

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПРИНЦИПЫ  
ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Д.А.Алиев, М.К.Мамедов

Авторы: Алиев Джамиль Азиз оглы, академик  
Мамедов Мурад Кияс оглы, профессор

Материалы лекций, представленных слушателям  
на кафедре онкологии Азербайджанского института  
усовершенствования врачей им.А.Алиева

Рецензент: заслуженный деятель науки,  
профессор А.Х.Керимов

Рекомендовано к печати Ученым советом  
Национального центра онкологии

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в основе онкологических заболеваний (ОЗ) лежит опухолевый рост - процесс появления, безудержного размножения и распространения по организму опухолевых клеток (ОК), формирующих злокачественную опухоль (ЗО).

Поэтому первой и главной стратегической целью лечения ОЗ является удаление из организма (или разрушение) ОК вместе с мерами по минимизации риска возобновления в организме опухолевого роста.

Эта цель может быть достигнута с помощью 3 основополагающих компонентов лечения - хирургического, лучевого и лекарственного. Совокупность этих типов лечения, позволяющих достичь этой цели, формирует содержание важнейшего направления в лечении ОЗ, называемого каузальной терапией (от лат. *causa* - причина).

В зависимости от возможностей решения этой задачи все применяемые методы лечения условно разделяют на радикальные (или искореняющие) и паллиативные (или временно облегчающие).

Радикальными (от латин. *radix* - корень) считают методы лечения ОЗ, которые способны полностью уничтожить все ОК и, тем самым, остановить опухолевый рост и излечить пациента.

Принято считать, что радикальным может быть только хирургический метод (часто термины "хирургический" и "радикальный" считают синонимами). Между тем, и лучевой и лекарственный методы в определенных случаях могут применяться в качестве радикального метода лечения.

Паллиативными называют методы лечения, не способные обеспечить ликвидацию всех ОК, но позволяющие устранение некоторых из осложнений опухолевого роста и улучшение состояния больных ОЗ.

Лечение ОЗ разделяют на хирургическое и консервативное. Хирургическое лечение основано на проведении хирургических операций (ХО), позволяющих иссечь (механически удалить) ЗО и пораженные ею ткани. Хирургический метод является радикальным лишь в случаях, когда: 1) ЗО не достигла определенной "критической" массы или 2) не сформировались отдаленные метастазы ЗО.

Лучевое лечение основано на физическом уничтожении ОК путем целенаправленного воздействия на нее высокоинтенсивного ионизирующего излучения (ИИ). Ясно, что лучевое лечение может быть радикальным, паллиативным и даже симптоматическим (обычно его считают консервативным).

Лекарственное лечение основано на введение в организм особых лекарственных препаратов, которые могут повреждать или даже уничтожать имеющие в нем ОК. Лекарственное лечение формально должно считаться паллиативным, хотя известны ситуации, когда его применяют в качестве радикального. Лекарственное лечение также считают консервативным.

Радикальное лечение и паллиативное лечение отличаются с клинической точки зрения. Радикальным считается такое лечение, после проведения которого

не остается определяемых клиническими, инструментальными и морфологическими методами очагов опухолевого роста. Однако, суждение о радикальности лечения может быть вынесено лишь спустя определенный промежуток времени после окончания лечения, например, 5 лет после удаления ЗО, когда станет ясно, что во время ХО не было оставлено микроскопических очагов (или участков) опухоли.

Необходимо вновь особо подчеркнуть, что специфика ОЗ состоит еще и в том, что в организме больных ими происходят не только непосредственно связанные с действием ЗО структурные изменения, но и формируются прогрессирующие глубокие функциональные гомеостатические (метаболические) сдвиги. Эти изменения и сдвиги, в комплексе, приводят к дезинтеграции структурно-функционального единства организма и снижению его устойчивости к опухолевому росту.

Это предопределяет важность еще одной, второй стратегической цели лечения ОЗ: обеспечить адекватную коррекцию изменений и сдвигов в метаболическом гомеостазе и восстановления противоопухолевой резистентности организма (ПОР).

Важность этой цели состоит в том, что даже удалив ЗО, но не обеспечив нормализацию сдвигов в гомеостазе нельзя добиться излечения пациента. Соответственно, важной задачей становится применение средств, позволяющих разрешить данную задачу и обеспечить коррекцию тех гомеостатических сдвигов в организме, которые являются прямыми или косвенными последствиями развития в нем ЗО. Эта цель достигается с помощью патогенетического лечения.

Выделяют две основные цели патогенетического лечения.

1. Предотвращение тяжелых последствий проведения каузальной терапии (в частности, ХО, лучевого и лекарственного лечения), а также максимально возможное ослабление проявлений таких последствий. Такое лечение называют "поддерживающей терапией" и обычно проводят с помощью методов лекарственной терапии.

2. Преодоление различных конкретных вторичных проявлений ОЗ, проявляющихся в форме различных синдромов: комплекса клинико-лабораторных признаков нарушения функционирования тех или иных органов и систем, угрожающих жизни пациентов или ухудшающих их состояние или самочувствие. Такое лечение называется синдромной терапией и также проводится с помощью лекарственной терапии.

Наконец, меры борьбы с отдельными и разрозненными проявлениями ОЗ составляют еще одну задачу лечения больных ОЗ и объединяются под названием симптоматическая терапия.

Общая классификация методов лечения ОЗ, в виде схемы, представлена в таблице 1

Таблица 1. Методы лечения онкологических больных

|                          |                                     |                       |
|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Каузальное лечение       | Радикальное лечение                 | Хирургическое лечение |
|                          |                                     | Лучевое лечение       |
|                          | Консервативное лечение              | Лекарственное лечение |
| Патогенетическое лечение | Поддерживающая терапия              |                       |
|                          | Синдромная терапия                  |                       |
| Симптоматическое лечение | Экстренная симптоматическая терапия |                       |
|                          | Плановая симптоматическая терапия   |                       |

И, наконец, в онкологии принято различать комбинированное и комплексное лечение больных.

Комбинированное лечение - это использование 2 методов воздействия, один из которых оказывает местное воздействие на ЗО, а другой - системное влияние на организм. Примером является проведение хирургического лечения и лучевой терапии или химиотерапии, которые могут быть применены в различной последовательности.

Комплексное лечение - это применение 3 и более методов, обладающих местным воздействием на ЗО и системным воздействием на организм. Этот тип лечения является ведущим в современной онкологии.

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Хирургическое лечение ЗО использовалось еще античными врачами, но лишь во второй половине XIX в получило стимулы для быстрого развития: 1) был разработан ингаляционный наркоз и 2) были внедрены принципы антисептики и асептики. На основе этих достижений возможности хирургического лечения ОЗ значительно расширились и уже в XX в использовался целый ряд типовых ХО, вошедших в историю онкологии с именами разработавших их врачей. Среди них можно вспомнить ХО по Холстеду - при раке молочной железы (РМЖ), по Гартману при раке толстой кишки, по Вертгейму - при раке матки и др.

Дальнейшему расширению возможностей хирургического лечения ОЗ в XX в способствовало внедрение таких технологий, как переливание крови, управляемое дыхание пациентов, искусственно поддерживаемое кровообращение, прогрессивные методы обезболивания, антибиотики, аппараты для полуавтоматического сшивания стенок сосудов и полых органов и др.

К настоящему времени проблема хирургического лечения при ЗО различных локализаций, несмотря на достаточно полно разработанные методические и технические аспекты, четко определенные показания к ХО и выбору ее объема, изученные основные вопросы интенсивной терапии до и после ХО, окончательно еще не решена, резервы метода полностью не раскрыты.

Более того, за последние десятилетия в онкологии все шире применяются малоинвазивные эндоскопические (лапароскопические) ХО, расширяющие

возможности хирургического лечения ОЗ. Малая травматичность этих ХО расширяет технические возможности удаления не только ЗО, но и их метастазов.

На определенных этапах процесса применения ХО опухолевый процесс может стать объектом иных терапевтических воздействий, направленных на ослабление указанных нежелательных последствий ХО. Это демонстрирует перспективность, во многих случаях, комбинированного лечения онкологических больных.

**ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗО.** Возвращаясь к основополагающим принципам хирургического лечения ОЗ, отметим, что в процессе развития хирургического лечения ОЗ сформировалось представление о том, что залогом успешности ХО по поводу ЗО является соблюдение принципа "радикализма"- удаление первичной ЗО, отступая от видимых границ ЗО (не менее, чем на 3 см), т.е. в пределах здоровых (т.е., визуально неизмененных) тканей, вместе с регионарными лимфатическими узлами и окружающей ЗО клетчаткой. Это обусловлено возможностью нахождения в иссекаемой зоне имплантированных ОК, т.е. по сути, "микрометастазов".

Обеспечить соблюдение принципа хирургического радикализма возможно лишь при условии, если ЗО: 1) не "вышла" за пределы регионарного лимфатического барьера; 2) не инфильтрировала соседние органы, не подлежащие резекции или 3) не сформировала отдаленных метастазов. Поскольку эти условия прямо зависят от клинической стадии ОЗ, успешно выполнить ХО возможно лишь на ранних стадиях болезни. Иными словами, радикальные ХО в принципе выполнимы лишь на ранних стадиях ОЗ, когда ЗО ограничивается масштабами местнораспространенного процесса.

Этот принцип нашел выражение в форме широко используемой в онкологии категории - "резектабельность" ЗО. Резектабельность ЗО отражает наличие технических возможностей и, главное, условий, позволяющих осуществить ее удаление и зависит от анатомического расположения ЗО и степени ее распространения как в самом пораженном органе, так и за его пределами. Типичным примером нерезектабельности ЗО является ситуация, когда опухолевым процессом поражен весь орган, удаление которого приведет к гибели пациента.

Поскольку, на поздних стадиях ОЗ выполнить радикальные ХО часто не удастся, в онкологии распространение получили паллиативные ХО. Не будучи радикальными и выполняясь по поводу нерезектабельных ЗО, они не обеспечивают выздоровления пациентов, а направлены на устранение осложнений ОЗ или на формирование условий для повышения эффективности других методов лечения.

Паллиативными ХО можно считать наложение устраняющего стеноз обходного гастроэнтероанастомоза при нерезектабельном раке желудка, а также удаление основного очага ЗО, позволяющее повысить эффективность последующего лекарственного лечения ОЗ; в целом ряде случаев удаление основной массы ЗО с последующей химиотерапией позволяет существенно продлить больным жизнь и получить хороший субъективный эффект. К

паллиативным относят и ХО по удалению ЗО, рост которых угрожает поражением стенок крупных сосудов, а также удаление распадающихся ЗО, которое предотвращает инфицирование ткани опухолей и генерализацию вторичного инфекционного процесса (санационные операции).

Существенным фактором, предопределяющим применимость хирургического метода для лечения ОЗ является категория "операбельности". Операбельность - это характеристика не ЗО, а пациента, отражающая возможность проведения у него ХО по поводу ОЗ. Иначе говоря, операбельным или неоперабельным является не ЗО, а пациент.

Операбельность предопределяется, с одной стороны, резектабельностью имеющейся у больного ЗО, а с другой стороны, морфо-функциональным состоянием основных систем жизнеобеспечения пациента. Именно поэтому возможна ситуация, когда пациент с резектабельной ЗО не является операбельным, например, у больных с тяжелой почечной недостаточностью. Иначе говоря, операбельность пациента может быть обусловлена не только нерезектабельностью ЗО, но и наличием противопоказаний к проведению ХО.

Заметим, что отношение онкологов к применимости хирургического метода для лечения ОЗ со временем изменялось. Так, вначале хирурги придерживались выдвинутого в начале XX в. О.Витцелем и позднее развитого Н.Н.Петровым принципа, согласно которому считалось целесообразным выполнять "при малых опухолях - большие (радикальные) ХО, а при больших опухолях - малые (паллиативные) ХО".

Однако, по мере совершенствования хирургической техники и повышения уровня анестезиологического обеспечения, появилась возможность расширить объемы ХО. В конце 50-х г.г. XX в. Е.Л.Березов продемонстрировал целесообразность выполнения при ряде местнораспространенных ЗО "расширенных" ХО. Это соответствовало доктрине: "малая опухоль - большая операция, большая опухоль - сверхбольшая операция".

Эту доктрину принимают с оговорками и в настоящее время, поскольку решение вопроса о целесообразности ХО и выборе оптимального объема ХО должно приниматься и с учетом как гистологических характеристик ЗО, так и состояния организма пациента. Поэтому, современным условиям больше соответствует принцип - "малая ЗО - большая ХО, большая ЗО - сверхбольшая ХО или малая ХО".

При этом, используя термин "сверхбольшая" ХО следует иметь ввиду, что он включает не только расширенные, но и комбинированные ХО. При расширенных ХО расширяются лишь "границы" резекции органа и регионарных лимфатических барьеров. К примеру, при РМЖ может выполняться расширенная мастэктомия, при которой, в отличие от "классической" операции по Холстеду, удаляются ретростернальные лимфатические узлы.

Комбинированные ХО включают иссечение не только органа, в котором локализована ЗО, но и резекцию инфильтрированных опухолью органов или их частей. Надо отметить, что у физиологически "сохранных" пациентов выполнение комбинированных ХО в настоящее время считается рутинной практикой.

Особо отметим, что эффективность потенциально радикальных ХО по поводу ОЗ ощутимо повысилась благодаря внедрению в клинику разработанных к 1948 г. Н.Н.Петровым двух методических подходов, обеспечивающих максимально возможную "радикальность" ХО по удалению ЗО. Этими подходами стали "абластика" и "антибластика".

Под "абластикой" ХО по удалению ЗО понимают такой способ оперирования, при котором во избежание попадания ОК в рану и их диссеминации по сосудам, иссечению подвергаются все технически удалимые элементы опухоли в пределах здоровых тканей.

Суть принципа абластичности таких ХО четко отражена в высказывании Н.Н.Петрова: "Рак целиком заключается в раковых клетках; удалить или сжечь их без остатка - значит вылечить больного; оставить на месте и рассеять по ране хотя бы минимальное количество живых раковых клеток - значит сделать плохую работу и зачастую принести больному вред вместо пользы".

Н.Н.Петров, а позднее А.И.Раков и другие ученые развили концепцию о том, что абластичность ХО можно приблизить к максимальной путем соблюдения лишь 2 основных принципов, касающихся техники выполнения ХО.

Первым из них является принцип анатомической "футлярности", по которому ЗО мягких тканей и их метастазы в регионарные лимфатические узлы должны удаляться единым блоком, ограниченным естественными анатомическими (фасциально-мышечными и серозно-жировыми) футлярами, которые служат естественными "барьерами", ограничивающими возможность диссеминации ОК за их пределами.

Второй принцип - принцип "зональности", применимый и к ЗО внутренних органов, основан на тщательном учете сведений о наиболее вероятных зон лимфогенно-регионального метастазирования каждой конкретной ЗО и у каждого конкретного больного. Исходя из них вместе с опухолью удаляется и вся анатомическая связанная с ней "зона" - вся окружающая ее клетчатка и лимфатические узлы, наиболее уязвимые для метастазирования.

"Антибластика" - это комплекс предпринимаемых в процессе ХО мер, направленных на уничтожение ОК, попавших в рану или оставшихся неудаленными в зоне прилежащих к ЗО здоровых тканях. Антибластика обеспечивается несколькими техническими приемами, хорошо известными оперирующим онкологам - легирование венозных сосудов, отводящих кровь от ЗО; перевязка трубчатых органов выше и ниже ЗО; обкладывание пораженного опухолью органа марлевыми салфетками; частая смена перчаток и инструментов, применение электроножа и электрокоагуляции раны и др.

К числу мер, обеспечивающих антибластику ХО, прежде относили орошение операционной раны и соседних тканей растворами ацетона, спирта, фурациллина и др. Однако, сегодня способность этого метода обеспечивать уничтожение ОК ставится под сомнение и действенным в этом отношении признается лишь предоперационное и внутриоперационное применение радиационного облучения раны и ложа ЗО как фактора, понижающего жизнеспособность ОК клеток.

## ПРОБЛЕМНЫЕ МОМЕНТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ.

Первоначально предполагалось, что выполнение ХО с соблюдением принципов абластики и антиабластики способно обеспечить высокую радикальность хирургического метода лечения ОЗ. Однако результаты многочисленных и многолетних наблюдений за больными, перенесшими такие ХО показали, что хотя соблюдение этих принципов заметно повышает эффективность лечения, но не гарантирует от развития рецидивов ЗО даже у пациентов с начальными стадиями опухолевого процесса.

Осмысление этого опыта уже к середине 60-х гг XX в. привело к формированию критического и, даже скептического отношения к возможности с помощью хирургического метода обеспечить радикальность лечения ОЗ. При этом, важнейшим аргументом, приводимым сторонниками такого отношения к хирургическому лечению, является невозможность исключить даже на самых ранних стадиях опухолевого процесса наличия в организме микрометастазов.

Действительно, еще в конце 50-х гг XX в. на основании наблюдений за больными, у которых метастазы возникали через десятки лет после удаления первичной ЗО, многие исследователи высказывали мнение о существовании в организме латентных, "дремлющих" опухолевых клеток.

Реальность такой возможности была экспериментально доказана американским онкологом Бернардом Фишером уже в 1959 г., который сформулировал концепцию о принципиальной недостижимости полной радикальности лечения только с помощью ХО из-за неизбежного наличия в организме "дремлющих" метастазов, сформировавшихся до ХО.

Это открытие заставило пересмотреть и расширить прежние представления о механизме метастазирования ЗО после ХО, тем более, что к тому времени появился целый ряд сообщений о клинических наблюдениях и специально проведенных экспериментов, в которых выполнение ХО приводило к усилению и ускорению метастазирования ЗО - последние были документированы после ХО как по удалением ЗО, так и выполненным по другим (паллиативным) показаниям.

Вскоре было показано, что усиление метастазирования ЗО после ХО нельзя объяснить только с массивной диссеминацией ОК после хирургической травмы опухоли - это вынуждало признать то, что, определенную роль при этом, скорее всего, играет и усиление роста микрометастазов, которые уже имелись в органах до ХО. При этом, ХО выступает в качестве своеобразного "пробуждающего" фактора.

По поводу природы "пробуждающего" фактора высказано две основные и достаточно аргументированные фактами точки зрения. Сторонники первой из них считают, что "пробуждающим" действием оказывает удаление первичной ЗО, обладающей способностью тормозить развитие метастазов - ее удаление "растормаживает" уже существующие микрометастазы. Другая точка зрения роль пробуждающего толчка отводит хирургической травме как таковой, вызывающей нарушения гомеостаза по типу стресса, ускоряющего развитие опухолевого процесса и проявлению "взрывной" способности ЗО.

Таким образом, существование опасности усиления метастазирования после ХО операций не оставляло сомнений в ограниченности возможностей хирургического метода в обеспечении радикального излечения больных ОЗ.

Именно это обстоятельство, а также не подвергающаяся сомнениям высокая эффективность хирургического лечения при целом ряде ОЗ, стали основой для начавшегося еще в конце 50-х гг XX в расширения сферы применения комбинированной терапии, при которой наряду с ХО, больному проводилась лучевая или лекарственная терапия. Второй компонент такой терапии, применяясь в адъювантном (после ХО) или в неoadъювантном (до ХО) вариантах, позволял преодолеть важнейший недостаток хирургического лечения - невозможность удаления всех элементов ЗО из организма.

Заметим, что спустя примерно 20 лет, после появления в терапевтическом арсенале онкологии высокоэффективных противоопухолевых препаратов, начало развиваться еще одно, причем весьма перспективное и еще более эффективное направление в лечении онкологических больных - комплексная терапия, в основе которой лежит применение трех (и более) разных методов лечения - хирургического, лучевого и лекарственного. Именно последовательное развитие и совершенствование этого направления привело к формированию современной общей доктрины лечения ОЗ.

Тем не менее, несмотря на признаваемую и ныне практическую невозможность обеспечения абсолютной радикальности лечения больных ОЗ с помощью только хирургического метода, принцип, хотя и условного, деления всех ХО, выполняемых по поводу ЗО, на радикальные (полностью удовлетворяющие принципам абластики и антибластики) и нерадикальные (не удовлетворяющие этим принципам) сохраняется и в настоящее время.

Прежде нерадикальные ХО делились на две группы: паллиативные (создающие объективные предпосылки для последующего применения других методов лечения) и симптоматические, направленные на устранение какого-либо ведущего симптома, развитие которого прямо угрожает жизни больного.

Однако за последние четверть века сформировалась еще одна отдельная группа ХО, получивших название "органосохраняющих" или "экономных".

Предтечей к началу применения таких ХО стало осуществленное несколькими независимыми группами исследователей рандомизированное сравнение результатов многолетнего наблюдения за значительными по численности группами больных РМЖ, части из которых были проведены "классические" радикальные ХО, а другой части - менее радикальные по объему ХО, но сочетавшиеся с лучевой или/и лекарственной терапией. Оказалось, что первые не имели обнаруживаемых отличий от последних в отношении как непосредственных, так и отдаленных результатов. Это позволило прийти к заключению о том, что по конечной эффективности радикальные ХО не имеют преимуществ перед менее радикальными ХО, после которых корректно проводится адъювантная консервативная терапия.

Из этого вытекал вывод о принципиальной возможности во многих случаях отказа от расширенных травматичных и, порой калечащих пациентов, ХО в пользу "экономных" ХО, сопровождающихся меньшими кровепотерей и

травматизацией организма и обеспечивающих лучшее заживление раны и лучший косметический эффект и, главное, лучшим функциональным результатом ХО. Позднее этот принцип был перенесен и на ЗО некоторых других локализаций.

И, наконец, надо отметить, что выполнение ХО, сопровождающихся искусственной реконструкцией органов и тканей, неизбежно вызывает в организме анатомо-физиологические изменения, обусловленные, в основном, специфическими особенностями функции органа. Например, ХО по поводу рака легкого ведет к перестройке функции внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы, а гастроэктомия приводит к принципиальному изменению процессов пищеварения.

Однако, помимо этого, любую ХО следует рассматривать как агрессивное воздействие на организм. Не касаясь последствий возможных технических погрешностей в ходе выполнения вмешательств, отметим, что даже после безукоризненно выполненной ХО на организм будет действовать ряд патогенных факторов.

Важнейшими из них следует считать: 1) разрушение тканей и выход внутриклеточного содержимого в кровь; 2) потеря крови и лимфы; 3) реактивное изменение соотношения активности про- и антикоагуляторных систем организма; 4) изменение реологических свойств крови и нарушения макро- и микроциркуляции; 5) развитие после ХО воспаления в непосредственно прилежащих к ране тканях (и даже без их инфицирования) и 6) всасывание в кровь продуктов распада крови и тканевого детрита, инициирующее развитие эндогенной интоксикации.

Воздействие комплекса этих факторов, в большей или меньшей степени, отрицательно влияют практически на все функциональные системы организма и способствуют усугублению и так уже имеющихся у абсолютного большинства больных ОЗ различного рода нарушений гомеостаза.

К этому необходимо добавить, что к определенным гомеостатическим сдвигам, помимо самой ХО, могут приводить предоперационный психо-эмоциональный стресс и наркоз, тем более, что препараты, используемые для наркоза способны оказывать на гомеостаз дестабилизирующее воздействие.

Ясно, что интенсивность воздействия перечисленных факторов на организм пропорциональна объему ХО - поскольку в онкологии все еще широко используются радикальные ХО, отличающиеся значительной площадью раневых поверхностей, влияние упомянутых и других факторов на состояние функциональных систем организма становится весьма ощутимым. Поэтому не удивительно, что непосредственно после таких ХО, закономерно приводящих к подавлению адаптационно приспособительных механизмов организма, нередко отмечается декомпенсации дисфункций жизненно важных систем, требующих активной терапевтической коррекции и даже проведения интенсивной терапии.

Помимо сказанного выше, следует иметь ввиду, что даже при технически безупречном проведении ХО осложнения могут быть обусловлены несколькими факторами, связанными с тем, что побочное влияние на организм оказывают как ХО, как таковые, так и связанный с ними наркоз.

Итак, ХО является агрессивным воздействием на организм и сопровождается нарушением целостности тканей и потерей крови и лимфы, не говоря о всасывании в кровь продуктов распада крови и тканевого детрита, инициирующего развитие интоксикации.

Важно, что выраженность указанных негативных процессов прямо зависит от объема ХО (от площади раневой поверхности) и ее продолжительности. Поэтому тяжесть и продолжительность послеоперационного восстановления больных прямо зависит от этих параметров.

**ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ (ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ) ОПЕРАЦИИ.**  
Возможности хирургического лечения в онкологии заметно расширились благодаря разработке инструментов и оборудования, позволяющих проводить хирургические манипуляции с помощью усовершенствованной внутрисветовой лазерной и электрохирургической аппаратуры.

Эндоскопические ХО проводятся посредством естественных отверстий и не требуют разреза для доступа к опухоли. Наиболее важным в эндоскопическом лечении является быстро развивающаяся внутрисветовая эндоскопическая хирургия при ранних формах ЗО.

Лапароскопические ХО проводятся в брюшной полости и начинаются с разреза, создающего доступ к ЗО. Кроме того, при лапароскопических ХО в онкологии для обеспечения абластики (для снижения риска диссеминации ОК) используются специальные приспособления (экстакторы, пластиковые контейнеры и др.).

Важнейшими достоинствами эндоскопических ХО являются: малая травматичность, малая кровопотеря, низкая частота развития осложнений; низкий риск инфицирования, сокращение реабилитационного периода и ранняя выписка пациентов.

**О КЛАССИФИКАЦИИ ХО ПО ПОВОДУ ЗО.** В хирургическом лечении ЗО, в соответствии с объемом предполагаемого вмешательства и его целью, выделяют 7 типов ХО: 1) диагностико-лечебные; 2) лечебные; 3) радикальные и условно-радикальные; 4) паллиативные; 5) циторедуктивные; 6) реабилитационные и 7) симптоматические.

Диагностико-лечебные ХО позволяют получить данные о морфологической структуре ЗО, зонах ее распространения, наличии других факторов, имеющих значение при разработке плана адекватной терапии. Такие ХО, выполняемые для уточнения диагноза, обычно уже в процессе выполнения "переходят" в лечебные.

При выявлении выхода ЗО за пределы пораженного органа (прорастание, метастазы) существенно изменяют план предполагаемой лечебной ХО: либо увеличивают ее объем, если есть надежда удалить все пораженные ткани, либо отказываются от хирургического лечения. Но она может стать и начальным этапом лечения, если диагностируют поражение, при котором возможна радикальная ХО.

Лечебные ХО. Их подразделяют на: 1) радикальные, 2) условнорадикальные; 3) паллиативные и 4) циторедуктивные.

1. Радикальные ХО выполняют для удаления первичной ЗО единым блоком с окружающими ее лимфатическими сосудами и узлами, содержащими "раковые" эмболы. Эти ХО при ЗО должны проводиться с соблюдением: 1) абластики и антибластики и 2) асептики и антисептики и 3) с проведением рациональной профилактики рецидива и метастазов.

Абластика и антибластика. Радикализм неразрывно связан с абластикой. Но сейчас онкологи не располагают какими-либо критериями для установления, была ли ХО радикальной или есть нераспознанные (явные или "окультированные") метастазы, микроскопические комплексы ОК, сохраняющие способность пролиферации и дающие рост новым очагам ЗО. Существованием таких ОК клеток и объясняют неудачи радикальных ХО. Поэтому любые лечебные и профилактические воздействия, предотвращающие возможность диссеминации ОК во время ХО, а также нарушающие и подавляющие впоследствии их жизнедеятельность, служат залогом успешного вмешательства и стойкого выздоровления.

Особого упоминания требует вопрос об обеспечении абластики в ходе выполнения малоинвазивных лапароскопических ХО. Разработаны и соблюдаются принципы абластичных вмешательств, включая специальные методики эвакуации удаленных опухолей и их фрагментов с использованием герметичных пластиковых эндоскопических контейнеров для извлечения иссеченного материала из зоны операции.

Антибластика предусматривает воздействие (повреждение или разрушение) до, во время и/или после ХО различными средствами на опухолевые элементы, которые остаются или могут остаться в организме больного и приводят к рецидиву заболевания. Антибластическим действием обладают лучевое лечение и химиотерапия, проводимые в пред-, во время и/или в послеоперационном периоде. Определенная степень такого воздействия присуща и иммунотерапии, направленной на активизацию защитных функций организма.

Немалое значение при ХО у больных ОЗ имеют асептика и антисептика, поскольку эти ХО могут быть достаточно обширными, травматичными и продолжительными, подвергающиеся им пациенты находятся в среднем и пожилом возрасте и часто имеют сопутствующие заболевания и могут быть ослабленными из-за раковой и гнойной интоксикации. Поэтому при таких ХО особенно важно соблюдение принципов общей хирургии и неукоснительное выполнение правил асептики и антисептики, способствующих благоприятному исходу.

С этой же целью во время и после ХО целесообразно проведение антибиотикотерапии с учетом чувствительности микробной флоры, выявляемой у пациентов. Кроме того, обоснованным считают и проведение активной и пассивной антимикробной иммунопрофилактики.

2. Условно-радикальные ХО. Могут быть показаны при значительном местном распространении опухолевого процесса (прорастание ЗО в соседние органы) и метастатического компонента и потому считается, что к этим ХО должны быть отнесены все условно-радикальные вмешательства.

Операции такого типа технически сложны, и проведение их оправданно только при достаточно хорошем общем состоянии больного, что необходимо учитывать наряду с распространенностью процесса.

Прогресс в лучевой терапии ЗО и расширение возможностей химиотерапии создали предпосылки для выполнения уменьшенных по объему, экономных, органосохраняющих и одновременно функциональнощающих ХО. Уменьшение объема оперативного вмешательства при комбинированном и комплексном лечении ЗО стало возможным вследствие того, что все применяемые при этом методы дополняют друг друга. Так, экономные ХО в комбинации с лучевой и/или химиотерапией в ряде ситуаций дают результаты не хуже, чем расширенные ХО.

К числу условно-радикальных ХО относят и функционально-щающие операции, выполнение которых оправданны в начальных стадиях ЗО, когда зона опухолевого роста не выходит за пределы тканевого слоя, в котором произошла малигнизация (при микроинвазивных ЗО).

После таких органосохраняющих ХО улучшается психологический и функциональный статус больных. Благоприятные отдаленные результаты сочетаются с более полноценной клинической и социально-трудовой реабилитацией.

При высокой эффективности диагностических методик органосохраняющие ХО должны находить все большее применение. Оперативные вмешательства уменьшенного объема иногда показаны после эффективной лучевой или химиотерапии с целью удаления остатков поврежденной ЗО для предупреждения рецидива.

При выполнении таких ХО исключительную важность приобретает интраоперационная морфологическая (гистологическая и/или цитологическая) диагностика истинной распространенности первичной ЗО, особенно прорастания в окружающие органы и ткани, и метастатического поражения лимфатических узлов. Результаты визуального и пальпаторного контроля, проводимого во время операции, без морфологической верификации примерно в половине случаев оказываются ошибочными.

3. Паллиативные ХО. Они имеют определенное значение в контексте облегчения тяжелых страданий больных с различными вариантами распространенных ЗО (удаление опухоли с целью декомпрессии и функционирования жизненно важных органов, уменьшение выраженности болевого синдрома и др), при осложнении ОЗ прямо угрожающим жизни состоянием (перфорация, кровотечение, стеноз).

Эти ХО с успехом применяют при ЗО некоторых локализаций в стадии генерализации процесса, если можно дополнительно провести эффективное противоопухолевое лечение. Вместе с тем, паллиативные ХО в сочетании с консервативным противоопухолевым лечением может обеспечить высокую эффективность лечения и, даже, приводить к полному излечению некоторых больных.

К паллиативным можно отнести санационные ХО при распадающихся визуально определяемых тканей ЗО и др. Целью этих ХО является не

радикальное удаление самой ЗО, а возможно более полное удаление некротизированных и инфицированных опухолевых тканей во избежание генерализации инфекционного процесса в организме и для купирования глубоких метаболических расстройств у этих больных.

4. Циторедуктивные ХО изначально отождествлялось с паллиативными ХО и предполагали заведомо неполное удаление ЗО в силу технических причин. Однако, сегодня циторедуктивные ХО предполагают максимально возможное удаление опухолевой массы (первичной и метастатической), предпочтительно до остаточной ЗО в виде микрометастазов. Иначе говоря, в основе циторедуктивных ХО "максимально возможное" удаление ЗО.

Циторедуктивные ХО оказывают паллиативный эффект при ЗО, сопровождаемых выраженной клинической симптоматикой, интоксикацией или urgentными осложнениями. Максимальное удаление опухолевой массы влияет на течение болезни, прерывая метастатический каскад, поскольку сами метастазы могут служить источником вторичного метастазирования. Наконец, важный эффект циторедукции - повышение эффективности консервативной терапии. Полнота выполнения циторедукции выступает в роли важного прогностического фактора.

Общие показания к циторедуктивным операциям: 1) ЗО, сопровождающиеся выраженной клинической симптоматикой; 2) медленно растущие ЗО и 3) ЗО, чувствительные к консервативной терапии. При этом, важнейшим условием выполнения циторедуктивной ХО считается наличие ситуации, когда риск ХО не превышает ожидаемый потенциальный эффект.

Эффективность хирургической циторедукции в настоящее время подтверждена при многих ЗО. Эти ХО могут играть значимую роль в лечении местнораспространенных и метастатических форм ЗО. Но, несмотря на универсальность принципов хирургической циторедукции, ее эффективное использование возможно не у всех больных. ЗО различной локализации требуют индивидуального подхода при разработке показаний и противопоказаний к данному виду лечения с учетом особенностей клинического течения, возможностей последующей консервативной терапии и наличие разнообразных факторов прогноза.

Итак, циторедуктивный подход предполагает комбинацию ХО с последующей лучевой или химиотерапией. По мере развития оперативной техники, анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии показания к хирургическому лечению при распространенных формах ЗО постоянно расширяются. При этом внедрение методов криоабляции, радиочастотной термоабляции и фотодинамической терапии дополнило возможности циторедуктивного лечения.

**РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ ХО.** Они охватывают ХО трех типов: 1) пластические; 2) косметические и 3) восстановительные.

1. Пластические ХО применяют для закрытия больших дефектов (образующихся после операции) лоскутом кожи, взятым с живота или конечностей. Их выполняют после радикального удаления меланомы, рецидивирующего рака кожи и операций по поводу РМЖ. К ним относятся и

операции по замещению дефекта кости и сустава гомотрансплантатом в момент удаления ЗО костей.

2. Косметические ХО производят после радикальных ХО, например, после радикальной мастэктомии по поводу РМЖ.

3. Восстановительные ХО проводят в связи с раком пищевода, гортани, легкого, желудка и других локализаций.

Симптоматические ХО. Они включают наложение обходных анастомозов при неудаляемых ЗО, закрывающих просвет пищеварительной трубки, питательную гастростомию при раке пищевода.

Наконец, особое место отводится такой ХО, как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Этот метод лечения, относимый к хирургическому лечению лишь формально, прежде традиционно именовался "пересадкой костного мозга". В онкологии она применяется с 1975 г, когда была проведена "пересадка костного мозга" больному лимфомой, в дальнейшем он прожил много лет.

В основе лечебного действия такой ХО лежит способность ГСК (выделяемых из костного мозга или пуповинной или периферической крови) восстанавливать кроветворение после повреждающего воздействия на костный мозг интенсивного облучения при лучевой терапии и/или высокодозной лекарственной терапии. Ныне этот метод широко используется в клинической практике при лечении ряда ОЗ и гематологических заболеваний.

## ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Лучевая терапия (ЛТ) - это группа локально-регионарных методов лечения ОЗ путем деструктивного действия на клетки как самой ЗО, так и ее метастазов с помощью направления на них управляемых по интенсивности и направлению и контролируемых по характеру воздействия ионизирующих излучений (ИИ).

Применение ИИ в терапевтических целях в англоязычной литературе называют "радиационной терапией", поскольку термин light therapy переводят как "световая терапия" и применяют для обозначения "фототерапии", т.е. совсем иного направления медицины.

Рентгеновские лучи, для лечения ОЗ были впервые использованы в США в 1896 г (лечение РМЖ) и 1901 г (лечение лимфомы). Эти сообщения показали перспективность "рентгенотерапии" ЗО, т.к. в конце XIX в 95% больных любыми ОЗ жили не более 5 лет.

После выяснения того, что гамма-лучи, испускаемые радионуклидами, обладают большей проникающей способностью и большей терапевтической эффективностью, чем рентгеновские лучи, начались попытки использования для терапии ЗО именно этих лучей. Но их применение для ЛТ затруднялось сложностью работы с продуцирующими их радионуклидами. Тем не менее, был разработан пригодный для ЛТ метод воздействия гамма-лучей на ЗО с определенного расстояния, названный "дистанционной радиотерапией".

Были заложены основы и другого метода - "контактной радиотерапии": в 1909 г французы Д.Пасто и П.Дегрэ ввели капсулу с частицей радия-226 (Ra)

через уретру в предстательную железу, что позволило облучать ЗО без облучения наружных покровов тела. Метод называли "внутриполостной радиотерапией". Другие варианты этого же метода называли "внутриканевой", "аппликационной" радиотерапией - их объединяли под названием "кюри-терапия", но с 1981 г, после разработки унифицированного способа имплантации радионуклидов, их называли "брахитерапией" (от греч. brachis - короткий).

Постепенно применение ЛТ расширялось и в 1922 г на Международном раковом конгрессе в г.Париже она была выделена в новую самостоятельную клиническую дисциплину. Ныне ЛТ, наряду с хирургическим методом, рассматривается как самостоятельный метод лечения больных ОЗ. Есть данные о том, что в ЛТ нуждаются три четверти больных ОЗ и ЛТ используют как для радикального, так и паллиативного или симптоматического лечения таких пациентов.

**ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ.** Важнейшей характеристикой ЛТ является тип использованного в ней ИИ.

Фотонное ИИ (электромагнитные волны), представлены двумя видами лучей: рентгеновскими лучами, испускаемыми в процессе возбуждения электронов и гамма-лучами, испускаемыми радионуклидами. Длина волн гамма-лучей по сравнению с рентгеновскими лучами значительно короче, а проникающая способность выше. Поэтому сегодня область применения рентгеновских лучей ограничена "близкофокусной рентгенотерапией", используемой лишь для ЛТ рака кожи.

Корпускулярное ИИ или поток элементарных частиц (электронов, протонов, нейтронов, альфа-частиц и др.) испускается либо при радиоактивном распаде радионуклидов либо индуцируется с помощью ускорителей соответствующих частиц.

**ИСТОЧНИКИ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ.** Многие десятилетия для ЛТ использовались контейнеры, в которых источником ИИ (в основном, гамма-лучей) был радионуклид, изначально только Ra. Брахитерапию проводили полыми иглами, которые содержали Ra – их вводили в ткани и полости с помощью специальных троакаров и различных аппликаторов. Ныне используются радионуклиды иод-125, иод-131, палладий-103, цезий-137, золото-198, иридий-192 и др. Созданы и специальные аппликаторы и приспособления для их имплантации.

В 1982 г в США была описана еще одна модификация брахитерапии: радионуклид (иод-131) был "доставлен" непосредственно к клеткам меланомы посредством связанных с ним моноклональных антител (МАТ) к антигенам этой ЗО. Позже метод точной "адресной" доставки радионуклидов использовался при ЛТ и ряда других ОЗ.

Дистанционную ЛТ с конца 30-х гг XX в проводили с помощью радиотерапевтических установок, в которых помещался Ra. С конца 40-х гг в этих аппаратах Ra заменили на радионуклид кобальта-60, который периодически обновляли.

В 1956 г в США в деля ЛТ как источник ИИ впервые использовали линейный ускоритель - генератор ИИ, специально предназначенный для ЛТ, позволявший получить не только тормозные коротковолновые гамма-лучи, но и обладающие высокой энергией пучки различных элементарных частиц. Переоснащение онкологии ускорителями завершилось лишь недавно. Современные ускорители позволяют формировать поля облучения любой конфигурации и обладают рядом технологических достоинств перед прежней аппаратурой.

Существует еще один, третий метод ЛТ: "внутреннее облучение" когда радионуклид, введенный извне в форме раствора, включается в метаболизм организма. При этом учитывают тропность различных тканей к веществу, связанному с радионуклидом. Например, для ЛТ йодконцентрирующего тиреоидного рака перорально вводили йод-131. Для лечения метастазов в кости используют радионуклиды стронция и хрома, активно поглощаемые костной тканью.

**МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ.** Биологическое действие обусловлено их способностью вызывать ионизацию атомов и в зависимости от того, ионизацию каких молекул вызывает ИИ принято различать прямое и непрямое действие радиации.

Прямое действие реализуется тогда, когда фотон или элементарная частица поглощается атомами биологически значимых макромолекул (главным образом, ДНК) - это приводит к ионизации и к разрыву их связей с другими атомами. В итоге молекулы перестраиваются, их нативная структура меняется, а функции нарушаются.

Непрямое действие сводится к воздействию ИИ на низкомолекулярные вещества, находящиеся в клетке, и реализуется через "первичные", а затем и "вторичные" эффекты, которые в совокупности и определяют суть воздействия ИИ на клетки и ткани.

Первичные эффекты состоят в массовой ионизации низкомолекулярных веществ и, главное, молекул воды, и образовании, в итоге, химически сверхактивных свободно-радикальных соединений. Если при ионизации органических молекул возникают свободные радикалы разной структуры, то при ионизации (радиолизе) воды и, особенно, в присутствии кислорода, образуется целый ряд продуктов.

Важнейшими из них являются синглетный (высокореакционный атомарный) кислород и высокотоксичный для биологических структур супероксидный анион - последний нестабилен и быстро превращается в пероксид водорода, который также весьма токсичен. Эти и другие метаболиты кислорода называют "сверхактивными формами кислорода", а процесс их быстрого образования в клетках - "пероксидацией" биологических субстратов. Процесс быстрого накопления этих веществ в клетке, инициирует "всплеск" окислительных свободно-радикальных реакций, называемый "оксидативным" (или респираторным) взрывом".

Вторичные эффекты инициируются появлением в клетке большого количества продуктов пероксидации и свободных радикалов органической природы. Каждое из этих веществ, в свою очередь, может дать начало цепным

реакциям окисления, во много раз увеличивающим количество новых свободных радикалов. Последние же, включаясь в протекающие в организме химические реакции, нарушают течение метаболических процессов и, вызывая появление несвойственных организму соединений и повреждений биологически активных молекул, нарушают процессы жизнедеятельности и приводят к изменению надмолекулярных (субклеточных) структур.

Как к прямому, так и непрямоу действиям ИИ подвергаются практически все содержащиеся в клетке вещества, но наиболее уязвимыми являются лишь определенные внутриклеточные "мишени", представленные макромолекулами и субклеточными структурами.

Основными молекулярными мишенями являются нуклеиновые кислоты и, главное, ДНК - вызванные прямым действием ИИ, изменения же первичной структуры ДНК есть ни что иное, как мутации.

Патогенетические последствия может иметь воздействие ИИ и на белки, обладающие ферментивной активностью - ее снижение или утрата может стать причиной серьезных по последствиям, нарушений не только в функционировании, но и жизнеобеспечении клеток.

Суммарным метаболическим итогом действия ИИ на клетки является резкое повышение интенсивности окислительных реакций на основе активации свободно-радикального окисления, вызванного сверхактивными метаболитами кислорода. Последние инициируют усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), сопровождающегося множественными химическими повреждениями не только липидных, но и белковых компонентов биомембран. Это закономерно ведет к деструкции оболочечной и внутриклеточных мембран и мембранных органелл - лизосом и митохондрий.

Повреждение лизосом ведет к выходу в цитоплазму различных гидролитических ферментов и аутолизу структур внутри клетки. Это может обусловить даже некроз клеток. Повреждение митохондрий ведет к энергетическому "голоданию" клетки, продолжительной стимуляции ПОЛ (также ведущему к образованию перекисных соединений), а также к запуску апоптоза посредством "митохондриального" пути.

Повреждения внутриклеточных мембранных структур приводят к трансформации их биологических свойств и нарушению выполняемых ими функций: обеспечения компартментализации клетки, сохранения физиологически целесообразных внутриклеточных градиентов пластических, энергетических регуляторных веществ и, в результате, к грубым изменениям внутриклеточного транспорта веществ и энергии, в итоге, метаболизма в целом.

Важным компонентом действия ИИ на клетки является нарушение клеточного деления - митоза. Облучение в малых дозах ведет к временной остановке митоза, а большие дозы могут вызвать полную остановку деления. Нарушение нормального течения митоза сопровождается хромосомными перестройками (цитогенетический эффект).

Очевидно, что быстрота развития и интенсивность перечисленных выше процессов и, соответственно, выраженность их клинико-лабораторных проявлений непосредственно зависят от ряда факторов.

Важнейшим из этих факторов является величина поглощенной дозы ИИ - чем она выше, тем интенсивнее развивается повреждение и даже деструкция клеток-"мишеней". Оценивая ее значение как патогенного фактора не следует упускать из виду возможность ее кумуляции при многократных (сублетальных) воздействиях.

Конечный результат действия ИИ на клетки прямо зависит от функционирования комплекса радиозащитных (репарационных) систем, включающих механизмы, реализуемые на клеточно-молекулярном уровне (механизмы молекулярной репарации повреждений генома), а также механизмы, ослабляющие патогенное значение непосредственных и отдаленных последствий радиационного воздействия, действующего на уровне целого организма.

Среди них важно наличие и уровень в клетке биохимических систем анти-свободнорадикальной (антиоксидантной) защиты, обеспечивающих немедленную инактивацию накапливающихся в клетке активных метаболитов кислорода (прямой эффект) и осуществляющих их захват и выведение из организма в химически модифицированной форме (непрямой эффект). Очевидно, что при нарушении функций этих систем уязвимость клеток к действию ИИ может повыситься.

Отмеченное выше показывает, что губительное воздействие, которое ИИ оказывает на биологические объекты, обусловлено не повреждением какой-то определенной "мишени", а является итогом нарушения очень сложных механизмов внутриклеточного метаболизма.

Процессы, лежащие в основе биологического действия ИИ на биологические объекты, протекают в 4 последовательных стадиях. На 1-й стадии, именуемой "физической", происходит ионизация и возбуждение атомов. На 2-й, "физико-химической", стадии образуются высокоактивные радикалы, которые, взаимодействуя с различными веществами, образуют вторичные, более устойчивые свободные радикалы. На протяжении 3-й, "химической", стадии образовавшиеся радикалы, вступают в реакции с органическими молекулами клеточных нуклеиновых кислот, белков и липидов, что приводит к изменению их биологических свойств. И, наконец, на 4-й, "биологической" стадии произошедшие химические изменения молекул преобразуются в устойчивые клеточные изменения, которые переходят в функциональные и структурные нарушения в тканях, органах и организме в целом.

Описанные процессы первых трех стадий являются первичными и определяют характер дальнейшего развития лучевого поражения. Общая продолжительность первых 3-х стадий быстрых фаз не превышает нескольких микросекунд, в то время как продолжительность 4-й стадии намного больше и может меняться в широких пределах - в зависимости от условий может растянуться на дни, месяцы и даже годы.

Именно в силу этого проявления действия ИИ на биологические объекты происходит не сразу, а только по истечению определенного латентного периода, продолжительность которого может варьировать от нескольких минут до десятков лет, в зависимости от дозы облучения и других условий. Так,

облучение очень большими дозами ИИ может вызвать "смерть под лучом", а последствия длительного облучения "малыми" дозами может проявиться лишь через десятилетия.

Итак, конечный эффект облучения - это результат не только первичного повреждения клеток, но и последующих процессов восстановления. Считается, что абсолютное большинство первичных повреждений в клетке возникает в форме "потенциальных повреждений", которые могут реализовываться в патологию в случае отсутствия восстановительных процессов. И пока реализация потенциальных повреждений не произошла, клетка способна их "восстановить".

В зависимости от интенсивности радиационного воздействия, возможны 5 вариантов реакции клеток ИИ: 1) возникновение мутаций, поддающихся репарации с дальнейшим восстановлением исходного состояния клетки; 2) возникновение мутаций, не "поддающихся" репарации, но не находящихся немедленного внешнего проявления; 3) сублетальное повреждение клетки, приводящее к ее дисфункции; 4) невосстановимое повреждение структур клетки, индуцирующее "включение" апоптоза и далее гибель клетки и 5) глубокое повреждение клетки, ведущее к ее немедленному некрозу и гибели.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ.** Помимо терапевтических эффектов, выражающихся в исчезновении ЗО или уменьшении их размеров, ЛТ всегда вызывает развитие, более или менее выраженных, нежелательных побочных эффектов, часто объединяемых под общим названием "лучевых реакций".

Лучевые реакции - это обширная группа патологических процессов, инициированных действием ИИ и возникающих в здоровых тканях (находящихся как в близости, так и в отдалении от зон облучения) во время или после окончания ЛТ больных ОЗ.

Считается, что лучевые реакции носят обратимый характер, не оказывают существенного влияния на течение ОЗ и качество жизни больных и могут проходить (исчезать) самостоятельно. Однако часть лучевых реакций может негативно влиять как на течение ОЗ, так и на качество жизни больных - их устранение или ослабление их последствий возможно лишь путем проведения специальной терапии. Такие лучевые реакции именуют "лучевыми повреждениями".

Значит, лучевые реакции и лучевые повреждения отличаются как по степени выраженности, так и по продолжительности. Возможны ситуации, когда на основе усугубления лучевой реакции формируется лучевое поражение, как например, усугубления транзиторной иммунодепрессии до развития устойчивого иммунодефицитного состояния.

Коррекцию лучевых реакций обычно осуществляют онкологи, проводившие ЛТ, а лечением лучевых повреждений могут заниматься профильные специалисты в зависимости от локализации этих процессов, например, дерматолог, уролог и др.

Риск развития лучевых реакций и лучевых повреждений индивидуален и зависит от ряда факторов и, в том числе, параметров облучения. Стремление к

минимизации частоты их развития составляет важную клиническую задачу, которая сводится к ограничению частоты их регистрации не более, чем у 5% пациентов.

Выделяют местные и общие лучевые реакции - при первых отмечаются приходящие изменения в области облучения (например, эритема кожи в зоне облучения), а при последних - в системах жизнеобеспечения (покровные ткани, кроветворение, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт и др).

Лучевые повреждения могут затрагивать и поражать различные органы и системы и могут иметь разные проявления, которые зависят от их локализации и глубины поражения. К примеру, ЛТ может вызывать мукозит носоглотки, сопровождающийся приходящими потерей вкуса (агезией) и ухудшением обоняния (дисосмией).

Развитие общих (системных) лучевых реакций, проявления которых хорошо известны, связано с двумя группами причин.

1. Реализация терапевтического действия ИИ приводит к разрушению большой массы ОК - независимо от причин, вызвавших радиационную гибель ОК (некроз или апоптоз), что индуцирует развитие перифокального воспаления окружающих тканей.

2. Из-за ограниченных технических возможностей в области защиты здоровых тканей от вредного действия ИИ, в процессе ЛТ воздействию ИИ подвергаются не только ЗО и ее метастазы, но и здоровые ткани. В итоге, происходит разрушение немалого количества и здоровых клеток.

Продукты разрушения ОК и здоровых клеток, вместе с большим количеством гуморальных факторов, участвующих в местном воспалении, проникают в кровяное русло и опосредуют раздражающее и токсическое действие на организм и, в первую очередь, на вегетативную нервную систему. Соответственно, в ответ организм формирует комплекс реакций, некоторые проявления которых вносят существенный вклад в формирование проявлений лучевых реакций.

С другой стороны, длительная циркуляция клеточного детрита, содержащего антигенно измененные белки и гликопротеины индуцирует гиперсенсibilизацию организма к таким веществам и "запускает" развитие каскада аутоиммунных процессов, в конечном итоге негативно влияющих на реактивность организма.

Развитие местных лучевых реакций является прямым следствием поражающего действия облучения на экспонируемые ткани и клетки, а особенности их проявления предопределяются тем, какая область тела облучается вместе с ЗО. Так, например, при облучении яичников, неизбежно происходит облучение части кишечника и костей таза, в которых происходит кроветворение. В процессе облучения ЗО правого надпочечника облучаются и почки, печень, петли кишечника, ребра, в которых также происходит активное кроветворение.

Общей закономерностью является развитие побочных эффектов, анатомически "привязанных" к органам и системам, особо чувствительным к цитостатическому действию ИИ. Таковыми являются органы желудочно-

кишечного тракта (в первую очередь, тонкий кишечник), органы кроветворения и сердечно-сосудистая система.

Повреждение быстро обновляющихся клеток эпителия слизистой оболочки кишечника ведет к нарушению процесса всасывания (синдром мальадсорбции) и подавлению защитной функции этой оболочки (развитие энтерогенного эндотоксикоза и проникновению бактериальной флоры в кишечнике в лимфу и кровь).

Развитие побочных эффектов регулярно связано с депрессивным влиянием ИИ на кроветворную систему и, в первую очередь, ее миелоидный, лимфоидный и мегакариоцитарный ростки. Проявлением последнего могут стать лейкоцитопения и тромбоцитопения, механизм развития которых мало отличается от такового при химиотерапии алкилирующими противоопухолевыми препаратами. Реже отмечается подавление красного ростка костного мозга и развитие анемий.

Клинически важным последствием депрессии белого ростка кроветворения является и развитие иммунодепрессии в форме повышения частоты вторичных бактериальных и даже вирусных инфекций.

Поскольку к действию ИИ чувствительны и эндотелиальные клетки, облучение нередко приводит к развитию микроангиопатий и обусловленных ими дисциркуляторных нарушений, в итоге, становящихся причиной гипоксии и дистрофии клеток. Поэтому ЛТ нередко сопровождается приходящими нарушениями периферического кровообращения.

Итак, ЛТ практически всегда сопровождается, теми или иными, побочными эффектами облучения - полный курс ЛТ всегда наносит больному какой-то вред и как минимум ухудшает его самочувствие, аппетит, сон и др. Такие побочные эффекты ЛТ сегодня по-прежнему рассматриваются как неизбежная издержка использования ИИ в терапевтических целях.

Однако, в случаях, когда проявления лучевых реакций характеризуются значительной выраженностью и начинают представлять серьезную угрозу здоровью или даже жизни пациентов, они классифицируются как осложнения ЛТ.

Выделяют, так называемые, поздние осложнения ЛТ, к которым относят повреждения кожи (атрофия с телеангиэктазиями, пахидермия, некрозы с образованием незаживающих язв) и такие же повреждения других органов, в частности слизистых оболочек (язвенные проктиты, циститы), пневмонии, оститы и остеонекрозы.

И, наконец, проведение ЛТ может привести к быстрой деструкции опухолевой ткани, которая приводит к грубым структурным изменениям, приводящим к анатомической перестройке органов и форме дефектов ткани и, в том числе, приводящим к деструкции тканей и даже перфорации полых органов.

В заключение необходимо отметить, что развитие лучевых реакций и особенно осложнений, ограничивая интенсивность и длительность радиотерапевтического воздействия, может сыграть роль лимитирующего фактора по отношению к методу ЛТ, в целом или к любому методу лечения, компонентом которого является ЛТ.

По этим же причинам ЛТ не применяют при очень тяжелом состоянии больных, при анемии и лейкопении, не поддающихся коррекции, острых септических состояниях, декомпенсированных поражениях системы кровообращения, печени, почек, при активном туберкулезе, при распаде ЗО из-за угрозы кровотечения, а также при распространении ЗО на соседние полые органы и прорастании ею крупных сосудов.

**ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЛТ.** Конечный эффект облучения, помимо поглощенной дозы ИИ, прямо зависит от ряда других условий и обстоятельств. Последние связаны либо с физическими характеристиками самого ИИ и условиями и режимами облучения, либо с биологическими особенностями и физиологическим состоянием живых субъектов облучения - клеток, тканей, органов или организмов.

В этом отношении определяющее значение имеют: 1) физические параметры ИИ, определяющие глубину проникновения в организм и 2) ритм и характер облучения - однократное, многократное, прерывистое, продолжительное и непрерывное, внешнее, общее или частичное, внутреннее.

Существенное значение в детерминации характера конечного биологического эффекта действия ИИ на клетки имеют и такие факторы, как тканевая принадлежность клеток (гистогенез), быстрота их пролиферации и степень дифференцировки, а также физиологическое состояние и даже интенсивность них метаболических процессов.

Перечисленные свойства, в итоге, предопределяют такую характеристику различных нормальных клеток и построенных из них тканей, как их "радиочувствительность", отражающих подверженность или даже повреждаемость этих клеток и тканей под воздействием ИИ. Эти же свойства тканей можно характеризовать с противоположной точки зрения, обозначив его как "радиорезистентность".

Радиочувствительность нормальных тканей различна, что предопределяет разную радиочувствительность исходящих из них ЗО. Поскольку при любом облучении ЗО в процессе ЛТ неизбежно облучаются и здоровые ткани, сведения о радиочувствительности нормальных тканей имеют существенное клиническое значение.

Расположив ткани в порядке снижения радиочувствительности, получим следующий ряд: "лимфоидная - кроветворная - эпителиальная - соединительная - костно-хрящевая - мышечная - нервная". Разумеется, что в составе каждой из этих тканей чувствительность разных клеток не одинакова и зависит от их пролиферативного потенциала и, соответственно, степени дифференцировки.

Еще в 1903 г была установлена зависимость радиочувствительности клеток от пролиферативной активности, сегодня известная как "закон" Бергонье-Трибондо: наиболее чувствительными к действию ИИ являются активно пролиферирующие клетки, а клетки завершившие дифференцировку и не способные к дальнейшему делению менее чувствительны к действию ИИ.

В настоящее время известно, что наиболее чувствительны к облучению те клетки, которые находятся в постсинтетической фазе и в фазе митоза. Поэтому уже вступившие в митоз клоногенные клетки более чувствительны к ИИ,

нежели стволовые клетки, которые не начали пролиферировать и высокодифференцированные специализированные клетки, утратившие способность к делению.

Из этого следует, что ткани, в которых доля активно пролиферирующих клеток, отражающая их регенерационную способность, достаточно велика, более радиочувствительна - чем богаче и активнее в них пролиферативный пул (камбий), тем больше их радиочувствительность. Иными словами, радиочувствительность "прямо пропорциональна" митотическому индексу ткани. Поэтому у людей молодого возраста радиочувствительность тканей выше, чем у пожилых людей.

Это объясняет причину того, почему при облучении в первую очередь повреждаются быстро пролиферирующие клетки лимфоидной, кроветворной и эпителиальной тканей, в то время как неделящиеся клетки нервной ткани, которые принадлежат к постоянно функционирующим клеткам, наименее чувствительны к радиации.

И, наконец, радиочувствительность клеток зависит от активности протекания в них метаболических процессов. Главным проявлением такой взаимосвязи является зависимость выраженности биологического эффекта облучения от насыщенности тканей кислородом - в условиях гипоксии, например, обусловленной анемией, эффект облучения заметно ослабляется.

**ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.** Возможность применять ЛТ для уничтожения ОК обеспечивается лишь тем, что беспрерывно пролиферирующие ОК обладают сравнительно большей радиочувствительностью (т.е. повреждаемостью) нежели нормальные клетки того же гистогенеза.

Именно это обстоятельство лежит в основе доктрины ЛТ, определяющей ее стратегическую цель - максимально повредить (а при возможности, уничтожить) и лишить ОК способности к делению (т.е. девитализировать их) и, при этом, обеспечить минимальное повреждение не только близлежащих к ЗО нормальных клеток здоровых тканей, но и организма, в целом. Важнейшие принципы использования ЛТ онкологических заболеваний приведены в таблице 2.

Таблица 2. Основные принципы ЛТ онкологических заболеваний

|    |                                                                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | ЛТ должна обеспечивать разрушение ЗО при минимальном повреждении окружающих ее здоровых тканей.                                                 |
| 2. | ЛТ должна применяться своевременно, т.е. в наиболее ранних стадиях онкологических заболеваний                                                   |
| 3. | ЛТ должна обеспечить воздействие как на первичную ЗО, так и на зоны ее регионарного метастазирования.                                           |
| 4. | Первый курс ЛТ должен быть, по возможности, радикальным и обеспечивать максимальное повреждение клеток ЗО.                                      |
| 5. | ЛТ должна применяться в сочетании со средствами, позволяющими повысить ее эффективность и предотвратить или снизить выраженность ее осложнений. |

Достигнуть этих целей можно путем использования нескольких методических подходов к подготовке и проведению ЛТ: 1) оценить радиочувствительность ЗО; 2) выбрать оптимальную дозу и режим облучения больного с учетом состояния систем жизнеобеспечения и реактивности его организма; 3) определить размеры и локализации ЗО и особенности ее анатомических взаимоотношений с другими органами и тканями (топометрия); 4) обеспечить "многочисленность" облучения путем определения пространственного положения точек, из которых будет "подаваться" облучение.

Радиочувствительность ЗО с позиции ЛТ трактуется как показатель, выражающий степень ее уменьшения в ответ на облучение - ясно, что объективно оценить этот показатель до начала ЛТ можно лишь с определенной степенью вероятности, главным образом, из-за возможности колебаний индивидуальной радиочувствительности ЗО. Последняя выражается в том, что биологические параметры ЗО даже при одинаковых локализации, гистогенезе и даже степени дифференцировки могут быть подвержены значительным колебаниям.

Поэтому, оценивая вероятную радиочувствительность ЗО, помимо локализации и гистогенеза (эти данные могут быть приняты во внимание, если до начала ЛТ проведено морфологическое исследование опухолевой ткани), следует учитывать и такие показатели как размеры и примерная масса ЗО, степень ее васкуляризации и др.

Учитывая, что полностью охарактеризовать ЗО по перечисленным параметрам у каждого конкретного больного удастся далеко не во всех случаях, повсеместно используется, по существу, эмпирический подход и для облучения большинства ЗО используется суммарная или интегральная) очаговая доза (СОД), составляющая 40-60 Гр. Имеются данные о том, что превышение этих доз повышает риск повреждения окружающих тканей и ложа ЗО, реализация которого может неблагоприятно отразиться на результатах лечения.

Вместе с тем, СОД в большинстве случаев "подают" к ЗО дробно: ее делят на несколько порций, каждую из которой называют "разовой очаговой дозой" - такой подход называется "фракционированием дозы облучения". Он состоит в том, что облучение производят многократными сеансами с интервалами времени между ними, продолжительность которых определяется по принципу "чем больше разовая доза, тем больше интервалы между сеансами облучения".

Наибольшее распространение получил режим традиционного или "классического" фракционирования - ЗО облучают в дозе 1,8-2 Гр 5 раз в неделю до СОД в течение 1,5 месяцев. Этот режим применяется при облучении ЗО, обладающих высокой и умеренной радиочувствительностью. Вместе с тем, возможны и иные способы фракционирования дозы, на которых мы остановимся ниже.

Исключение из отмеченного "правила" составляют лишь методики одномоментного и непрерывного облучений. В первом случае СОД подводится за один сеанс облучения, как например, при интраоперационном облучении ложа ЗО и зоны регионарного метастазирования, а во втором случае облучение

осуществляется источником ИИ, имплантированным в ткань ЗО (внутриканевая ЛТ).

И, наконец, если небольшие ЗО наружной локализации облучают "одним полем", т.е. подводят ИИ с одной точки, то глубоко расположенные ЗО всегда облучают с соблюдением принципа "многопольности", т.е. излучение подводят с нескольких точек. В этом случае, ЗО оказывается в зоне пересечения этих лучей и, таким образом, получают дозу, значительно превышающую дозу, которую получают и здоровые ткани по ходу каждого из полей.

Осуществление многопольного облучения требует проведения до облучения каждого пациента специальных топометрической подготовки и дозиметрических расчетов.

Если дозиметрические расчеты проводятся с помощью специальных алгоритмов и исходя из технических характеристик источника излучения, то топометрическая подготовка включает изготовления (с помощью компьютерной томографии) фронтального и сагиттального срезов тела пациента на уровне пораженного органа.

На основе расчетов на этих срезах, на поверхности тела определяются и обозначаются поля облучения, обеспечивающие оптимальный вариант подведения доз ИИ к зоне расположения ЗО. Это позволяет выбрать оптимальную укладку пациента, обеспечивающую облучение всей ЗО и проводить ЛТ в щадящем режиме с использованием соответствующих фильтров для максимального экранирования здоровых тканей от дополнительного облучения. Соблюдение этого принципа ЛТ является одним из условий ее успешного применения.

**СТРАТЕГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ЛТ.** Значение ЛТ в современной клинической онкологии трудно переоценить - она может применяться как самостоятельный метод, так и в сочетании с другими методами лечения ОЗ.

В прошлом ЛТ как самостоятельный метод широко применялась для радикального лечения целого ряда ОЗ, например, ходжкинской лимфомы. Ныне в таком же качестве ЛТ применяется реже и лишь при отдельных формах онкологической патологии, например, при лечении ЗО кожи. Зато ЛТ часто используется как средство симптоматического лечения при наличии сильного болевого синдрома, особенно при метастазах разных ЗО в костную систему. Облучение в этих случаях нередко приводит не только к "снятию" болевого синдрома, но и к стабилизации, а иногда и к регрессии процесса.

Сегодня ЛТ широко применяется как компонент комбинированного лечения - совместно с хирургическими операциями. Сочетание ЛТ с оперативным вмешательством позволяет производить операцию в более благоприятных условиях, которые создаются вследствие гибели большинства ОК и резкой девитализации оставшихся клеток.

Существует 3 способа комбинированного лечения: 1) ХО с последующей ЛТ (адьювантная ЛТ); 2) ЛТ до ХО (неoadьювантная ЛТ) и 3) ЛТ, проводимая как до, так и после операции (этот способ используется намного реже, чем два предыдущих).

Предоперационная ЛТ в большинстве случаев проводится с целью девитализации ЗО и ее, остающихся субклиническими, метастазов: уменьшения массы ЗО позволяет "перевести" заболевание в операбельное состояние и проводить ХО в условиях повышенной абластики. Кроме того, документированы случаи, когда такая ЛТ приводила к исчезновению первичной ЗО и даже ее регионарных метастазов.

Однако, предоперационная ЛТ не лишена недостатков. Во-первых, она оказывает только местно-регионарное действие, не снижая частоты появления отдаленных метастазов. И, во-вторых, при проведении ЛТ повреждаются не только ЗО, но и окружающие ее нормальные ткани, что негативно отражается на функционировании локальных механизмов ПОР.

Послеоперационная ЛТ преследует цель снизить частоту местных рецидивов и уменьшить число метастазов в регионарных зонах. Она показана, в первую очередь, тем больным, у которых во время ХО выявляются хирургически неудаляемые регионарные метастазы.

Такое лечение обычно не захватывает операционного поля за исключением ЛТ, которую осуществляют в конце ХО, на операционном столе. Этот подход повышает абластичность радикальных ХО, а его эффективность после нерадикальных ХО варьирует в широких пределах и в немалой степени зависит от локализации ЗО.

Наиболее широкое применение ЛТ нашла как компонент комплексной терапии больных ОЗ, в основе которой лежит одновременное или последовательное применение всех 3 методов лечения ОЗ: хирургического, лучевого и лекарственного. При этом, ЛТ применяется как метод локального воздействия на ЗО и окружающие ее ткани, в которых могут находиться ее метастазы.

В заключение отметим, что до сравнительно недавнего времени облучение применялось и с аблятивными целями. Так, с его помощью осуществляли лучевую кастрацию больных, проводимых по медицинским показаниям (наличие ЗО молочной железы и простаты), а также "лучевое выключение" костного мозга, проводимого перед его пересадкой у больных лейкозами или лимфомами. Среди таких подходов сегодня сохранило свое значение воздействие узко направленных пучков элементарных частиц высокой энергии на ЗО головного мозга (такое воздействие осуществляется с помощью современных стереотаксических технологий).

Абсолютные противопоказания к назначению ЛТ ныне считают: 1) декомпенсация дисфункции жизненно важных органов и систем; 2) не поддающиеся коррекции анемия, лейкоцитопения и тромбоцитопения; 3) сепсис; 4) распад ЗО с угрозой кровотечения и 5) кахексия.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛТ и ПУТИ ЕЕ ПОВЫШЕНИЯ.** Для оценки результатов ЛТ могут использоваться несколько подходов, позволяющих оценить регрессию ЗО (степень уменьшения размеров или объема ЗО) как сразу после завершения ЛТ (непосредственный результат), так и спустя определенный промежуток времени, например, через 1 год, после завершения лечения (отдаленный результат).

Непосредственный результат можно оценить на основе степени изменения диаметра или объема ЗО, например, по изменению диаметра тени ЗО на рентгенограммах или КТ-граммах. Выделяют: 1) полную регрессию (исчезновение ЗО); 2) частичную регрессию (уменьшение размеров ЗО на 50% и более); 3) объективное улучшение (уменьшение размеров ЗО менее: чем на 50%); 4) стабилизацию (неизменность размеров ЗО) и 5) прогрессирование (увеличение исходных размеров ЗО). Такой эффект ЛТ можно определить и на основании изменений других параметров, характеризующих опухолевый процесс, например, по снижению концентрации в крови опухолевых маркеров и т.д.

Отдаленный (отсроченный) результат оценивают путем проспективного наблюдения за больными. Определяют продолжительность жизни больных после ЛТ (медиану выживаемости) или продолжительности безрецидивного периода после ЛТ и т.д.

ЛТ представляет собой метод цитостатического лечения и потому не лишен недостатков, главным из которых является недостаточная избирательность противоопухолевого действия ИИ и его неизбежное повреждающее влияние на здоровые ткани организма.

Хотя еще в конце 70-х гг XX в считалось, что ЛТ в онкологии имеет предел эффективности, лимитируемый биологическими параметрами опухолевых и нормальных тканей, дальнейшее развитие онкологии привело к успехам в области повышения эффективности ИИ.

Одной из идеологических основ, на которых были достигнуты эти успехи, оказался описанный в 1953 г в Англии Р.Томплинсоном и Л.Греем "кислородный эффект". Последний состоит в том, что по мере увеличения степени насыщения кислородом любой ткани в определенных пределах повышается ее радиочувствительность - при увеличении его парциального давления от 0 до 40 мм рт.ст. радиочувствительность тканей (степень повреждаемости при облучении) увеличивается в 3 раза.

Значение этой закономерности можно уяснить, исходя из особенностей васкуляризации опухолевой ткани. Из-за безудержного неконтролируемого роста постоянно в ЗО увеличивается объем паренхимы, а увеличение стромы, и соответственно развитие капиллярной сети, заметно отстают. На фоне ухудшения кровоснабжения в ЗО постепенно нарастает гипоксия вплоть до аноксии, но несмотря на это непрехотливые ОК не погибают и продолжают деление, а окружающие ЗО нормальные клетки гибнут. Иначе говоря, гипоксия защищает ЗО от лучевого повреждения.

На этой основе было предложено использовать, с одной стороны, гипоксию для защиты от действия ИИ нормальных тканей, а с другой стороны, оксигенацию (в форме гипербарической оксигенации) использовать для повышения радиочувствительности ОК. Для достижения этого и, повышения эффективности ЛТ, были разработаны три теоретических подхода: 1) гипероксигенация; 2) гипертермия и 3) гипергликемия (гипергликоз).

1. Гипероксигенация ЗО, как терапевтическое средство при ЛТ, могло бы использоваться исходя из того, что насыщая ткань ЗО кислородом можно

повысить их чувствительность к действию ИИ и эффективность ЛТ. Однако ясно, что изолированное применение оксигенотерапии, например, в форме гипербарической оксигенации, в онкологии едва ли будет иметь существенное значение даже в будущем.

2. Гипертермия - наиболее перспективный физический метод модификации ЛТ. На позитивное влияние гипертермии на течение ОЗ косвенно указывали ремиссии ОЗ у больных после перенесенных острых инфекций, протекавших с высокой температурой.

Способность гипертермии тормозить рост ЗО доказана, но она используется лишь как дополнительное средство, позволяющее заметно повысить эффективность ЛТ и даже химиотерапии больных с ОЗ за счет того, что ОК более чувствительны к высоким температурам нежели нормальные клетки. Механизм такого действия связывают с несколькими моментами:

а) Нагрев ОК ведет к денатурации белков и нуклеиновых кислот и нарушает их биосинтез в клетке. При этом происходит и тепловая инактивация многих ферментов (но гидролитические ферменты лизосом цитозоля активируются).

б) Перегрев ОК повреждает мембраны их цитоскелета, органоидов и ядра и ведет к нарушению их селективной проницаемости в отношении ряда субстратов. Это нарушает течение многих биохимических реакций и инициирует выход гидролитических ферментов из лизосом в цитозоль и разрушению внутриклеточных структур и гибели ОК.

в) Нагревание повреждает микрососудистое русло стромы ЗО и ведет к нарушениям микроциркуляции в ткани ЗО. В итоге, подавляется дыхание, нарастает интенсивность анаэробных процессов нарастает ацидоз. Нарушение микроциркуляции нарушает отвод тепла от клеток, что усиливает эффекты гипертермии. Кроме того, гипертермия стимулирует реактивность организма и повышает эффективность функционирования защитно-адаптационных систем организма.

Вместе с тем, суждения об оптимальных дозах, времени воздействия, оптимальной температуре в ткани ЗО, последовательности применения гипертермии и ЛТ все еще остаются неоднозначными.

3. Гипергликемия (искусственный гипергликоз) также рассматривается как один из возможных подходов, позволяющих повысить эффективность ЛТ. Предтечей применения этого метода стали сведения о способности ОК к интенсивному потреблению глюкозы и ее анаэробному расщеплению с образованием лактата (молочной кислоты), известной еще со времен О.Варбурга.

При избытке глюкозы в крови она интенсивно утилизируется ОК, что ведет к накоплению в них лактата и снижает рН цитоплазмы (самоподкисление ЗО) и тормозит клеточное дыхание (клеточная гипоксия). Это нарушает жизнедеятельность ОК и повышает их подверженность негативным влияниям, включая действие ИИ. То, что нормальные клетки на гипергликемию так не реагируют, позволяет использовать искусственную гипергликемию в качестве модификатора ЛТ.

Разработаны подходы и параметры применения гипергликемии для улучшения результатов лечения больных ОЗ с помощью не только ЛТ, но и химиотерапии. Объяснены и механизмы повышения эффективности ЛТ. Во-первых, гипергликемия стимулирует пролиферацию "покоящихся" ОК и их выход из фазы G<sub>0</sub>. Это повышает их чувствительность к действию ИИ и цитостатических средств. Во-вторых, гипергликемия, улучшает трофику тканей вокруг ЗО и повышает их резистентность к инвазивному росту ЗО. В-третьих, гипертонические растворы глюкозы обладают осмотическими свойствами, которые определяют ее дезинтоксикационное действие на организм.

Помимо "кислородного эффекта", разработке подходов к повышению эффективности ЛТ, способствовали и сведения о связи радиочувствительности клеток с фазами клеточного цикла, в которой они находятся в момент облучения. Оказалось, что максимальная радиочувствительность характерна для клеток, находящихся в фазе митоза "М", тогда как в фазах "G<sub>1</sub>" и "G<sub>2</sub>" клетки более радиорезистентны. В фазе "S" радиочувствительность имеет промежуточное значение, а в фазе G<sub>0</sub> она минимальна. Поэтому было предложено повысить эффективность за счет применения: 1) особых режимов фракционирования дозы облучения с их различным распределением во времени; 2) радиосенсибилизаторов ОК к действию ИИ и 3) синхронизации клеточного цикла.

1. Нетрадиционные режимы фракционирования дозы облучения начали применяться после выяснения того, что репарация сублетальных повреждений ОК протекает в ближайшие часы после облучения, а репопуляция выживших ОК начинается через несколько дней. В то же время, восстановление кровоснабжения ЗО и возобновление пролиферации выживших ОК происходит за несколько недель, время, соответствующее длительности традиционных интервалов между курсами ЛТ.

На этой основе была разработана концепция о том, что "расщепляя" дозу облучения на фракции и особым образом распределяя их по времени, можно воздействовать на популяции клеток, находящихся в разных фазах клеточного цикла, а значит и на различных стадиях процесса развития радиорезистентности.

В 1971 г было разработано динамическое фракционирование СОД, при котором с учетом изложенного выше, облучение ЗО проводили путем чередования средних (до 2 Гр), крупных (до 4,5 Гр) и мелких (1,0 Гр) фракций, с недельным перерывом после середины курса.

Этот подход считают одним из самых привлекательных способов радиомодификации - ныне используется несколько методик фракционирования. При крупном фракционировании ежедневную дозу увеличивают до 4-5 Гр, а облучение проводят 3-5 раз в неделю. Этот режим используют при радиорезистентных ЗО, но при этом чаще наблюдаются лучевые реакции. При гиперфракционировании ежедневную дозу облучения 2,4 Гр разбивают на 2 фракции по 1,2 Гр. При мультифракционировании, позволяющем снизить СОД на 10-15%, облучение в дозе 2 Гр проводят 2 раза в день с интервалом не менее 4 часов, что не позволяет гипоксическим ОК быстрорастущих ЗО успеть восстановиться после сублетальных повреждений.

И, наконец, нашли применение, так называемые, "расщепленные" (сплит) курсы облучения: после подведения СОД делается перерыв в 2-3 недели. За это время нормальные клетки восстанавливаются лучше, чем ОК. Кроме того, после окончания 1-й части курса размеры ЗО уменьшаются, оксигенация ее клеток повышается, что ведет к увеличению их радиоповреждаемости.

2. Расширить "терапевтический интервал" между нормальными тканями и ЗО можно с помощью химических агентов, обладающих радиомодифицирующими свойствами. Существуют 2 группы таких веществ: радиосенсибилизаторы, действующие преимущественно на ОК, и радиопротекторы, действующие, главным образом, на нормальные ткани.

Радиосенсибилизаторы, действуя на гипоксические и другие радиорезистентные ОК, повышают их чувствительность к воздействию ИИ. Среди них внимания заслуживают, электронно-акцепторные соединения (метронидазол, мизонидазол и др). Избирательно сенсибилизируя к ИИ лишь гипоксические ОК, они не влияют на хорошо оксигенированные клетки.

Радиопротекторы уже применяются для купирования радиационных поражений, но в качестве модификаторов они мало изучены. Сегодня внимание привлекли к себе вещества, влияющие на метаболизм оксидов азота, интенсивность которого определяет и интенсивность оксигенации тканей.

Надо подчеркнуть, что прогресс в ЛТ больных с ЗО, во многом, связан и с разработкой и использованием таких радиомодификаторов, которые могут усиливать эффект не только ЛТ, но и других методов лечения ОЗ.

3. Синхронизация деления ОК также представляет перспективный подход к модификации ЛТ. Он основан на применении препаратов или воздействий, вызывающих обратимый блок ОК в той фазе клеточного цикла, на которую они действуют - в этой фазе ОК перестают делиться. Вскоре после прекращения синхронизирующего действия митотический "блок" снимается (в результате метаболического расщепления синхронизатора или его выведения из организма) и масса этих клеток синхронно вступает в следующую фазу.

Именно в этот период проводится ЛТ, что позволяет повысить конечный эффект ЛТ.

Возможности использования метода синхронизации клеточного цикла в сочетании с ЛТ уже обстоятельно изучены. Свойствами синхронизаторов обладают вещества, оказывающие ингибирующее влияние на синтез ДНК, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, "митотические яды" растительного происхождения (винбластин и др.) и некоторые другие. Синхронизирующее действие проявляется и при использовании гипертермии и гипергликемии. Эти и некоторые другие синхронизаторы потенцируют действие цитостатиков и действие ИИ.

В то же время возможности использования синхронизаторов для усиления ЛТ ограничены в силу ряда моментов: 1) кинетика синхронного деления клеток различается у разных типов ЗО и нормальных тканей; 2) наличие даже в одной ЗО клеток с различной пролиферативной активностью приводит к быстрой десинхронизации их деления; 3) непролиферирующие клетки не подвержены синхронизации и не участвуют в процессе перераспределения клеток по фазам

цикла и 4) подверженность синхронизации как ОК, так и нормальных клеток способствует усилению побочных эффектов лечения. Поэтому использование метода синхронизации клеточного цикла для усиления эффективности ЛТ пока требует дополнительного исследования.

\* \* \*

В конце XX в стало ясным, что хирургический и лучевой методы, как таковые, достигли плато своей эффективности. В итоге ведущее место в лечении больных с ОЗ стали занимать комбинированный и комплексный методы лечения, состоящие в сочетании местных и системных действий, а интенсивное развитие получили методы консервативного лечения ОЗ, легшие в основу сложной, иногда многоступенчатой терапии онкологических больных.

При этом резко повысилась роль лекарственного лечения, которое, в определенных условиях обеспечивало излечение пациентов даже при изолированном применении.

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Это лечение основано на введении больным ОЗ различных лекарственных средств, способных оказывать лечебное действие и останавливать, или по меньшей мере, замедлять развитие этих ОЗ.

Лекарственные средства, находящие применение в терапии ОЗ, представлены разнообразными веществами, обладают разными свойствами и оказывают различное действие. Поэтому можно говорить и о "фармакотерапии" ОЗ. В границах фармакотерапии ОЗ можно выделить несколько основных направлений, посредством каждого из которых решаются определенные клинические задачи.

Первым и главным направлением является использование особых противоопухолевых препаратов (ПОП), обладающих способностью прямо воздействуя на ОК, останавливать или тормозить их размножение - такой эффект называется антипролиферативным ("цитостатическим"), а оказывающие его ПОП - цитостатическими. Целенаправленное применение таких ПОП составляет основу противоопухолевой химиотерапии (ХТ). ХТ решает главную стратегическую задачу - уничтожение ЗО, как причины возникновения ОЗ и, по сути, является каузальной фармакотерапией.

Надо иметь ввиду, что некоторые гормональные препараты способны не только усиливать антипролиферативное действие цитостатических ПОП, но и сами могут оказывать умеренно выраженное антипролиферативное воздействие. Поэтому в ХТ, точнее в лекарственной терапии лечения ОЗ, используются и гормональные препараты.

Выше отмечалось, что помимо "чисто" противоопухолевой терапии, в лечении ОЗ используются и патогенетическая и симптоматическая фармакотерапия. Эти виды фармакотерапии проводятся с использованием всего

арсенала существующих лекарственных и принципиального отличия от аналогичных методов лечения в других областях медицины не имеют.

Вместе с тем, проведение ХТ и, особенно, при введении высоких доз ПОП, сопровождается побочными токсическими проявлениями - для устранения или, по крайней мере, уменьшения выраженности токсических проявлений противоопухолевого лечения используется, так называемая, "поддерживающая терапия". Учитывая то, что она по решаемым задачам близка к паллиативному лечению, эти виды помощи больным ОЗ рассмотрим ниже.

Итак, в зависимости, главным образом, от природы препаратов, используемых для лечения пациентов с ОЗ, сегодня выделяют четыре важнейших направлений лекарственного лечения: 1) собственно, ХТ; 2) гормонотерапия; 3) таргетная терапия и 4) иммунотерапия, теоретические основы которой мы рассмотрели ранее. Вместе с тем, наметилось еще одно направление - биотерапия ОЗ, содержание которого и границы пока определены недостаточно четко.

**ХИМИОТЕРАПИЯ.** Основу ХТ составляет применение ПОП, специфических (специально произведенных только для лечения ОЗ) и обычно не используемых для других целей. Это главная отличительная особенность ХТ, проводимая больным ОЗ.

Несмотря на различие механизмов действия разных ПОП, общей для них является способность тормозить процессы, детерминирующие, в конечном итоге, размножение опухолевых клеток (синтез ДНК, ее экспрессия в процессе транскрипции и трансляции генетической информации, синтез белков).

Первые ПОП были обнаружены американскими исследователями в начале 40-х гг XX в в экспериментах на мышах. После детального изучения было начато их производство как в США, так и за их пределами. За последующее годы был получен и ряд других ПОП, которые использовались для лечения больных с ОЗ. К середине 50-х гг в онкологии применялись более десятка ПОП, относящихся к одной из 2 групп препаратов, отличавшихся механизмами цитостатического действия: алкилирующие препараты и антиметаболитные препараты.

Алкилирующие ПОП нарушают химическую структуру ДНК и других клеточных макромолекул путем присоединения к ним различных "алкилов" (переносимых химических групп). Их действие ведет к глубоким нарушениям их функций. Действие этих ПОП по механизму напоминает действие ИИ и связано с образованием в клетке токсических свободных радикалов, повреждающих клеточные структуры и ведущих клетку к апоптозу и даже некрозу. Большинство из них токсично и обладает мутагенными канцерогенными и тератогенными свойствами. Препараты этой группы применяются и сегодня: мелфалан, циклофосфан и др.

Антиметаболитные ПОП являются структурными аналогами или конкурентными антагонистами компонентов ДНК или других веществ, принимающих участие в премитотическом синтезе ДНК и стимулирующих размножение клеток ОЗ. Связываясь со своими аналогами (или конкурентами) они тормозят процессы премитотического синтеза и останавливают деление ОК

и приводят к их генетической "выбраковке" и вступлению в апоптоз. Они менее мутагенны и канцерогены, чем алкилирующие ПОП. К ним относятся метатрексат (антагонист фолиевой кислоты), меркаптопурин (антагонист пурина), 5-фторурацил (антагонист пиримидина) и др.

Уже в конце 50-х гг XX в были описаны еще 2 группы ПОП: препараты растительного происхождения (алкалоиды барвинка вибластина и винристина) и противоопухолевые антибиотики (актиномицин D и др.). В дальнейшем, на протяжении 60-х гг XX в число ПОП значительно возросло и появился целый ряд новых ПОП. В 70-е гг XX в появилась группа антрициклинов - ПОП на основе антибиотиков, также обладающих высокой противоопухолевой активностью и позволивших повысить эффективность ХТ при ряде ОЗ. В 80-е гг XX в появились препараты платины, обладающие высокой противоопухолевой активностью. Уже в 90-е гг XX в появились таксаны - растительные препараты доцетаксел и паклитаксел, оказавшиеся эффективными при ряде ЗО. Наконец, в конце 90-х гг XX в появились таргетные ПОП - гливек, мабтера и герцептин, что стало началом нового этапа развития ХТ больных ОЗ.

Важным этапом развития ХТ стал отказ от монокимиотерапии, т.е. введения только одного ПОП, которая не обеспечивала устойчивый эффект лечения, поскольку ОК, не будучи уничтожены, обретали резистентность к ПОП, что приводило к быстрому рецидиву.

В 1965 г в США были разработаны принципы полихимиотерапии (ПХТ), основанной на одновременном использовании нескольких разных ПОП, вводимых в одни и те же или разные дни, но с интервалом не более недели. Этот принцип был использован при лечении больных лимфомами и лейкозами и обеспечил значительное увеличение числа пациентов с продолжительными ремиссиями, фактически равносильными выздоровлению.

Еще одним достижением следует признать расширение масштабов применения ПХТ в неoadъювантном режиме. Дело в том, что ХТ обычно проводили после радикальных ХО с целью уничтожения возможно оставшихся в организме клеток ЗО. Но после появления высокоактивных ПОП с середины 90-х гг XX в стали все шире использовать ХТ в неoadъювантном режиме - в этом случаях удавалось: а) уменьшить размеры ЗО и увеличить ее операбельность (облегчить хирургическое лечение); б) воздействовать на возможно уже существующие метастазы и в) снизить риск распространения клеток ЗО во время ХО.

В большинстве случаев проводится "системная" ХТ, при которой ПОП вводятся внутрь, подкожно, внутривенно, внутримышечно или ректально. Однако, может проводиться и "региональная" ХТ, когда ПОП вводятся в сосуды, питающие ЗО - это обеспечивает более высокую концентрацию ПОП в крови, поступающей к ОК. Иногда проводится и "локальная" ХТ, когда ПОП "подводятся" к поверхностным очагам опухолевого роста (введение в полости органов или целомические пространства).

Все эти инновации способствовали приближению представления о противоопухолевой ПХТ к современному пониманию. Сформировалось

представление "протоколах ПХТ", детально описывающих, когда, в каких сочетаниях и в каких дозах должны вводиться разные ПОП.

Более того, были сконструированы и ныне широко применяются "инфузоматы" - автоматизированные приспособления для проведения ПХТ. Ныне существует несколько десятков разных протоколов, обозначаемых по первым буквам входящи в них ПОП, например, CMF, СОРР и др. Корректное использование протоколов неоадьювантной и адьювантной ПХТ позволило добиться победы при целом ряде ОЗ.

Главной целью современной ХТ считается эрадикация ОК или, если эта цель недостижима, максимальное уменьшение количества ОК в организме, позволяющее получить ощутимую ремиссию и достоверное увеличение выживаемости больных.

Наконец, благодаря развитию смежных областей медицины, иммунологии и фармакологии к середине 90-х гг XX в, сложилась ситуация, в которой появилась возможность использовать "высокодозную" ПХТ, когда использование повышенных доз ПОП позволяет не только улучшить результаты лечения, но и преодолеть первичную и, особенно, вторичную резистентность ОК к ПОП. Эскалация доз ПОП оказалась особенно эффективной при лечении агрессивных форм ЗО.

Такая возможность появилась благодаря тому, что увеличение частоты и усиление выраженности большинства осложнений ХТ стало возможным эффективно корректировать за счет средств поддерживающей терапии: использования особых лекарственных препаратов или манипуляция, например, пересадка костного мозга при резком подавлении кроветворения и т.д.

**ГОРМОНОТЕРАПИЯ.** Гормональные препараты в онкологии стали применять после сообщения в 1939 г американца Ч.Хьюггинса об успешном применении эстрогенов при раке простаты. За эти наблюдения в 1966 г он был удостоен Нобелевской премии (вместе с П.Раусом).

На протяжении 1943-1946 гг 3 группы исследователей в США, руководимые Ф.Доутери, Дж.Уайтом и Э.Кэнделлом показали, что глюкокортикоидные гормоны угнетают пролиферацию лимфоидных клеток и вызывают инволюцию лимфоидной ткани, а вскоре выяснилось, что эти гормоны можно с успехом использовать при лечении некоторых ОЗ.

Но интенсивное развитие научно обоснованного применения гормонов для лечения ОЗ началось лишь в конце 60-х гг XX в, после установления биохимических механизмов реализации их активности и, главное, после детального изучения процесса связывания гормонов с рецепторами и исследования особенностей воздействия разных гормонов на различные проявления жизнедеятельности нормальных и опухолевых клеток.

В начале 70-х гг XX в было доказано, что тамоксифен - первый антиэстрогенный препарат, изначально предназначался для контрацепции, обладает антипролиферативным действие на рак молочной железы (РМЖ). Оказалось, что в основе этого действия лежала способность блокировать рецепторы экстрогенов - с середины 80-х гг тамоксифен применяется в лечении

больных РМЖ. Вскоре появились и другие препараты антиэстрогенов - сначала ингибиторов ароматазы, угнетающих синтез эстрогенов в организме (аримидекс и др.), далее - ингибиторов продукции гонадотропинов (золадекс), а позднее и инактиваторов рецепторов эстрогенов (фазлодекс).

Параллельно происходило совершенствование методов гормонотерапии других гормоночувствительных ЗО и, в первую очередь рака предстательной железы, при которых вместо эстрогенов стали применять антиандрогены типа флуцинома (флутамид).

Уже к концу прошлого века, когда применение в клинической онкологии целого ряда гормональных препаратов обеспечило немалые терапевтические успехи, в консервативной терапии больных ОЗ сформировалось самостоятельное направление, основу которого составило использование препаратов, получившее название "гормонотерапии больных ОЗ".

Заметим, что американские исследователи трактуют это название шире и чаще употребляют термин "эндокринная терапия", понимая под ней не только использование гормональных препаратов и их аналогов или антагонистов, но и удаление тех или иных эндокринных желез любыми методами (хирургическим, лучевым). К примеру, еще в 1896 г англичанин Дж.Битсон показал, что овариэктомия у больных РМЖ может вести к значительному замедлению прогрессирования заболевания. В 1905 г американец Дж.Бойд показал, что одновременное удаление молочной железы и яичников у таких же больных обеспечивает более выраженный эффект, нежели только овариоэктомия.

С того времени подобные операции проводили довольно часто, а с середины 20-х гг XX в при распространенном РМЖ вместо овариэктомии стал применяться метод лучевой кастрации. Однако, все эти попытки носили эмпирический характер и лишь Хьюггинс подвел под гормонотерапию ЗО теоретическую, хотя и весьма примитивную с современных позиций, базу.

В онкологии используются гормоны (антигормоны), обладающие противоопухолевой активностью: эстрогены, прогестины, андрогены, кортикостероиды и их синтетические аналоги, а также нестероидные синтетические соединения со стероидным и стероид-антагонистическим действием, аналоги рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона гипофиза, а также тиреоидные гормоны и аналоги соматостатина.

Механизм их действия связан как с их способностью изменять гормональные соотношения в организме, так и с возможностью непосредственно влиять на клетки ЗО. Чувствительность этих клеток к препаратам обусловлена наличием в них специфических рецепторов. Действие антагонистов гормонов определяется их конкуренцией с соответствующими гормонами на уровне рецепторов. И задача гормональной терапии "гормоно-зависимых" ЗО состоит в подавлении продукции гипофизарных и тканевых гормонов - стимуляторов роста ОК и блокировании передачи сигналов, стимулирующих пролиферацию ОК и прогрессии опухолевого процесса.

Гормональную терапию при ОЗ условно подразделяют на аддитивную и аблятивную.

Аддитивная гормонотерапия состоит в дополнительном введении в организм гормонов в дозах, превышающих физиологические, обеспечивающие тот или иной противоопухолевый эффект. Такая гормонотерапия, в узком смысле, рассматривается как разновидность ХТ.

Одним из примеров такой терапии может послужить применение глюкокортикоидных гормонов и АКТГ в лечении лимфом, в основе которого лежит их влияние на размножение ОК и, главное, способность снижать процент клеток, входящих из фазы G<sub>0</sub> в фазу G<sub>1</sub> и из фазы G<sub>1</sub> в фазу S клеточного цикла. Но такой эффект характерен для лимфоидных клеток, тогда как миелоидные клетки менее чувствительны к такому воздействию этих гормонов. Эти и некоторые другие эффекты глюкокортикоидов стали основанием для их широкого применения в комплексной терапии лейкозов и лимфом.

Аблятивная гормонотерапия основана на подавлении образования гормонов в организме и сводится к лишению ОК гормонов, необходимых им для роста и развития. Такие ЗО названы гормонозависимыми.

Известны 2 пути воздействия на подобные ЗО: 1) хирургическое удаление некоторых желез внутренней секреции, продуцирующих гормоны, стимулирующие пролиферацию ОК (орхиэктомия, овариэктомия, адреналэктомия, гипофизэктомия и др.) или воздействие на них больших доз ИИ, приводящее к полному прекращению их функционирования (как лучевая кастрация) и 2) введение антагонистов гормонов (андрогенов, эстрогенов), участвующих в опухолевой прогрессии, или тропных гормонов гипоталамуса и гипофиза гормонального и негормонального типов действия. Такие подходы к гормональной терапии чаще всего, эффективны при лечении РМЖ, рака простаты, щитовидной железы и некоторых других ЗО.

Упомянутые принципы гормонотерапии демонстрируют определенную значимость ее в лечении ОЗ. Не говоря о непосредственном воздействии некоторых гормонов на ЗО, следует отметить, что многие гормоны как индукторы тех или иных обменных процессов способны оказывать и регулирующее адаптагенное влияние на функции организма, усиливая его защитные свойства и, тем самым, способствуя противоопухолевому эффекту при ликвидации некоторых симптомов ОЗ.

Вместе с тем, известен ряд существенных недостатков гормонотерапии, ограничивающих ее применение. Это побочные эффекты препаратов (маскулинизация, вирилизация, отеки, нарушения кроветворения, иммунитета, обменных процессов и др.), отсутствие гормоночувствительности некоторых ЗО, наличие потенциальной возможности стимуляции опухолевого роста как например, при лечении эстрогенами - опухолей женской половой сферы и т.д.

**ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ.** В ситуации, когда возможности дальнейшего повышения эффективности ХТ исчерпаны, привлекательным представлялся поиск таких ПОП, которые могли бы селективно действовать только на ОК, но минимально повреждать здоровые клетки организма.

Создание таких ПОП стало возможным благодаря тому, что к началу 90-х гг были раскрыты принципы функционирования механизмов "внутренней" и "внешней" регуляции деления клеток и типовые нарушения этих механизмов

при росте ЗО. Стало возможным искать способы направленного воздействия на процессы, которые играют ведущие роли в регуляции клеточного деления. Эти процессы стали своеобразными "мишенями" для потенциального воздействия, способного замедлить пролиферацию ОК.

Оказалось, что добиться такого эффекта, можно путем: 1) блокирования рецепторов, воспринимающих внешние импульсы, стимулирующие деление клеток (митогенные импульсы); 2) блокирования факторов внутриклеточной передачи митогенных импульсов к ядру клетки; 3) активации генов-супрессоров и восстановление негативного контроля пролиферации; 4) стимуляции апоптоза ОК и их элиминации "естественным" путем и 5) торможения неоангиогенеза и снижения инвазивного (и метастатического) потенциала ОК.

Исследования в этом направлении к концу 90-х гг привели к разработке принципов "прицельной" терапией, направленной на указанные "мишени" и которую ныне называют "таргетной терапией"(ТТ).

Первым направлением ТТ стало создание ПОП на основе МАТ, которые направленно действовали и инактивировали свои "мишени". На этом принципе были получены такие ПОП, как мабтера для лечения лимфом, герцептин для лечения рака молочной железы и желудка и др. Но из-за крупных размеров молекул МАТ они могли действовать на поверхностно расположенные "мишени". Между тем, многие "мишени" располагались внутри клеток и оставались недоступными для ПОП.

Вторым направлением ТТ стало создание ПОП на основе соединений с относительно невысокой молекулярной массой, способные направленно проникать внутрь клетки и подавлять активность соответствующих процессов. Именно таким путем был получен такой ПОП, как гливек, оказавшийся эффективным при лечении хронического миелолейкоза. Кроме того, были созданы и другие ПОП из этой группы: тарцева, сутент и нексовар и др.

За последние десятилетия идентифицированы новые молекулярные "мишени", воздействуя на которые, скорее всего, удастся получить желаемый эффект при различных ОЗ. Привлекательными в этом отношении по-прежнему остаются молекулярные структуры генного, рецепторного и сигнал-проводящего аппаратов клетки.

Можно надеяться и на то, что со временем удастся найти адекватные средства, способные обеспечить, с одной стороны, селективную "адресную" доставку (иммунологическую, химическо-аффинную, липосомную и др.) нужных веществ к соответствующим "мишеням" воздействия, а с другой стороны, подавление деления ОК за счет воздействия на эти "мишени".

Появление ТТ произвело революцию в консервативной терапии ОЗ и благодаря ей неизлечимые ранее ОЗ поддавались терапии, а прогноз у многих больных самым радикальным образом улучшился. Тем не менее, ТТ не стала панацеей, поскольку решив ряд реальных задач, она не сумела снять с повестки и нерешенные проблемы.

Во-первых, это развитие у ЗО резистентности к лечению, которое заставляет онкологов "как бы догонять" опухоль, изобретая все новые поколения препаратов.

Во-вторых, ТТ не решила проблему гетерогенности популяции ОК в отношении чувствительности к ПОП. Значение этого препятствия при ТТ возрастает из-за того, что многие ПОП, особенно, связанные с МАТ, плохо проникают в толщу ткани ЗО.

В-третьих, ТТ предполагает необходимость постоянного воздействия на "мишень", т.к. большинство таргетных ПОП не излечивает пациента и не уничтожает ЗО, а лишь переводит ее в неактивное состояние. Это вынуждает применять такие ПОП преимущественно в адъювантном режиме.

В-третьих, для корректного проведения ТТ зачастую требуется выполнение сложных лабораторных тестов, используемых для подтверждения наличия у каждого пациента показаний, достаточных для их назначения. Но возможностями проведения таких исследований располагают далеко не все клиники.

В-четвертых, ПОП для ТТ и, особенно, включающие МАТ, недостаточно стабильны и имеют довольно ограниченный срок применения и жесткие требования к условиям транспортировки и хранения.

Наконец, в-пятых, ПОП для ТТ пока отличаются высокой стоимостью, которая превосходит стоимость традиционной ХТ. В условиях увеличения продолжительности жизни больных ТТ становится еще менее доступной, чем ранее применяемые методы лечения.

Тем не менее, нет сомнения в том, что расширение масштабов применения ТТ с каждым годом будет помогать все большему количеству пациентов.

**БИОТЕРАПИЯ (БТ).** Согласно современному определению, к области БТ относят методы лечения пациентов с ОЗ, осуществляемые путем активизации защитных систем организма или при помощи введения естественных полимерных молекул. Очевидно, что методы БТ можно с оговоркой отнести к методам иммунной и таргетной терапии.

Формально одним из направлений БТ считают применение препаратов на основе модификаторов биологических реакций (интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующие факторы и другие цитокины).

Другое направление БТ связано с противоопухолевыми вакцинами - препаратами для активной иммунопрофилактики и иммунотерапии. Профилактические вакцины применяются для индукции специфического иммунного ответа, предупреждающего развитие ЗО, индуцированных онкогенными вирусами. К ним относят вакцины против вирусов гепатита В и папилломы человека, по сути, играющих роль вакцин против гепатомы и рака шейки матки.

Терапевтические вакцины создаются на основе опухолевых или опухолеассоциированных антигенов и используются для лечения больных с уже развившимися ЗО. На их введение система иммунитета отвечает каскадом реакций, в итоге ведущим к лизису клеток ЗО. Применение вакцин считается перспективным, поскольку они способны индуцировать иммунный ответ против как первичной ЗО, так и ее метастазов. Их рекомендуют для профилактики рецидивов и метастазов после максимального уменьшения массы ЗО. Вместе с

тем, применение терапевтических вакцин в онкологии пока остается ограниченным.

Еще одно направление БТ связано с совершенствованием методов "адресной" доставки лекарств и биологических молекул за счет привлечения как МАТ, так и наноразмерных носителей (липосом, микрокапсул, полимерных и металлических наночастиц).

Самостоятельным и обширным направлением БТ признается повышение естественной способности нормальных клеток организма переносить повреждающее действие ЛТ и ХТ, в том числе, с применением средств, обеспечивающих протекцию тканей от повреждающего действия ХТ или ЛТ или ускорение репарации этих повреждений. Для этого изыскиваются средства для адаптивной иммунотерапии, гемостимулирующей терапии с широким использованием различных колониестимулирующих факторов, средств адаптогенной и коррегирующей гормонотерапии и метаболической терапии.

Сегодня весьма перспективным направлением БТ считают подходы с использованием клеточных факторов, а также средств, регулирующих активность генома и способных перестраивать геном (генноинженерные технологии редактирования геномов), и другие молекулярные процессы жизнедеятельности клетки. Ими признаются: 1. Прерывания ауто- и паракринной стимуляции клеточного деления и блокирование процессов внутриклеточной передачи митогенных сигналов; 2. Торможение неоангиогенеза и снижение инвазивного (метастатического) потенциала ОК; 3. Восстановление активности генов-супрессоров, ведущее к утрате негативного контроля пролиферации ОК; 4. Индукция апоптоза; 5. Индукция дифференцировки клеток, предопределяющей теоретическую возможность "нормализации" фенотипа ОК

Важным направлением БТ считают и совершенствование подходов к стимуляции врожденного и приобретенного противоопухолевого иммунитета путем повышения: 1) иммунологической "распознаваемости" ОК за счет усиления экспрессии их мембранных структур и 2) активности эффекторных иммунцитов, прекоммитированных к ОК.

Наконец, заслуживают упоминания усилия по развитию "генной терапии" ОК - метод лечения, при котором используются нормальные гены, которые с целью разрушения ОК, "переносятся в клетку с помощью "вектора" (в этом качестве обычно используют вирусы или липосомы). Переноситься могут гены-супрессоры (например, p53) или ген интерлейкина-2. Более того, перспективным считается и внедрение в практику метода "редактирования" генома и другие методики.

Наконец, одно направление биотерапии связано и с целенаправленным использованием вирусов. Их рассматривают с нескольких позиций и, в том числе, как: 1) агенты, способные разрушать инфицированные ОК (вирусный онколиз); 2) как агенты-стимуляторы неспецифической резистентности и 3) как агенты, "запускающие" апоптоз и индуцирующие деструкцию ЗО. Успехи виротерапии ныне не отрицаются (при лечении меланом, мезотелиом и глиом).

Более того, на основе живого вируса герпеса 1-го типа созданы лекарственные препараты imlygic (в США) и delytact (в Японии).

Иными словами, ясно, что задачи БТ решаются методами биотехнологии, молекулярной генетики (гибридизационные и трансляционные технологии) и лекарственной модификации биологических реакций, а также методами иммунологии и генной инженерии, основанной на искусственном введении в клетки или удалении из них тех или генов, отвечающих за соответствующие свойства клеток (объектами манипуляции являются гены как ОК, так и клетки иммунной системы).

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ.** Она представляет собой особую систему, позволяющую объективно оценить наступившие после лечения изменения размеров очагов опухолевого поражения и продолжительность последующей жизни пациента. Не вдаваясь в технические детали этого процесса, отметим, что она предполагает определение: 1) непосредственных и 2) отдаленных результатов терапии.

Непосредственные результаты ХТ оценивают по специальным критериям, отражающим непосредственный эффект от лечения.

При солидных ЗО используют показатели, отражающие уменьшение размеров (объема) опухолевых поражений в момент окончания ХТ по сравнению с исходными (до начала ХТ): 1) полная ремиссия - исчезновение всех поражений на срок не менее 4 недель; 2) частичная ремиссия - уменьшение исходного размера очагов на 30% и более; 3) стабилизация - незначительные изменения исходного размера очагов, не позволяющие расценить результат как частичную ремиссию или прогрессирование и 4) прогрессирование - увеличение исходного размера очагов на 20% или более, либо возникновение новых очагов.

Каждый из этих показателей выражается в процентах и отражает частоту регистрации соответствующего эффекта среди группы пациентов. Сумма частот регистрации полных и частичных ремиссий называется "частотой терапевтического эффекта".

Продолжительность ремиссии и стабилизации отсчитывается от даты их первой регистрации до даты регистрации прогрессирования, т.е. до появления признаков прогрессирования заболевания.

При гемобластозах используют показатели: 1) полная ремиссия - исчезновение всех признаков нарушений гемопоэза в периферической крови, в костном мозге и экстрамедуллярных очагов кроветворения на срок не менее 4 недель; 2) частичная ремиссия - уменьшение всех признаков болезни (бластов костного мозга, размеров лимфатических узлов и селезенки) не менее чем на 50% на 4 нед; 3) полная цитогенетическая ремиссия - исчезновение существовавших до начала ХТ хромосомных нарушений (выявленных методом FISH) и 4) полная молекулярная ремиссия - отсутствие опухолевых клеток (определенных методом количественной ПЦР).

Для оценки непосредственных результатов допустимо использовать и изменения выраженности симптомов и улучшение соматического статуса. Но эти подходы достаточно субъективны и не точны.

Для оценки отдаленных результатов ХТ используют показатели, определяемых в ходе проспективного наблюдения: продолжительность жизни и безрецидивная выживаемость. Для их вычисления используется статистический метод, учитывающий интервал времени между началом и окончанием наблюдения. Показатели выживаемости чаще всего выражают в процентах. Для их подсчета используют метод построения "таблиц дожития", метод Каплана-Майера или регрессионный анализ.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ.** Все цитостатические (токсические) эффекты действия любых ПОП направлены как на опухолевые, так и нормальные клетки. Этот факт предопределяет принципиальную неизбежность проведения противоопухолевой ХТ без осложнений, проявляющихся в форме побочных токсических эффектов (side effects). Поэтому важной задачей лекарственного лечения ОЗ все еще остается не столько поиск новых ПОП, сколько изыскание путей и способов увеличения избирательности действия существующих ПОП и, главное, ослабление их повреждающего действия на организм. При этом, надо иметь в виду, что наиболее уязвимыми для токсического действия ПОП являются: лимфоидные ткани и костный мозг, репродуктивные органы, эпителий желудочно-кишечного тракта и кожи и волосные фолликулы.

Еще в 1982 г М.Л.Гершанович опубликовал клиническую классификацию осложнений ХТ, которая и сегодня сохраняет свое значение. В ней выделено 4 типа осложнений: 1) связанные с токсическим (цитостатическим) действием ПОП; 2) связанные с иммунным дисбалансом; 3) обусловленные непереносимостью ПОП (врожденной сверхчувствительностью) и 4) вызванные взаимодействием ПОП с другими лекарствами (в том числе, с другими ПОП).

К 1-му типу осложнений относятся: 1) местно-раздражающее токсическое действие: дерматиты, инфильтраты и некрозы подкожной клетчатки, флебиты, асептические циститы и серозиты (плеврит, перитонит и др.); 2) неспецифические системные эффекты (миелодепрессия, диспепсический синдром, поражение кожи и ее придатков, мукозиты; 3) специфические системные эффекты (нейротоксичность, гепатотоксичность, кардиотоксичность, нефротоксичность, коагулопатии, эндокринопатии, хромосомные нарушения, тератогенные эффекты и канцерогенное действие).

Ко 2-му типу осложнений относятся: 1) иммунодепрессивное действие: развитие интеркуррентных инфекций, обострение хронической очаговой инфекции, прогрессирование опухолевого процесса; 2) аллергические реакции: поражение кожи, органов и общие реакции анафилактического типа и 3) аутоиммунные реакции: лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, васкулиты.

К 3-му типу осложнений относятся: 1) любые (непредсказуемые) осложнения, но чаще всего связанные с цитотоксическими свойствами ПОП (миелодепрессия, независимая от дозы и др.) и 2) парадоксальные и несвойственные фармакологическому действию препаратов реакции (лихорадка и др.).

К 4-му типу осложнений относят: 1) усиление свойственных ПОП побочных эффектов и 2) появление несвойственных ПОП побочных эффектов за счет образования новых метаболитов и других механизмов и 3) усиление препаратом токсичности других фармакотерапевтических средств.

Определение степени токсичности производится в соответствии с предложенными в 1979 г рекомендациями ВОЗ, в которых детально отражены все основные виды побочного действия ПОП. Оценку этих проявлений проводят в 5-ти бальной системе - от 0 до 4.

По срокам возникновения все осложнения подразделяются на: 1) непосредственные (наблюдаются в первые часы после введения ПОП); 2) ближайшие (проявляются в процессе ХТ чаще к концу курса лечения), 3) отсроченные (появляются в сроки до 6 недель после ХТ) и 4) отдаленные (появляются через 6-8 недель после окончания ХТ).

Непосредственные осложнения: рвота, тошнота, лекарственная лихорадка, гипотензивный синдром, разные аллергические реакции.

Ближайшие побочные эффекты: миелодепрессия, диспепсический синдром, неврологические нарушения, токсические поражения мочевыделительной системы, поджелудочной железы, поражения легких, миокарда, иммунодепрессия.

Отсроченные независимо от вида примененного ПОП оказываются нарушениями функции печени, миокарда, костного мозга. К отдаленным осложнениям относят тератогенный и канцерогенный эффекты.

Возникновение ближайших и отсроченных осложнений может побуждать временную остановку ХТ, а иногда и к ее отмене. Наиболее частыми для большинства ПОП являются осложнения, связанные с цитотоксическим влиянием на ткани с выраженной пролиферативной активностью. Чаще всего при проведении ПХТ возникает токсическая лейкоцитопения, отмечаемая примерно при 20-80% курсов ХТ.

Унифицирование оценок степени угнетения гемопоэза характеризует их по времени максимального проявления признаков миелодепрессии и восстановления исходного гематологического фона, позволяет стандартизировать подходы к снижению доз и отмене лечения в целях предотвращения необратимых осложнений.

В клинической практике используют ряд препаратов с различными механизмами действия, позволяющие направленно обеспечивать ослабление токсических эффектов ХТ и повышение переносимости ХТ. Именно применение таких средств составляет основное содержание поддерживающей терапии больных ОЗ.

Применение интенсивной ХТ требует системы обеспечения ее удовлетворительной переносимости - от этого зависит возможность подведения адекватной дозы, достаточной для достижения эффекта и обеспечения качества жизни пациента в процессе лечения. Эту функцию должна выполнять поддерживающая терапия.

\* \* \*

Завершая краткий очерк о методах консервативного лечения больных ОЗ, отметим, что каждый из этих методов обладает своими достоинствами и недостатками. Главная задача онколога состоит в том, чтобы использовать преимущества одних и ослабить недостатки других методов и, в итоге, повысить эффективность лечения больных ОЗ. Ее можно решить используя принцип рационального одновременного или последовательного использования комбинации двух методов (комбинированное лечение) или трех и более методов (комплексное лечение), который в онкологии сегодня занимает ведущее место.

## ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

Алиев Д.А. Перспективы использования альфа-интерферонов в клинической онкологии.// Vita med. J.,2000, N.1, с.6-11;

Алиев Д.А., Гарин А.М. Лечение диссеминированных форм злокачественных новообразований. Баку: Азернешр, 1988, 255 с.

Алиев Д.А., Мамедов М.К. Герцептин: новые возможности и подходы к лечению рака молочной железы.// Азерб. Ж.онкологии, 2000, N.1, с.3-10

Алиев Д.А., Мамедов М.К., Зейналов Р.С. Консервативное лечение онкологических заболеваний: полувековой путь от эмпирической до таргетной терапии.// Азерб. Ж. онкологии, 2010, N.1, с.3-9

Атлас онкологических операций. Под ред. В.И.Чиссова и др. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008, 632 с.

Ахмедов Ю.А., Мамедов М.К. Пересадка костного мозга: полвека применения в онкологии.// Азерб. Ж. онкологии, 2025, N.2, с. 45-49;

Барышников А.Ю. Биотерапия злокачественных новообразований./ Экспериментальная онкология на рубеже веков. Под ред.М.И.Давыдова и А.Ю.Барышникова М.:РОНЦ им.Н.Н.Блохина, 2003, с.543-558;

Барышников А.Ю. Биотерапия рака: неудачи и перспективы.// Маммология, 2007, N,1, с.13-16;

Ганцев Ш.Х. Онкология. М.: Медицинское информационное агентство, 2014, 516 с

Герк И.А. История таргетной терапии.// Практическая онкология, 2023 N.2, с.119-144

Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1982, 224 с.;

Гершанович М.Л., Пайкин М.Д. Симптоматическая терапия при злокачественных новообразованиях. М.: Медицина, 1986, 288 с.;

Гриневич Ю.А. Вакцины на основе антигенпрезентирующих дендритных клеток в иммунотерапии больных со злокачественными опухолями.// Онкология, 2007, N.4, с.365-370

Гудратов Н.О., Мамедов М.К. Введение в экспериментальную онкологию. Под ред. Д.А.Алиева. Баку: Элм, 1995, 198 с.

Зейналов Р.С., Мусаев И.Н. Причины неэффективности химиотерапии злокачественных опухолей и пути ее преодоления.//Азерб. Ж. онкологии, 2011, N.1, 9-16.

Имянитов Е.Н. Герцептин: механизмы действия. //Современная онкология, 2009, N.3, с.9-14;

Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2007, 285 с.

Исаев И.Г., Мамедов Г.М. К 125 летию развития лучевой терапии.//Биомедицина, 2021, N.1, с.19-22;

Исаев И.Г., Мамедов Г.М. О технических инновациях, обеспечивших создание базиса для формирования современной ядерной медицины.// Биомедицина, 2021, N.4, с.33-35;

Киселев С.Л. Современная генная терапия: что это такое и каковы ее перспективы?// Практ. онкология, 2003, N.3, с.167-174.

Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. М.: Практическая медицина, 2006, 512 с.

Корман Д.Б. Эндокринная терапия злокачественных опухолей. М.: Практическая медицина, 2010, 409 с.

Корман Д.Б. Хронология противоопухолевой химиотерапии. М.: Практическая медицина, 2024, 215 с.

Кулинчик Т.В. Цисплатин - история открытия противоопухолевой активности. // Медицинские технологии. Оценка и выбор, 2013, N.7, р.87-90;

Мамедов Г.М. Острая лучевая болезнь, как типовой патологический процесс, обусловленный свободными радикалами.// Биомедицина, 2020, N.4, с.27-30;

Мамедов Г.М. Проникающая радиация: ее источники и компоненты негативного действия на биологические объекты.// Современные достижения азерб. медицины, 2023, N.3, с.67-71;

Мамедов Г.М., Кулиева Н.Г., Кулиева А.О. Радионуклиды, конъюгированные с антителами, как основа новых перспективных направлений развития ядерной медицины.//Азерб. Ж. онкологии, 2024, N.1, с.92-94.

Мамедов М.К. Лекарственное лечение онкологических заболеваний: развитие, принципы и перспективы. // Азерб. Ж. онкологии, 2008, N.2, с.158-168

Мамедов М.К. Фармакотерапии онкологических заболеваний 70 лет.// Биомедицина, 2009, N.1, с.31-35;

Мамедов М.К. Виротерапия онкологических заболеваний: проблемы и перспективы.//Азерб. Ж. онкологии, 2013, N.1, с.24-27;

Мамедов М.К. Влияние вирусных инфекций на развитие онкологических заболеваний, как амбивалентно направленный процесс. // Биомедицина, 2013, N.2, с.8-10;

Мамедов М.К. Воздействие на неоангиогенез в опухолях: сорокалетний путь от гипотезы до реализации в клинической онкологии. // Биомедицина, 2010, N.2, с.34-36;

Мамедов М.К., Бахшалиева Н.А. О развитии подходов к лекарственному лечению онкологических заболеваний// Современные достижения азербайдж. медицины, 2010, N.3, с.31-37

Мамедов М.К., Кулиева Н.Г., Мамедов Г.М. Лучевые реакции и лучевые повреждения: патогенетические основы развития и коррекции. //Современные достижения азерб. медицины, 2025, N.1, с.45-48;

Мамедов М.К., Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р. Иммуноterapia в клинической онкологии: эволюция идей, принципов, подходов и средств.// Азерб. Ж. онкологии, 2022, N.2, с.23-32;

Мамедов М.К., Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р. Таргетная терапия в онкологии и ее первые успехи.// Азерб. Ж. онкологии, 2025, N.1, с.11-17

Мерабишвили В.М. Наблюдаемая относительная выживаемость онкологических больных.//Росс. онкологичес. Ж., 2012,N2, с.25-29;

Мозерова Е.Я. Неоадъювантная и адъювантная лучевая терапия: исторические и практические аспекты. // Практическая онкология, 2023, N.3, с.358-382

Никитин К.Д., Рубцова М.А., Утяшев И.А.и др. Противоопухолевые вакцины на основе дендритом.// Росс онкологический Ж., 2010, N.2, с.48-53;

Трофимова О.П., Ткачев С.И. Юрьева Т.В. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии.// Клиническая онкогематология, 2013, N.4, с.355-363

Труфанов Г.Е. Лучевая терапия (радиотерапия). Под ред. Г.Е. Труфанова 3-е изд. М.: Геотар-медия, 2018, 208 с

Пашинский В.Г., Яременко К.В. Проблемы онкологической фармакотерапии. Изд.Томского ун-та: Томск, 1983, 240 с.;

Платинский Л.В., Брюзгин В.В., Подистов Ю.И. и др. Возможности иммунотерапии в онкологической практике.// Росс. биотер. Ж., 2008, N.4, с.786-794.

Половинкина В.С., Косоруков В.С. Рекомбинантный чГМ-КСФ в онкологии.// Росс. биотер. Ж., 2009, N.1, р.29-39.

Потебня Г.П., Лисовенко Г.С. Биотерапия рака: достижения и перспективы.// Онкология (Киев), 2010, N.3, с. 13-16.

Противоопухолевая лекарственная терапия. Под ред. В.А.Горбуновой и М.Б.Стениной. Национальное руководство. М.: Геотар-Медия, 2022, 708 с

Пустошилова Н.М., Путинцева Н.И., Романов В.П. и др. Фактор некроза опухолей и его рецепторы: современное состояние исследований и клиническое применение.// Успехи современ биол, 2004; N.12, с. 169-184.

Руссо Ф., Россель Р., Рольфо К. Таргетная терапия солидных опухолей. Практическое руководство по современным методам лечения злокачественных новообразований. Перев. с англ. В.А.Горбуновой. М.: ГЕОАР-Медия, 2019, 360 с.

Саквина О.И., Барышников А.Ю. Липосомы в направленной доставке противоопухолевых препаратов.// Росс. биотер. Ж.,2008;.4, с.80-85.

Якубовская Р.И. Современные подходы к биотерапии рака.// Росс. биотер. Ж., 2002,.3, с.5-14.

## Использованные сокращения

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЗО - злокачественные опухоли  
ИИ - ионизирующее излучение  
ЛТ - лучевая терапия  
ОЗ - онкологические заболевания  
ОК - опухолевые клетки  
МАТ - моноклональные антитела  
ПОЛ - перекисное окисление липидов  
ПОП - противоопухолевый препарат  
ПОР - противоопухолевая резистентность  
ПХТ - полихимиотерапия  
РМЖ - рак молочной железы  
СОД - суммарная очаговая доза  
ХТ - химиотерапия  
ХО - хирургическая операция  
Ra - радионуклид радия-226

## S u m m a r y

Theoretical basics and principles of oncological diseases treatment

J.A.Aliyev, M.K.Mamedov

The paper contains basic information concerning main principles and features of treatment of oncological diseases and brief information about main aspects of methods used in modern clinical oncology: surgical, radiological and drug therapy

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                  |  |
|--------------------------------------------------|--|
| Введение.....                                    |  |
| Теоретические основы хирургического лечения..... |  |
| Принципы и методы лучевого лечения.....          |  |
| Теоретические основы лекарственного лечения..... |  |
| Использованная литература.....                   |  |