

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

*І.Д.Дужий, В.П.Шевченко, М.Г.Кононенко, Г.І.П'ятикоп,
В.В.Андрющенко, В.В.Боднар*

ОСНОВИ ЗАГАЛЬНОЇ ОНКОЛОГІЇ В ХІРУРГІЇ

*Рекомендовано
Центральним методичним кабінетом з
вищої освіти МОЗ України
як навчальний посібник для студентів вищих
медичних закладів освіти III-IV рівнів акредитації*

СУМИ ВИД-ВО СУМДУ 2004

ПЕРЕДМОВА

Проблема боротьби із злякисними новоутвореннями є однією з найбільш важливих у сучасній медицині, торкається багатьох аспектів соціального життя суспільства. Захворюваність на рак невпинно зростає. Задавленість досить висока, тому лікування частіше розпочинається запізно. Смертність від злякисних пухлин у розвинених країнах світу займає друге місце. Надійна профілактика злякисних процесів основних локалізацій ще неможлива, як і діагностика ранніх форм пухлин, оскільки частіше вони мають безсимптомний перебіг. Отже, своєчасне їх виявлення скоріше є винятком. Останнім часом все більшої актуальності набуває дитяча онкологія. Незважаючи на це, вона студентам не викладається. До того ж навчальної літератури з цих питань практично немає.

Для успішного вирішення проблеми онкології лікарі, незалежно від спеціалізації, повинні бути онкологічно грамотними і компетентними: розумітися на причинах метаморфозу нормальних тканин у патологічні, мати знання з питань клініки, діагностики та ранніх проявів новоутворень і методів лікування хворих на злякисні пухлини. Саме це є основою своєчасної діагностики ранніх форм злякисних процесів.

На кафедрі загальної хірургії студенти повинні одержати повноцінні знання з основ онкології. Тому зрозуміле бажання авторів розширити цей розділ, оскільки він традиційно викладався не в повному обсязі. Знання про злякисні процеси окремих органів і тканин студенти набудуть, вивчаючи курс онкології.

1 АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

Онкологічні хвороби були відомі ще за часів Гіппократа. Зрозуміло, що пояснення причин новоутворень та їх лікування було на рівні тогочасних знань. Йшли роки, минали століття і тисячоліття. Людство поступово зрозуміло сутність злоякісних клітин та пухлин. Багато в чому зрозумілі причини переходу нормальних тканин у злоякісні. Вчені зуміли розшифрувати патогенез злоякісного перетворення і росту. Патоморфологи і клініцисти навчились навіть діагностувати деякі пухлини, які не виходять за межі епітелію органів – cancer in situ. Встановити наявність пухлини в значному відсотку випадків лікарі можуть більш-менш задовільно. Але зустрічаються такі хворі, у яких діагностуються лише метастази у лімфовузлах, серозних порожнинах чи органах, а первинну пухлину так і не знаходять. Тоді з гіркотою на душі лікар, чи частіше консиліум лікарів, “розписуючись у безсиллі”, виставляють діагноз “розповсюдженого раку без встановленої первинної локалізації”. І такі випадки не поодинокі. Головним методом лікування раку практично усіх органів залишається хірургічний, але він застосовується головним чином при виявленні процесу на ранніх стадіях, коли пухлина має обмежений розмір, не виходить за межі органа і не має вражених лімфовузлів поза межами регіонарних. Такі процеси виявляються лише у 25-30 % випадків.

З іншого боку, кількість хворих на усі новоутворення невпинно збільшується. Злоякісні пухлини щорі-

чно забирають життя більше ніж 5 млн. населення планети. З ними зустрічаються фахівці усіх спеціальностей: від педіатрів до геронтологів. Отже, кількість пацієнтів на задавнені процеси відносно збільшується теж.

Та і як вона може не збільшуватися? Адже зовнішнє середовище з кожним роком стає усе більш понівеченим. А вплив довкілля, за даними онкоепідеміологів, має провідне значення у патогенезі канцерогенезу.

Якби ж усе на цьому і закінчувалося! Так ні! Людині XXI сторіччя цього замало! Вона сама повинна докласти рук до “самовбивства”. Сюди ми відносимо різнобічні шкідливі звички, серед яких провідне значення мають порушення харчування, алкоголь та паління тютюну. Усе це розбалансовує внутрішнє середовище організму людини, порушує обмін речовин, змінює її до невпізнання.

Отже, санітарній профілактиці новоутворень потрібно відвести провідну роль. Її завданням є зміна підходу співвітчизників до свого здоров'я, утримування від його “розтринькування”. Особливо це стосується жіночої статі. Жінка – Берегиня. Якщо не вона, то хто ж ? Це одна з провідних функцій сімейного лікаря. Скільки подібних до неї буде покладено на таких лікарів! Готувати ж їх починають на медичних факультетах та в медичних вузах. Ось чому ми вирішили підготувати цей посібник.

Діагностику ранніх форм новоутворень проводять не лише фахівці – онкологи, а, головним чином, спеціалісти первинної ланки загальної мережі охорони здоров'я та вузькі фахівці. Без знання загальної онкології,

принципів онкодіагностики, доклінічних та перших клінічних проявів новоутворень вирішити проблему онкохворих неможливо.

Керуючись цим, ми намагалися зробити доробок доступним читачеві, який ще не має достатньої базової підготовки. Ми хотіли, щоб він був легким для опанування і таким, що відповідає сучасному рівню знань з онкології. Отримавши ці знання, студенти зможуть легше засвоїти окремі онкологічні хвороби на відповідних кафедрах та на курсі онкології.

2 ПИТАННЯ ТЕРМІНОЛОГІЇ І ДЕОНТОЛОГІЇ

Онкологія – це наука про пухлини, а саме причини переродження нормальних тканин у злоякісні, подальший їх розвиток і вплив на організм людини, перші і подальші прояви, ранню і спеціальну діагностику, лікування і профілактику, організацію онкологічної допомоги загальною та спеціалізованою мережею охорони здоров'я, зв'язок цієї науки з іншими галузями медицини. Онкологія походить від стародавнього грецького *oncoma* – пухлина. Відомі й інші назви новоутворень: *blastoma* - гр., *neoplasma*- гр., *tumor* - лат.

Що ж являє собою пухлина як хвороба? Найбільш влучне значення цього поняття дав Н.Н.Блохін:

«...Пухлинні захворювання являють собою патологію, широко розповсюджену в природі, вона характеризується нестримним і відносно автономним ростом і розмноженням клітин у вогнищі захворювання». Злоякісні клітини

передають свої властивості та здатність до зазначеного росту усім наступним поколінням клітин. Злоякісні пухлини характеризуються інфільтративним ростом. Одночасно спостерігається анаплазія тканин, тобто повернення їх до більш примітивного типу існування та гістологічної будови.

Саме ці загальні ознаки є найбільш інтегруючими для усіх злоякісних пухлин, у якому б органі та з яких клітин вони б не розвивалися. Проте, з іншого боку, новоутворення на органах мають значні відмінності як за перебігом так і за «перспективою», навіть якщо вони мають подібну гістологічну будову. Скажімо, пухлини мозку і пухлини м'яких тканин, пухлини шлунка і товстої кишки.

Завдяки досягненням археології та сучасним допоміжним її методам (спектрометричні, радіологічні) ми знаходимо відомості про злоякісні захворювання майже 1 млн. років тому.

З огляду на важкість хвороби та її наслідки для здоров'я пацієнтів, лікарі і студенти повинні неухильно дотримуватися професійної етики (деонтології).

Під час курації онкологічних хворих, занять в палатах, маніпуляційній, перев'язувальній, операційній чи в поліклініці треба суворо дотримуватися її принципів: по-перше, не вживати термінів “рак”, “саркома”, “метастази”, “пухлина” та ін. Замість них бажано користуватися висловами “захворювання легень”, “захворювання шлунка” і т.ін.; по-друге, з хворими бути тактовними, ввічливими, делікатними, терплячими, чуйними, добро-

зичливими; по-третє, ні хворому, ні його родичам не давати ніяких роз'яснень, оскільки це функція лікуючого лікаря та завідувача відділення.

3 Етіологія і патогенез злоякісних пухлин

На сьогодні існує велика кількість теорій походження пухлин. Деякі з них мають лише теоретичне обґрунтування, інші - практичне. Найбільш відомі з них такі, що мають прикладне значення.

Хімічна теорія пояснює канцерогенез дією хімічних речовин. Серед останніх виділяють органічні сполуки, неорганічні та ендogenous. Загалом це продукти неповного згорання, що утворюються під час виробничих процесів на фабриках, заводах, в доменних печах, автомобілях, під час згорання тютюну в сигаретах. До речі, встановлено, що дим останніх містить близько 2500 хімічних речовин, значною частиною яких є ***канцерогени*** (бензпірен, бензантрацен, флуоретан, катехол, фенол, канцерогенні метали та нуклеїди). Канцерогенами називають речовини, які здатні спричинити розвиток новоутворення, незалежно від механізму дії. Отже, сучасні екологічні негаразди значною мірою відповідальні за ріст новоутворень, який набув загрозливого характеру з кінця минулого століття. Разом з цим відомо більше ніж 20 канцерогенів природного походження (рослинні алкалоїди, продукти життєдіяльності грибів – афлатоксин). Останній спричинює рак печінки. Виробляє цей канцероген *Aspergillus Flavus*.

Серед ендогенних канцерогенів відомі *триптофан, тирозин*. Їм приписують здатність спричинювати рак сечового міхура, легень, печінки, матки, яєчників. Доведена канцерогенна дія жіночих та чоловічих гормонів, кортикостероїдів. Є відомості про таку дію гормонів гіпофіза (соматотропний, тіреотропний та ін.).

Фізична теорія канцерогенезу пояснює виникнення пухлин під дією ультрафіолетового іонізуючого випромінення. Останнє поділяють на електромагнітне (рентгенівське та гамма-випромінення) і корпускулярне, тобто зумовлене елементарними частинами (електронами, протонами, нейтронами, альфа-частинами). Саме дією фізичних канцерогенів можна пояснити смертність від лейкозів рентгенологів, яка вища у 9 разів, ніж лікарів інших спеціальностей.

Під час зовнішнього опромінення розвивається рак у межах дії останнього. Попадання радіонуклідів (радіоактивних речовин) у середину організму спричинює дію останніх у середовищі депонування. Так, радіонукліди, що вибірково депонуються в кістковій тканині (стронцій 89, стронцій 90, Ва-140, Са-45), спричинюють виникнення пухлин кісток та м'язів, гепатотропні радіонукліди (Се-144, La-140, Th-232 та ін.) - рак печінки, кісток, шлунка, кишечника. Це підтверджено трагедією у Японії, яка відбулася у серпні 1945 р. Відомо, що зміну в обміні тканин може спричинити будь-яка доза опромінення, що отримало назву *безпорогової дії*.

Ультрафіолетові промені діють канцерогенно в межах 280-320 нм. Вони частіше спричинюють рак та

саркому у відкритих для опромінення ділянках тіла людини. Отже, у південних регіонах частота раку шкіри повинна бути значно більшою, що і підтверджується практикою.

До цього виду канцерогенезу відносять розвиток пухлин під дією різноманітних травм (механічних, термічних, хімічних та ін.). Деколи це має підтвердження (пухлини стравоходу після хімічних опіків, пухлини келоїдних рубців і т.ін.), часто – ні. Прикладом останніх є відсутність новоутворень на ногах у футболістів, які за час своєї кар'єри отримують тисячі пошкоджень; на обличчі і тулубі боксерів і т.ін.

Закінчуючи огляд цих двох теорій канцерогенезу (хімічної і фізичної) треба підкреслити: оскільки далеко не завжди чинники цих двох теорій ведуть до розвитку новоутворень, то можливо вони лише створюють ґрунт для “спрацювання” інших агентів, або ж навпаки – саме вони є тією “останньою краплею”, яка “запускає” канцерогенез на вже підготовленому іншими подразниками ґрунті.

Наступна теорія канцерогенезу – *вірусна*. Відомо близько 150 типів таких збудників. Автором теорії є Л.А.Зільбер. За нею при контакті вірусу із чутливою до нього клітиною вірус звільняється від нуклеїнової кислоти, яка інкорпорується в ядро клітини, а потім - у ДНК. Отримавши нову інформацію, остання трансформує свою діяльність і клітина пере-творюється у злоякісну. В інших випадках клітина просто гине. До цих вірусів відносять ретровірус HTLV-1 (спричинює лімфо-

лейкоз), цитомегаловірус із роду вірусу герпесу (спричинює африканську лімфосаркому Беркіта), вірус Епштейна-Барра (при новоутвореннях шийки матки), аденовіруси, що спричинюють пухлини носоглотки та деякі інші. Як бачимо, високоонкогенних вірусів небагато.

Новим етапом у розвитку вірусогенетичної теорії було відкриття ендогенних вірусів, згідно з якою ДНК усіх клітин містять геном онкогенних вірусів. Геном складається із двох оперонів: перший сприяє формуванню вірусної частки (віроген), другий (онкоген) - трансформує нормальну клітину в злоякісну. Вірусні гени все життя перебувають в репресивному (подавленому) стані завдяки білкам репресорам, що їх блокують. Внаслідок дії канцерогенів, мутагенів та різноманітних речовин екологічно зміненого середовища, у т.ч. і радіонуклідів, виникає додаткова депресія або активація генетичної інформації вірусів, при якій синтезуються віріони, які і спричинюють трансформацію нормальних клітин у пухлинні.

Генетична теорія озлоякіснення клітин пояснює останнє мутацією ДНК, яка і дає початок злоякісному росту. Більшість пухлин не передається *спадково*, але близько 6-8 % з них є такими. Одні з них успадковують ген, що спричинює *визначену* форму раку, наприклад ретинобластому – пухлину із нервових клітин сітчастої оболонки ока, яка виникає у ранньому дитячому віці. Інші успадковують ген, що *провокує рак відповідної* локалізації – рак молочної залози чи інші. А треті – несуть декілька спадкових хворобливих генів, що можуть визначити і локалізацію, і вид пухлини.

Генетичні фактори, за даними ВООЗ, зумовлюють 10 % усіх злоякісних пухлин.

Найбільш універсальною, з нашої точки зору, є *поліетіологічна* теорія. Головним механізмом, що може призвести до появи пухлин в організмі, є природжена чи надбана недостатність імунітету - імунодепресія. Пухлина з'являється не тому, що канцерогени перетворюють нормальну клітину в пухлинну, а тому, що обмін клітини “збивається зі свого курсу” і стає неконтрольованим, експансивним, безупинним. Продукти життєдіяльності таких клітин ще більше пригнічують імунітет, і процес із локального перетворюється у хворобу всього організму. У процесі росту пухлини продукти її розпаду ще більше підсилюють імунодепресію. “Зачароване коло” замикається. Ця теорія на сьогодні є найбільш зрозумілою і вірогідною, оскільки пояснює невпинне зростання захворюваності і хворобливості на злоякісні новоутворення. Головним за нею є хибний в усіх можливих і неможливих напрямках спосіб життя людства. І найважливіше. Дана теорія дає суспільству ключі до профілактики захворюваності: удосконали себе і зміни середовище, в якому живуть твої діти та житимуть онуки, а відтак – зміни і свій спосіб життя.

4 ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

Вище ми зазначали, що злоякісні пухлини з біологічної точки зору не є принципово новим захворюванням. Вони були і у найвіддаленіших наших пращурів: австралопітеків, пітекантропів неандертальців. Але то були поодинокі захворювання.

Починаючи із середини ХХ ст. злоякісні пухлини стали масовим явищем. Тепер вони займають 2-ге місце (15%-25%) серед причин смерті, поступаючись тільки серцево-судинним захворюванням. Щороку у світі виявляється близько 7 млн. чоловік, захворілих на злоякісні новоутворення різної локалізації. У найближчі 10 років кількість захворілих на рак може сягти 10 млн. Це буде, як вважають фахівці, епідемією злоякісних пухлин. Найгірше, що така ситуація здається незворотною. Сприяє їй жахливо “нездорова” екологія та деякою мірою постаріння населення і пов’язані з цим хронічні захворювання. Отже, проблема перетворюється в універсальну проблему людства.

Перша спроба реєстрації хворих на рак була зроблена в Лондоні у 1728 році, коли помітили, що пухлини частіше виникають у шахтарів. У нашій країні захворюваність і смертність на рак розпочали вивчати лише в 20-х роках минулого століття, коли була введена обов’язкова реєстрація причин смерті.

Протягом останніх десятиріч рівень онкологічної захворюваності і смертності постійно зростає. У різних країнах захворюваність на 100 тис. населення коливається від 200 до 400. В Україні у 1996 році зареєстровано сумарно 98434 випадки злоякісних новоутворень. Серед чоловіків загальні показники захворюваності на 100 тис. населення склали 343, а стандартизовані – 271; серед жінок – 280 і 174 відповідно. Вища захворюваність спостерігається серед населення промислових регіонів,

менша – серед аграрних. Так, захворюваність у м. Севастополі серед чоловіків на 100 тис. населення склала 416 і 391, серед жінок – 368 і 235, а у Закарпатській області – 245 і 232 та 196 і 150 (звичайні і стандартизовані показники).

У структурі онкологічних хвороб перші 5 місць у чоловіків займає рак легень, шлунка, шкіри, прямої кишки, гемобластози; у жінок – рак легень, молочної залози, шкіри, шлунка, шийки матки. Слід зазначити, що найбільш інтенсивно зростає частота раку легень, який ще на початку сторіччя був казуїстикою. Це пов'язано з курінням і забрудненням середовища промисловими відходами. Які з них виявляються для тієї чи іншої людини канцерогенами, окрім «табельних» бензпірену, бензантрацену та метилхолантрону, невідомо. А вплив пасивного куріння? Жахливо, але «люблячі» батьки про це не думають. Зростає також кількість хворих на рак товстого кишечника та прямої кишки, оскільки від природного харчування люди переходять до штучного і мало вживають рослинної клітковини. Більшість (80%) пухлин виявляється у віці понад 50 років.

Розповсюдженість злоякісних захворювань у країнах світу значно різниться. Так, рак шкіри значно частіше зустрічається в південних країнах, особливо серед білошкірого населення. В Австралії смертність такого населення від меланоми займає 4-те місце. Рак слизової оболонки порожнини рота розповсюджений в Індії та Середній Азії, що пов'язано із звичкою населення жувати

листочки і горіхи бетеля, змішаних з вапном і попелом. Захворюваність на рак стравоходу найбільша в Якутії, де місцеве населення вживає в страву здебільшого морожену рибу і запиває дуже гарячим чаєм, що призводить до мікротравм і хронічного запалення, а згодом і до росту пухлин. У країнах Південної Африки висока смертність негрів від раку печінки. Вважають, що це є наслідком розповсюдженого опісторхозу, вживання сирого арахісу, інфекційних гепатитів, бідності їжі білками. В екваторіальній Африці велика захворюваність на лімфому Беркіта. В усіх країнах світу рак молочної залози значно рідше трапляється серед жінок, що мали декілька пологів і годували дітей.

Велику роль відіграють професійні шкідливості: робота в копальнях збільшує захворюваність на рак легень, анілінові фарбники – на рак сечового міхура, у сажотрусів – рак калитки, у робітників тютюнових виробництв - рак губи та ін.

5 ОРГАНІЗАЦІЯ ОНКОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

Організація боротьби із злоякісними новоутвореннями - пріоритетний напрямок охорони здоров'я в Україні, оскільки разом із серцево-судинними захворюваннями зумовлюють 15 % смертності у державі та 25 % інвалідизації населення. Кількість онкологічних хворих до 2010 року за даними клініко-статистичного прогнозу досягне 1 млн., а щорічно буде реєструватися близько 200 тис. нових хворих, в той час як сьогодні

(див.вище) майже удвічі менше. Отже, від чіткої організації онкологічної допомоги буде залежати дуже багато. В її основу покладений принцип диспансерного обслуговування населення.

Онкологічна служба має таку структуру:

- 1 Міністерство охорони здоров'я (управління онкологічною службою).
- 2 Науково-дослідний інститут онкології.
- 3 Обласне управління охорони здоров'я.
- 4 Онкологічний диспансер (обласний, міський).
- 5 Кафедра (курс) онкології.
- 6 Онкологічне відділення (онкологічний кабінет, оглядовий кабінет, кабінет флюорографії) в загальній лікувальній мережі.

Основною структурною ланкою протиракової служби є онкологічний диспансер, функції якого такі:

- 1) своєчасне забезпечення в повному обсязі кваліфікованою допомогою (в поліклініці і в стаціонарі) онкологічних хворих;
- 2) організаційно-методичне керівництво і координація діяльності усіх онкологічних і лікувально-профілактичних закладів у регіоні:
 - масова санітарно-освітня протиракова робота серед населення;
 - організація і контроль за проведенням загальною лікувальною мережею профілактичних оглядів;
 - організація своєчасного виявлення хворих із передпухлинними і пухлинними захворюваннями;

- організація і проведення підготовки лікарів загальної лікувальної мережі з онкології;
- облік хворих, аналіз захворюваності і смертності на злоякісні пухлини;
- вивчення і аналіз причин задавненості;
- аналіз віддалених результатів лікування.

Таким чином, протиракова робота – це розгалужена організаційна система.

Для поставлення і вирішення відповідних завдань у складі онкологічного диспансеру існує організаційно-методичний відділ, поліклініка, пансіонат, багато-профільний стаціонар з відділеннями загальної, абдомінальної, торакальної онкології, пухлин голови і шиї, онкоурології, хіміотерапії, радіології. В онкодиспансері працюють цитологічна і патогістологічна лабораторії. Функціонують ендоскопічні кабінети, спеціалізована онкоМСЕК. У кожній міській і районній поліклініці (лікарні) є онкологічні або оглядові кабінети. В онкокабінеті працює лікар, що відповідає за онкологічну службу в районі, проводить прийом і облік онкологічних хворих. В оглядових кабінетах приймають досвідчені лікарі-акушери чи акушерки, які повинні обстежувати візуально, пальпаторно та вагінально 2 рази на рік усіх жінок у віці понад 30 років, що звернулися в поліклініку з будь-якого приводу. Із шийки матки беруться мазки для цитологічного дослідження. При цьому обстежуються лімфатичні вузли усіх доступних для пальпації ділянок. Обов'язково вивчається молочна залоза. Проводиться ректальне дослідження. При виявленні відхилень від

норми хворі направляються до відповідного за фахом лікаря. Усім чоловікам після 40-річного віку хірурги чи фтизіатри обстежують грудні залози і виконують пальцеове обстеження прямої кишки, звертаючи особливу увагу на стан передміхурової залози. При виявленні змін консультують в уролога, а далі – в онколога.

Для виявлення доклінічних форм раку легень щороку проводиться обстеження всього дорослого населення у флюорографічних кабінетах.

Протиракова допомога базується на тісній взаємодії онкологічної і загально-лікувальної мережі. На лікувально-профілактичну мережу покладені такі обов'язки: а) проведення санітарно-освітньої роботи серед населення з метою профілактики і раннього виявлення злоякісних пухлин; б) проведення масових профілактичних оглядів населення для виявлення ракових і передракових захворювань; в) досконале обстеження (клінічне, лабораторне, ендоскопічне, рентгенологічне) та оздоровлення контингентів з передпухлинними процесами, що перебувають на диспансерному обліку; г) забезпечення діяльності протягом усього робочого дня оглядових кабінетів (надання устаткування, інструментарію, достатньої кількості гумових рукавичок, можливості необмежено брати мазки для цитологічних досліджень та інше); д) своєчасне виявлення пухлин вже при першому зверненні хворого, для чого необхідно підвищувати онкологічну пильність та компетентність лікарів первинної ланки; е) поглиблене обстеження хворих у стаціонарі загального профілю з метою виявлення

передраку і пухлин; є) робити позначки в історії хвороби про проведений профілактичний огляд; ж) хворих з виявленими пухлинами направляти в онкологічний диспансер для уточнення діагнозу та проведення відповідного лікування; з) проводити симптоматичну терапію інкурабельним онкологічним хворим як амбулаторно, так і в стаціонарі.

Отже, в системі протиракової роботи лікувально-профілактичні заклади загальної мережі є невід'ємним ланцюгом. Чим краще організована робота в лікувально-профілактичній мережі (I етап онкологічної допомоги), тим частіше пухлини будуть виявлятися на ранніх стадіях. Таким чином результати лікування в спеціалізованих закладах (II етап онкодопомоги) будуть кращими і навпаки. Крім того, в лікарнях загального профілю проводиться загальна терапія і заходи з реабілітації хворих після оперативних втручань, променевої та хіміотерапії.

Після проведеного радикального лікування хворих обстежують протягом першого року 1 раз на квартал, на другому році – 2 рази на рік, на третьому році (коли найчастіше виникають метастази) – теж щоквартально, а пізніше – 1-2 рази на рік.

Кожен лікар повинен чітко уявляти, що рівень надання онкологічної допомоги в регіоні свідчить не стільки про спеціалізовану онкологічну службу, тобто роботу онкологів, скільки про загально-лікувальну мережу, а отже, про фаховий рівень лікарів загального профілю і вузьких спеціалістів.

Державна система реєстрації злоякісних пухлин в Україні законодавчо закріплена МОЗ наказом № 10 від 22.01.1996 р. «Про створення національного канцер-реєстру України». На вперше виявленого хворого із злоякісним процесом лікар будь-якого закладу заповнює форму № 090/о, на підставі якої хворий ставиться на облік в онкодиспансері і на нього заводиться контрольна карта– форма № о-30-6/о. До цієї ж карти вносять дані з виписки з історії хвороби онкологічного хворого № 027-1/о. Усі онкологічні заклади щорічно подають до Центру статистики МОЗ України інформацію про онкохворих за формою № о-30-6/о, що дозволяє проводити обмін між регіонами. На задоволенні форми раку заповнюється 2 примірники форми № 027-2/о «Протокол задоволеності»; один примірник залишається в історії хвороби чи амбулаторній карті, а другий пересилається до онкодиспансеру за місцем проживання хворого.

6 ПЕРЕДРАК. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ

Передраком називають різні процеси і стани, які передують злоякісним пухлинам і нерідко в них переходять. Цей термін виник в кінці ХІХ ст. (1896 р.) на Міжнародному конгресі дерматологів у Лондоні, де В.Дюбрейль говорив про передракові кератози. В 1911 р. І.Орт застосував поняття «передрак» для хвороб внутрішніх органів, зокрема до виразки шлунка. У 20-х роках минулого століття стверджувалося, що рак не виникає у здоровому до того ж органі. Пізніше

Л.М.Шабад (1967) вважав, що кожен рак має свій передрак, але не кожний передрак переходить в рак. У зв'язку з цим були визначені дві форми передраку: облігатний (обов'язковий), тобто захворювання, які неминуче переходять в рак, і факультативний, коли передпухлинні стани не обов'язково переходять в рак.

Л.М.Шабад виділяв 4 стадії розвитку ракової пухлини. I стадія – дифузна гіперплазія. На тлі останньої мультицентрично виникають мікроскопічні фокуси розростання малодиференційованих клітин. II стадія – локальні проліферати. Останні, збільшуючись і зливаючись, утворюють вузол з експансивним характером росту. III стадія – доброякісна пухлина. Потенція росту новоутворень різна. В одних випадках вони протягом всього життя залишаються доброякісними, в інших – досить швидко малігнізуються і стають злоякісною пухлиною – IV стадія розвитку (морфологічна).

Відома також інша схема послідовності морфологічних змін розвитку пухлини: нормальний епітелій – дисплазія – карцинома – карцинома з мікроінвазією – мікрокарцинома – передклінічна карцинома – інвазивна карцинома.

Наведені уявлення про передрак дають шанс на профілактику малігнізації шляхом виявлення і своєчасного лікування хворих з передраковими станами. Дане положення до останнього часу залишається базовим в концепції протиракової роботи онкологічних диспансерів і загальної мережі охорони здоров'я.

Разом з тим багаторічна робота щодо виявлення і лікування передпухлинних захворювань не дала відчутного результату із зниження захворюваності на злоякісні пухлини. Навпаки, як наведено вище, онкологічна захворюваність невпинно зростає, що підтверджує висунуте нами положення: ***злаякісні хвороби – результат способу життя людства і відповідь Природи на зневажливе до неї ставлення.*** І це не фаталізм. Це шлях до здорового і якісного життя. Більше того, життя не лише наших сучасників, а і майбутніх поколінь – наших онуків і правнуків.

Останнім часом завдяки успіхам експериментальної онкології морфологічними дослідженнями показана можливість виникнення раку різних органів (стравоходу, шлунка, кишечника, молочної залози та інших) без попередніх у них морфологічних змін. Цим самим правильність стадійних схем про виникнення ракових пухлин, наведених вище, поставлена під сумнів. Встановлено також, що сучасні канцерогени нерідко спричинюють виникнення раку різних органів навіть при одnorазовому введенні. Багатостадійність не спостерігається і при вірусному бластомогенезі. Багато фактів свідчить, що більшість злоякісних пухлин виникає не з хронічних захворювань, а в “здорових органах” на тлі напевно “зірваного чи збоченого” імунітету. Вкотре наголошуємо і повертаємо читача до думок про Природу в найширшому розумінні цього слова: я – ми – Природа – ми –я.

Все ж положення щодо лікування передраку як профілактики раку – хоча на практиці і не дуже ефекти-

вне - все-таки повинно залишатися діючим. Лікарі-практики зобов'язані орієнтуватися поки що на цей принцип. І ось чому: профілактика – це перш за все оздоровлення навколишнього середовища. Для виявлення пухлин на ранніх стадіях необхідно проводити більш якісні профілактичні огляди усього населення, масові профілактичні та ендоскопічні обстеження. Разом з тим треба удосконалювати методи діагностики. Це і дасть можливість поліпшити результати лікування.

Про передрак окремих органів практично йде мова під час вивчення інших суміжних дисциплін та продовжується на кафедрі онкології.

7 ПРОФІЛАКТИКА ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

Профілактика злоякісних утворень включає три етапи і два напрямки.

На I етапі треба створити умови для максимального уникнення дії шкідливих факторів зовнішнього середовища, створити нормальне екологічне докілья (**суспільна профілактика**) та попередити хронізацію патологічних процесів шляхом лікування гострих і відмови від шкідливих звичок (**особиста профілактика**). Перший етап профілактики

включає: **індустріальний напрямок**, який полягає в тому, щоб звести до мінімуму виникнення і вплив на людей промислових шкідливих канцерогенів: будівництво підприємств з надійними захисними спорудами, з сучасною технологією перероблення шкідли-

вих продуктів та їх утилізацією; автоматизацію шкідливих ділянок виробництва; конструювання двигунів, які найменше забруднюють атмосферу продуктами неповного згорання; побудову міст з озелененими, що добре провітрюються, вулицями та інше.

На II етапі необхідно своєчасно виявляти клітинні проліферати (тобто передраки) і адекватно лікувати передбластоматозні стани. Хворі, що невилікувалися, чи повністю не оздоровлені, повинні бути постійно на диспансерному обліку.

III етап – це попередження прогресування виявленої пухлини шляхом застосування оптимальних методів лікування.

Гігієнічний напрямок враховує відповідальне ставлення людини до свого здоров'я та дотримання правил особистої гігієни. Про боротьбу з шкідливими звичками ми вже говорили. У цьому плані *за своє здоров'я людина відповідає особисто* і перед близькими, і перед суспільством.

8 ВИДИ НОВОУТВОРЕНЬ

Сучасна класифікація пухлин базується на клінічному і морфологічному принципах, за якими усі новоутворення поділяються на доброякісні і злоякісні.

Доброякісні новоутворення (tumor benignus) називають за тими тканинами, з яких вони виникли, і добавляють суфікс “-ома” (гр. “онкома” – пухлина). Так, пухлини із жирової тканини – ліпома; із м'язів – міома; із судин – ангіома; із нервів – невринома; із хряща – хо-

ндрома; кісток - остеома і т.п. Поверхнево розміщені доброякісні новоутворення здебільшого округлої форми, з чіткою і рівною поверхнею, безболісні, рухливі, оскільки не пов'язані з оточувальними тканинами, регіонарні лімфатичні вузли не збільшені, метастазів не буває.

Доброякісні новоутворення за клітинною структурою мало чим відрізняються від тканини, з якої виникли: ростуть, як правило, повільно, роками, досягаючи інколи значних розмірів, експансивно, тобто не врастають в суміжні тканини і органи, а лише відтісняють їх; мають різної товщини капсулу і не впливають на загальний стан організму. Клінічно ці пухлини можуть виявлятися ознаками стискання сусідніх порожнистих органів, великих судин, нервів. Після видалення, як правило, не дають рецидивів. Інколи доброякісні новоутворення поводять себе “не по доброму”, спричиняючи порушення функцій деяких органів, навіть загрожують життю (при стисканні органів середостіння, головного мозку, порожнистих вен, аорти, спинного мозку).

Місцеводеструктуючі пухлини (раніше їх називали “потенційно злоякісними”, “напівзлоякісними”) за морфологічними ознаками є доброякісними, але за інфільтративним ростом та клінічним перебігом з частими рецидивами більш подібні до злоякісних. До них належать десмоїдні фіброми (агресивний фіброматоз), які незалежно від розмірів новоутворення деякі автори називають фібросаркомою I стадії; фіброми носоглотки і міжм'язові ліпоми, що дифузно інфільтрують сусідні

тканини і рецидивують; гігантоклітинні пухлини, гемангіоендотеліоми, аденоми бронхів і т.ін.

“Рак на місці” (cancer in situ) – це преінвазивна пухлина, яка поки що перебуває в неінфільтруючій фазі розвитку і локалізована лише в межах слизової оболонки. Найчастіше вона діагностується в ділянці шийки матки завдяки широкому застосуванню кальпоскопії.

Злоякісні пухлини (tumor malignus) поділяють на дві великі групи:

а) епітеліальні, що розвиваються із залозистого чи покривного епітелію – рак (cancer, carcinoma);

б) сполучнотканинні, мезенхімальні – саркома (sarcoma – від гр. sarcos- м'ясо) – osteosarcoma, neuosarcoma, ангіосаркома та інші. До групи мезенхімальних пухлин належать також гемобластози – хвороби кровотворних органів (лейкози, Неходжкінські лімфоми, лімфогранулематоз).

Слід зазначити, що нерідко для зручності користування терміном “рак” називають усі злоякісні пухлини незалежно від їх тканинного походження, що, безумовно, не є правильним. Макроскопічно, тобто візуально, ракові пухлини, як і саркоми, частіше бувають неправильної форми, бугристі, щільні, мало- або майже нерухомі, спаяні із сусідніми тканинами, мають посилено розвинені судини, легко кровоточать при дотику.

Для злоякісних пухлин характерні такі ознаки:

а) швидкий ріст пухлини внаслідок безконтрольного розмноження клітин; *б) відносна автономність*, тобто незалежність розмноження клітини – вони менше ніж

нормальні реагують на фактори, які контролюють ріст; в) *аноплазія* (втрата властивостей, які характерні для нормальних диференційованих клітин); г) *інвазивний, або інфільтративний ріст* – пухлина проростає всі шари органа і вростає в суміжні тканини, руйнуючи їх, на різну глибину у вигляді інфільтратів, паростків і тяжів подібно до клішней рака, що дало стародавнім лікарям привід назвати цю хворобу саме “рак”. У зв’язку з цим межі пухлини точно визначити майже неможливо. Клінічно виділяють два типи росту пухлин: ендоефітний (збігається з інфільтративним) і екзофітний, коли пухлина росте в просвіт органа і має досить чіткі краї. Разом з цим такий тип пухлин рідше і пізніше метастазує. У зв’язку з наведеним, щоб втручання було радикальним, пухлину, особливо ендоефітну, видаляють з частиною “нормальних” оточувальних тканин, іноді навіть з декількома органами, ділянкою тіла чи кінцівкою; д) *схильність до рецидивів*. Останні найчастіше виникають якраз при інфільтруючому рості і наявності “розкиданих” комплексів клітин пухлини в здорових на перший погляд тканинах; е) *здатність метастазування*. На перших етапах розвитку пухлина, про що йшла мова вище, завжди локалізована. З часом, через декілька тижнів чи місяців, руйнуються базальні мембрани тканини і починається поширення процесу. Метастазування проходить в декілька етапів: а) відділення клітин від пухлини; б) проникнення цих клітин у лімфатичне або кров’яне русло; в) міграція та циркуляція клітин у лімфі і крові по всьому організму. В цей період багато клітин-

них комплексів внаслідок достатнього імунітету лізуються і гине. Для тих, що зберегли життєздатність, настає ще один етап: г) прилипання клітин до стінки судини, частіше в лімфатичному вузлі; д) утворення пухлинного ембола; е) вихід клітин із судин зовні; є) утворення і розвиток метастатичного вузла.

Карциноми метастазують спочатку лімфогенно, пізніше - гематогенно, саркоми ж з самого початку - гематогенно. Метастази карцином здебільшого осідають в регіонарних лімфатичних вузлах, які є бар'єром на шляху розповсюдження елементів пухлини. Це - місцево-поширений процес. Під час появи віддалених лімфогенних метастазів, нерідко в надключичній ділянці зліва (так званий метастаз Вірхова), або гематогенних у різних органах, говорять про фазу дисемінованої, тобто IV клінічної стадії пухлини. Метастази рідко бувають поодинокі, частіше - множинні. Клінічні спостереження свідчать, що існує деяка закономірність метастазування. Так, у кістки скелета метастазує здебільшого рак легень, нирок, передміхурової залози, молочної, щитоподібної та підшлункової залоз. Відомі дві форми метастазів у кістки: а) остеолітична, при якій виникає лізис (деструкція і дефект) ділянки кістки; б) остеобластична, при якій розвивається остеосклероз. Відмічено також найбільш типову локалізацію метастазів у кістках: рак молочної залози - в нижньогрудному та поперековому відділах хребта, рак передміхурової залози - в кістках таза. Трубочасті кістки уражуються значно рідше.

Трапляються також *імплантаційні* метастази. Вони з'являються внаслідок перенесення клітин пухлини на здорові тканини під час операції (своєрідне перевищення пухлини). В печінку і легені можуть метастазувати карциноми і саркоми різних локацій. У селезінці метастази, як і первинні пухлини, практично не трапляються.

Поряд з онкологією дорослих виникла і досить успішно розвивається самостійна дисципліна – *дитяча онкологія*. Із загальною онкологією вона має багато спільного, але має і свої особливості.

1 Більшість пухлин у дітей природжена. Про це свідчать випадки трансплацентарного бластомогенезу (передача пухлин через плаценту). Канцерогенний ефект реалізується частіше у третьому триместрі вагітності. Велика небезпека виникнення уроджених пухлин при опроміненні плоду у першому триместрі, навіть при одноразовому рентгенологічному обстеженні вагітних. Поява деяких пухлин пов'язана з вадами розвитку. Так, нефробластома частіше буває при вадах розвитку нирки (подвоєна, підковоподібна нирка).

2 У дитячому віці на відміну від дорослих значно більшу питому вагу займають доброякісні новоутворення.

3 У дітей візуальні пухлини трапляються порівняно рідко. Типові пухлини дитячого віку розміщені глибоко (пухлини головного мозку, заочеревинного простору і т.п.).

4 Для пухлин дитячого віку характерні вікові піки. В перші 4 роки трапляється 50% пухлин. До 3-річного віку спостерігаються ретинобластоми (пухлини сітківки ока), гепатобластоми (пухлини печінки), тератоми (змішані пухлини з різних тканин), нефробластоми (пухлини нирок), пухлини сечового міхура, яєчок, піхви; після 10 років – пухлини кісток, яєчників, лімфоми.

5 У дітей переважають гемобластози - у половини хворих.

6 Структура пухлин у дітей і дорослих різна. Дорослим властиві ракові пухлини, які у дітей спостерігаються в 1%. Для дитячого організму характерні мезенхімальні пухлини – саркоми. З цього впливають і інші особливості, а саме: а) *діагностика ракових пухлин* багатьох внутрішніх органів (бронхів, шлунково-кишкового, сечостатевого тракту та інших), які завдяки розвитку ендоскопічної техніки стали візуальними, *може бути найбільш ранньою і масовою. Виявити ж саркому в ранній фазі розвитку* практично неможливо – швидше це виняток; б) обсяг оперативних втручань при карциномах і саркомах значно відрізняється: видалення ракових пухлин супроводжуються широкими лімфаденектоміями з метастатичними вузлами; при саркомах такі операції недоцільні.

7 Клінічний перебіг пухлин у дитячому організмі більш агресивний, раніше настає генералізація процесу. Пухлини часто приховуються під різними “масками”. Маніфестація захворювання, особливо при гемобласто-

зах, може супроводжувати будь-яку гостру інфекцію, від якої дитину помилково і тривало лікують.

8 Діагностика пухлин у дітей, в порівнянні з дорослими значно складніша: а) у малої дитини неможливо повною мірою з'ясувати скарги та початок захворювання; б) для обстеження малих дітей частіше необхідне загальне знеболення, щоб дитина не рухалася при виконанні діагностичних маніпуляцій.

9 Лікування онкологічних хворих дитячого віку складніше, ніж дорослих, що зумовлено: а) підвищеною небезпекою втрати крові, особливо у маленьких дітей; б) труднощами корекції гомеостазу в дитячому віці; в) порушеннями топографоанатомічних взаємовідносин з органами і магістральними судинами при великих пухлинах; г) комбінацією пухлин з вадами розвитку, які необхідно корегувати.

10 У дітей, порівняно з дорослими, операції відносно маси тіла більш великі і травматичні, оскільки видаляються пухлини більшого об'єму (печінки, нирок, заочеревинні та інші).

11 Чутливість первинної пухлини і метастазів до хіміопроменевої терапії у дітей більш висока, ніж у дорослих. Тому навіть при дуже давньому процесі у дитини таке лікування має сенс і його обов'язково необхідно провести.

12 Наслідки променевої терапії у дітей і дорослих різні: а) у дітей частіше і при менших дозах виникають диспептичні явища, пригнічення гемопоезу та інше; б) опромінення зон росту кісток призводить до укорочення

і атрофії кінцівок, деформації хребта; в) на місці опромінення у віддалений термін інколи виникають органні чи неорганні вторинні пухлини.

13 У дитячій онкології нерідко спостерігаються випадки спонтанної регресії пухлин, а інколи вони трансформуються в доброякісний аналог (нейробластома - гангліоневрома).

14 Терміни, що свідчать про вилікування хворого, в дитячій і загальній онкології різні: 2-річне виживання дітей (без рецидиву і метастазів) ідентичне 5-річному спостереженню у дорослих.

9 КЛАСИФІКАЦІЯ КЛІНІЧНИХ ГРУП ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ

Клінічні групи

З метою диспансеризації хворих з передраковими захворюваннями і злоякісними пухлинами виділяють такі клінічні групи:

I-а - це пацієнти із захворюваннями досить підозрілими на злоякісні. Таких хворих певний час досконало обстежують, іноді повторно, після чого знімають з обліку або ж переводять в іншу диспансерну групу.

I-б – пацієнти на передпухлинні захворювання.

II – хворі на злоякісні пухлини, що підлягають спеціальному хіміотерапевтичному, променевому чи гормональному лікуванню.

II-а – хворі на злоякісні пухлини, що підлягають радикальному оперативному лікуванню.

III – хворі на злоякісні пухлини, що перенесли радикальне хірургічне, комбіноване чи комплексне лікування. Таких осіб вважають практично здоровими. Поява рецидиву або метастазів дає підставу перевести такого хворого в групу II для проведення спеціального (хіміотерапевтичного, променевого чи й комбінованого), а інколи навіть у групу II-а для радикального лікування (повторного оперативного) чи в групу IV, якщо така терапія через поширеність процесу уже неможлива.

IV група – це хворі на злоякісні пухлини, яким показане паліативне хірургічне чи симптоматичне комбіноване або комплексне лікування.

Читач повинен чітко засвоїти, що клінічна група у кожного хворого встановлюється залежно від його стану та етапу лікування, на якому він перебуває. Наприклад, під час профілактичного огляду запідозрено пухлину. Щоб хворий не “загубився”, його беруть на диспансерний облік у групу I-а. Протягом 10-12 днів проводиться повне клінічне, лабораторне та ендоскопічне обстеження. Якщо виявиться передрак, хворого переводять у групу I-б для проведення подальших етапів диспансеризації. При виявленні злоякісного новоутворення – в групу II-а, II чи IV. Після оперативного лікування хворим групи II-а змінюють диспансерну групу на III, II чи IV.

10 СТАДІЇ ПУХЛИН

Під стадією захворювання об'єктивно слід розуміти анатомічно – просторове поширення процесу, яке об'єктивно встановлюється при клінічному, рентгено-радіологічному, ендоскопічному і лабораторному методах дослідження. Стадія процесу виставляється на підставі таких ознак: а) розміру пухлини чи ступеня ураження органа; б) проростання в суміжні органи; в) відсутності або наявності регіонарних чи відділених метастазів. *Стадія хвороби ніколи не змінюється.* Незалежно від методу лікування вона залишається тією, що була встановлена при виявленні новоутворення.

Попри все існує ще й таке морфологічне поняття, як “нульова” стадія. За своїм просторовим поширенням це передінвазивна карцинома (Ca in situ). До неї відноситься внутрішньоепітеліальний рак шийки матки та внутрішньопротокова карцинома молочної залози.

За наведеними ознаками виділяють 4 стадії пухлин.

При I стадії пухлина, як правило, не перевищує 3 см, метастазів немає.

При II стадії пухлина не більша ніж 5 см, проростає в глибокі шари стінки органів. Можуть бути поодинокі рухливі регіонарні метастази.

При III стадії новоутворення має такі характеристики:

а) пухлина більше ніж 5 см; розповсюджується за межі органа, з якого росте, але не проростає в суміжні органи; можуть бути регіонарні поодинокі метастази, віддалених метастазів немає;

б) незалежно від розмірів головної пухлини (велика чи мала) можливі множинні регіонарні метастази.

При IV стадії пухлина проростає в сусідні органи або виявляються віддалені лімфогенні чи гематогенні метастази незалежно від розмірів первинної пухлини. Наявність таких самих метастазів, якщо навіть не знайдена основна пухлина, дає підставу для визначення цієї ж поширеності процесу.

Слід зазначити, що уявлення про рухливість та проростання пухлини і наявність метастазів у лімфатичних вузлах - критерій досить суб'єктивний. Тому для багатьох локалізацій новоутворень визначення стадії можливо лише під час хірургічного втручання, а нерідко – вже після гістологічного дослідження пухлини і лімфатичних вузлів, яке потрібно виконувати не лише після оперативного втручання, а й під час останнього, що має назву субопераційної діагностики.

Розміри пухлини також не завжди можуть бути основним критерієм при визначенні її стадії. Для деяких локалізацій важливим є ступінь звуження порожнистого органа (трахеї, бронхів, стравоходу), поширення вздовж нього та глибина інвазії і інфільтрації. Отже, розмір пухлини, проростання, наявність метастазів і навіть стадія – поняття досить відносні. Наприклад, III стадія раку шкіри нижньої губи, слизової оболонки

порожнини рота – це пухлина в межах 3 см в діаметрі; ця ж стадія раку молочної залози та шлунка – пухлина розміром 5 см і більше. Разом з тим саркома м'яких тканин більша ніж 5 см у діаметрі належить до II стадії. Проростання пухлини в суміжні органи і структури незалежно від розміру здебільшого характеризує IV стадію новоутворення. В той же час необхідно враховувати характер структур, у які проросла пухлина, а саме: при проростанні новоутворення в плевру, перикард і діафрагму за можливості виконати їх резекцію – пухлину відносять до III стадії; з іншого боку, при вросанні новоутворення у стравохід, аорту чи порожнисті вени – фахівець вимушений констатувати IV стадію злоякісного процесу. Важливим також є не сам факт наявності метастазів, а зона їх лімфогенного та гематогенного поширення. Отже, стадія процесу і наявність метастазів в одних випадках визначають операбельність хворого, тобто суб'єктивно-об'єктивні показання до можливості застосування операції (рак легені з лімфовузлами в корені легені, саркома гомілки з метастазами в пахвинні лімфовузли і т.ін.). Якщо є периферійні метастази – хворий вважається неоперабельним (рак шлунка за наявності Вірховського метастазу і т.ін.). З іншого боку, існує поняття *резектабельності*. Воно означає можливість операційної бригади (головним чином відповідного хірурга клініки чи відділення) видалити пухлину з м'яких тканин чи клітковини (заочеревинний простір, межистіння) або виконати резекцію того чи іншого органа, особливо при проростанні в суміжні органи і

судини та наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах. Таким чином, операбельність – поняття більш суб'єктивне, а резектабельність – більш об'єктивне, оскільки визначається вже під час операції. **Разом із цим треба чітко засвоїти, що стадії онкологічного процесу і клінічні групи – поняття не тотожні.** Сучасні можливості комбінованого і комплексного лікування нерідко дають змогу надати радикальну допомогу хворим навіть із IV стадією новоутворення.

При злоякісних захворюваннях лімфатичної системи (лімфогранулематоз, Неходжкінські лімфоми) також виділяють 4 стадії. Але, на відміну від інших новоутворень, кожна стадія вміщує 2 підстадії. При підстадії А відсутні загальні симптоми. При підстадії Б має місце хоча б один із таких симптомів: схуднення за останні 6 міс на 10% маси тіла, температура тіла вища ніж 38°; нічний піт і т.ін.

Протягом останнього десятиріччя наведені підстадії рекомендують доповнювати ще й ознаками біологічної активності пухлинного процесу. Так, при підстадії А немає активності. Підстадія Б має дві чи більше таких ознак активності: ШОЕ – більше ніж 30 мм/год; фібриноген – більше ніж 5 г/л; лейкоцити більше ніж 12×10^9 /л; альбуміни – менше ніж 35%; α_2 – глобуліни – більше ніж 12% і т.

11 МІЖНАРОДНА АНАЛІТИЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ЗА СИСТЕМОЮ TNM

Міжнародна класифікація TNM (лат. T-tumor; N-nodus, nodulus; M-metastasis) розроблена в 1953 році і постійно удосконалюється. Класифікація базується на даних клінічного, ендоскопічного, рентгенорадіологічного та лабораторного обстежень, які проведено до початку лікування. При цьому обов'язкова гістологічна верифікація процесу.

За допомогою даної класифікації можливі найбільш об'єктивний повноцінний обмін інформацією між лікарями і установами, ведення звітності та міжнародне спілкування.

Символ “T” означає місцеве поширення первинної пухлини і має певні відмінності для новоутворень різних органів. Сьогодні прийняті такі варіанти символу: T₀ – первинна пухлина не виявлена, T_{is} – Cancer in situ (“рак на місці”), T 1-4 – розміри пухлин і поширеність.

Критерії розмірів пухлин різних локалізацій не збігаються. Загальним є те, що при T₁-T₂ завжди можлива радикальна операція. При T₃ втручання можливе, але лише в комбінованому варіанті і з резекцією суміжних органів та структур. При T₄ таке втручання можливе лише інколи. Як правило, радикально пухлину при цьому видалити уже неможливо. За показаннями виконуються паліативні та симптоматичні операції з метою

зменшення тиску на життєво важливі органи, судини, нервові утворення і т.і

Символ "N" означає стан регіонарних, та юкстарегіонарних і більш віддалених лімфатичних вузлів. Юкстарегіонарні – це суміжні з регіонарними групи лімфатичних вузлів, тобто наступний етап та колектор метастазування. Застосовуються такі його значення: No – ознак метастазів у лімфатичних вузлах немає, Nx – оцінити стан лімфовузлів неможливо, N1 – метастази в регіонарних лімфовузлах (I етап), N2 – метастази в юкстарегіонарних лімфовузлах (II етап), N3 – метастази в більш віддалених лімфовузлах (III етап).

Символ "M" означає віддалені метастази і має такі характеристики: Mo – віддалені метастази не виявлені, Mx - даних про наявність віддалених метастазів недостатньо, M1 – виявлені віддалені метастази (дисемінація по очеревині, плеврі, перикарду, в шкірі, м'яких тканинах та кістках). З точки зору лікувальної тактики доцільно виділяти M1a, що означає наявність віддалених ізольованих чи поодиноких метастазів, які можна видалити. M1b – віддалені множинні метастази, які видалити неможливо.

Окрім наведеної, існує і післяхірургічна або патогістологічна класифікація – PTNM. Вона передбачає відображення ступеня проростання стінки порожнистого органа. Так, при P1 рак інфільтрує лише слизову оболонку; при P2 пухлина досягає підслизового шару; при P3 інфільтрована вся м'язова оболонка; при P4 рак

проріс усі шари стінки органа, у тому числі і серозний, можливе поширення пухлини за межі органа.

Окрім цих критеріїв, використовуються також гістологічні висновки про ступінь диференційованості пухлин, власне їх злоякісності (анаплазії). Застовуються символ G з його різновидами: G1 – аденокарцинома з високим ступенем диференціювання клітин. G2 – аденокарцинома із середнім ступенем диференціювання; G3-аденокарцинома анапластичного характеру.

Глибина інфільтрації стінки органа (P) і ступінь анаплазії (G) мають без перебільшення найбільш важливе прогностичне значення. Наприклад, після резекції шлунка з приводу раннього раку, що локалізується лише на слизовій оболонці, більше ніж 5 років живе 100% хворих; при проростанні пухлини в м'язовий шар – живе 5 років не більше ніж 70% хворих; при поширенні на серозну оболонку шлунка – менше ніж 20%. Результати лікування значно гірші при анапластичних карциномах, ніж при високодиференційованих.

12 ДІАГНОСТИКА

Своєчасна діагностика - провідна проблема онкології. Чим раніше виявлена пухлина, тим кращі результати лікування. За даними ВООЗ лише 1/3 онкологічних хворих серед вперше виявлених підлягають радикальному лікуванню, а 2/3 – хіміопроменевій чи симптоматичній терапії. Відомо, що 100% виліковування хворого можливе лише на стадії раку *in situ*. В I стадії такий ре-

зультат досягається у 80-90% хворих, а в III стадії – лише у 30% пацієнтів.

Діагностика пухлин поділяється на два етапи. На I етапі виконується первинна діагностика, тобто виявлення пухлин. Це завдання лікарів первинної медичної ланки: медпункт, поліклініка, дільнична, районна, міська лікарня. Цей етап – прерогатива лікаря, до якого вперше звернувся хворий. Від нього нерідко залежить подальша доля хворого.

II етап – уточнююча діагностика. Вона виконується у стаціонарі, де хворий проходить диференціальну діагностику і лікування. При цьому встановлюють характер пухлини, ступінь її поширення. Разом з цим проводиться морфологічна верифікація і вивчається функціональний стан пацієнта.

Таким чином, пухлина може бути виявлена: а) при обстеженні осіб, що звернулися зі скаргами в поліклініку; б) на профілактичних оглядах; в) при спостереженні диспансерних груп населення (виразкова хвороба, хронічний гепатит і т.ін.); г) при обстеженні в стаціонарі з приводу інших хвороб; д) під час планових чи екстрених операцій; е) на аутопсії.

З клінічної точки зору розвиток злоякісних пухлин поділяють на три періоди: 1 Перед-бластоматозний стан. 2 Доклінічна пухлина. 3 Пухлина з клінічними проявами. Кожний наступний період більш короткий, ніж попередній. Тривалість першого періоду може тягнутися багато років, інколи - все життя і пухлина не розвивається. Другий період – доклінічний рак – від по-

яви перших ракових клітин до перших клінічних проявів захворювання. Він теж може проходити досить тривалий час. Так, дані експериментальної і клінічної онкології свідчать, що від першої ракової клітини до пухлини діаметром в 1 см карцинома може збільшуватися декілька років. Відомо, що периферійна аденокарцинома легені до зазначеного розміру росте в середньому 6-8 років, плоскоклітинний рак – 5-6 років, недиференційована карцинома – 2-3 роки. Аденокарцинома молочної залози збільшується до 2 см у діаметрі за 3-4 роки. Темпи росту пухлин прискорюються пропорційно збільшенню діаметру утворення. Третій період – клінічний рак – від появи перших клінічних ознак хвороби і до смерті пацієнта. Тривалість цього періоду найкоротша – місяці і рідко – роки. В середньому він тягнеться $\frac{1}{4}$ всього часу від появи перших злоякісних клітинних комплексів до смерті.

Головним завданням сучасної онкології є розроблення шляхів і методів діагностики доклінічного малого раку. Це можливо при достатній організаційній роботі – обстеження всього населення шляхом проведення профілактичних оглядів. Останні ділять на ряд видів, кожний з яких має свої завдання і використовує відповідні методи.

Індивідуальні профогляди. Кожний хворий, що звертається в поліклініку чи перебуває в стаціонарі з приводу будь-якого захворювання, повинен обстежуватися хоча б один раз на рік на предмет новоутворення. Сюди належать: мануальне обстеження молочних залоз,

а при підозрі – мамографія; відповідне гінекологічне обстеження; вивчення грудних залоз у чоловіків та ректальне – передміхурової; мануальне обстеження щитоподібної залози, а при потребі – її УЗД; вивчення регіонарних лімфатичних вузлів; уточнення існування пігментних чи гіперкератозних утворень шкіри та їх огляд.

Комплексні огляди. Проводять для виявлення різних захворювань взагалі, у тому числі й онкологічних, бригадою лікарів основних спеціальностей (терапевт, хірург, невропатолог). Оглядають при цьому усе населення чи всіх працюючих на підприємствах.

Цільові огляди. Проводять з метою виявлення професійних хвороб: у робітників анілінової промисловості – рак сечового міхура; на азбестових підприємствах – рак легень і плеври, на шахтах – хвороби легень і таке інше.

Двохетапні огляди. Після проведення масових флюорографій та цитологічних досліджень різноманітних виділень виявляють осіб з підвищеним ризиком чи підозрою на захворювання (I етап); відібрані групи таких людей обстежують більш детально іншими уточнюючими методами: рентгенографія, томографія, ендоскопія (II етап). Але через недосконалість організаційних форм профілактичних оглядів та недостатнє матеріальне забезпечення ефективність цих заходів незначна. На превеликий жаль, на подібних профоглядах виявляється менше ніж 10% пацієнтів із вперше виявленими злоякісними пухлинами.

У клінічній практиці закріпилося умовно відносне поняття про своєчасну ранню діагностику новоутворень. Так, до своєчасно виявлених пухлин відносять малі пухлини без метастазів, тобто новоутворення I-II стадій (T1-2 No Mo). Більшість таких хворих можна радикально прооперувати і вилікувати. *Ранній рак* як клінічне поняття – це локалізована пухлина в межах слизової оболонки, з якої і розпочинається її ріст. Отже, морфологічно *ранній рак* - це інтраепітеліальний рак (cancer in situ) і діагностується він лише шляхом мікроскопії. Якщо при цьому встановлена вже інфільтрація підслизового шару, до раннього це новоутворення від-нести вже неможливо. Для виявлення раннього раку внутрішніх органів загальноклінічного обстеження, зрозуміло, недостатньо. Для цього використовують спеціальні рентгенорадіологічні, ендоскопічні, лабора-торні, цито- та гістологічні дослідження. Так, для вияв-лення раку молочної залози використовується мамо-графія та пункційна біопсія з цитологічним дослід-женням отриманого матеріалу. Для діагностики раку легень – проста чи комп'ютерна томографія, бронхо-скопія, лаваж (промивання) та дослідження бронхі-ального секрету. Рак шлунка діагностується шляхом гастроскопії з біопсією та цитоморфологічним дослід-женням біоптатів. Пряма та товста кишки вивчаються ректоколоноскопічно відповідним вивченням біоптатів.

Людей з високим ризиком на онкологічне захворювання потрібно обстежувати 2 рази на рік.

У третьому (клінічному) періоді свого розвитку пухлини проявляються різними симптомами. Останні залежать в основному від локалізації пухлини і стадії її розширення. Отже, клініка новоутворень тих чи інших органів проявляється симптомами захворювання саме цих органів. Скажімо, рак шлунка проявляється болем в епігастрії, нудотою, блювотою і т.ін., але із особливостями, притаманними злоякісним новоутворенням. Рак легень – болем в грудній клітці, кашлем різного характеру, задишкою і т.ін., разом з якими можна знайти ознаки малігнізації. Це усе є предметом вивчення спеціальної (органної) онкології.

Почуваючи себе недобре, хворий сам звертається до лікаря, частіше - дільничного. Від цього першого контакту, на чому ми наполягали вище, нерідко залежить доля хворого. Тому у лікарів усіх клінічних спеціальностей повинна бути не лише висока онкологічна пильність, а й відповідна професійна компетентність. Саме це і є підґрунтям своєчасної діагностики клінічного раку.

До поняття “онкологічна пильність” відносимо таке:

1 Уміння лікаря зосередитись *на неквапливому* зібранні анамнезу і ретельному виявленні скарг незалежно від

свого фаху. При цьому звертають особливу увагу на таке: втрату цікавості хворого до захоплень у минулому; появу байдужого ставлення до роботи; апатію до родинних зв'язків; невмотивовану зміну настрою; ран-

ню або підвищену втому; необґрунтовану відразу до куріння чи якоїсь їжі (м'ясо, риба і т.ін.); відразу до якихось запахів і т.п.; втрату маси тіла; появу нетипових виділень (мокротиння із запахом, із кров'ю, із сторонніми “шматочками”, кров у сечі, у калі, виділення крові із статевих органів і т.ін.); порушення прохідності через природні канали та отвори (порушення ковтання, затримка або “застрявання” за грудниною якоїсь страви чи відригування, здуття і бурчання в животі та болі при цьому, порушення випорожнення кишечника, порушення сечовиділення і т.ін.); зміну форми, кольору та розміру утворень, що до цього існували на шкірі та слизових оболонках, або появу таких; зміну скарг при хворобах, від яких пацієнт лікувався раніше. Разом з цим треба виявити усі шкідливі звички у минулому та на даний час (паління, жування тютюну, вживання дуже гарячої страви – “прямо з вогню” і т. ін.). Вивчаючи анамнез життя треба уточнити усі хвороби, що їх перенесли найближчі родичі (батьки, їх сестри та брати, власні брати і сестри). Якщо найближчі родичі померли, потрібно з'ясувати, від яких саме захворювань.

2 Пильно обстежувати кожного хворого, що звернувся з будь-якого приводу до лікаря незалежно від фаху з метою виявлення можливого онкологічного захворювання.

3 Достатнє орієнтування в загальній онкології і знання лікарями будь-якого фаху передракових захворювань.

4 Знання параспецифічних симптомів та їх варіантів і особливостей перебігу злякисних пухлин на різних

стадіях – головні чинники фахової підготовки кваліфікованого спеціаліста у тій чи іншій галузі медицини.

5 При непереконливих труднощах у діагностиці будь-якого захворювання слід насамперед подумати про можливість такого перебігу новоутворення чи появу його ускладнень.

6 Хворого з підозрою на рак треба обстежити в короткий термін і безвідкладно направити до відповідної онкологічної установи (районний хірург, міський хірург, міський онкодиспансер, обласний онкодиспансер).

Відсутність онкологічної пильності у лікарів лікувально-профілактичних закладів призводить до лікарських помилок, які в 40-45% , а в онкопедіатрії навіть у 80-85% стають головною причиною за давності злоякісних пухлин.

Окрім помилок, які випливають із невиконання наведених правил та технології діагностики злоякісних пухлин, до несвоєчасного виявлення раку ведуть і тактичні помилки, а саме: а) тривале спостереження хронічних запальних процесів без верифікації діагнозу; б) проведення неадекватного чи протипоказаного лікування (фізіотерапевтичні, теплові процедури та ін.).

Отже, лікар, ознайомлений з основами онкології, повинен пам'ятати три групи ознак, характерних для злоякісних новоутворень: 1 – порушення загального стану; 2 – порушення функції органа; 3 – біль.

При обстеженні *дитей* спочатку збирають віддалений анамнез. Уточнюють вік батьків і професійні шкідливості, що діяли на них до зачаття цієї дитини та в пе-

ріод вагітності; наявність викиднів у даній сім'ї, пороків розвитку та дітей, які хворіли на злоякісні пухлини. Після цього вивчають скарги і початок захворювання у даної дитини. Відомо, що багато ознак з'являються по волі і на них батьки не завжди звертають увагу. Інколи вони згадують, що декілька тижнів чи місяців тому змінилася поведінка дитини: вона стала неуважною, роздратованою, вередливою, плаксивою, перестала цікавитися іграшками, грати в улюблені ігри; школяр неохоче виконує завдання, які раніше робив із задоволенням; з'явилася безпричинна втома, дитина почала частіше прагнути відпочити, у неї знизився апетит, з'явилися диспептичні явища. Якщо наведене проходить швидко, батьки часто на це не звертають увагу або лікують дитину самостійно.

Сукупність наведених ознак, що нерідко спостерігаються і при інших гострих чи хронічних захворюваннях, але, як правило, завжди супроводжують злоякісні пухлини, і складають “симптомокомплекс злоякісних новоутворень”. Завдання лікаря – не залишити без уваги нез'ясовані чи незрозумілі скарги та симптоми і дати їм правильне трактування, знайти причину появи цих явищ. Доки це не буде зроблено, лікар не має морального права виключити гіпотезу про злоякісну пухлину.

Об'єктивне обстеження

Проводячи таке обстеження, застосовують ті ж методи, що і при інших хворобах різноманітної локалі-

зації. Вже зовнішній огляд може дати багато. Відомо, що онкологічні хворі в більшості випадків худі, бліді із землистим відтінком шкіри, що інколи створює враження виснаженості. Найчастіше ці ознаки бувають більш характерні для за давнених пухлин шлунково-кишкового тракту. Але такий вигляд можуть мати хворі і при невеликих операбельних пухлинах, ускладнених вторинною анемією внаслідок повторних кровотеч, непрохідності і т.п. З огляду на це вважати хворих у подібному стані за давніми неоперабельними – груба помилка. І, навпаки, немало хворих із дуже давнім процесом мають вигляд здорової людини. Все ж зверніть увагу на блідо-сіре чоло і потухлі очі і вам усе стане зрозумілим, особливо коли згадаєте “малі” симптоми злоякісних новоутворень (дивись внизу).

При пухлинах зовнішньої локалізації діагноз можна поставити вже при огляді пацієнта. Прикладом може бути невеликий, частіше на шкірі обличчя, білуватий вузлик з виразкою в центрі – базаліома шкіри - базальноклітинний рак; тріщини, кровоточивість, мокнення, поява вузла на “невусі” (пігментне п'ятно, родимка – характерні ознаки меланобластоми; наявність на шкірі крововиливів різноманітного характеру (від екхімозів до петехій) на тлі характерної блідості шкіри спостерігаються при лейкозах; крововиливи навколо очей та вузли в лобній чи волосяній частинах голови бувають при нейробластомі у дітей; симптом “лимонної шкірки” над пухлиною в молочній залозі - ознака раку молочної залози; кульгання, потовщення і деформація

кінцівки, обмеження рухів у суглобі – трапляється при пухлинах кісток і м'яких тканин; деформований живіт або крижово-куприкова ділянка – при пухлинах черевної порожнини чи заочеревинного простору або малого таза; деформована вузлами шия “ніби

картопля у вузлику” – ознака лімфогранулематозу і т.п. Нерідко привертає до себе увагу значно розвинена сітка кровоносних судин, пастозність чи набряк якоїсь ділянки тіла, що спостерігаються біля пухлини і характеризують порушення відтоку крові або лімфи за рахунок тромбозу чи механічного здавлення цих судин. Це усе перші ознаки, на яких лікар зобов'язаний зосередити увагу.

Надзвичайно важлива пальпація. Але уже студент, а далі - лікар, повинні пам'ятати, що пальпація пухлини повинна бути ніжною, самими кінчиками пальців, що попереджує перш за все її механічну травму. Окрім цього груба пальпація сприяє надходженню елементів пухлини в лімфу і кров, що збільшує ризик метастазування. Пальпацію необхідно проводити планомірно: голова, завушні ділянки, задні та бічні шийні, підщелепні зони та підборіддя, зону щитоподібної залози, над- і підключичну ділянку, грудну клітку і т.д. З особливою увагою необхідно вивчити стан лімфатичних вузлів усіх ділянок тіла, що доступні для пальпації, і зокрема типові зони регіонарного лімфоток: для нижніх кінцівок і прямої кишки – пахвинні та клубові вузли; для верхніх кінцівок – ліктюві, пахвові та шийні; для молочної і грудної залоз – пахвові, під- і надключичні;

для голови – підщелепні та шийні. Особливо уважно слід прощупати ділянку в куті між ключицею і кивальним м'язом зліва, що є типовою локалізацією метастазування пухлин черевної та грудної порожнин, молочної та грудної залоз. Відсів новоутворення у цю ділянку - метастаз Вірхова: щільний круглий вузол різних розмірів. Виявлення цього вузла свідчить про IV стадію процесу. Вражені метастазами лімфатичні вузли завжди збільшені, щільні, безболісні, з чіткими контурами, як правило, круглі, інколи спаяні між собою в конгломерати, що відносно добре зміщуються.

Пальпація живота є найбільш простим, але дуже важливим за інформативністю методом. Пропальпувати живіт можна у кожного пацієнта, в тому числі і у дитини, яка плаче, використовуючи при цьому паузи між вдихом і видихом. Найголовніше при цьому виключити наявність асцити і з'ясувати стан печінки, в якій дуже часто локалізуються метастази. Уражена метастазами печінка збільшена, щільна, бугриста, із заокругленим краєм. У дітей, окрім печінки і селезінки, необхідно пропальпувати ділянки нирок і паравертебральну зону – найбільш часті локалізації нефробластоми і нейробластоми. У дітей при сумнівних результатах доцільно провести пальпацію живота під наркозом і навіть в умовах релаксації, для чого, крім каліпсола, вводять у вену міорелаксанти (лістенон, міорелаксин) у дозі 1,5 мг/кг маси тіла. У період апное протягом 3-4 хв проводиться штучна вентиляція легень і одночасно виконується пальпація усіх ділянок живота і заочеревинного простору.

Окрім того, за необхідності використовують різні діагностичні маніпуляції: пункції, катетеризації і т.ін.

При підозрі на пухлину черевної порожнини та таза обов'язковим і незамінним є бімануальне дослідження через черевну стінку і пряму кишку . При цьому можна знайти збільшений яєчник (метастаз Крукенберга) або вузол-інфільтрат ділянки міхурово-прямокишкової очеревини (метастаз Шніцлера). Останній є результатом ретроградного метастазування при пухлинах шлунка внаслідок порушення нормального току лімфи. У всіх жінок, незалежно від локалізації пухлини, проводять гінекологічне дослідження.

Нерідко пальпація дає можливість визначити розміри, форму, поверхню, консистенцію, болючість, відношення до суміжних органів та тканин, рухливість пухлини. Ці ознаки залежать від природи пухлини, її локалізації та стадії процесу. Необхідно підкреслити, що у практиці симптом “рухливості пухлини” прийнято вважати вирішальним у визначенні її характеру: рухлива пухлина – доброякісна, нерухлива – злоякісна. Але це не завжди підкреслюється на практиці. Злоякісні пухлини черевних органів порівняно тривалий час залишаються рухливі, а нерухливість швидше свідчить про зрощення її з суміжними тканинами й органами. Пухлини заочеревинного простору і порожнини таза (доброякісні і злоякісні), як правило, нерухливі. Однак хворі з подібними процесами, за невеликим винятком, бувають операбельними. Відмова їм в операції на підставі симптому “нерухливості пухлини” – серйозна тактична по-

милка. Отже, інтерпретація названого симптому повинна бути дуже зваженою і добре обдуманною.

Перкусія й аускультация грудної клітки проводяться за стандартними методиками. Ми на них не зупиняємося лише тому, що вони досить детально висвітлені у наших попередніх працях.

13 ЗАГАЛЬНОПРИЙНЯТІ ДОДАТКОВІ І СПЕЦІАЛЬНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Із першої групи методів дослідження (загальноприйняті) найбільше значення мають такі: клінічні дослідження крові - особлива увага приділяється анемії, відхиленням від усереднених значень окремих фракцій лейкоцитів, тромбоцитів, прискореному ШОЕ, біохімічним дослідженням крові (рівню білка та співвідношенню альбумінів і глобулінів, вмісту фібриногену). При дослідженні сечі надають особливого значення появі еритроцитів. При копрологічних дослідженнях надається значення знаходженню крові, неперевареної їжі, жиру і т. ін. Досліджуючи мокротиння звертають увагу на наявність у ньому еритроцитів та клітин злоякісного новоутворення. За результатами дослідження шлункового соку надають значення рівню кислотності; при дослідженні спино-мозкової рідини - рівню в ній білка, появі еритроцитів і т. ін.

Все більше значення надається імунодіагностиці злоякісних пухлин, хоча на сьогодні вона залишається поза межею практичного застосування з огляду на від-

повідні економічні негаразди. Все ж ці знання, безумовно, уже буде застосовувати в повному обсязі на початку своєї діяльності нинішнє покоління студентів.

Пухлиноспецифічні та пухлиноасоційовані сполуки – маркери злоякісних пухлин – можуть бути визначені як у крові, так і в інших біологічних рідинах (спинномозкова, плевральна та асцитична рідини). Існує ряд пухлин, які з досить високою вірогідністю визначаються саме таким шляхом. Наприклад, маркером раку печінки, тератобластоми яєчка та яєчника є альфа-фетопротейн (АФП), який визначається пробою Абелева-Татарінова. Специфічність проби сягає 80-90%. Позитивна проба АФП на багато місяців (6-12) може випередити клінічну симптоматику зазначених пухлин.

Рак товстого кишечника та підшлункової залози характеризує раково-ембріональний антиген (РЕА). Після видалення пухлини вже через декілька днів маркер зникає із крові.

Маркером хоріонепітеліоми є хоріонічний гонадотропін (ХГ). Він визначається при цій пухлині у 100% випадків хворих.

Маркером раку передміхурової залози є кисла фосфатаза.

Перспективність і практичне значення цих методів цілком зрозуміле, залишається лише втілити їх у життя. На це потрібний час.

Із спеціальних методів дослідження при сучасній діагностиці пухлин найбільш інформативними залишаються ендоскопічні. Оскільки на сьогодні рак ле-

лень за даними ВООЗ вийшов на І-ше місце серед інших зляжкісних новоутворень, зупинимось на *бронхоскопії*. Остання виконується як під місцевою анестезією, так і під загальним знеболенням. Застосовуються фібробронхоскопія (ФБС) і ригідна бронхоскопія (РБС). Кожний вид бронхоскопії має свої позитиви і негативи, а отже, і показання. При можливості комбінують РБС із ФБС. За допомогою РБС вивчають трахею, головні та сегментарні бронхи. ФБС дозволяє вивчити також бронхи сегментарного, субсегментарного та більш вищих порядків. Візуально визначається стан бронхів: нормальне чи змінене їх розгалудження; маюнок судин: збагачений – збіднений; колір слизової: нормальний, гіперемований, блідий; звуження просвіту бронхів: рівномірне чи за рахунок тиску ззовні; наявність додаткових утворень: характер поверхні цих утворень, виразки на їх поверхні, кровоточивість і т.ін. Окрім цього, під час бронхоскопії можливе виконання лаважу (промивання) бронхів із подальшим вивченням промивних вод мікроскопічно та цитологічно.

Більшого значення надається взяттю мазка-відбитка за допомогою ватного тампона з подальшим перенесенням його на предметне скельце чи зіскрібанням за допомогою спеціальних щіточок. Головним же є виконання біопсії бронхі-альних та позабронхіальних утворень з метою морфологічної верифікації процесу. Це найважливіший момент у діагностиці новоутворень легень, оскільки визначення лікувальної тактики без цього неможливо, бо відомо, що одні пухлини (аденока-

рцинома, плоскоклітинний рак) добре піддаються оперативному лікуванню, а інші (малодиференційований рак) – краще піддаються хіміотерапії. Разом з тим, до деяких новоутворень (саркома легень) ліпше застосовувати променеву терапію.

Торакоскопія в останні два десятиріччя виборола собі право в діагностиці хвороб плеври. Сьогодні вітчизняними вченими переконливо доведено, що різноманітні хвороби плеври супроводжуються двома головними об'єктивними синдромами: плевральним випотом і спонтанним пневмотораксом. Отже, дані синдроми є прямим показанням до торакоскопії, яку обов'язково потрібно закінчувати взяттям матеріалу (мазки чи біопсія) для цитогістологічного дослідження. Лікаря не повинно збити зі шляху питання щодо необхідності виконання даної технології дослідження, якщо навіть в анамнезі є така хвороба, як туберкульоз. Поєднання цих двох процесів далеко не рідкість.

Медіастиноскопія виконується, головним чином, при внутрішньогрудній лімфаденопатії (лімфогранулематоз, саркоїдоз, лейкоз) з метою виконання біопсії вузлів та клітковини для подальшого морфологічного дослідження.

Езофогоскопія - дозволяє вивчити стравохід, його взаємовідносини з сусідніми органами і за потреби виконати біопсію.

Гастродуоденоскопія - має вирішальне значення для диференціації виразки шлунка від виразкової форми раку шлунка. Отже, тривалий виразковий анамнез –

пряме показання для ендоскопії шлунка, оскільки відомо, що 8-12% виразок останнього малігнізуються. Відсутність рентгенологічних ознак раку шлунка за наявності “шлункового дискомфорту” – пряме показання до візуального вивчення шлунка. Разом із тим трапляються випадки інфільтративної форми раку тіла шлунка, коли процес розповсюджується по стінці останнього, не уражуючи слизову оболонку, що в більшості випадків не дає ендоскопічних феноменів пухлини. Тут рентгенологічне дослідження – метод вибору. Разом з цим рак дна шлунка променевим методом виявити важко. Необхідно застосовувати спеціальні прийоми і мати неабиякий практичний досвід. Ендоскопія в такій ситуації – незамінна.

Лапароскопія - візуальне вивчення черевної порожнини після введення в неї повітря або кисню (накладання пневмоперитонеуму – ПП). За наявності даних про можливе новоутворення чи інший патологічний процес, який не вдається верифікувати неінвазивними методами, треба вдаватися до лапароскопії. При неможливості вирішити питання, що має місце: метастази в печінку чи якийсь циротичний процес – лапароскопія з біопсією буде найбільш інформативним дослідженням.

Те саме можна сказати про ректоскопію, колоноскопію, кольпоскопію. Остання дає можливість верифікувати рак шийки матки *in situ*, а це – 100% виліковування. Сьогодні починають з успіхом використовувати вертеброскопію, артроскопію. Але всьому свій час, а він – за сьогоднішніми студентами!

Вище ми побіжно торкнулися цитологічної діагностики лише у зв'язку з ендоскопією трахеобронхіального дерева. Тепер підкреслимо, що *цитологічне дослідження* є одним із провідних методів верифікації новоутворень. За шляхом отримання матеріалу для дослідження виділяється *ексфолюативна цитологія* – дослідження клітин, що у процесі життєдіяльності відділяються (злущуються) при-родним шляхом із поверхні пухлини в навколишній простір (плевра, просвіт бронхів, перикард, шлунок, кишечник, сечовий міхур, спинномозковий канал і т.ін.) чи залишаються на поверхні пухлини. Клітини для дослідження відповідно можна отримати із вмісту тих чи інших порожнин (бронхів, плеври і т.ін.) або зробивши мазок-відбиток (тампоном) чи зіскрібанням (щіточкою) з поверхні пухлини.

Інший вид цитологічного дослідження - *аспіраційний*. При цьому матеріал отримують шляхом пункції пухлини сухим шприцем спеціальною голкою. Характерними ознаками злоякісних клітин є: нерівні, “розмиті” їх контури, значно збільшений розмір, неправильна форма клітин, наявність відростків цитоплазми, великий (значно більший, ніж у материнських клітинах) розмір ядер, які мають неправильну форму (округлу, серпоподібну, бобоподібну, неправильну, двополосну). Інколи клітина має багато ядер, які зливаються. Трапляються “голі” великі ядра без цитоплазми. Описуються злоякісні клітини, в яких цитоплазма містить різноманітні “сторонні” утворення (уламки еритроцитів, дрібніші клітини, багато вакуолей і т.п.). Бувають злоякісні клі-

тини, у яких ядро розміщене на периферії, зливаючись із її контуром. Ці клітини отримали назву перснеподібних. Загалом відомо близько 200 цитологічних ознак злоякісних пухлин. Незважаючи на це, помиляються і досвідчені цитологи. Помилки у таких випадках бувають двох типів: *псевдонегативні* – КЗН (клітини злоякісного новоутворення) не виявляють, бо матеріал отримано із некротизованої ділянки пухлини чи із здорової тканини, та *псевдопозитивні* - коли тривало проліферуючі (атипові) клітини цитолог сприймає як клітини злоякісного новоутворення.

Незважаючи на те, що цитологічний метод об'єктивний, в ряді випадків встановити діагноз не вдається. Що ж робити? Залишається метод останнього шансу – *гістологічне дослідження*, яке, окрім верифікації процесу, дозволяє в більшості випадків провести ще й ідентифікацію пухлини: визначити первинний орган, уражений пухлиною, орган, який дав близькі чи відділені метастази.

Матеріал для гістологічного дослідження отримуємо *пункційною біопсією* (щитоподібна залоза, легені, нирки, печінка, лімфовузли); *щипцевою* – при ендоскопіях (плевра, очеревина, стравохід, шлунок, кишечник); *ексцизійною* - при зовнішніх локалізаціях новоутворень (молочна залоза, грудна залоза при гінекомастії у чоловіків, рак шкіри, базаліома) та внутрішніх локалізаціях пухлини (частина легені при атиповій резекції, кишечника, шлунка при ендоскопіях, коли видаляється все патологічне утворення). *Інцизійна біопсія*

виконується у випадках, коли видалити пухлину неможливо і вона визнана нерезектабельною, а верифікація процесу дасть можливість провести специфічне лікування спрямованого характеру (променева терапія, хіміотерапія, комбінована терапія).

За гістологічною будовою рак розподіляють так: рак покривного епітелію відносять до *інтраепітеліального*, що не виходить за межі епітелію або до *плоскоклітинного* (епідермоїдного). Останній поділяють на *плоскоклітинний роговіючий*, для якого характерні клітини, що називаються “роговими перлами”, та *плоскоклітинний нероговіючий*. Останній є менш диференційованим, а отже, більш злоякісним. Рак епітелію залоз називають *аденокарциномою*. При превалюванні стромы над паренхімою пухлину називають *скірозним раком*, при превалюванні паренхіми над стромою – *медулярним раком*. Якщо пухлина продукує багато слизу, який міститься між прошарками сполучної тканини, пухлину називають *колоїдним*, або *слизовим раком*. Нерідко в пухлинах трапляються усі наведені вище підвиди аденокарциноми (скірозний, медулярний, колоїдний).

Після проведеного загальноклінічного обстеження хворого і уточнення підозри на онкологічний процес того чи іншого органа виконують додаткові спеціальні обстеження, до яких відносимо такі: при захворюванні органів грудної клітки (межистіння, легень, плеври, кісткового каркаса грудної клітки) роблять оглядову і бічну рентгенографію. Для уточнення структури патологічного процесу – серединну, а при потребі -

і багатошарову томографію середостіння чи легень, залежно від локалізації процесу, що уточнюється після виконання бічної рентгенограми. Томографію виконуємо на спині або на животі. Цим прийомом наближаємо патологічне утворення до джерела променів, що робить зображення більш контрастним і чітким. Так, при локалізації новоутворення в задніх сегментах (С VI, С10) томографію виконуємо в положенні на спині, роблячи задні зрізи. При локалізації новоутворення в передніх сегментах (С III, С IV-V, С VIII, С IX) томографію виконуємо в положенні на животі.

Інколи, залежно від локалізації пухлини, томографію доцільно робити в бічних проекціях.

При захворюванні шлунково-кишкового тракту виконується променеве дослідження стравоходу, шлунка та кишечника. Треба підкреслити, це дослідження не повинне замінюватися ендоскопічними, про що мова йтиме далі.

Після виконання променевого дослідження значених органів треба вирішити питання про наявність метастазів у інші органи, якщо базове обстеження таких даних не дало. Для цього застосовують УЗД, що є найбільш безпечним. Воно дає можливість вивчити печінку, нирки, підшлункову залозу, органи миски. Відсутність метастазів у цих органах та периферійних вузлах, як правило, говорить про операбельність пацієнта.

При підозрі на первинне захворювання вищезначених органів УЗД застосовується як базовий метод

первинного променевого дослідження. Безпечність методу дає можливість повторного і багаторазового його використання.

Усе частіше починає застосовуватися комп'ютерна томографія, що дає можливість виконати поперечні зрізи тієї чи іншої ділянки тіла і отримати зображення тканин, рентгеноконтрастність яких не перебільшує 0,5%. Цим методом можна виявити пухлини на найбільш ранніх стадіях, коли типове рентгенообстеження виявляється безрезультатним. Дрібні пухлини виявляються не лише в органах грудної клітки, а і у мозку, нирках, підшлунковій залозі й органах малого таза.

Для діагностики практично всіх новоутворень людини широкого застосування в останні роки набирає метод магнітно-резонансної томографії (МРТ), заснований на здатності ядер водню випромінювати енергію після дії на будь-яку ділянку біологічного об'єкта радіочастотними імпульсами широко спектру. З допомогою МРТ можна отримати зображення в будь-якій площині. Цінну інформацію метод дає при пухлинах м'яких тканин (заочеревинний простір, органи миски), кісток, головного та спинного мозку.

При хворобах нирок продовжує застосовуватися видільна та ретроградна пієлографія.

На здатності різноманітних пухлин та органів вибірково накопичувати в собі відповідні хімічні елементи чи сполуки базується методика сцинтиграфії, при якій фармакологічні препарати, що містять такі

елементи, помічають радіонуклідами і вводять в організм. Одні препарати (Au I) вводять внутрішньовенно, інші (Xe) – інгаляційно. Після накопичення препаратів в організмі фіксують гамма-випромінювання із органів, які вивчають (сцинтиграма). При цьому фіксуються “холодні” або “гарячі” вогнища. Якщо якась частина органа вражена патологічним утворенням, яке не накопичує введену хімічну сполуку, на сцинтиграмі реєструються “холодні” вогнища. В інших випадках визначаються “гарячі” вогнища (надлишкове накопичення препарату), якщо пухлина фіксує останній. Наприклад, для визначення новоутворень у кістках (первинних чи вторинних - метастатичних) застосовують Tc 39 m, Sr 85, I 131; у печінці – Au 198 – сульфат, In 113, у нирках - Hg 203 та Hg 197, у щитоподібній залозі – I 131.

Нарешті, якщо проведені всі методи обстеження і не отримані надійні результати, випадок треба вважати непереборним у діагностичному плані. В разі операбельності хворого треба вдатися до діагностичного оперативного втручання, про що мова йтиме нижче.

14 ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

За сучасними уявленнями лише доброякісні пухлини є обмеженим процесом і діють, головним чином, механічно лише на уражений орган. Відомо, чим більша пухлина, тим значніша компресія цього органа. Однак зрозуміло, що доброякісна пухлина у верхньому відділі середостіння (лімфома, ліпома, невринома, тератома,

тератобластома) може здавлювати аорту, верхню порожнисту вену, підключичні судини, блукаючий нерв, нижній поворотний нерв, що призводить до значних порушень їх функції. Одним із наслідків буде зменшення повернення крові до серця, що порушує його роботу. Разом із цим утворюється застій у верхній половині тулуба з усіма впливаючими наслідками.

Ці ж (доброякісні) пухлини в задньому середостінні, а це частіше невриноми, тиснуть на пограничний симпатичний стовбур, блукаючий нерв та стравохід, що призводить до нервових розладів і порушення процесу харчування.

Які б невеликі не були пухлини головного та спинного мозку, оболонки мозку, черепної коробки та хребта, вони спричинюють значні порушення, які за своїми проявами нагадують злоякісні. Отже, тактичний підхід до цих новоутворень повинен бути однозначним – хірургічне видалення пухлини. Всі інші думки є хибними. Ще раз перечитайте написане вище! До того ж у деякому відсотку випадків доброякісні пухлини можуть стати злоякісними. Скажімо, гамартохондроми легень – у 0,4% - 2% випадків.

Зовсім інша справа – злоякісні пухлини. Ці новоутворення не є місцевим процесом. Окрім того, що вони мають інфільтративний і експансивний ріст, тобто постійно збільшуються в розмірах, побачити їх межу дуже важко. Продуктами своєї життєдіяльності злоякісні пухлини токсично впливають на весь організм, змінюючи функціонування органів і систем. Таким же чи-

ном діють і продукти порушеного обміну “нормальних” тканин організму під впливом токсичних субстанцій пухлин. Отже, в цьому випадку перед нами ракова хвороба, яка має дуже складне патофізіологічне підґрунтя, що змушує лікаря у процесі лікування діяти як на саму пухлину, так і на організм хворого в цілому. З огляду на це при лікуванні злоякісних пухлин - ракової хвороби - застосовують хірургічний, променеви́й і медикаментозний методи. Поєднання двох із цих методів (хірургічний + променеви́й; хірургічний + медикаментозний; променеви́й + медикаментозний) мають назву комбінованого лікування. Поєднання усіх трьох методів називають комплексним лікуванням. Наприклад, доопераційна рентгенотерапія + видалення легені + післяопераційна хіміотерапія.

Хірургічний метод лікування злоякісних пухлин є головним методом, оскільки дозволяє видалити в необхідних межах саму пухлину, частину ураженого органа, а інколи і весь орган, залежно від розповсюдженості новоутворення, що встановлюється шляхом експрес-біопсії під час оперативного втручання. Окрім цього, можливе видалення уражених регіонарних лімфовузлів. Саме такі операції (видалення частини чи усього органа єдиним блоком із ділянками регіонарних лімфовузлів та клітковини) мають назву радикальних.

Ці операції бувають розширені – при них видаляють більш віддалені лімфатичні вузли і комбіновані – за яких, окрім пухлини, видаляють додатково один чи декілька суміжних органів. Прикладом перших при ре-

зекціях легень є видалення параезофагеальних, паратрахеальних, підключичних та лімфовузлів кореня протилежаючої легені; при резекціях шлунка – заочеревинних, парааортальних лімфовузлів і т.ін. При комбінованих операціях, наприклад при резекції легені, резектують непарну вену або стінку порожнистої вени; при резекції шлунка – хвіст підшлункової залози чи селезінку (або перше і друге); при злоякісній пухлині шиї – резектують внутрішню сонну артерію і т.ін. В усіх випадках оперативні втручання на будь-яких органах з приводу злоякісних новоутворень повинні виконуватися із дотриманням головних онкологічних принципів:

1 Попередження розсіювання злоякісних клітин у операційній рані під час операції та додатковий їх викид у кров і лімфатичну систему – *абластика*. Це реалізується “шанобливим” ставленням до тканин та пухлин шляхом уникнення зайвого здавлення, передавлення, “жмакання” тканин, перев’язкою спочатку вен, а потім артерій (при резекції легень чи пневмопектомії), шляхом запобігання пересічення судин, що йдуть від пухлини без попередньої їх перев’язки. Розсікають тканини завжди в межах здорових ділянок. Видаляють уражений орган із лімфатичним колектором одним блоком і т.п.

2 Попередження попадання злоякісних клітин у рану та видалення таких клітин із рани – *антибластика*. Остання реалізується фізичними, хімічними та біологічними методами. До перших належать гамма-опромінення пухлин до операції, лазерне опромінення під час операції та застосування лазерного скальпеля;

застосування електрокоагуляції та кріодеструкції. Хімічна антибластика передбачає застосування під час операції розчинів йоду для оброблення операційного поля (операції на легенях, шлунку, кістках), спирту чи ацетону (рак молочної залози), проведення передопераційної хіміотерапії. За біологічний метод антибластики мова йтиме нижче.

У випадках, коли видалення злоякісної пухлини повністю неможливе, для зменшення тиску пухлини на життєвоважливі органи виконують паліативні втручання, що дає змогу, якщо не продовжити життя хворому, то поліпшити якість його життя (пухлини мозку, середостіння).

Нерідко життя змушує вдаватися до симптоматичних операцій, які дозволяють ліквідувати ті чи інші симптоми (задишку, затримку сечі) або відновити функції травлення чи випорожнення шляхом трахеостомії, цистостомії, гастростомії, обхідних кишкових анастомозів, цекостомії і т.п.

15 ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ

Сьогодні променева терапія поряд із хірургічним методом залишається провідною при лікуванні онкологічних хворих. Близько 75% цих пацієнтів підлягають променевій терапії. Остання може застосовуватися як самостійно, так і в комбінації з хірургічним та медикаментозним (хіміотерапевтичним) методами.

Головним фактором, що визначає ефективність променевої терапії є, радіочутливість пухлини. Вона ж залежить від рівня диференціювання та частоти ділення клітин новоутворення: чим нижче диференціювання новоутворення, тим воно чутливіше до променевої терапії (див. нижче). Клітини, які діляться частіше, іонізуючим опромінюванням пошкоджуються більше. Далі. Чутливість до іонізації здорових тканин та пухлин значно відрізняється, що має назву *радіотерапевтичного інтервалу*. На цьому і ґрунтується застосування променевої терапії.

Отже, до проведення морфологічної верифікації діагнозу чи без такого променева терапія застосовуватися не може. До дуже радіочутливих належать пухлини лімфоїдного походження: лімфо-саркома, нейробластома, лімфобластома та семінома яєчка і дисгермінома. До відносно радіочутливих – рак молочної залози, горла, сечового міхура, дрібноклітинний рак легень, рак шкіри. До низькочутливих пухлин щодо опромінення належать рак печінки, нирок, підшлункової залози, хондро-саркома, остеогенна саркома. Нарешті, радіорезистентними є лейоміосаркоми, рабдоміосаркоми, нейробластоми, гліобластоми.

Окрім цього, пухлини ендофітного росту менш чутливі до променевої терапії, оскільки значно більше пошкоджують крово- і лімфообіг у оточуючих тканинах. Скірозні форми раку рецидивні, після оперативних втручань також є радіорезистентними, оскільки в них значно порушена васкуляризація. У зв'язку з цим засто-

сування профілактичного опромінення після радикальних операцій є недоречним.

Отже, чутливість новоутворень до опромінення у різних тканин різна. У зв'язку з цим одноразові дози перебувають у проміжку між 2-10 Гр. Сумарна вогнищева доза – від 20 до 80 Гр.

За способом підведення іонізуючих променів до пухлини променевою терапію поділяють на дистанційну і контактну. Дистанційна терапія за джерелами високовольтних енергій дозволяє опромінювати внутрішні органи на великій глибині. Для опромінення поверхнево розташованих пухлин застосовують низьковольтні близькофокусні установки. Контактна терапія застосовується при внутрішньотканинних та внутрішньопорожнинних новоутвореннях шляхом аплікаційного опромінення та введення капсул (кобальт) у природні отвори при пухлинах рота, шийки матки, стравоходу, прямої кишки і введенням голок із радіоактивним препаратом безпосередньо в пухлину чи в здорові тканини поряд із новоутворенням (рак шкіри, нижньої губи, язика).

У зоні пухлини під час опромінення розвиваються такі зміни: а) зникає запалення навколо новоутворення; б) внаслідок загибелі найбільш чутливих клітин зменшується розмір пухлини; в) розвивається некроз усіх радіочутливих елементів новоутворення; г) внаслідок облітерації дрібних судин зменшується васкуляризація строми.

З огляду на вищезазначене променева терапія може бути *радикальною* (повна девіталізація первинної

злюкисної пухлини та регіонарних метастазів), *паліативною* (зменшення розмірів пухлини веде до продовження життя і покращання його якості) та *симптоматичною* (для зменшення компресії порожнистої вени, стенозу горла чи зняття больового синдрому).

Ускладнення променевої терапії поділяються на *променеві реакції і променеві пошкодження*. Променеві реакції виникають у тканинах організму (головним чином, у тих, що межують із ураженим пухлиною органом) під час променевої терапії, відразу після неї чи у найближчий час. Променеві реакції зумовлені токсичною дією некротизованих клітин новоутворення та “здорових” клітин оточуючих тканин та органів. Із зони дії іонізуючого випромінювання йде всмоктування продуктів розпаду, що спричиняє розвиток ацидозу та виснаження лужного резерву крові. Поряд з цим отруєння центральної нервової системи та судинорухливих центрів призводить до поступового зниження артеріального, центрального та периферійного венозного тиску, що зменшує повернення крові до серця. Відтак порушується його робота за рахунок зменшення ударного об'єму. Останнє зумовлює компенсаторну тахікардію. Одночасно розвивається парез судин на рівні мікроциркуляції, який може перейти у *стаз в зоні опромінених тканин*. Суб'єктивно все це проявляється слабкістю, запамороченням, втратою апетиту, нудотою, блюванням. Розвивається гіперемія шкіри обличчя. Але найбільш типовим є гальмування кровотворення, що спричиняє лейкопенію, лімфо- та тромбоцитемію.

Місцеві зміни характеризуються розвитком *сухої еритеми* та *радіодерматиту* (сухого чи ексудативного характеру). З боку внутрішніх органів уражаються слизові оболонки, що призводить до езофагіту, циститу, ентероколіту, колоноректиту і т.ін., залежно від органа, що підлягає опроміненню.

Променеві пошкодження – це морфологічні зміни, що розвиваються у здорових до опромінення *органах і тканинах*. Ці зміни, як правило, потребують спеціального лікування. Пошкодження бувають *ранніми і пізніми*. Ранні розвиваються до 3 місяців після опромінення, пізні – після 3 і більше місяців. У патогенезі променевих пошкоджень є ураження ендотелію судин, що спричиняє розвиток ангіїтів усіх систем (артерій, вен та лімфатичних судин). Останнє призводить до порушення мікроциркуляції, розладу транскапілярного обміну і виходу білка в перивазальний простір. В інтерстиціальних зонах ущільнюється сполучна тканина, фіброзуються судини, зменшується їх просвіт, що призводить до розвитку ділянок некрозу. Разом із цим пригнічується природна реактивність організму, гормональний статус та імунітет.

До ранніх пошкоджень належать гострі виразки та променевий некроз шкіри і слизових оболонок (ротової порожнини, кишечника, сечового міхура і т.п.). До пізніх – променевий пневмоніт, медіастиніт, езофагіт, ентероколіт, цистит та інші. Інколи *на місці променевого пошкодження* розвивається новоутворення органа, що потрапив у зону опромінення. Латентний період може

сягати 10 і більше років. Найбільш чутливі до індукування таких пухлин кістковий мозок, щитоподібна залоза, лімфатичні вузли, молочна та грудна залози, тканини горла.

16 ХІМІОТЕРАПІЯ

Під час II Світової війни на одній із військово-морських американських баз трапився вибух снаряда, що містив іприт. Вся обслуга бази постраждала – зазнала отруєння: у моряків розвинулися анемія, лейкемія, тромбоцитопенія. Пізніше виявилось, що зазначені патологічні процеси залежать від гіпоплазії кісткового мозку. Це дало підставу використати похідні іприту (ембіхін) для лікування лімфогранулематозу. Результати виявилися позитивними. З того часу у клінічну практику впроваджено близько 50 протипухлинних препаратів. Отже, застосування різноманітних хімічних агентів, які гальмують проліферацію пухлинних клітин (цитостатична дія) чи призводять до їх незворотнього пошкодження (цитотоксична дія), відносять до хіміотерапії новоутворень. Дія зазначених препаратів проявляється лише в якийсь період (фазу) клітинного циклу: G1 – пресинтетичну фазу, S – синтетичну, G2 – післясинтетичну, M – мітозу, G0 – спокою. Саме цими знаннями повинен добре володіти лікар для призначення поліхіміотерапії. В основі дії усіх хіміопрепаратів лежить втручання у синтез ДНК та РНК, що призводить

до порушення утворення білків клітин та пошкодження клітинних мембран. Для хіміопрепаратів характерна мала широта дії та відсутність вибіркової цілеспрямованої дії.

Активність більшості хіміопрепаратів залежить від таких чинників: чим більше в пухлині *проліферативних* клітин, тим активніша дія препарату; чим швидше росте пухлина (*низькодиференційована*), тим вона чутливіша до дії препарату; і, нарешті, чим *менша маса* новоутворення, тим воно чутливіше до хіміопрепарату.

Таким чином, *за чутливістю до хіміопрепаратів пухлини поділяються на*: 1) високочутливі (лейкози, лімфоми, саркома Юінга); 2) відносно чутливі (рак яєчників, рак молочної залози, дрібноклітинний рак легень, саркома м'яких тканин); 3) відносно резистентні (рак шлунка, товстої і прямої кишок, меланобластома шкіри, остеогенні саркоми); 4) резистентні (рак щитоподібної залози, стравоходу, печінки, підшлункової залози).

Показаннями до хіміотерапії є: 1) новоутворення, що підлягають лише хіміотерапевтичному лікуванню (лейкози); 2) профілактика метастазів після радикального лікування (лімфоми, саркоми, рак молочної залози); 3) потреба знешкодити метастази, що з'явилися після повного видалення новоутворення (рак яєчників); 4) необхідність зменшити розмір пухлини перед операцією, що попереджує травматичність останньої та за-

побігає кровотечі і т.ін. (рак яєчників, саркома заочеревинного простору).

Залежно від виду пухлини, її стадії та розміщення існують такі *способи хіміотерапії*: *системна, регіонарна і локальна*. Системне введення препаратів розраховане на загальну їх дію і забезпечується пероральним та парентеральним введенням (підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним, ректальним). *Регіонарне введення* – реалізується створенням високих концентрацій в судинах, що входять до пухлини чи органа, в якому локалізується новоутворення. Частіше такий спосіб застосовується при розміщенні пухлини на верхній чи нижній кінцівках, на верхній щелепі, обличчі, носі чи придаткових пазухах носа (введення у лицеву артерію – a. facialis). *Локальне введення* застосовують для безпосередньої дії на пухлину при її поверхневому розміщенні чи введенні в серозні порожнини за наявності в них ракового випоту (плевральна та черевна порожнини), сечовий міхур та ін. Хіміопрепарати при цьому застосовуються в спеціальних медикаментозних формах (мазі, лініменти, розчини).

Отже, беручи до уваги показання та мету, виділяють такі види хіміотерапії:

1 *Ад'ювантну* – профілактично-допоміжна (застосовують після оперативного втручання для девіталізації (знешкодження) ракових пухлин, що залишилися в зоні операції або “відсіялися” потоком крові чи лімфи).

2 *Неоад'ювантну* – застосовують перед оперативним втручанням для зменшення активності пухлини, що

дає можливість запобігти “розсіюванню” її клітин під час оперативного втручання та метастазування. Водночас зменшення розмірів новоутворення зменшує травматичність втручання і все, що з цим пов’язано.

3 *Індукційну* хіміотерапію (вона направлена на досягнення головної мети – регресії пухлини і ремісії хвороби).

4 *Консолідууючу* (підтримуючу) хіміотерапію - проводять після основного курсу для профілактики рецидиву хвороби (найчастіше проводять при лейкозах і лімфогранулематозі).

Препарати, що застосовують для хіміотерапії злоякісних пухлин, відносять до *синтетичних і природних*. До синтетичних належать антиметаболіти та алкілувальні препарати. До природних – протипухлинні антибіотики, алкалоїди і ферменти.

Представниками антиметаболітів є 6-меркаптопурин, 5-фторурацил, фторафур, метотрексат та ін.

До алкілувальних належать циклофосфан, сарколізин, мієлосан, допан та ін.

До природних антибіотиків входить група антрациклінів (адриаміцин, фарморубіцин, карміноміцин), флеоміцинів (блеоміцин, блеоміцетин) та препаратів ауреолової кислоти (олівоміцин, мітраміцин, брунеоміцин).

Серед препаратів групи алкалоїдів барвінку рожевого треба пам’ятати вінкрістин та вінбластин. Із голок європейського тиса виробляють таксотер.

Із ферментних препаратів застосовують

L-аспарагіназу.

З огляду на механізм дії хіміопрепаратів їх лікувальний і токсичний ефекти часто практично збігаються, що призводить до пошкодження активних тканин: кровотворних, лімфоїдних, епітелію та репродуктивних органів. Визначені точки прикладання хіміопрепаратів проявляються побічними токсичними реакціями, які виявляються безпосередньо після введення препаратів чи протягом першої доби: нудота, блювання, діарея, алергічні реакції, лихоманка. Найближчі ускладнення (пригнічення кісткового мозку, неврологічні порушення, диспепсія, токсичні ураження внутрішніх органів) розвиваються протягом першого тижня хіміотерапії. Віддалені ускладнення стосуються кровотворних органів (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія) і розвиваються за декілька тижнів чи після закінчення хіміотерапії. Відомі токсичні прояви з боку легень (пневмосклероз), середостіння (фіброзний медіастиніт), серця (порушення метаболізму, скорочувальної функції – зниження артеріального тиску, тахіаритмія, міокардити, перикардити, інфаркт і т.п.), шлунково-кишкового тракту (стоматити, гастрити, ентерити, коліти), сечовидільної системи (нефрити, цистити), шкіри (еритема, гіперпігментація, гіперкератоз, алопеція – випадання волосся).

Окрім описаних ускладнень, після хіміотерапії бувають також флебіти, тромбофлебіти та підшкірні некрози.

17 ГОРМОНОТЕРАПІЯ

Спираючись на досвід лікарів-ветеринарів, за яким у кастрованих корів розвивається атрофія молочних залоз, хірург із Глазго George Beatson висловив думку, що цей процес може відбутися також у оваріоектомованих жінок. Виходячи з цього, він вперше у світі виконав видалення яєчників у трьох пацієнок із поширеним раком молочної залози. Результат був позитивним. Свій досвід Beatson опублікував у 1896 році. Пізніше це стало підставою для розвитку іще одного виду медикamentозної терапії злоякісних пухлин - гормонотерапії. З'ясовано, що існують злоякісні пухлини, клітини яких є гормоночутливими. Таким чином, за наявності відповідних гормонів ці клітини починають активно ділитися, а пухлина таким чином швидко росте. Зрозуміло, що, позбавивши організм хворого чи хворої таких гормонів, можна призупинити ріст даного новоутворення. З іншого боку, з цією ж метою пацієнтам можна давати гормони – антагоністи.

Встановлено, що гормоночутливими є деякі солідні пухлини, а саме: рак молочної залози, рак передміхурової залози та рак ендометрія. При таких пухлинах і доцільна гормонотерапія.

Гормоночутливі пухлини мають рецептори, які сприймають відповідні їм гормони. Рецепторочутливі клітини до естрогенів (ER-естроген-рецептори) за пропозицією E.Jensen та H.Jacobson з 1962 р. визначають за допомогою радіоактивного естрадіолу. Дещо пізніше

почали визначати і рецептори до прогестерону (PR-прогестерон-рецептори). Доведено, що одні й ті ж пухлини у різних хворих містять неоднакову кількість рецепторочутливих клітин до одних і тих же гормонів. Відомо, що рак молочної залози містить клітини з ER та PR у межах 49%-82%, а рак передміхурової залози – андрогенчутливі клітини у 38-75 %.

З огляду на вищевикладене гормонотерапія за своїми методами поділяється на *аблативну* і *адитивну*. Під *аблативною гормонотерапією* розуміють хірургічне виключення функції відповідних залоз внутрішньої секреції, а саме: при раку молочної залози і ендометрія – оваріоектомію; при раку передміхурової залози – орхектомію. Цієї ж мети можна досягти і шляхом променевої кастрації.

Оваріоектомія у репродуктивному віці дає ефект у 32% хворих, а при естрогенпозитивному раку молочної залози – у 57%. У хворих віком до 35 років – ефект гірший. Орхектомія дає позитивний ефект у 35-45 %, але значно погіршує якість життя.

Під *адитивною гормонотерапією* розуміємо застосування конкуруючих гормонів: при новоутвореннях, пов'язаних із жіночою статеву системою (рак молочної залози та ендометрія) – андрогенів; при раку передміхурової залози – естрогенів.

Призначаючи гормонотерапію, клініцист перш за все повинен керуватися віком хворої, її менструальним статусом, стадією захворювання, наявністю метастазів, рецептороналежністю клітин пухлини, токсичністю

препаратів і т.ін. Особливого значення необхідно надавати саме рецептороналежності, тобто гормоночутливості.

Вивчивши чутливість пухлини до зазначених гормонів, призначається відповідна терапія. За наявності високого вмісту позитивних рецепторів до естрогенів і прогестерону при раку молочної залози від гормонотерапії отримується позитивний ефект у 73%-79% хворих із тривалістю ремісії до 12-18 міс, а в окремих пацієнток – до 3-10 років. Після проведеного курсу терапії лікувальний ефект розвивається через декілька тижнів, а якщо вже є метастази – значно пізніше, через 2-3 міс.

Значно кращий ефект досягається у післяменопаузній чи передменопаузній період. Так, при естрогенпозитивних пухлинах позитивний результат має місце у 73-81% хворих, а при невідомому рецепторному статусі пухлини – у 62-70%. У репродуктивний період ефект значно нижчий – лише у 31%. Разом з тим, якщо досягається і такий результат, до гормонотерапії додатково може бути додана оваріоектомія.

Окрім чутливості ракових клітин до гормонів, при проведенні такої терапії має значення рівень диференціації пухлини: чим вона вище – тим кращий лікувальний ефект.

При раку передміхурової залози, окрім естрогенів, застосовують антиандрогени. Останні класифікують на антиандрогени простої і подвійної дії. Антиандрогени простої дії мають лише периферійну дію – блокують андрогенні рецептори в клітинах передміху-

рової залози. До них належать флутамід та анандрон. Препарати подвійної дії (ципротерон ацетат – андрокур), окрім зазначеного вище ефекту, через супресію гіпофізарних гонадотропних гормонів зменшують синтез тестостерону і естрадіолу на 90 %. Отже, на сьогодні застосування цього препарату є альтернативою орхектомії.

З антиестрогенів широко застосовується тамоксифен. Він має найкращий ефект у період післяменопаузи. Нарешті, відомо, що естрогени утворюються не лише у яєчниках, а й у жировій та м'язовій тканинах, у печінці і надниркових залозах. Ресинтез естрогенів відбувається із андростендіону шляхом ароматазної реакції. Отже, інгібіція ароматази сприяє зменшенню синтезу естрогену і естрадіолу у пацієток після оваріоектомії чи у період післяменопаузи. Саме у ці періоди і рекомендується призначення інгібіторів ароматази. Найкращим їх представником є аміноглютетемід. Вивчаються летразол і анастразон. Разом з тим треба відзначити, що ця група препаратів гірше переноситься, ніж антигормони (тамоксифен), але краще, ніж естрогени і андрогени.

Враховуючи наведене, можна з впевненістю говорити, що гормонотерапія сьогодні є перспективним методом лікування деяких злоякісних утворень.

18 ІМУНОТЕРАПІЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

Виникнення злоякісного росту в організмі людини в усіх випадках залежить від порушень в імунній системі. Вони ж, у свою чергу, значною мірою провокуються порушеннями в системі природної резистентності організму. Останні визначаються титром комплементу крові, титром лізоциму крові та секретів тих чи інших органів, рівнем пропердину крові, фагоцитарної активності нейтрофілів і т.ін. Базуючись на цих даних, опосередковано можна визначити рівень імунітету у пацієнта. Більш точні дані отримуються шляхом визначення власне імунітету. Так, клітинно-опосередкований імунітет оцінюється кількісно і якісно. За допомогою реакції спонтанного розеткоутворення еритроцитів барана кількісно визначають фракції Т-лімфоцитів: загальну популяцію Т-клітин – субпопуляцію СД-3, Т-хелперів субпопуляцію СД-4, Т-кілерів/супресорів – субпопуляцію СД-8, натуральних кілерів – субпопуляцію СД-16. Якісно функціональний рівень клітинного імунітету оцінюється реакцією бластної трансформації лімфоцитів у присутності фітоге-маглютиніну, реакції гальмування міграції лейкоцитів та шкірної реакції гіперчутливості уповільненого типу із динітрохлорбензолом (ДНХБ).

Стан гуморального імунітету, опосередкованого В-лімфоцитами, кількісно визначають реакцією розеткоутворення з еритроцитами мишей, яка виявляє субпопуляцію В-лімфоцитів: СД-19, СД-20 чи СД-72.

За концентрацією сироваткових імуноглобулінів (M, G, A, E, D) визначають функціональну активність гуморального імунітету.

Визначаючи наведені показники, можна контролювати і корегувати імунітет хворого. Оскільки далеко не в усіх лабораторіях існують можливості для їх визначення, пропонуються такі положення практичної імунотерапії:

1 Чим менша маса новоутворення, тим успішніша імунотерапія. Отже, розпочинаючи цей вид лікування, необхідно видалити чи зменшити масу пухлини хірургічним методом. Виходячи з цього, хірургічне лікування вже є одним із видів імунотерапії (імунокорекції).

2 Пухлинні антигени повинні бути достатньо сильними (хоріонепітеліома, лімфома Беркітта) - тоді імунотерапія буде вірогідно позитивною.

3 Ефективність імунотерапії визначається достатньою імунокомпетентністю організму хворого. Остання гальмується не лише пухлиною, а й протипухлинною хіміотерапією та променевим лікуванням.

4 Оскільки антитіла блокують цитотоксичну дію імуноцитів, тим самим підсилюючи ріст пухлини, імунотерапевтичні засоби повинні вибірково відновлювати клітинно- опосередкований імунітет.

Базуючись на перелічених принципах, імунокорекція має такі напрямки:

1 Неспецифічну імунокорекцію: підшкірне введення БЦЖ – вакцини, левамізолу, продигіозану, тимогену, тимоліну, інтерферону та ін.

2 Специфічну імунотерапію: застосування пухлинних вакцин (введення пухлинних антигенів).

3 Пасивну (адаптивну) імунокорекцію: перенесення протипухлинного імунітету за допомогою живих лімфоцитів.

Два останні напрямки на даний час мають більш теоретично-експериментальне значення.

Залежно від локалізації пухлини та її гістологічної будови імунотерапія при комплексному лікуванні злоякісних новоутворень сприяє підвищенню ефективності лікування і збільшує на 18-51% п'ятирічне виживання хворих.

19 СИМПТОМАТИЧНА ТЕРАПІЯ

Цей вид терапії застосовують, головним чином, у хворих із IV клінічною групою злоякісних новоутворень і спрямовують на покращання їх загального стану та створення передумов, які б полегшили переносимість порушення функції уражених та суміжних органів і пов'язаних з ними болей. За хірургічні методи симптоматичної терапії говорилося вище. Наразі – медикаментозне лікування.

Чи не найважливішим в онкології є створення відповідного психологічного стану у хворого. Цей процес розпочинається вже від часу діагностики хвороби.

Західна та американська медицина вважає, що хворий повинен знати все про свій діагноз і відповідно – про перспективи. Медицина країн СНД на це має дещо інші погляди, намагаючись зберегти психологічний стан пацієнта у рівновазі. Але це не завжди приводить до бажаних результатів, тому що скільки хворих, стільки й психологічних індивідуумів. Кожна ж людина по своєму реагує на всі подразники, в тому числі і на хворобу, і намагається виходити з будь-якої ситуації власними методами і власними шляхами, оскільки вільна людина має на це право. Все ж не треба забувати, що особистість із сильним та діяльним характером, незважаючи на всю складність обставин, буде діяти і боротися. Зовсім інакше себе поводитиме меланхолічний слабодухий пацієнт. Але за будь-яких обставин хворий хоче жити. Отже, враховуючи викладене, треба уважно вивчати пацієнта і подавати йому інформацію лише ту, яка в кожному конкретному випадку буде налаштовувати його на боротьбу за власне здоров'я. Частина інформації, яка не може сприяти останньому, доцільно передати найближчим родичам з урахуванням їх взаємовідносин із пацієнтом.

Якщо хворому, з огляду на діагноз за системою TNM та клінічною групою, можна радикально допомогти шляхом оперативного втручання, він, на нашу думку, повинен знати, який орган уражений (без наголошення на злоякісності процесу) та який об'єм оперативного втручання його чекає. У разі відмови пацієнта від опе-

ративного втручання йому треба говорити правду про злякисність процесу.

У тих випадках, коли встановлено IV клінічну групу хвороби, пацієнтам із слабким характером здебільшого не доцільно про це говорити. Бажано відвернути його увагу від основного процесу, зосередити на другорядних симптомах і дати можливість якомога більше бути з сім'єю та близькими, призначивши відповідне, суто симптоматичне лікування. Хворим цієї ж клінічної групи, але із сильним характером, інколи можна видати повну інформацію, давши час для завершення земних справ у повному обсязі чи зосередження на спілкуванні з Богом, що значно полегшує буття і робить не страшним, а інколи і бажаним перехід в інший світ.

Суто симптоматичне лікування полягає в корекції порушень функцій тих чи інших органів. Найважливішим при цьому є видалення патологічних ескретів із серозних порожнин: плевральної – шляхом пункції плевральної порожнини в VII-VIII міжребер'ї по задньоаксиллярній лінії; черевної – шляхом лапароцентезу нижче і лівіше від пупка на два-три пальці; перикарда – шляхом пункції останнього в точці Ларрея. Дуже важливим є призначення знеболювальних, навіть до опіатів, і снотворних препаратів. Шкодувати за подібними засобами не потрібно, бо вони – останнє, що залишилося для цих пацієнтів у житті.

20 РЕАБІЛІТАЦІЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Слово “реабілітація” походить від “ре” та латинського “habilitas” (habilitasis) – придатність, спроможність. У медико-соціальному значенні реабілітація – це система державних заходів, спрямованих на попередження розвитку різноманітних патологічних процесів, що призводять до тимчасової чи постійної втрати працездатності. Система вміщує сумісну діяльність органів охорони здоров’я, органів соціального забезпечення, економіки, освіти та представників суспільних організацій.

Медична частина проблеми дуже важка і складна для її вирішення. Причини цього зрозумілі з огляду на патогенез новоутворень, клінічні прояви останніх і можливості ранньої діагностики. Перелічене вирішальним чином впливає на медичну частину проблеми, а саме: *prognosis quo ad vitam* (прогноз для життя), *prognosis quo ad valitudinem* (прогноз для здоров’я), *prognosis quo ad laboram* (прогноз для працездатності). Гадаємо, розшифрувати зміст кожного із наведених чинників недоречно. Хоча нагадати дещо із їх складових не завадить. Отже, для кожного із трьох чинників найважливішим буде своєчасна діагностика пухлин. Пам’ятаймо! Рак на стадії *in situ* дає 100% одужання. Рак шлунка, що не поширився за межі слизової оболонки, дає повне одужання у 100% випадків. Ось так повинна вирішуватись та частина реабілітації, що стосується життя пацієнта. Друга складова, а саме - здоров’я хворо-

го – після проведеного радикального лікування має свої особливості. Своєчасне виявлення онко-процесу в даному випадку має не менше значення, ніж у першому. Чим раніше виявлено захворювання, тим менший обсяг оперативного втручання доводиться виконувати, а це головний чинник, що визначає якість життя. Чи можна, скажімо, порівняти функціональний стан хворого при видаленні частки легені або всієї легені. Або рівень травлення після резекції 2/3 шлунка і субтотальної резекції чи й гастректомії. У більшості хворих після оперативного втручання з приводу онкопроцесу пацієнти повинні постійно перебувати під наглядом лікаря для своєчасного проведення реабілітаційного лікування, яке в кожному конкретному випадку воно повинно бути індивідуальним. Останнє враховує вік і стать пацієнта, характер процесу і радикалізм оперативного втручання, характер променевої та хімічної терапії, переносність пацієнтом спеціальних методів лікування, характер ускладнень, стан імунітету та показники клінічних і біохімічних досліджень крові, стан згортальної системи та багато іншого. В перший рік після радикального лікування проводять обстеження хворого кожні три місяці, протягом другого року – двічі. Оскільки рецидиви і метастази проявляються в більшості випадків на третьому році після радикального лікування, то в цей період контрольні обстеження проводять знову чотири рази, як і в перший рік спостереження.

Питання працездатності при онкологічних захворюваннях, у тому числі і після проведеного радикально-

го лікування, вирішувати дуже важко з урахуванням можливих рецидивів та появи метастазів. Маючи це на увазі, у більшості пацієнтів після втручань на грудній клітці, органах черевної порожнини і заочеревинного простору та кінцівок із застосуванням ампутацій у перші два-три роки надається можливість максимально відновити здоров'я, визнаючи їх непрацездатними та призначаючи II групу інвалідності. З іншого боку, залежно від характеру процесу, функціонального стану пацієнта, а головне, враховуючи особливості характеру та ставлення до життя, і в цих випадках можливе визнання обмежено працездатними з призначенням III групи інвалідності. За таких обставин пацієнт може працювати неповний день, мати обмеження щодо відряджень, роботи на вулиці у зимовий період і таке інше.

Разом із цим органами соціального забезпечення проводяться відповідні заходи із перенавчання хворих, що перебувають на III клінічній групі диспансерного обліку з метою здобуття ними іншої професії, яка б відповідала новому функціональному стану реабілітанта.

Таким чином, всі реабілітаційні заходи з профілактики і лікування онкологічних хворих повинні передбачати в перспективі не лише збереження життя, а й враховувати його якість та відновлення втрачених функцій з метою повернення до суспільно корисної праці та суспільно корисного життя.

Вирішення цих питань бажано проводити у спеціалізованих центрах чи відділеннях реабілітації, що

було запропоновано ще на I Міжнародному симпозиумі (1964 р.) з реабілітації хворих.

У нашій країні існують уже центри для колишніх воїнів-афганців, де тренують навіть спортсменів для параолімпійських ігор. Отже, на часі такі центри і для онкологічних хворих. Повернення їх до активної діяльності – запорука і віра у повне одужання. Це сприяє відновленню соціального положення хворих, що і відповідає змісту терміна “*реабілітація*”.

СПИСОК ОСНОВНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Загальна хірургія / За редакцією д-ра мед. наук, професора С.П.Жученка, канд. мед. наук, доцента М.Д.Желіби, д-ра мед. наук С.Д.Хіміча. – К.: Здоров'я, 1999.-488 с.

СПИСОК ДОДАТКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Дужий І.Д. Клінічна плеврологія.-К.:Здоров'я, 2000.-348 с.
2. Онкологія / За ред.Б.Т.Білінського, Ю.М.Стернюка, Я.В.Шнарика.- Львів: Вид-во "Медицина світу", 1998.-272 с.
3. Справочник по онкологии / Под ред. С.А.Шалимова, Ю.А.Гриневича, Д.В.Мясоедова.- К.:Здоров'я, 2000.-