. Какому состоянию соответствует дисплазия 4 степени?

А. хроническому воспалению

Б. раку IN SITU

В. 1 стадии злокачественного процесса

Г. доброкачественному процессу

21. Для доброкачественной опухоли характерно:

А. разнообразие окрашивания

Б. неровные контуры

В. экспансивный рост

Г. усиленный кровоток

22. Для злокачественной опухоли свойственно:

А. монохромная окраска

Б. четкие контуры

В. лучистые контуры

Г. высокая дифференцировка клеток

23. К облигатному предраку относится:

- А. трофическая язва
- Б. эрозий шейки матки
- В. семейный полипоз
- Г. травмированный невус

24. Скрининг означает:

- А. наблюдение за группами риска
- Б. выявление ранних форм злокачественных процессов
- В. ежегодные обследования
- Г. верны все варианты

25. Онкомаркеры применяются:

- А. в качестве скрининга
- Б. для диагностики некоторых патологий
- В. для диагностики всех онкопатологий
- Г. для динамического наблюдения у всех радикально пролеченных пациентов

26. К методам верификации ЗНО относятся:

- А. гистологическое исследование
- Б. ПЭТ-КТ
- В. УЗИ
- Г. консультация онколога

27. Методы верификации ЗНО:

- А. цитологическое исследование
- Б. МРТ
- В. ФГДС
- Г. онкоконсилиум

28. Гистологическому исследованию подлежит материал, полученный:

- А. при соскобе
- Б. — лапароцентезе
- В. — тонкоигольной биопсии
- Г. — гистероскопии

29. Цитологическому исследованию подлежит материал, полученный:

- А. при санации бронхиального содержимого
- Б. – операции
- В. – иссечении опухоли
- Г. – пункции костного мозга

30. сTNM означает:

- А. оценку стадии после операции
- Б. оценку стадии после лечения
- В. оценку стадии после осмотра
- Г. оценку стадии после инструментального обследования
- Д. верно А и Г
- Е. верно В и Г

31. pTNM означает:

- А. оценку стадии после операции
- Б. оценку стадии после лечения
- В. оценку стадии после осмотра
- Г. оценку стадии после инструментального обследования
- Д. верно А и Г
- Е. верно Б и В

32. ypTNM означает:

- А. оценку стадии после операции
- Б. оценку стадии после лечения
- В. оценку стадии после осмотра
- Г. оценку стадии после инструментального обследования
- Д. верно А и Г
- Е. верно Б и В

33. К первично-операбельному процессу относится:

- А. только опухоли малых размеров
- Б. опухоли I и II стадии
- В. опухоли любых размеров
- Г. нет верного ответа

34. К метастазированию относится:

- А. распространение первичной опухоли в соседний орган
- Б. периневральный рост
- В. канцероматоз плевры
- Г. периваскулярная инвазия

35. Распространённость первичной опухоли подразумевает:

- А. проращение первичной опухоли в соседний орган
- Б. вторичные изменения в легких
- В. канцероматоз брюшины
- Г. сателлиты

36. Критерий «N» определяет метастазы:

- А. в любые лимфоузлы
- Б. в ипсилатеральные регионарные лимфоузлы
- В. в контрлатеральные регионарные лимфоузлы
- Г. в контрлатеральные и ипсилатеральные регионарные ЛУ

37. Критерий «M» определяет метастазы:

- А. в ипсилатеральные регионарные лимфоузлы
- Б. в контрлатеральные регионарные лимфоузлы
- В. в контрлатеральные и ипсилатеральные регионарные ЛУ
- Г. метастазы в любые лимфоузлы, кроме регионарных

38. Критерий «T» определяет:

- А. распространенность первичной опухоли
- Б. рост первичной опухоли
- В. размеры первичной опухоли
- Г. уровень инвазии первичной опухоли
- Д. верны В и Г
- Е. верны все ответы

39. Этап лимфодиссекции:

- А. необходим для оценки количества пораженных лимфоузлов
- Б. обязателен в связи со 100% поражением лимфоузлов при ЗНО

- В. нередко носит диагностический характер
- Г. верно А и Б
- Д. верно А и В
- Е. верно Б и В.

40. К методам лечения в онкологии относятся:

- А. радикальное лечение
- Б. комплексное лечение
- В. паллиативная помощь
- Г. биотерапия

41. Методы лечения в онкологии:

- А. хирургическое лечение
- Б. сочетанное лечение
- В. паллиативная помощь
- Г. самостоятельная химиотерапия

42. Варианты лечения в онкологии:

- А. хирургическое лечение
- Б. радикальное лечение
- В. паллиативная помощь
- Г. самостоятельная химиотерапия

43. К какому варианту относится следующий объем лечения – 8 курсов химиотерапии+ операция?

- А. неоадьювантному
- Б. радикальному
- В. незаконченному
- Г. комбинированному

44. К видам лечения в онкологии относятся:

- А. хирургическое лечение
- Б. сочетанное лечение
- В. паллиативная помощь
- Г. паллиативное лечение

45. К абластике относится:

- А. гипотермия послеоперационной зоны

- Б. радикальная операция
- В. перевязка сосудов
- Г. адъювантная химиотерапия

46. Антибластика подразумевает:

- А. удаление опухоли «in block»
- Б. радикальная операция
- В. этап лимфодиссекции
- Г. адъювантная химиотерапия

47. Хирургическое лечение включает:

- А. овариоэктомию
- Б. внутривузырную БЦЖ
- В. рентгенохимоземболизацию
- Г. биопсию лимфоузла

48. В хирургическом лечении термического воздействия используют:

- А. кибер-нож
- Б. нано-нож
- В. рентгенохимоземболизацию
- Г. HIFU

49. При хирургическом лечении нетермического воздействия применяют:

- А. лазерную абляцию
- Б. циркулирующий аргон
- В. нано-нож
- Г. HIFU

50. При таргетном лечении назначают:

- А. ингибиторы ароматазы
- Б. пембролизумаб
- В. сунитиниб
- Г. трастузумаб

Ответы на тесты

1 – Г	11 – Д	21 – В	31 – А	41 – А
2 – Б	12 – В	22 – В	32 – Б	42 – Г
3 – В	13 – А	23 – В	33 – Б	43 – Г
4 – А	14 – А	24 – Г	34 – В	44 – Г
5 – Б	15 – Б	25 – Б	35 – А	45 – Б
6 – Б	16 – В	26 – А	36 – Б	46 – Г
7 – А	17 – Г	27 – А	37 – Г	47 – В
8 – В	18 – В	28 – Г	38 – Е	48 – Г
9 – Б	19 – Б	29 – А	39 – Д	49 – В
10 – Б	20 – Б	30 – Е	40 – Г	50 – Г

Задачи для развития клинического мышления

Задача № 1

Пациентка обратилась с жалобами на зуд в области родинки левого плеча, периодически мажущие кровянистые выделения на одежде в его области.

Объективно: на коже левого плеча в верхней трети – пигментная опухоль до 2 см с неровными контурами, в центре пигмент отсутствует, с сухой корочкой на поверхности. При обследовании ЛУ: левые аксиллярные лимфоузлы не изменены, правые – увеличены до 3 см.

Выполнен мазок-отпечаток с поверхности родинки: цитология – некротические массы; пункция из увеличенных ЛУ: цитология – картина эпителиальной злокачественной пигментной опухоли. При инструментальном дообследовании данных за метастазы не получено.

1. Предположите диагноз и обоснуйте.
2. Простадируйте процесс по TNM-классификации.
3. Составьте план инструментального дообследования.

Задача № 2

Пациентка обратилась с жалобами на наличие опухоли левой молочной железы. Взята трепан-биопсия опухоли. Подтвержден диагноз рака молочной железы, также при осмотре найдены увеличенные ЛУ слева. Проведена пункционная биопсия: цитология – элементы эпителиальной злокачественной опухоли.

Объективно: в верхне-наружном квадранте левой молочной железы – опухоль до 3 см. Аксиллярные лимфоузлы увеличены до 2 см, смещаемые.

Результат маммографии: слева опухоль с лучистыми контурами, размер – 3 см.

При инструментальном дообследовании данных за отдаленные изменения не получено.

1. Предположите диагноз и обоснуйте.
2. Простадируйте процесс по TNM-классификации.
3. Составьте план инструментального дообследования.

Задача № 3

Пациентка обратилась с жалобами на наличие образования в правой молочной железе. Выполнена трепан-биопсия. Подтвержден диагноз рака молочной железы, также при осмотре найдены увеличенные ЛУ справа. Взята пункционная биопсия: цитология – элементы эпителиальной злокачественной опухоли.

Объективно: в верхне-внутреннем квадранте левой молочной железы опухоль до 4 см. Аксиллярные лимфоузлы увеличены до 2 см, смещаемые.

При маммографии: слева опухоль с лучистыми контурами 4 см.

При инструментальном дообследовании данных за отдаленные изменения не получено. Проведено 8 курсов неoadьювантной химиотерапии, далее – радикальная мастэктомия. В послеоперационном периоде назначен тамоксифен до 5 лет.

При послеоперационном гистологическом ответе: инвазивная карцинома молочной железы 1.5 x 1.2 см, реактивные изменения ЛУ. Обследуется по плану динамического наблюдения, прописанному в клинических рекомендациях, данных за возобновление опухолевого процесса не получено.

1. Выставьте предварительный клинический диагноз, обоснуйте.
2. Составьте план инструментального обследования.
3. Сформируйте правильный окончательный диагноз с учетом объема лечения и миграции стадии после гистологии.

Задача № 4

Пациент проходил лечение в 2022 г. по поводу рака толстой кишки. Была выполнена расширенная правосторонняя гемиколэктомия. Далее проведено 6 курсов химиотерапии.

Гистология – умеренно дифференцированная аденокарцинома толстой кишки с инвазией опухоли в мышечный слой без выхода за его пределы, метастазы в 4 лимфоузла из 21 выделенного.

Больной обследуется согласно плану динамического наблюдения, предписанному клиническими рекомендациями, при плановом УЗИ брюшной полости выявлены множественные метастазы в печень. Выполнена пункция под УЗ-навигацией, подтвержден злокачественный характер изменений.

1. Поставьте диагноз и обоснуйте.
2. Сформируйте правильный онкологический диагноз с учетом объема лечения и течения заболевания.

Задача № 5

Пациентка обратилась с жалобами на наличие опухоли левой молочной железы. Выполнена трепан-биопсия. Подтвержден диагноз рака молочной железы, также при осмотре найдены увеличенные ЛУ справа. Взята пункционная биопсия: цитология – элементы эпителиальной злокачественной опухоли.

Объективно: в центральном квадранте левой молочной железы опухоль до 2.5 см. Аксиллярные лимфоузлы увеличены до 2 см, смещаемые.

При маммографии: слева опухоль с лучистыми контурами 3 см.

При инструментальном дообследовании данных за отдаленные изменения не получено.

Больной начата неоадьювантная терапия, проведено 6 курсов. При поступлении на очередной курс в анализах крови выявлены следующие изменения: лейкоциты – $3.5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $150 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты – $3.1 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 119 г/л, нейтрофилы – $1.2 \cdot 10^9/\text{л}$, АСТ – 65 Е/л, билирубин – 29 г/л.

Также известно, что пациентка наблюдается у эндокринолога (сахарный диабет 2 типа, субкомпенсация) и терапевта (гипертоническая болезнь 2 типа, 2 стадии, риск 2).

1. Поставьте диагноз и обоснуйте.
2. Сформируйте окончательный онкологический диагноз.

Задача № 6

Пациент был пролечен в 2023 г. по поводу меланомы правой голени, проведено широкое иссечение опухоли голени с пластикой свободным лоскутом. Дообследован, других изменений не выявлено.

Гистология – пигментная изъязвленная меланома, толщина опухоли по Бреслоу – 2.2 мм, уровень инвазии по Кларку – 2. Умеренная лимфоидная инфильтрация. Края резекции без опухолевого роста.

Больной обследуется по плану динамического наблюдения, прописанному в клинических рекомендациях, при осмотре и УЗИ паховых ЛУ справа выявлено их увеличение до 4 см. Взята пункция под УЗ-навигацией, подтверждены злокачественные изменения.

1. Поставьте диагноз и обоснуйте.
2. Сформируйте правильный онкологический диагноз с учетом объема лечения и течения заболевания.
3. Определите тактику лечения больного.

Ответы на задачи

Задача № 1

1. Предположите диагноз и обоснуйте:

Диагноз: предположительный диагноз – меланома кожи, т.к. описана пигментная опухоль согласно правилу ABCDE. Имеет следующие признаки: неровные края (A+B), неравномерный цвет (C), диаметр больше 7 мм (D), эволюция из обычной родинки в опухоль с поврежденной поверхностью (E). Несмотря на то, что нет верификации из первичного очага, есть цитологическое подтверждение (в аксиллярном лимфоузле – элементы злокачественной эпителиальной опухоли), однако диагноз подтвержден из контрлатеральных ЛУ, что соответствует отдаленным метастазам.

2. Простадируйте процесс по TNM-классификации.

С учетом вышесказанного диагноз будет звучать следующим образом:

Меланома кожи левого плеча $T_xN_0M_1$ (mts в аксиллярные лимфоузлы справа). IV стадия.

В данном случае используем именно T_x , т.к. первичная опухоль имеется, однако нет данных о ее толщине и уровне инвазии.

3. Составьте план инструментального дообследования.

С учетом уже имеющейся диссеминации и на основании клинических рекомендаций необходимо иссечь первичный очаг с диагностической целью: определить стадию и исследовать мутации для подбора системного лечения. Также необходимо оценить степень метастатического поражения: КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием, МРТ головного мозга с контрастированием либо вместо всех перечисленных – ПЭТ-КТ.

Задача № 2

1. Предположите диагноз и обоснуйте.

С учетом имеющейся верификации рака молочной железы, можно выставить соответствующий диагноз. Так как опухоль пальпаторно и по ММГ – 3 см, то индекс Т будет 2 (от 2 до 5 см по TNM). Имеются измененные ЛУ слева с цитологическим

подтверждением, изменение единичное, узлы не спаяны с окружающими тканями, следовательно, индекс N – 1. Согласно обследованию иных изменений нет, значит M – 0.

2. Простадируйте процесс по TNM-классификации.

Так как имеет место первичный пациент без полученного лечения, с локализацией в паренхиматозном органе, где T может быть оценено сразу, но нет послеоперационного обоснования T- и N- статуса, то можно пользоваться клинической модификацией cTNM.

Диагноз: Рак левой молочной железы cT₂N₁M₀. IIВ стадия.

3. Составьте план инструментального дообследования.

Мы говорим о 2 стадии заболевания, т.е. лечение может быть начато как с операции, так и с предоперационного лечения. Для этого необходимо определить биологический подтип опухоли, что включает в себя ИГХА-оценку рецепторов к эстрогену, прогестерону, фактору эпидермального роста (Her2) и индекса пролиферативной активности опухоли (Ki67). Также должны быть выполнены рутинные методы обследования согласно клиническим рекомендациям:

- ФЛГ
- ФГДС
- УЗИ органов брюшной полости
- ЭКГ и УЗИ сердца
- осмотр гинеколога, по показаниям – УЗИ малого таза
- анализы: общий анализ крови, мочи, биохимия крови, коагулограмма, группа крови.
- определение BRCA-мутации (по показаниям).
- УЗИ вен нижних конечностей.
- заключение терапевта, возможно узких специалистов в случае отягощенного анамнеза.

Задача № 3

1. Поставьте диагноз и обоснуйте.

У пациентки имеется верификация рака молочной железы с метастазами в регионарные лимфоузлы. Первичный очаг – 4 см, тогда индекс T будет 2 (опухоль от 2 до 5 см), измененные единичные лимфоузлы без фиксации к окружающим тканям сформируют N₁. Данных за отдаленные изменения нет, поэтому

M₀. С учетом того, что пациент получал лечение до операции, используется классификация усTNM. Известен биологический подтип: высокие рецепторы к эстрогену и отсутствие прогестероновых, отрицательный Her2-статус, высокий Ki67 определяют люминальный фенотип В рака молочной железы. Также у нас есть информация о послеоперационном статусе, был достигнут частичный ответ опухоли на лечение (уменьшилась до 1.5 x 1.2 см), что эквивалентно T_{1c} (от 1 до 2 см), в лимфоузлах – полная резорбция метастазов, что отвечает параметру N₀. Пациентка получила лечение, поэтому мы говорим о классификации с индексом «ур», а так как воздействовали 3 методами, то имеет место комплексный вариант. С учетом того, что нет данных за возобновление процесса, можно говорить про стойкую ремиссию. Стадия заболевания будет сформирована согласно первичному статусу опухоли до лечения, она не меняется.

2. Составьте план инструментального обследования.

Согласно клиническим рекомендациям в динамическое наблюдение пациентки до 5 лет входит осмотр от 1 до 4 раз в год, ММГ и УЗИ послеоперационной зоны, ежегодный осмотр гинеколога.

3. Сформируйте правильный онкологический диагноз с учетом объема лечения и изменения стадии в течение лечения.

Диагноз: Рак правой молочной железы усT₂N₁M₀/урT_{1c}N₀M₀. IIВ стадия. Люминальный фенотип В. Комплексное лечение (8 курсов неоадъювантной ПХТ + операция + гормонотерапия тамоксифеном). Ремиссия.

Задача № 4

1. Поставьте диагноз и обоснуйте.

Пациентке было выполнено лечение 2 методами (т.е. комбинированный вариант) по поводу рака толстой кишки. При гистологическом ответе опухоль проросла до мышечного слоя. По условию задачи речь идет о полном органе, поэтому важен уровень инвазии, значит Т – 2, есть изменения после лимфодиссекции в 4-х ЛУ, тогда N будет 2а (от 4 до 6 метастазов), данных за вторичные очаги нет. Так как стадирование идет, в этом случае, по гистологической оценке, будем пользоваться индексом «р». С

учетом того, что произошло появление новых отдаленных очагов, имеет место прогрессирование заболевания.

2. Сформируйте правильный онкологический диагноз с учетом объема лечения и течения заболевания.

Диагноз: Рак толстой кишки $pT_2N_{2a}M_0$. III стадия. Состояние после комбинированного лечения 2022 г. (операция + 6 курсов химиотерапии). Прогрессирование: метастазы в печень.

Задача № 5

1. Поставьте диагноз и обоснуйте.

С учетом имеющейся верификации рака молочной железы, можно выставить соответствующий диагноз. Опухоль пальпаторно 2.5 см и по ММГ – 3 см, поэтому индекс Т будет 2 (от 2 до 5 см по TNM). Слева – метастатические лимфоузлы с цитологическим подтверждением, изменение единичное, узлы не спаяны с окружающими тканями, следовательно, индекс N – 1. Согласно обследованию данных за вторичные очаги нет, значит M_0 . Так как имеет место первичный пациент в процессе лечения, с локализацией в паренхиматозном органе, где Т может быть оценено сразу, но нет послеоперационного обоснования Т и N-статуса, то можно пользоваться усTNM.

Пациентка получила предоперационную химиотерапию, значит, мы говорим о неoadъювантном лечении. Но на фоне проводимого лечения возник ряд осложнений: несмотря на нормальные показатели лейкоцитов, нейтропения 2 степени (от 1 до $1.5 \cdot 10^9/\text{л}$); анемия 1 степени, повышение печеночных проб – гепатотоксичность 1 степени, снижение тромбоцитов 1 степени. Кроме того, больная имеет ряд сопутствующих патологий: диабет, гипертония.

2. Сформируйте окончательный онкологический диагноз.

Основной: Рак левой молочной железы ус $T_2N_1M_0$. II В стадия. В процессе неoadъювантной химиотерапии.

Осложнение основного: анемия 1 степени, нейтропения 2 степени, тромбоцитопения 1 степени, гепатотоксичность 1 степени.

Сопутствующая патология: сахарный диабет, 2 тип, субкомпенсация, гипертоническая болезнь 2 стадия, 2 степень, риск 2.

Задача № 6

1. Поставьте диагноз и обоснуйте.

Имеется подтвержденная гистологически меланома голени с толщиной опухоли 2.2 мм, что соответствует T_2 , т.к. есть изъязвление, значит индекс T – 2в, на момент хирургического лечения (используем 1 метод) данных за иные изменения нет, поэтому N_0 и M_0 . Оценка стадии проводилась по результатам патоморфологического исследования, поэтому пользуемся индексом «р». Имеется возобновление заболевания в послеоперационной зоне (локализации первичной опухоли), следовательно, речь идет о рецидиве.

2. Сформируйте правильный онкологический диагноз с учетом объема лечения и течения заболевания.

Диагноз: Меланома кожи правой голени $pT_{2в}N_0M_0$. IIА стадия. Хирургическое лечение 2023 года. Рецидив: метастазы в послеоперационный рубец.

3. Определите тактику лечения больного.

Согласно ПЭТ-КТ, других изменений не выявлено, метастазы относительно небольших размеров, есть возможность их иссечь и исследовать на мутации, далее, по показаниям, назначение системной терапии.

ГЛОССАРИЙ

Абластика – это полное удаление опухолевой ткани и ее диссеминатов в пределах здоровых тканей (стр. 40).

Адьювантная химиотерапия – применение химиотерапии после операции (стр. 46).

Антибластика – воздействие на послеоперационную зону с целью предотвращения распространения и уничтожения потенциально оставленных клеток (стр. 40).

Безрецидивная выживаемость – время жизни пациента после радикального лечения до возникновения рецидива (стр. 13).

Гиперплазия – это чрезмерное разрастание эпителия доброкачественного характера (стр. 18).

Гипертермия – нагревание организма (общая) или органа (локорегинальная), пораженного ЗНО, до температур 41-45° С, с целью разрушить патологические ткани (стр. 51).

Дезэскалация лечения – уменьшение объема лечения, чаще хирургического (стр. 39).

Дисплазия – появление черт злокачественной опухоли у нормальной ткани (стр. 18).

Заболеваемость – число зафиксированных первичных больных ЗНО в течение года на 100 000 населения (стр. 15).

Иммунотерапия (биотерапия) – метод лечения, направленный на обучение собственной иммунной системы распознавать и уничтожать патологическую ткань либо подавлять продукцию активных медиаторов или агентов, запускающих их воспроизводство, обладающих иммуноингибирующим воздействием (стр. 50).

Канцероматоз – метастатического поражения брюшины, плевры, перикарда, мозговых оболочек, проявляющееся на первом этапе имплантацией злокачественных клеток в эти структуры, вследствие этого уплотнением соответствующей серозной оболочки и выделением серозной жидкости как ответа на асептические изменения (асцит, плеврит, перикардит, лептоменингеальные метастазы (стр. 35).

Комбинированное лечение – вариант лечения, включающий 2 разных метода лечения (стр. 52).

Комплексное лечение – это вариант лечения, включающий 3 и более разных методов (стр. 52).

Медиана общей выживаемости – период времени от начала верификации диагноза либо начала заболевания, в течение которого **половина** пациентов остаются живыми (стр. 14).

Метаплазия – замещение одного типа эпителия в другой на фоне хронических патологических процессов (стр. 18).

Метастазирование – это отделение клеток (ЦОК) от первичной опухоли и диссеминация этих клонов различными механизмами с последующим их внедрением в структуры/органы и колонизацией мест имплантации (образованием метастазов) (стр. 30).

Неoadьювантная химиотерапия – применение химиотерапии до операции (стр. 46).

Общая выживаемость (overall survival) – время от момента верификации диагноза либо начала лечения до смерти пациента в результате любой причины (стр. 13).

Облигатный предрак – состояние, обусловленное генетическими или врожденными факторами, рано или поздно перерождающееся в ЗНО (стр. 18).

Онкология – наука о причинах, механизмах и закономерностях развития опухолевого процесса, способах профилактики, диагностики и лечения новообразований различной локализации, распространенности и биологического типа (стр. 10).

Онкомаркер – это специфический сложный белок, являющийся продуктом жизнедеятельности новообразования либо ответом микроокружения опухоли на злокачественные клетки, циркулирующий в крови и доступный к диагностике (стр. 20).

Паллиативная помощь – комплекс мероприятий, направленный на некурабельных пациентов с различными нозологиями терминальных стадий, включающий медицинскую, социальную, юридическую, психологическую, духовную помощь самим больным и их родственникам, основная цель – улучшение качества жизни до момента смерти (стр. 67).

Паллиативное лечение – комплекс лечебных онкологических мероприятий, показанный пациенту, не подлежащему радикальному объему помощи в связи с местной распространенностью либо диссеминацией процесса, проводимый с целью увеличения продолжительности жизни за счет стабилизации процесса или частичного/полного его регресса (стр. 65).

Первично-множественные опухоли – это возникновение полинеоплазии (нескольких опухолей) либо злокачественного + доброкачественного характера, либо злокачественного эпителиального + злокачественного неэпителиального характера (стр. 55).

Первично-множественный рак – это возникновение полинеоплазий исключительно злокачественного характера эпителиального генеза (стр. 55).

Показатель запущенности – процент (%) IV стадии к общему числу случаев с впервые установленным заболеванием в жизни за отчетный период, для визуальных локализаций учитываются III-IV стадии (стр. 15).

Предрак – процесс/состояние, которое способно со временем переродиться в рак (стр. 18).

Радикальное лечение – объем, при котором нет никакой информации о наличии где-либо опухолевых клеток (результат осмотра, пальпации, инструментального обследования, оценки онкомаркеров), основная задача – достижение стойкой (длительной) ремиссии (стр. 63).

Радиойодтерапия – системный вариант лучевой терапии, основанный на тропности ткани щитовидной железы к йоду, представляет собой введение радиофармпрепарата I-131, который накапливается в железистой структуре и за счет бета-излучения селективно разрушает ее (стр. 51).

Рак – злокачественная опухоль, исходящая из эпителиальной ткани (стр. 11).

Распространенность – доля населения, страдающего ЗНО в определенный период времени на 100 000 населения (стр. 15).

Рецидив опухоли (истинный, локорегиональный) – это новообразование, возникшее на расстоянии ≤ 3 см от ложа первичной опухоли после радикального лечения, имеющее аналогичную гистологическую и фенотипическую морфологию (стр. 12).

Самостоятельное лечение – это вариант лечения, включающий только 1 метод единственной модификации (стр. 52).

Симптоматическое лечение – комплекс мероприятий, направленных на улучшение качества жизни онкологических пациентов (терминальных и распространенных стадий процесса)

либоотягощенных по общему статусу, основная цель которого уменьшить проявления заболевания с минимальным воздействием, или без него, на саму опухоль (стр. 64).

Скрининг – это комплекс специфических диагностических мероприятий, проводимый в определенный временной промежуток и направленный на выявление заболевания на доклинической (ранней) стадии у конкретной популяции потенциально здоровых людей, имеющих в анамнезе определенный фактор (пол, возраст, регион, условия труда), повышающий риск развития данного патологического состояния (стр. 20).

Смертность – это число умерших от ЗНО в течение определенного периода времени на 100 000 населения (стр. 15).

Сочетанное лечение – это вариант лечения, включающий 1 метод различной модификации (стр. 52).

Средняя выживаемость – это средняя продолжительность выживаемости пациентов от верификации диагноза либо начала лечения, в течение которого больные остаются живы (стр. 14).

Таргетная терапия – молекулярно-направленное лечение, основанное на избирательном действии препарата на мишень, находящуюся на поверхности клетки (рецептор) либо внутри нее (мутированный белок), либо на звено сигнального пути (инициация апоптоза), в ряде случаев в микроокружении опухоли (стр. 48).

Транзиторный путь метастазирования – это образование сателлитов в пределах 2 см от первичной опухоли, это те опухолевые эмболы, которые при распространении лимфогенным путем по собственным лимфатическим сосудам кожи и подкожно-жировой клетчатки не дошли до сигнальных лимфоузлов и имплантировались (стр. 32).

Факультативный предрак – состояние, которое относительно редко переходит в ЗНО, однако при стечении ряда обстоятельств все-таки трансформирующееся в злокачественный процесс (стр. 18).

Фотодинамическая терапия – двухкомпонентное воздействие, которое включает введение фотосенсибилизатора, обладающего тропностью к накоплению в опухолевой клетке, и лазер, вследствие облучения препарата запускается фотохимическая реакция окисления, приводящая к гибели патологической ткани с последующим замещением ее на соединительную (стр. 51).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесян, А.А. Скрининг рака желудка: Восток и Запад, особенности диагностических критериев / А.А. Аванесян, О.В. Чукина, Ю.В. Коковина [и др.] – Текст: электронный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – выпуск 181. – № 9. – С. 73-78. – DOI: 10.31146/1682-8658-esg-181-9-73-78 (дата обращения: 22.11.2024).

2. Артамонова, Е.В. Лекарственная терапия злокачественных опухолей / Е.В. Артамонова / Текст: электронный // Москва. – 2020. – С. 17. URL:https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/oncology/DO/lekarstv_terapiya_zlokach_novoobrazovanii.pdf (дата обращения 22.11.2024).

3. Артемьева, А.С. Иммуногистохимия: основы, методические подходы, группы маркёров. Учебное пособие / А.С. Артемьева, А.А. Мурашкина, М.В. Рогачев. – Спб., 2020. – 75 с. – Текст: непосредственный.

4. Артемьева, Е.С. Флуоресцентные методы исследования, гибридизация in situ. Учебное пособие / Е.С. Артемьева, А.С. Артемьева, В.А. Кушнарв. М.В. Рогачев. – Спб., 2021. – 88 с. – Текст: непосредственный.

5. Бит-Сава, Е.М. Возможности интраоперационной лучевой терапии в лечение больных раком молочной железы / Е.М. Бит-Сава, Л.А. Гор, Ш.Б. Баховадинова [и др.] – Текст: электронный // Практическая онкология. – Т. 22. – № 4. – 2021. – С. 291-297. – DOI: 10.31917/2204291 (дата обращения: 22.11.2024).

6. Боровская, К.И. МР диагностика канцероматоза брюшины (на примере рака яичников) / К.И. Боровская. – Текст: электронный // Владивосток. – С. 1-4. – URL:https://univerexpert.ru/upload/pdf/4_4.Borovskaya.pdf (дата обращения 30.11.2024).

7. Брайерли, Дж.Д. TNM Классификация злокачественных опухолей / Дж.Д. Брайерли М.К. Господарович. – Текст: непосредственный // Логосфера. – Москва. – 2018.

8. Валиев, Т.Т. Таргетная терапия в детской онкологии: учебно-методическое пособие / Т.Т. Валиев, Н.А. Сусулева. / Москва, 2017. – 44 с. – ISBN 978-5-7249-2649-2. – Текст: непосредственный.

9. Ганцев, Ш.Х. Хирургические методы лечения в онкологии: от расширенных операций к малоинвазивным / Ш.Х.

Ганцев, Ш.Р. Кзыргалин, К.Ш. Ганцев – Текст: непосредственный // Практическая онкология. – Т. 8. – № 4. – 2017. – С. 355-360.

10. Гележе, П.Б. Что нового в критериях оценки онкологических заболеваний в лучевой диагностике: Recist vs. Percist? / П.Б. Гележе, С. П. Морозов, Ю. Э. Мандельблат [и др.] – Текст: непосредственный // Лучевая диагностика и терапия. – Т.5. – № 2. – 2014. – С. 28-36.

11. Гельфонд, М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии / М.Л. Гельфонд – Текст: непосредственный // Практическая онкология. – Т. 8. – № 4. – 2007. – С. 204-210.

12. Дерябин, Д.Г. Методы иммунологических исследований: методические указания к лабораторному практикуму по иммунологии: Учебное пособие / Д.Г. Дербян, Н.А. Романенко. – Оренбург-2009. – 44 с. – Текст: непосредственный.

13. Егоренков, В.В. Правила забора материала для морфологического исследования (аспирационная биопсия, эксцизионная и инцизионная биопсия, трепан-биопсия, забор асцитической и плевральной жидкости, забор материала костного мозга и кости) / В.В. Егоренков, Е.М. Бит-Сава, М.С. Молчанов – Текст: электронный // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 336. – 342. – URL: <https://practical-oncology.ru/articles/602.pdf> (дата обращения 15.11.2024).

14. Завадовская, В.Д. Лучевая терапия: учебное пособие / В.Д. Завадовская, А.П. Куражов, И.Б. Пыжова. – Сибирский государственный медицинский университет. – Томск. – 2014. – 104 с. – Текст: непосредственный

15. Закиряходжаев, А.Д. Безрецидивная выживаемость после органосохраняющей хирургии и комплексного лечения рака молочной железы / А.Д. Закиряходжаев, М.В. Ермощенко, А.Р. Босиева [и др.] – Текст: электронный // Cyberleninka. – 2021. – С. 1-9. – DOI: 10.47093/2218-7332.2021.12.1.30-38 (дата обращения: 22.11.2024).

16. Колобов, А.В. Влияние клеточной подвижности на устойчивость формы опухоли на начальной стадии ее роста / А.В. Колобов, А.А. Полежаев [и др.] – МКО-10. – 2002. – С. 320-323. Текст: непосредственный.

17. Куликов, Е.П. Совершенствование вторичной профилактики доклинического рака молочной железы / Е.П.

Куликов, М.Е. Рязанцев, А.П. Загадаев [и др.] – Текст: непосредственный // Наука молодых. – 2013. – № 2. – С. 20-30.

18. Моисеенко, В.М. История иммунотерапии рака / В.М. Моисеенко. Н.М. Волков. – Текст: электронный // Практическая онкология. – Т. 17. – № 2. – С. 53-61.

19. Москвичева, Л.И. Современные методы абляции злокачественных образований печени / Л.И. Москвичева, Д.В. Сидоров, М.В. Ложкин [и др.] – Текст: электронный // Исследования и практика в медицине. – Москва. – 2018. – Т. 5. – № 4. – С. 58-71. – DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-6 (дата обращения: 22.11.2024).

20. Новиков, А.И. Эволюция скрининга рака предстательной железы / А.И. Новиков – Текст: электронный // Практическая онкология. – 2018. – Т. 19. – № 3. – С. 157-173. – DOI: 10.31917/1903157 (дата обращения: 22.11.2024).

21. Вайсман, М.А. Паллиативная медицинская помощь в онкологии: учебник / М.А. Вайсман [и др.]; Моск. гос. медикостомат. ун-т, Ряз. гос. мед. ун-т; под ред. Г.А. Новикова, Е.П. Куликова. – М.: Рос. ассоц. паллиатив. медицины, 2016. – 351 с. – Текст: непосредственный.

22. Патент № 2012138399 Российская Федерация, МПК А61К 39/395 (2006.01). Антитела против CD20 и их применение № 2012138399/15: заявл. 10.02.2011: опубл. 18.08.2011/ Ю. Деккерт, Л. Руи, П.Ю. Парк. – Текст: электронный. – Доступ с сайта ФИПС.

23. Переводчикова, Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н.И. Переводчикова, В.А. Горбунова. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – Москва. – 2018.

24. Пристман, Т.Дж. Практическая химиотерапия злокачественных опухолей / Т.Дж. Пристман. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – Москва. – 2011.

25. Решетникова, Л.К. Иммунология: учебное пособие / Л.К. Решетникова. – Благовещенск. – 2019. – 178 с. – Текст: непосредственный.

26. Румянцев, П.О. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика / П.О. Румянцев, В.А. Саенко, Ю.В. Румянцева [и др.] – 2009. – Т. 55. – № 6. – С. 48-56. – PMID: 31569892. – Текст: непосредственный.

27. Самойленко, И.В. Пембролизумаб в лечении метастатической меланомы / И.В. Самойленко, Л.В. Демидов. – Текст: электронный // Медицинский совет. – 2017. – № 6. – С. 8-23. – DOI: 10.21518/2079-701X-2017-6-8-23 (дата обращения: 22.11.2024).

28. Поддубная, И.В. Современный взгляд на проблему локальных рецидивов рака молочной железы / И.В. Поддубная, Д.В. Комов, И.В. Колядина [и др.] – Текст: непосредственный // Cyberleninka. – 2009. – С. 1-14.

29. Сафонова, М.А. Информативность магнитно-резонансной томографии в диагностике опухолевого поражения женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях / М.А. Сафонова, В.М. Диомидова – Текст: электронный // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова». – Москва. – 2023. – С. 1-24. URL: https://rmapo.ru/dist/uploads/avtoreferat_pdf1616753846.pdf (дата обращения: 29.11.2024).

30. Степанова, Ю.А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы) / Ю.А. Степанова, Д.В. Калинин, В.А. Вишневский. – Текст: непосредственный // Медицинская визуализация. – 2015. – № 6. – С. 93-105.

31. Телетаева, Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет / Г.М. Телетаева. – Текст: непосредственный // Практическая онкология Т. 8. – № 4. – ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий» Санкт-Петербург. – 2007.

32. Тихомирова, А.В. Критерии оценки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов / А.В. Тихомирова – Текст: электронный. // Cyberleninka. – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 1-7. – DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-1-34-40 (дата обращения: 29.11.2024).

33. Трякин, А.А. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии/ А.А. Трякин, Н.С. Бесова, Н.М. Волков [и др.] – Текст: непосредственный // Практические рекомендации RUSSCO №3s2. – 2022. – Т. 12. – С. 27-40. – DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-27-40.

34. Тюляндин, С.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные

опухоли: Практические рекомендации RUSSCO / С.А. Тюляндин, Е.В. Артамонова, Л.Г. Жукова [и др.] – Текст: электронный // Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. – том 12/ vol. 12. – № 3s2. – С. 155-197. – DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-155-197 (дата обращения: 22.11.2024).

35. Чикина, А.С. Метастазирование: клеточные механизмы и их регуляция / А.С. Чикина, А.Ю. Александрова / Текст: непосредственный // Молекулярная биология. – 2014. – Т. 48. – № 2. – С. 195-213.

36. Чубенко, Г.И. Моноклональные антитела и их применение: учебное пособие для самостоятельной работы студентов. / Г.И. Чубенко, А.В. Прокопенко. – Благовещенск, 2022. – 26 с. – Текст: непосредственный.

37. Энгел, О.Т. История развития стереотаксической радиохирургии и её роль в лечении метастазов в головной мозг/ О.Т. Энгел, А.В. Назаренко – Текст: электронный // Опухоли головы и шеи. – Москва. – 2018. – С. 1-9. DOI: 10.17650/2222-1468-2015-1-27-35 (дата обращения: 29.11.2024).

38. Beniey, M. Targeted Axillary Dissection in Node-Positive Breast Cancer: A Retrospective Study and Cost Analysis / M. Beniey, K. Boulva, S. Rodriguez-Qizilbash [et el.] – Text: electronic // Department of General Surgery, Université de Montréal, Montreal, CAN. – 2021. – Apr. – Doi: 10.7759/cureus.14610 (date of application: 02.09.2024).

39. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute / Published: May 28. – 2009 (v4.03: June 14, 2010). – Text: visual.

40. Diederik, F.J. Oncology: etymology of the term / F.J Diederik. – Text: electronic // Med Oncol. – 2021, Feb. – PMID: 33558951 (date of application: 02.09.2024).

41. Litvak-Greenfeld, D. «BIClonals»: Production of Bispecific Antibodies in IgG Format in Transiently Transfected Mammalian Cells / D. Litvak-Greenfeld, L. Vaks, S. Dror [et el.] – Text: electronic // School of Molecular Cell Biology and Biotechnology, The George S. Wise Faculty of Life Sciences, Tel-Aviv University, Ramat Aviv, Israel. – 2019. – PMID: 30539485 (date of application: 02.09.2024).

42. Pandey, M. World Journal of Surgical Oncology: One year of Open Access publishing / M. Pandey, S.D. Heys, A.B. Lowenfels. – Text: electronic // Department of Surgical Oncology, Regional Cancer Centre, Medical College PO, Trivandrum, Kerala, India. – 2004, May. – PMID: 15140255; PMCID: PMC419372 (date of application: 02.09.2024).

43. Salaverry, O. Cancer etymology and its historical curious course / O. Salaverry. – – Text: electronic // Centro Nacional de Salud Intercultural, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú. – 2013, Mar. – PMID: 23612828 (date of application: 02.09.2024).

44. Soumarová, R. Oncology Textbook for the Students of the Third Faculty of Medicine, Charles University / R.Soumarová, M.Kubecová [et el.] – Text: electronic // Charles University, Third Faculty of Medicine, Department of Radiotherapy and Oncology. – 2020. – 1st edition. (date of application: 02.09.2024).

45. Virchow, R. Die krankhaften Geschwülste. Dreissig Vorlesungen gehalten während des Wintersemesters 1862–1863 an der Universität zu Berlin / R. Virchow. – Text: electronic // Berlin: August Hirschwald. – Vol 2. – P. 1864/5. URL: <https://clck.ru/36stwA> (date of application: 02.09.2024).

46. Wangchinda, P. Factors that predict recurrence later than 5 years after initial treatment in operable breast cancer / P. Wangchinda, S. Ithimakin – Text: electronic // Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University Bangkok, Thailand. – 2016, Aug. – PMID: 27557635; PMCID: PMC4995804 (date of application: 02.09.2024).