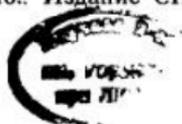


Р — 697
ББК 55.6
УДК 616 — 006

Курс онкологии. А. Ф. Романчишен, Г. М. Жаринов: Пособие по онкологии. — СПб.: Издание СПбГПИМА, 1999. — 252 стр.



Рецензенты:

д. м. н. профессор **В. А. Привалов**,
д. м. н. профессор **М. П. Королев**.

В книге представлены основы онкологической статистики, этиологии, патогенеза и диагностики злокачественных опухолей человека, а также общие принципы и методы лечения карцином основных локализаций.

Она рекомендуется в качестве учебного пособия для студентов медицинских ВУЗов и молодых врачей, изучающих онкологию.

01 - 576
28

К 4108080000—034
Е65 (03)—99

ISBN 5-7045-0203-2

© А. Ф. Романчишен, 1999

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Введение	5
Часть 1. Онкология - статистика, этиология и патогенез злокачественных новообразований	5
Глава 1. Предмет онкологии, статистика, этиология и патогенез злокачественных новообразований . . .	5
Глава 2. Номенклатура, строение и классификация злокачественных опухолей	10
Часть 2. Диагностика злокачественных новообразований	21
Глава 3. Общие принципы диагностики опухолей	21
Глава 4. Лучевая диагностика злокачественных новообразований	24
Глава 5. Эндоскопическая диагностика опухолей	29
Глава 6. Иммунологическая диагностика злокачественных опухолей	30
Глава 7. Морфологическая диагностика злокачественных опухолей	31
Часть 3. Общие принципы и методы лечения злокачественных новообразований	33
Глава 8. Хирургическое лечение злокачественных новообразований	33
Глава 9. Лучевая терапия злокачественных опухолей . . .	39
Глава 10. Лучевая терапия с использованием узких протонных и фотонных пучков. (Коннов Б.А., Гранов А.М., Тютин Л.А., Мельников Л.А., Жаринов Г.М., Карлин Д.Л., Червяков А.М., Ворогушин М.Ф., Демский М.И., Прудников И.А., Клинов А.П.)	46
Глава 11. Лекарственное лечение злокачественных новообразований	51
Глава 12. Интервенционное лечение опухолей. (Жаринов Г.М., Таразов П.Г.)	62
Глава 13. Дополнительные лечебные воздействия при лечении злокачественных новообразований	68
Часть 4. Частная онкология	71
Глава 14. Рак нижней губы	71
Глава 15. Рак языка	74
Глава 16. Рак слизистой оболочки дна полости рта	76

Глава 17. Опухоли полости носа и околоносовых пазух .	78
Глава 18. Рак гортани	82
Глава 19. Рак щитовидной железы	87
Глава 20. Рак пищевода	103
Глава 21. Рак желудка	107
Глава 22. Злокачественные опухоли печени	113
Глава 23. Злокачественные опухоли панкреатодуоденальной области	117
Глава 24. Рак ободочной кишки	122
Глава 25. Рак прямой кишки	125
Глава 26. Злокачественные опухоли легкого	130
Глава 27. Рак шейки матки	138
Глава 28. Рак тела матки	144
Глава 29. Рак яичников	148
Глава 30. Злокачественные опухоли вульвы	154
Глава 31. Рак влагалища	158
Глава 32. Рак почки	160
Глава 33. Рак коркового слоя надпочечников. (Краснов Л.М)	165
Глава 34. Рак мочевого пузыря	179
Глава 35. Рак предстательной железы	184
Глава 36. Опухоли яичек	190
Глава 37. Опухоли молочной железы	196
Глава 38. Злокачественные опухоли кожи	210
Глава 39. Опухоли костей	218
Глава 40. Злокачественные опухоли мягких тканей	222
Глава 41. Опухоли нервной системы	227
Глава 42. Злокачественные лимфомы	230
Глава 43. Трансплантация костного мозга в онкологии	239
Глава 44. Злокачественные опухоли у детей	243
Список рекомендованной литературы	250

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли являются одной из основных причин смерти и инвалидизации населения. В настоящее время практически во всех странах мира отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями. На сегодняшний день в России на 80 жителей приходится один больной злокачественной опухолью.

Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения онкологических больных, ежегодно в мире умирают от опухолей около 5 млн. человек, что связано с несовершенством первичной и вторичной профилактики, а также с несвоевременной диагностикой и лечением. Решению этих проблем препятствуют объективные трудности, связанные с современным уровнем биологических знаний, пока еще не позволяющим установить причину возникновения злокачественных опухолей. Вместе с тем, неудовлетворительные результаты лечения онкологических больных во многом связаны с недостаточным уровнем врачебных знаний. Нередко задержка с началом лечения определяется не только поздним обращением больных, но и недостаточным уровнем онкологической подготовки врачей различных специальностей.

Авторы настоящего учебного пособия поставили перед собой задачу в краткой форме изложить основы современной онкологии, привести сведения о клинике, диагностике и методах лечения наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований.

Специальное внимание уделено новым возможностям, которые предоставляют интервенционные методы лечения злокачественных новообразований. Отдельная глава посвящена прецизионной лучевой терапии с использованием узких протонных и фотонных пучков. В специальных разделах приводятся сведения о трансплантации костного мозга у онкологических больных, а также об особенностях клиники, диагностики и лечения злокачественных опухолей у детей.

Авторы надеются, что настоящее пособие позволит студентам и начинающим врачам получить представление об основных возможностях, задачах и проблемах современной онкологии.

ЧАСТЬ 1. ОНКОЛОГИЯ - СТАТИСТИКА, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ.

Глава 1. Предмет онкологии, статистика, этиология и патогенез злокачественных новообразований.

Онкология (греч. *onkos* - масса + *logos* - учение) - область медицины, изучающая причины, механизмы развития и клинические проявления опухолей, а также разрабатывающая методы их диагностики, профилактики и лечения.

Опухоль (*tumor*; синонимы: *бластома*, *новообразование*) - избыточное, не координированное с организмом патологическое разрастание тканей, продолжающееся после прекращения действия вызвавших его причин. Опухоли состоят из качественно изменившихся клеток, ставших атипичными в отношении дифференцировки и характера роста, передающих эти свойства своим потомкам. Основными признаками новообразования являются атипия, автономный рост и прогрессия. Исследования в области онкогенеза, диагностика, лечение и профилактика опухолей являются предметом онкологии.

Различают доброкачественные и злокачественные опухоли. Доброкачественные опухоли обладают экспансивным ростом, в результате которого окружающие ткани отодвигаются или раздвигаются. Злокачественные новообразования инфильтрируют и разрушают окружающие ткани. Инфильтративный (инвазивный) рост является главным критерием, отличающим злокачественные опухоли от доброкачественных. Для злокачественных опухолей характерна также способность к метастазированию.

В экономически развитых странах злокачественные опухоли занимают второе-третье место (15-24%) в общей структуре смертности, уступая смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и иногда - смертности от травм в результате аварий. В развивающихся странах по частоте смертности опухоли уступают и инфекционным заболеваниям.

Ежегодно в мире заболевает злокачественными опухолями свыше 6,5 млн. человек, а умирает от них не менее 4,5-5,0 млн. человек. Происходит постоянный рост смертности от злокачественных опухолей, в основном, за счет рака легкого, молочной железы, желудка и прямой кишки.

Основным показателем заболеваемости и смертности является число заболевших или умерших на 100 000 населения. В

большинстве развитых стран этот показатель для заболевших колеблется от 200 до 450, для умерших - от 150 до 350.

Частота возникновения злокачественных новообразований служит основным предметом эпидемиологии опухолей, которая изучает причины появления и закономерности развития этой патологии в зависимости от биологических и природных факторов, условий социальной среды отдельных групп населения. Комплексное влияние профессиональных и бытовых факторов, индивидуальные особенности организма создают условия, при которых одни группы населения попадают в так называемые группы риска, а другие избегают этой опасности. Низкие показатели онкологической патологии свидетельствуют о естественном, обычном уровне опухолевых заболеваний, а повышение этих показателей указывает на роль тех или иных факторов окружающей среды. По данным Комитета по профилактике рака ВОЗ, до 90% опухолей связано с воздействием внешних факторов, а 10% зависят от генетических факторов и вирусов.

Этиология злокачественных опухолей, несмотря на огромное число выполненных в этой области исследований, до сих пор содержит больше нерешенных вопросов, чем явно установленных закономерностей. Традиционно среди причин возникновения злокачественных новообразований выделяют экзо- и эндогенные. К числу первых прежде всего относятся химические канцерогены (полициклические ароматические углеводороды, асбест, бензол, кадмий, соединения хрома и никеля, нитрозамины и многие другие вещества). Наиболее значимыми физическими факторами канцерогенеза являются ионизирующая радиация, а также ультрафиолетовое излучение. Среди эндогенных причин возникновения злокачественных новообразований называются вирусы. Гормональные нарушения также рассматриваются в качестве этиологического фактора при ряде опухолей (матки, молочной, предстательной и щитовидной желез, гипофиза, надпочечников и др.). Наследственность, по-видимому, имеет некоторое значение при множественном полипозе кишечника, феохромоцитоме, пигментной ксеродерме, ретинобластоме. Частота опухолей молочной железы повышается у женщин, матери которых страдали этим заболеванием. Однако в целом даже известные этиологические факторы не связаны жесткой зависимостью, а лишь повышают вероятность возникновения злокачественного новообразования. Считается, что наследуется не сама опухоль, а только предрасположение к ее появлению.

Общепринятым является представление о том, что онкогенные агенты действуют на те макромолекулы клетки, которые определяют синтез белка, а следовательно, рост, размножение, дифференцировку и поведение клеток. В результате многоста-

дийного процесса возникают клоны клеток, подвергающихся малигнизации.

Основа патогенеза всех новообразований - появление и размножение в организме генетически измененных опухолевых клеток с особыми свойствами, главным из которых является способность передавать патологические свойства своим потомкам. Опухоль возникает не непосредственно и не из любых нормальных клеток, а лишь из постепенно изменившихся и особо чувствительных к действию онкогенных факторов. Существует предположение, что такой высокой чувствительностью обладают малодифференцированные резервные стволовые клетки. Каждый опухолевый зачаток может дать свой клон опухолевых клеток. В дальнейшем происходит естественная селекция опухолевых клонов и, вероятно, клеток внутри клонов, в связи с условиями окружающей среды. Возникновение опухолей является местным процессом, но несомненно зависит от организма в целом, так как представляет результат патологического превращения и разрастания клеток организма. Естественно поэтому, что в патогенезе новообразований большое значение придается общерегулирующим системам организма.

Процесс появления и последующего усиления качественных признаков опухоли (автономности роста, инвазивности, способности к метастазированию и др.) называется прогрессией новообразования. Этот процесс лежит в основе патогенеза новообразований человека. Признаки злокачественной опухоли развиваются независимо один от другого, образуя различные сочетания. Понятие о прогрессии окончательно сформулировано L. Foulds (1969), по мнению которого злокачественные опухоли при своем росте и развитии претерпевают ряд необратимых изменений; прогрессия в разных очагах множественной опухоли развивается независимо, так же независимо происходит и изменение свойств в разных участках одной и той же опухоли.

Выделяют первичный, коренной признак, общий для всех новообразований, как злокачественных, так и доброкачественных, - это неконтролируемый рост. Кроме того, существуют вторичные признаки, возникающие в ходе опухолевой прогрессии. Они подразделяются на обязательные для малигнизированной ткани (инфильтративный и деструктивный рост, системное действие на организм) и необязательные (катаплазия, способность к метастазированию, хромосомные aberrации и др.). Непременным условием прогрессии опухолей является пролиферация. Метастатические очаги могут представлять новые качественные варианты основной опухоли, отличающиеся как по интенсивности пролиферации и агрессивности, так и по чувствительности к цитотоксическим воздействиям.

При изучении опухолей человека установлена их гетерогенность, которая является основой прогрессии. Селекция наиболее агрессивных и устойчивых к различным противоопухолевым агентам опухолевых клонов приводит к увеличению устойчивости новообразования к лечебным воздействиям. Поэтому лечение рецидивных и метастатических опухолей практически всегда гораздо менее эффективно, чем воздействие на первичный очаг новообразования. Прогрессия опухолей, как правило, сопровождается иммунодепрессивным эффектом - ослаблением реакций повышенной гиперчувствительности замедленного типа, снижением числа Т-лимфоцитов и их функциональной активности и др.

Наряду с прогрессией опухолей не исключена и возможность регрессии. Она часто наблюдается в гиперпластических пролиферативных очагах, реже при доброкачественных опухолях, и в виде исключения при злокачественных новообразованиях.

Растущая опухоль тесно взаимодействует с организмом - опухоленосителем. Существуют две основные взаимосвязанные формы системного действия на организм, общие для всех злокачественных новообразований. Во-первых, это конкуренция с тканями организма за жизненно важные метаболиты и трофические факторы. Во-вторых, опухоль влияет на биологические характеристики различных тканей, что приводит к нарушению их дифференцировки и ослаблению регулирующего влияния со стороны организма.

Особенно существенны вызываемые опухолью сдвиги в углеводном обмене. Злокачественное новообразование потребляет глюкозу в 15-25 раз более активно, чем нормальная ткань, что позволяет рассматривать его как насос глюкозы. В этих условиях мобилизуются компенсаторные возможности организма - в первую очередь расходуются запасы гликогена печени и мышц. Одновременно происходит процесс глюконеогенеза, эндогенное образование глюкозы в печени и почках из неуглеводных предшественников. Гипогликемическое влияние опухоли можно выявить с помощью специальных приемов даже в организме, поддерживающем нормогликемию, по напряжению компенсаторных процессов глюконеогенеза и расходованию гликогена. Глюконеогенез, в свою очередь, стимулирует выработку глюкагона, гормона роста и особенно глюкокортикоидов. Сдвиг в гормональном балансе организма является одной из причин иммунодепрессивного влияния опухоли.

Опухолевая ткань является также своеобразной ловушкой азота, как алиментарного, так и освобождающегося при распаде белков и нуклеиновых кислот. Рост злокачественного новообразования приводит к усиленной мобилизации липидов жировых депо и мышц. При опухолях отмечены нарушения биологиче-

ских характеристик различных тканей, изменяется активность многих ферментов.

Организм посредством своих противоопухолевых систем противостоит развитию злокачественного новообразования. Значение фактора клеточных потерь (отношение числа погибших клеток к числу возникших) в опухолях составляет более 90%, то есть в злокачественных новообразованиях погибают 9 из 10, а иногда и 95-98 из 100 вновь появившихся клеток. Гибель опухолевых клеток происходит вследствие нарушений в системе их репарации, однако основная часть клеточных потерь обусловлена противоопухолевыми системами организма и зависит от уровня их эффективности. Тем не менее, оставшиеся жизнеспособными опухолевые клетки обеспечивают рост злокачественного новообразования, которое в конце концов начинает проявлять себя определенными симптомами и/или становится доступным для диагностики.

Глава 2. Номенклатура, строение и классификация злокачественных опухолей

В основу номенклатуры и классификации опухолей положены гистогенетический и гистологический принципы. Поэтому в названиях опухолей отражается их клеточная и тканевая принадлежность.

Названия большинства опухолей состоят из двух частей: в первой части содержится указание на источник развития опухоли (клетки, ткань, орган), второй частью является суффикс «ома», означающий опухоль. Например, опухоль, развивающаяся из жировой ткани, называется липомой, мышечной - миомой, костной - остеомой и т. д.

В наименовании опухоли, помимо ее гистогенетических особенностей, указывается на ее связь с тем или иным органом (например, аденома щитовидной железы), или анатомической областью (например, липома бедра) и т.п. В построении названий ряда опухолей встречаются отклонения от указанного принципа: например, эпителиальная опухоль печени называется гепатомой; опухоль мозговых оболочек - менингеомой; опухоль вилочковой железы - тимомой и т.п. Нередко в названии опухоли подчеркивается ее клеточный состав: например, опухоль из гистиоцитов называется гистиоцитомой; из клеток Лейдига - лейдигомой; из клеток Сертоли - сертолиомой.

Новообразования, возникающие из элементов кроветворной ткани, получили специальные названия - лимфомы, лейкозы и

др. Структура опухоли может напоминать ткани или органы, тогда говорят о гистиоидных или органоидных новообразованиях. В ряде случаев в опухоли обнаруживают элементы эмбриональных тканей, что позволяет обозначать их как эмбриональные и тератоидные, или тератомы. При наличии признаков злокачественности эпителиального и мезенхимального компонентов таких опухолей употребляют термин тератобластома.

В зависимости от возможных источников развития, опухоли распределяют по основным видам тканей: эпителиальные, соединительнотканые, мышечные и нейрогенные. В большинстве названий подобная связь сохранена, но есть и отклонения от этого правила. Так, злокачественные соединительнотканые опухоли получили общее название «саркома» вследствие внешнего сходства их с рыбьим мясом. Этот термин применяют и для обозначения злокачественных новообразований мышечной и нервной тканей, хотя в этих случаях сходство с рыбьим мясом наблюдается далеко не всегда. Термин саркома обычно дополняется указанием на ее тканевую источник, например, липосаркома, хондросаркома и др. Если тканевым источником саркомы является мышечная ткань, то в зависимости от ее характера (гладкая или поперечнополосатая) говорят, соответственно, о лейомиосаркоме или рабдомиосаркоме.

Терминологическое обозначение опухолей, исходящих из эпителия, весьма разнообразно. Так, в наименованиях доброкачественных эпителиальных новообразований учитывают не только исходный эпителий, но и особенности строения опухолевой ткани. Например, папилломами называют опухоли, развивающиеся из многослойного плоского или переходного эпителия и образующие сосочковые структуры. Опухоли, исходящие из цилиндрического эпителия и образующие железистоподобные структуры, называются полипами и аденомами. Могут применяться и комбинированные названия, например, железистый полип. Злокачественные опухоли, развивающиеся из эпителия, называются «раком».

Макроскопический вид опухолей разнообразен. Они могут иметь форму узла, язвы, напоминать гриб или цветную капусту. Поверхность новообразований бывает гладкой, бугристой, шероховатой и др. По отношению к просвету полого органа или поверхности ткани рост опухолей может быть эндо- и экзофитным. Эндофитный рост направлен в глубь ткани или стенки органа, а экзофитный - преимущественно наружу или в просвет полости, например, желудка, мочевого пузыря, глотки. Форма роста опухоли может быть смешанной, когда представлены и экзо- и эндофитный компоненты. В случаях, когда опухоль диффузно инфильтрирует орган, говорят об инфильтративном росте новообразования.

Основанием для установления диагноза злокачественной опухоли при гистологическом исследовании является наличие структурного атипизма формирующих ее клеток и всего образования в целом. Степень выраженности опухолевого атипизма может колебаться в широких пределах. Нормальные клетки и ткани также размножаются, растут, формируют те или иные структуры. Не случайно опухоли часто сравнивают с эмбриональными или регенерирующими тканями. При этом одним из основных признаков атипизма опухоли является отсутствие типовой завершенности циклов развития клеток и тканей. Это, например, проявляется в формировании железистых образований без выводных протоков и т.п. Клеточный атипизм ядер и цитоплазмы выражается в иных ядерно-цитоплазматических соотношениях, особенностях ядер, цитоплазмы, внеклеточных формирований. Микроскопическое исследование опухолей показывает степень их отличия от исходных тканей, дает представление о зрелых и незрелых новообразованиях, степени их дифференцировки, анаплазии и катаплазии. Менее зрелые и более катаплазированные опухоли отличаются большей злокачественностью. Критерием злокачественности является также способность опухолей к метастазированию. Метастазы обычно несут черты исходной опухоли, но часто бывают менее дифференцированными, чем первичные новообразования.

Структурный атипизм опухоли распространяется на все ее компоненты - и основной клеточный (паренхиму), и соединительную ткань (строму). В зависимости от соотношения стромы и паренхимы различают «рак-мозговик», бедный стромой и «скирр», в котором соединительнотканная строма резко преобладает над паренхимой. Строение сосудов и даже нервных элементов опухоли отличается от такового в нормальной ткани. В эпителиальных опухолях можно наблюдать избыточную и атипичную секрецию слизи и даже гормонов.

Единой всеобъемлющей классификации опухолей не существует. Многочисленные частные классификации нередко трудно сопоставимы между собой. Вместе с тем, для статистического учета и анализа опухолей необходимы такие классификации и номенклатура, которые позволяли бы получать сравнимые сводные данные по учреждениям, клиникам и географическим регионам. С этой целью Всемирная организация здравоохранения с 1967 года издает международные классификации опухолей. В настоящее время наиболее употребляемой является классификация опухолей по системе TNM, которая позволяет оценивать распространенность новообразования, его гистопатологическое строение, а также ряд других показателей. Система TNM для классификации злокачественных опухолей была разработана Р. Деной (Франция) в период с 1943 по 1952 г. В 1950 г. Меж-

дународный противораковый комитет (МПРК) организовал Комитет по номенклатуре и статистике опухолей. В 1954 г. МПРС основал специальный Комитет по клинической классификации и применению статистики. С 1960 г. Комитет начал публиковать брошюры с предложениями по классификации злокачественных новообразований. В 1968 г. эти брошюры были объединены в книгу, с тех пор постоянно дополняемую и периодически переиздаваемую. В настоящее время онкологи пользуются пятым изданием классификации (1997). После выпуска этого издания МПРС подчеркнул необходимость на определенный период времени прекратить внесение изменений. Поэтому данная классификация останется без изменений до тех пор, пока не произойдут радикальные перемены в возможностях диагностики и лечения злокачественных опухолей.

Эта классификация была одобрена всеми национальными Комитетами TNM, так как только при принятии общей классификации можно иметь «единый язык», позволяющий достоверно сравнивать результаты исследований.

Принципы классификации злокачественных опухолей по системе TNM

Деление опухолей на группы, называемые стадиями, основано на том, что при локализованных новообразованиях выживаемость больных выше, чем при поражениях, выходящих за пределы органа. Стадирование рака освящено традициями, а единая методика такого деления опухолей играет существенную роль в планировании лечения, составлении прогноза, оценке результатов лечения, обмене информацией между медицинскими центрами, дальнейшем изучении рака.

Классификация TNM основывается на клиническом и, когда это возможно, гистопатологическом определении анатомического распространения заболевания.

Система TNM, принятая для описания анатомического распространения поражения, основана на трех компонентах. Признак T характеризует распространение первичной опухоли; N - отсутствие или наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, а также степень их поражения; M - наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

К этим трем компонентам добавляются цифры, указывающие на распространенность злокачественного процесса: T0, T1, T2, T3, T4; N0, N1, N2, N3; M0, M1.

При классификации по системе TNM следует соблюдать общие для всех локализаций опухолей правила:

1. Диагноз обязательно должен быть подтвержден результатом гистологического исследования.

2. При каждой локализации TNM-классификация может определяться двумя методами:

а. Клиническая TNM-классификация, основанная на данных клинического, рентгенологического, эндоскопического, биопсийного, хирургического и ряда дополнительных методов исследования.

б. Патологическая (постхирургическая, патогистологическая) классификация, обозначаемая pTNM, основанная на данных, полученных до начала лечения, но дополненных при хирургическом вмешательстве или исследовании операционного материала. Патологическая оценка первичной опухоли (pT) достигается биопсией или удалением первичной опухоли для возможной оценки высшей градации pT. Для патологической оценки состояния регионарных лимфатических узлов (pN) необходимо их адекватное удаление, что позволяет определить в них наличие или отсутствие метастазов. Для патологической оценки отдаленных метастазов (pM) необходимо их микроскопическое исследование.

3. После определения T, N, M и/или pT, pN и pM категорий может быть выполнена группировка по стадиям. Установленная степень распространения опухолевого процесса по системе TNM или по стадиям должна оставаться в медицинской документации без изменений. Клиническая классификация особенно важна для выбора и оценки методов лечения, тогда как патологическая позволяет получать наиболее точные данные для прогноза и оценки отдаленных результатов лечения.

4. Если имеется сомнение в правильности определения категорий T, N, M, то следует выбирать меньшую категорию. Это же распространяется и на группировку по стадиям.

5. В случае множественных синхронных злокачественных опухолей в одном органе в обозначение выносятся опухоль (T) наибольших размеров. Множественность и число опухолей указывается дополнительным символом T2(m) или T2(5). При возникновении синхронных билатеральных опухолей парных органов каждая опухоль классифицируется отдельно. При опухолях щитовидной железы, печени, нефробластомах, нейриномах множественность является критерием T-категории.

6. Определение TNM категорий или группировка по стадиям могут использоваться для клинических или исследовательских целей, пока не изменятся критерии классификации.

Клиническая TNM

Во всех случаях используются следующие принципы:

T - первичная опухоль

TX - оценить размеры и местное распространение первичной опухоли не представляется возможным

T0 - первичная опухоль не определяется
Tis - преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*)
T1, T2, T3, T4 - отражает нарастание размера и местного распространения первичной опухоли

N - регионарные лимфатические узлы.

NX - недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N0 - нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1, N2, N3 - отражают различную степень поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

Примечание: прямое распространение первичной опухоли в лимфатические узлы классифицируется как метастатическое поражение. Метастазы в любых не регионарных лимфатических узлах классифицируются как отдаленные метастазы.

M - отдаленные метастазы.

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - нет признаков отдаленных метастазов

M1 - имеются отдаленные метастазы

Категория *M1* может быть дополнена в зависимости от локализации метастазов следующими символами:

легкие	PUL	костный мозг	MAR
кости	OSS	плевра	PLE
печень	HEP	брюшина	PER
головной мозг	BRA	кожа	SKI
лимфоузлы	LYM	другие	OTH

Подразделение TNM

Подразделение основных категорий применимо в случаях необходимости большей детализации (*T1a, T1b, или N2a, N2b*).

Патологическая классификация TNM

Во всех случаях используются следующие принципы:

pT - первичная опухоль

pTX - первичная опухоль не может быть оценена гистологически

pT0 - при гистологическом исследовании признаков первичной опухоли не обнаружено

pTis - преинвазивная карцинома (*карцинома in situ*)

pT1, pT2, pT3, pT4 - гистологически подтвержденное нарастание степени распространения первичной опухоли

pN - регионарные лимфатические узлы

pNX - регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
pN0 - метастазы в регионарных лимфатических узлах не верифицированы

pN1, pN2, pN3 - гистологически подтвержденное нарастание степени поражения регионарных лимфатических узлов

Примечание: прямое распространение первичной опухоли в лимфатические узлы классифицируется как метастатическое поражение. Опухолевые узлы размером более 3 мм, располагающиеся в соединительной ткани в области лимфодренажа, без гистологического подтверждения резидуального лимфатического узла классифицируются как pN категория - регионарный лимфатический узел, пораженный метастазом. Когда размер является критерием для определения pN, как например, при раке молочной железы, оцениваются только метастазы, а не все лимфатические узлы.

pM - отдаленные метастазы

pMX - наличие отдаленных метастазов не может быть определено микроскопически

pM0 - при микроскопическом исследовании отдаленные метастазы отсутствуют

pM1 - при микроскопическом исследовании подтверждены отдаленные метастазы

Категория pM1 может быть подразделена так же, как и категория M1.

Подразделение (детализация) pTNM

Подразделение основных категорий применимо в случаях необходимости большей детализации (pT1a, pT1b, или pN2a, pN2b).

Гистопатологическая дифференцировка

В большинстве случаев дополнительная информация, касающаяся первичной опухоли, может быть отмечена следующим образом:

G - гистопатологическая дифференцировка

GX - степень дифференцировки не может быть установлена

G1 - высокая степень дифференцировки

G2 - средняя степень дифференцировки

G3 - низкая степень дифференцировки

G4 - недифференцированные опухоли

Примечание: G3 и G4 в некоторых случаях могут комбинироваться как G3-4 низкодифференцированный или недифференцированный.

Дополнительные символы классификации

В некоторых случаях для определения TNM или pTNM используются символы y, r, a, m. Хотя эти символы и не влияют

на группировку по стадиям, они подчеркивают необходимость проведения отдельного анализа случая.

Применение дополнительных символов не обязательно.

у - символ. Используется в тех случаях, когда классификация определяется во время и после применения различных методов лечения. TNM и pTNM категории определяются символом у.

г - символ. Рецидивы опухоли указываются символом г.

а - символ. Указывает, что классификация впервые определена при аутопсии

т - символ. Используется в случаях множественных первичных опухолей

Необязательные символы

L - инвазия лимфатических сосудов

LX - инвазия лимфатических сосудов не может быть оценена

L0 - - инвазия лимфатических сосудов отсутствует

L1 - - имеется инвазия лимфатических сосудов

V - инвазия вен

VX - инвазия вен не может быть оценена

V0 - инвазия вен отсутствует

V1 - имеется микроскопическая инвазия вен

V2 - имеется макроскопическая инвазия вен

Примечание: макроскопическое вовлечение стенки вен (без наличия опухолевой ткани внутри вен) классифицируется как V2.

C - фактор

C - фактор, или уровень надежности, отражает достоверность классификации с учетом использованных диагностических методов. Его применение не обязательно.

C-фактор подразделяется на:

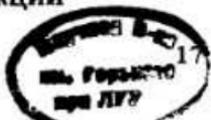
C1 - данные стандартных диагностических методов (клиническое исследование, рентгенологическое исследование, эндоскопическое исследование)

C2 - данные, полученные при использовании специальных диагностических методик (рентгенологическое исследование в специальных проекциях, томография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование, сцинтиграфия, маммография, магнитный резонанс, эндоскопия, ангиография, биопсия, цитологическое исследование)

C3 - данные только пробного хирургического вмешательства, включая биопсию и цитологическое исследование

C4 - данные, полученные после радикальной операции и исследования операционного препарата

C5 - данные секции



Например: степени С применимы к Т, N и М категориям. Можно описать конкретный случай следующим образом: Т3С2, N2С1, М0С2.

Следовательно, клиническая классификация TNM до лечения соответствует С1, С2, С3 с разной степенью надежности; рTNM эквивалентна С4.

Резидуальные опухоли (R - классификация)

Наличие или отсутствие резидуальной опухоли после лечения обозначается символом R. Его использование не обязательно. Классификации TNM и рTNM описывают анатомическое распространение рака без учета примененного лечения. Классификации могут быть дополнены R классификацией, связанной с состоянием опухоли после лечения. Это отражает эффективность лечения, влияет на будущие терапевтические процедуры и значительно сказывается на прогнозе.

RX - недостаточно данных для определения резидуальной опухоли

R0 - резидуальная опухоль отсутствует

R1 - резидуальная опухоль определяется микроскопически

R2 - резидуальная опухоль определяется макроскопически

Группировка по стадиям

Классификация по системе TNM дает достаточно точное описание анатомического распространения болезни. Четыре степени для Т, три степени для N и две степени для М составляют 24 категории TNM. Для составления таблиц и анализа (за исключением очень больших массивов) следует свести эти категории в соответствующее число групп по стадиям. Карцинома in situ соответствует стадии 0, случаи с наличием отдаленных метастазов - к четвертой стадии (за исключением папиллярной и фолликулярной карциномы щитовидной железы). Каждая группа должна быть по возможности однородной по продолжительности жизни, определяемой при каждой локализации.

Родственные классификации

С 1958 г. ВОЗ включилась в программу по разработке критериев гистологической диагностики злокачественных опухолей. Результатом этой работы явилась Международная Гистологическая Классификация Опухолей, состоящая из 25 томов с многочисленными иллюстрациями различных видов опухолей и предложениями по их номенклатуре (сейчас это 2-е издание). ВОЗ была также разработана и Международная Классификация Онкологических болезней - ICD-O (сейчас тоже 2-е издание) в виде системы топографических и морфологических кодов, указывающих на характер опухоли - злокачественная или доброка-

чественная. Эта номенклатура кодов использована в морфологической Системе Медицинской Номенклатуры (SNOMED), опубликованной Колледжем Американских Патологов. В интересах международного сотрудничества по противораковым исследованиям, особенно клинических, при диагностике злокачественных новообразований рекомендовано применять Международную Гистологическую Классификацию Опухолей, а коды ICD-O использовать для регистрации данных.

Международная гистологическая классификация

Помимо классификации TNM, систематизирующей особенности распространения злокачественных опухолей, Всемирная организация здравоохранения проводит постоянную работу по созданию органных классификаций опухолей. В основу этих так называемых рабочих классификаций положен гистологический принцип. К настоящему времени разработано и опубликовано 25 таких гистологических классификаций опухолей различных органов и систем. В качестве примера приводится раздел такой частной классификации ВОЗ 15, которая охватывает опухоли толстого кишечника.

I. Эпителиальные опухоли:

A. Доброкачественные.

1. Аденома

а) тубулярная (аденоматозный полип);

б) villous;

в) тубулярно-виллезная.

2. Аденоматоз (аденоматозный полипоз кишечника).

B. Злокачественные.

1. Аденокарцинома.

2. Муцинозная аденокарцинома.

3. Перстневидноклеточный рак.

4. Плоскоклеточный рак.

5. Железисто-плоскоклеточный рак.

6. Недифференцированный рак.

7. Неклассифицируемый рак.

II. Карциноиды.

A. Аргентофинные.

B. Неаргентофинные. В. Смешанные.

III. Неэпителиальные опухоли.

A. Доброкачественные.

1. Лейомиома.

2. Лейомиобластома.

3. Нейрилемома (шваннома).

4. Липома и липоматоз.

5. Сосудистые опухоли (гемангиома, лимфангиома).

Б. Злокачественные.

1. Лейомиосаркома.
2. Прочие.

IV. Гемопэтические и лимфоидные опухоли.

V. Неклассифицируемые опухоли.

VI. Вторичные опухоли.

VII. Опухолоподобные поражения.

А. Гамартомы.

1. Полип и полипоз, болезнь (синдром) Пейтца-Егерса.
2. Ювенильный полип и полипоз.

Б. Гетеротипии.

1. Из желудка.

В. Гиперпластический (метапластический) полип.

Г. Доброкачественный лимфоидный полип и полипоз.

Д. Воспалительный полип.

Е. Глубокий кистозный колит.

Ж. Эндометриоз.

VIII. Атипия эпителия при язвенном колите.

Все рабочие классификации ВОЗ принципиально аналогичны приведенному фрагменту частной классификации.

ЧАСТЬ 2. ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Глава 3. Общие принципы диагностики опухолей

Диагноз злокачественной опухоли официально устанавливается тогда, когда морфолог, исследовав аутопсийный, операционный, биопсийный или цитологический материал, дает заключение о наличии злокачественного новообразования.

Поскольку основной целью онколога является оказание эффективной лечебной помощи больному, первичная посмертная диагностика злокачественной опухоли, хотя и является важной, все же не составляет основного предмета клинической онкологии.

Эффективность лечения любого злокачественного новообразования прежде всего зависит от того, на какой стадии развития выявлена опухоль. Хорошо известно, что опухоль самой неблагоприятной локализации может быть успешно излечена. Так, своевременные операции при раке легкого нулевой (*carcinoma in situ*) или первой стадии обеспечивают 5-летнюю выживаемость более 60 и даже 80% больных. Вместе с тем, больные с запущенным раком кожи могут быть инкурабельными. Поэтому магистральным направлением современной онкологии является возможно ранее выявление злокачественной опухоли.

Классический процесс диагностики новообразования проходит три стадии:

- 1) подумать о возможном наличии опухоли;
- 2) увидеть, визуализировать опухоль;
- 3) верифицировать новообразование морфологически.

Основания для того, чтобы заподозрить у больного наличие злокачественного процесса могут быть очевидными. Так, распадающаяся опухоль молочной железы с выраженной инфильтрацией окружающих тканей обычно не создает диагностических проблем. Напротив, жалобы на снижение аппетита, утомляемость, небольшое похудание могут быть связаны с самыми разнообразными заболеваниями. Однако и в этом случае в дифференциальный ряд обязательно следует включить злокачественную опухоль, прежде всего, желудка. Большинство врачебных диагностических ошибок происходят именно вследствие того, что доктор не подумал о возможном злокачественном новообразовании. Так, более 30% больных раком легкого в первые несколько недель, а иногда и месяцев после обращения к врачу получают лечение по поводу затянувшейся пневмонии. При этом и терапевт и поли-

клинический рентгенолог буквально не видит очевидных признаков опухоли только потому, что не включили ее в дифференциально-диагностический ряд. По этой же причине поздно диагностируются опухоли желудочно-кишечного тракта, почек и многих других локализаций. Несомненно, что причиной запущенности часто является позднее обращение больного. Однако если пациент обратился к врачу, доктор обязан помнить о том, что злокачественная опухоль может быть причиной практически любых жалоб. Конечно, жалобы на кашель, насморк, лихорадку и головную боль в период эпидемии гриппа не требуют прицельного онкологического обследования. Боли в животе, снижение аппетита, похудание также чаще всего связаны с неспецифическими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Однако если у такого больного не будет выполнено рентгенологическое и эндоскопическое исследования желудка, а при необходимости - печени, поджелудочной железы и кишечника, это следует отнести к врачебной ошибке, результатом которой может быть позднее выявление злокачественной опухоли.

Основанием для того, чтобы подумать о злокачественной опухоли, могут быть специфические, а чаще всего - неспецифические жалобы. Информация о предшествующих заболеваниях, некоторые из которых могут относиться к предопухолевым, профессиональных вредностях, раковых заболеваниях в семье также способствуют онкологической направленности диагностики.

Таким образом, для того, чтобы заподозрить наличие злокачественной опухоли, следует, во-первых, помнить о существовании этой патологии и, во-вторых, тщательно и направленно собрать анамнез, анализируя имеющиеся жалобы с онкологической точки зрения.

После того, как врач подумал, что у больного, возможно, имеется злокачественное новообразование, наступает второй этап диагностического процесса.

Теперь следует либо увидеть опухоль, либо, опираясь на объективные методы, отвергнуть имеющиеся подозрения.

Арсенал современных диагностических средств чрезвычайно широк. Бурное развитие диагностической техники в последние годы привело к тому, что практически любое злокачественное новообразование может быть объективно зарегистрировано на самых ранних стадиях своего развития. Магнитно-резонансная и рентгеновская компьютерная томография (КТ) позволяют выявлять объемные внутричерепные образования, диаметр которых не превышает 2-3 мм. КТ дает возможность хорошо визуализировать небольшие опухолевые очаги в легких, печени, почках, поджелудочной железе. Диагностика этих очагов с высокой точностью осуществляется и с помощью современных ультразву-

ковых аппаратов. МРТ с современным программным обеспечением дает возможность не только оценивать состояние костных и паренхиматозных структур, но и выполнять ангиографические исследования сосудов головного мозга, грудной клетки и брюшной полости. Чрезвычайно широки возможности современной интервенционной радиологии: суперселективная катетеризация артерий, непосредственно питающих опухоль, не только позволяет получать ценную диагностическую информацию, но и осуществлять направленное интервенционное лечение злокачественных новообразований. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) открывает абсолютно новые возможности метаболической диагностики опухолей, например, путем введения глюкозы, меченой ультракороткоживущими радионуклидами.

Вместе с тем, современные аппаратурные возможности лишь дополняют, а не заменяют традиционные методы диагностики. Первая попытка визуализировать злокачественное новообразование происходит при обычном осмотре пациента. В отношении многих, в основном, поверхностно расположенных опухолей осмотр имеет решающее значение для выявления первичного очага и метастазов. Так, рак и меланомы кожи обнаруживаются именно при осмотре. Пальпация является основным методом первичной диагностики опухолей щитовидной и молочной железы. Новообразования полости рта и носоглотки также визуализируются при специальном осмотре.

Комплекс обычных диагностических процедур также зачастую оказывается достаточным для того, чтобы «увидеть» опухоль. Рентгенография грудной клетки была и остается основным методом выявления рака легкого, оценки состояния прикорневых и медиастинальных лимфатических узлов. Рентгеноконтрастное исследование в сочетании с эндоскопией достаточно надежно верифицируют опухоли желудка, двенадцатиперстной, ободочной и прямой кишок. Ультразвуковой метод с высокой эффективностью позволяет визуализировать опухоли печени, поджелудочной железы, яичников. Ниже перечисляются основные возможности различных методов и приемов при диагностике злокачественных новообразований.

Осмотр и пальпация являются основными методами диагностики при многих злокачественных опухолях поверхностных локализаций. На основании визуальной и тактильной информации оценивается наличие и степень распространенности новообразований кожи, щитовидной и молочной желез. Двуручное влагалочно-прямокишечно-брюшностеночное исследование до сих пор является основным методом определения размеров первичного очага у больных раком шейки матки, влагалища и вульвы. Опухоли полости рта, носоглотки, гортани выявляются посредством осмотра соответствующих областей. Состояние поверхно-

стно расположенных лимфатических узлов, устанавливаемое пальпаторно, определяет стадию заболевания при многих новообразованиях. Особенно это относится к стадированию злокачественных лимфом, в этих случаях наличие симптомов интоксикации, таких, например, как ночные поты, устанавливается на основании анамнестических данных. Тщательный осмотр становится главным элементом диагностики при меланомах, особенно беспигментных, при которых малозаметное опухолевое образование может стать источником обширных метастазов в различные органы и ткани. В целом осмотр и пальпация позволяют диагностировать и объективно оценивать распространенность 20-25% всех злокачественных новообразований человека.

Глава 4. Лучевая диагностика злокачественных новообразований

Методы лучевой диагностики являются обязательным элементом обследования всех больных с подозрением на онкологическую патологию. Современное исследование - это комплекс различных методик, от правильного использования и сочетания которых во многом зависит точность и достоверность диагноза. Выбирая те или иные методы исследования, в каждом конкретном случае следует руководствоваться принципом «от простого к сложному» и при этом учитывать необходимость получения максимальной информации при минимальном использовании существующих средств. Следует отметить, что эти положения в последние годы подвергаются серьезной критике, поскольку современные диагностические возможности, например, рентгеновской или магнитно-резонансной компьютерной томографии позволяют решать большинство диагностических проблем уже на этапе первичной диагностики. При этом выполнение более «простых» исследований становится совсем не обязательным. Тем не менее в реальной клинической ситуации диагностические исследования обычно осуществляются с соблюдением принципа от «простого к сложному».

Рентгеновское изображение может быть получено на пленке (рентгенография, или рентгеновская съемка) или на светящемся экране (рентгеноскопия, или просвечивание). Эти два метода - рентгенография и рентгеноскопия являются о б щ и м и м е т о д а м и рентгенологического исследования и лежат в основе всех других ч а с т н ы х и с п е ц и а л ь н ы х рентгенологических методов.

Рентгеноскопия или просвечивание является довольно распространенным методом обследования. Однако применение рентгеноскопии в последние годы становится все менее оправданным. Лучевые нагрузки на пациента даже при использовании современных электронно-оптических преобразователей значительно больше, а информативность просвечивания всегда меньше, чем в случаях выполнения рентгенографии. Поэтому применение рентгеноскопии следует ограничить предварительной диагностикой опухолей грудной клетки и применять только в тех случаях, когда иные методы рентгенологической диагностики по каким-либо причинам недоступны.

Рентгенография является обязательным компонентом рентгенологического исследования. Разрешающая способность рентгенографии значительно выше, чем рентгеноскопии, она позволяет выявлять менее отчетливые изменения, например, мелкоочаговую диссеминацию, изменения легочного рисунка, раковый лимфангоит и другие симптомы, имеющие важное диагностическое значение. Рентгенография и ее модификация флюорография играют основную роль в диагностике опухолей легкого, а также при оценке степени их локо-регионарного распространения. С помощью рентгенографии осуществляется первичная диагностика опухолей костей. Метод имеет исключительно важное значение при определении степени распространенности опухолей гортани, носоглотки, щитовидной железы, придаточных пазух носа и др.

Томография - метод, позволяющий получить изолированное изображение отдельных слоев снимаемого объекта, без наложения изображения прилежащих к слою тканей. Томографический метод позволяет: 1) уточнить локализацию патологического очага; 2) получить отчетливое изображение опухолевого узла; 3) судить о его границах; 4) увидеть толщину стенок, если имеется полость распада или если исследуется стенка полого органа; 5) обнаружить различные включения. Томографическое исследование проводят соответственно глубине залегания патологического очага, что определяется по обычным рентгенограммам. При этом следует учитывать, что изображение будет отчетливее, если изучаемый участок находится в плоскости, параллельной пленке. Обычно производят 3-4 томограммы с томографическим шагом 1-1,5 см. Чем меньше размеры исследуемого очага или анатомической области, тем меньше должен быть томографический шаг. Томография является методом уточняющей диагностики, всегда выполняется после рентгенографии и применяется для исследования тех же злокачественных новообразований (опухоли легкого, гортани, носоглотки, костей, придаточных пазух носа и др.).

Рентгеноконтрастные методы исследования играют очень важную роль в диагностике злокачественных новообразований.

Эти методы основаны на введении в полости или сосуды так называемых рентгеноконтрастных препаратов, то есть веществ, которые задерживают рентгеновское излучение.

Рентгеновское исследование пищевода, желудка и двенадцати-перстной кишки используется для диагностики опухолевых заболеваний начальных отделов желудочно-кишечного тракта. Этот метод позволяет также определять состояние соседних структур, выявлять признаки новообразований, располагающихся в средостении, поджелудочной железе, воротах печени и др.

Ирригоскопия - рентгеновское исследование заполненной контрастным веществом толстой кишки - является основным методом диагностики опухолей ободочной и прямой кишок.

Холецистография и холеграфия. Эти методы предназначены для получения рентгеновского изображения желчного пузыря и желчных путей. Они основаны на приеме внутрь (при холецистографии) или внутривенном введении (при холеграфии) органических соединений йода, которые циркулирует в крови и выделяются вместе с желчью. Холецистография и холеграфия могут давать ценную диагностическую информацию при опухолях желчных путей, печени и поджелудочной железы.

Экскреторная урография - метод рентгенологического исследования почек и мочевыводящих путей. Больному внутривенно вводится органическое соединение йода.

Почки захватывают рентгеноконтрастное вещество из крови и выделяют его с мочой. Урография применяется для диагностики опухолей почек, мочеточников и мочевого пузыря. Метод имеет исключительно важное значение для оценки состояния забрюшинных лимфатических узлов. Так, признаки нарушения оттока мочи по данным выделительной урографии являются основанием для градации категории N у больных раком шейки и тела матки, а также мочевого пузыря. В оценке степени распространенности и характера роста опухолей мочевого пузыря помогает **цистография** - рентгенологическое исследование органа после заполнения его полости контрастным веществом.

Лимфография - рентгеновское исследование контрастированных лимфатических сосудов для определения распространенности многих злокачественных новообразований, например, рака шейки и тела матки, мочевого пузыря, предстательной железы, лимфомах и др.

Фистулография - введение в свищ контрастного вещества с последующим рентгеновским исследованием - используется для диагностики фистул, возникающих при различных опухолях. Метод дает ценную информацию для хирургов при определении тактики лечения свищей.

Ангиография, или рентгеновское исследование контрастированных сосудов приобретает все большее значение не только для

диагностики, но и для интервенционного лечения различных злокачественных новообразований. Рентгеновское исследование сосудистой системы почек позволяет почти с морфологической точностью определять наличие и степень распространенности гипернефроидного рака. Ангиография печени дает возможность не только выявлять первичные и метастатические поражения, но и позволяет осуществлять селективные лечебные воздействия. Регионарная внутриаартериальная химиотерапия и редукция кровотока - эффективные методы интервенционного лечения многих злокачественных опухолей (почек, печени, матки, мочевого пузыря, предстательной железы и др.) основаны на предварительном ангиографическом исследовании. Каротидная ангиография является необходимой процедурой не только при установлении диагноза опухоли головного мозга, но и для планирования операции.

Ультразвуковое исследование (ультрасонография, УЗИ) является одним из наиболее распространенных методов топической диагностики опухолей. Пропускание через тело узконаправленного ультразвукового луча позволяет визуализировать новообразования самых различных локализаций. Наиболее эффективно этот метод выявляет очаговую патологию печени, поджелудочной, предстательной, молочной и щитовидной желез, матки, яичников, забрюшинного пространства. Специальные методики позволяют увидеть опухоли орбиты, доплерография незаменима при оценке скорости кровотока.

Компьютерная томография (КТ) в настоящее время стала методом выбора для визуализации многих злокачественных новообразований. С момента появления в 1972 году первого сканера (ЕМІ - сканера) достижения в области оборудования и программного обеспечения привели к кардинальному расширению сферы применения КТ и улучшению качества изображения. В современных условиях КТ, особенно спиральная КТ, наиболее эффективна при диагностике опухолей головного и спинного мозга, легкого, полости рта, носоглотки, придаточных пазух носа, орбиты, печени, поджелудочной железы, матки, яичников, простаты, забрюшинного пространства и др.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) - самый молодой из методов лучевой диагностики, основан на использовании дипольных свойств ядер водорода. С помощью МРТ можно создать изображения сечений любой части тела. При диагностике опухолей МРТ используется в тех же ситуациях, что и КТ. В некоторых случаях при новообразованиях головного и спинного мозга, опухолях мягких тканях МРТ является предпочтительной. Кроме того, МРТ позволяет без применения контрастных веществ визуализировать сосуды за счет различий в плотности ядер водорода в циркулирующей жидкости. МРТ-ангиография

чрезвычайно расширяет диагностические и лечебные возможности в тех случаях, когда они зависят от особенностей состояния сосудистого русла опухолей и окружающих тканей.

Радионуклидная диагностика. Общим между рентгенологическими и радионуклидными методами диагностики является использование ионизирующего излучения. При этом все рентгенологические исследования, включая КТ, базируются на фиксации излучения, пропущенного через тело пациента. Радионуклидная визуализация основана на обнаружении излучения, испускаемого находящимся внутри пациента радиоактивным веществом. Радиоактивные вещества, называемые радиофармпрепаратами (РФП), имеют в своем составе радионуклиды - нестабильные атомы, спонтанно распадающиеся с выделением энергии. Регистрация этой энергии с помощью специальных приборов и составляет существо радионуклидной диагностики. Для визуализации злокачественного новообразования проводятся сканирование или сцинтиграфия с использованием различных радионуклидов, наиболее употребительными из которых являются ^{99m}Tc (опухолы головного мозга, костей, щитовидной железы), ^{85}Sr , ^{87}Sr (первичные и метастатические опухоли костей), ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I (опухолы щитовидной железы, глаза, головного мозга, метастазы опухолей щитовидной железы), ^{32}P (опухолы глаза, меланомы), ^{67}Ga , ^{111}In (злокачественные лимфомы, опухоли мягких тканей), ^{75}Se (опухолы паращитовидных желез) и др. Возможность визуализации всего скелета при проведении сцинтиграфии с остеотропным радиофармпрепаратом препаратом используется для обнаружения костных метастазов у больных с опухолями, причем в более ранние сроки, чем даже при проведении КТ.

Вершиной современной радионуклидной диагностики является **позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)**, которая основана на использовании испускаемых радионуклидами позитронов. Позитроны сразу же реагируют с ближайшим электроном, и в результате аннигиляции образуется два фотона с энергией по 511 кэВ. Эти фотоны распространяются в диаметрально противоположных направлениях и регистрируются специальными детекторами. ПЭТ позволяет не только визуализировать предмет диагностики, но и исследовать метаболические процессы на различных стадиях заболевания. Есть несколько элементов, участвующих в важных биохимических процессах и имеющих позитронно-эмитирующие изотопы, это, например, ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F . Основные недостатки ПЭТ - это необходимость использования для производства радионуклидов дорогих циклотронов, а также короткий (от 2 до 110 мин) период полураспада позитрон-излучающих радионуклидов, что предполагает использование их на месте производства. В силу этих обсто-

ятельств ПЭТ, имеющая колоссальный потенциал, распространяется и становится доступной довольно медленно.

Глава 5. Эндоскопическая диагностика опухолей

Эндоскопические методы диагностики позволяют осуществлять внутренний осмотр полых органов и полостей тела с помощью специальных инструментов и проведение биопсии опухоли для последующего гистологического исследования полученного материала. В онкологии эндоскопические методы диагностики применяются в следующих целях:

1) для обнаружения злокачественных опухолей, например, при массовом обследовании населения с целью выявления рака желудка;

2) для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей и других заболеваний прежде всего путем получения материала для морфологического исследования;

3) для оценки степени распространения опухолевого процесса;

4) для динамического контроля течения заболевания и оценки эффективности проводимого лечения.

Эндоскопия позволяет обнаруживать опухоли малых размеров, локализованные на слизистых, а в некоторых случаях сочетается с лечебным вмешательством, например, при удалении полипов желудка или кишечника. К основным видам эндоскопического исследования относятся:

лапароскопия, или перитонеоскопия - осмотр брюшной полости с помощью специального оптического инструмента лапароскопа. Лапароскопия позволяет провести осмотр печени, желчного пузыря, селезенки, петель тонкой и толстой кишки, париетальной брюшины, а также яичников, матки и труб у женщин. Специальные операционные лапароскопы дают возможность осуществлять пункцию или биопсию. В последние десятилетия стала бурно развиваться лапароскопическая хирургия. Однако, при лечении злокачественных новообразований этот метод не позволяет соблюсти основные онкологические принципы хирургического вмешательства;

эзофагогастродуоденоскопия - это осмотр пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью гибких фиброэндоскопов. Метод имеет значение для диагностики и особенно морфологической верификации опухолей соответствующей локализации;

ректоскопия и колоноскопия. Для обследования прямой кишки обычно используется жесткий инструмент - ректоскоп,

а для оценки состояния ободочной кишки - гибкие инструмента типа фибросигмоскопа или фиброколоноскопа. Опухоли ободочной и прямой кишки выявляются и верифицируются путем проведения соответствующих рентгенологических и эндоскопических исследований;

цистоскопия - эндоскопическое исследование мочевого пузыря. Метод является основным для выявления и морфологической верификации опухолей мочевого пузыря. Цистоскопия обязательно производится при опухолях шейки и тела матки, предстательной железы, поскольку сдавление или прорастание стенки пузыря определяют стадию заболевания и существенно влияют на тактику лечения;

бронхоскопия - важнейший диагностический метод, используемый при подозрении на опухоли трахеи и бронхов;

медиастиноскопия позволяет осуществлять осмотр переднего средостения, получать при необходимости материал для морфологического исследования. Метод обладает высокой диагностической ценностью при опухолях бронхов, щитовидной железы, лимфомах, а также метастазах в лимфатические узлы средостения новообразований самых разных локализаций.

Глава 6. Иммунологическая диагностика злокачественных опухолей

Иммунологическая диагностика в онкологии - дисциплина стремительно развивающаяся и все больше претендующая на самостоятельное значение. Иммунодиагностические методы не позволяют увидеть опухоль, но лишь информируют о ее наличии в организме. В основе иммунологической диагностики лежит представление о том, что опухолевые клетки содержат такие компоненты и обладают такими функциями, которых нет у нормальных клеток. Эти компоненты называются «маркерами опухолевых клеток» и представляют собой макромолекулы, которые можно выявить внутриклеточно, на поверхности клеток, а также в жидких средах организма. Среди многочисленных связанных с опухолью антигенов достаточно изучены и широко определяются в клинических условиях лишь некоторые.

Альфа-1-фетопrotein (АФП) - это глобулин с относительной молекулярной массой 50 000. В эмбрионе человека АФП в повышенных концентрациях наблюдают между 10-й и 14-й неделей беременности, к 5-й неделе после родов он обычно полностью исчезает из кровообращения. Чаще всего повышенный уровень АФП определяется у больных первичным раком печени,

иногда АФП регистрируется в крови больных раком желудка, желчного и мочевого пузыря, при лимфогранулематозе.

Раковозмбриональный антиген (РЭА) - гликопротеин, специфический для аденокарциномы пищеварительного тракта. РЭА обнаруживается и в опухолях других органов - легкого, молочной и предстательной желез, яичников, а также в саркомах. Повышение уровня РЭА описано при полипах ЖКТ, циррозе печени, уремии, некоторых воспалительных заболеваниях. Концентрация РЭА может использоваться для контроля за эффективностью проводимого лечения, а также в целях раннего выявления рецидивов заболевания.

Простатический антиген (ПСА) - специфический маркер, уровень которого повышается в крови при злокачественных опухолях предстательной железы. Определение ПСА в крови получило широкое распространения как метод ранней диагностики рака простаты, а также для контроля за эффективностью проводимого лечения. В настоящее время считается, что все мужчины в возрасте от 45-50 лет должны ежегодно, или хотя бы раз в два года определять уровень ПСА в крови.

Са-126 - специфический маркер, тесно ассоциированный со злокачественными опухолями яичников и молочной железы. Определение этого антигена имеет большое значение в мониторинге эффективности лечения опухолей данной локализации.

Глава 7. Морфологическая диагностика злокачественных опухолей

После того, как опухоль визуализирована, наступает этап ее морфологической верификации. Материал для морфологического исследования получают различными способами, выбор которых обычно зависит от локализации новообразования. При поверхностно расположенных опухолях (рак кожи, полости рта, носоглотки, наружных половых органов, шейки матки и некоторые другие) чаще всего выполняют один из вариантов ножевой биопсии. В случаях, когда опухоли выступают в просвет внутренних органов (гортань, трахея, бронхи, пищевод, желудок, двенадцатиперстная, ободочная и прямая кишки), материал для морфологического исследования забирают при проведении эндоскопического исследования. При расположении новообразования в толще органа или ткани (печень, поджелудочная, молочная и щитовидная железы) обычно производят пункционную биопсию. При опухолях, локализующихся в брюшной полости и забрюшинном пространстве, материал для морфологического

исследования получают путем лапароскопии, пункции, или в процессе выполнения хирургического этапа лечения. Чаще всего решающая верификация злокачественного новообразования производится путем биопсии опухоли. Однако биопсию не производят при подозрении на меланобластому, так как травма может ускорить ее рост. Биопсию остеогенных сарком проводят только по абсолютным показаниям. В указанных случаях предварительный диагноз основывается на клинических, рентгенологических, иногда, цитологических признаках, а окончательный - на данных морфологического исследования удаленной в процессе операции ткани.

Сведения о морфологическом строении злокачественных новообразований приводятся в главе 2.

ЧАСТЬ 3. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Лечение злокачественных опухолей осуществляется различными методами в зависимости от локализации новообразований, стадии, гистологического строения, характера роста, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний и др. Лечение онкологических больных может быть радикальным, при котором можно рассчитывать на полное излечение; паллиативным, обычно направленным на продление жизни больного; и симптоматическим, при котором целью лечения является снятие какого-либо симптома, чаще всего - болевого.

Основными методами лечения опухолей являются хирургический, лучевой и лекарственный, включающий противоопухолевые, гормональные, иммуномодифицирующие препараты, антибиотики и др. Успехи современной клинической онкологии в значительной мере связаны с разработкой и внедрением комбинированных и комплексных методов лечения злокачественных новообразований. Комбинированным называется воздействие, при котором операция (локальное лечение) сочетается с облучением (также локальное лечение). Комплексный метод предполагает сочетание локального воздействия (операция и/или облучение) с системным лечением (химио-, гормоно-, иммунотерапия и др.). В последние годы некоторые авторы стали называть комбинированными любые сочетания противоопухолевых воздействия. Однако нам представляется разделение лечебных методов на комбинированные и комплексные более оправданным и удобным.

Глава 8. Хирургическое лечение злокачественных новообразований

Оперативное лечение является основным при большинстве опухолей. Оно применяется самостоятельно или в комбинации с другими методами лечения при раке желудка, легкого, ободочной и прямой кишки, молочной железы, при различных формах сарком костей и мягких тканей. Хирургические методы основаны преимущественно на ножевом или электрохирургическом иссечении злокачественного новообразования. К хирургическим методам относятся также криодеструкция (заморажива-

ние) опухолевой ткани, криохирургия и разрушение опухоли лазерным лучом.

Хирургическое лечение может предприниматься с радикальной, паллиативной и симптоматической целями. Особенности радикального оперативного вмешательства будут рассмотрены несколько ниже. К паллиативным операциям чаще всего относят наложение обходных анастомозов при опухолях, которые не могут быть удалены и грозят закрыть или уже закрыли просвет желудочно-кишечного тракта: гастроэнтеростомия при раке пилорического отдела желудка; гастростомия при раке пищевода и др. Симптоматическое хирургическое вмешательство может заключаться в перевязке питающих сосудов при кровотечении из опухоли; иссечении с санитарными целями распадающейся опухоли наружной локализации, например, молочной железы и др. Операции могут также быть диагностическими или пробными (при запущенных новообразованиях).

Основными показаниями для радикального хирургического лечения злокачественных новообразований являются:

1. Локализованный характер опухоли, допускающий техническую возможность ее радикального удаления. Как правило, оперативное лечение бывает эффективным при новообразованиях, занимающих часть пораженного органа, либо не выходящих за покрывающую орган серозную оболочку или капсулу. Экзофитный характер роста опухоли, более или менее четкое ограничение ее от окружающих тканей также повышают вероятность успеха хирургического этапа лечения.

2. Сохранение достаточно высокой степени клеточной дифференцировки опухоли. Хирургическое лечение низко-дифференцированных и недифференцированных новообразований, рано дающих метастазы, чаще всего бывает малоэффективным.

3. Относительно медленные темпы прогрессирования опухоли, определяемые на основании клинических, анамнестических данных, а также результатов динамического обследования больных. Быстрый рост новообразований чаще всего определяется низкой дифференцировкой опухоли, а при дифференцированных blastомах обычно характеризует низкую эффективность противоопухолевых систем организма. В этих условиях результаты лечения больных обычно бывают неудовлетворительными.

Главными противопоказаниями к радикальному хирургическому лечению являются:

1. Значительная местная распространенность опухоли, исключающая возможность ее радикального удаления.

2. Генерализация опухолевого процесса - наличие отдаленных метастазов, неудаляемых при оперативном вмешательстве.

3. Низкая дифференцировка опухоли и быстрые темпы ее клинического развития.

4. Тяжелая соматическая патология, связанная с возрастом больных и/или с наличием некомпенсированных сопутствующих заболеваний сердца, легких, почек, печени.

Решение о необходимости и возможности оперативного лечения злокачественной опухоли принимается по совокупности показаний и противопоказаний, а также с учетом многих дополнительных обстоятельств. Так, относительно высокие результаты хирургического лечения могут быть достигнуты при опухолях низкой дифференцировки, выявленных на ранних этапах своего развития. При некоторых местно-распространенных и технически радикально неудаляемых новообразованиях, например, саркомах мягких тканей, оперативное лечение, тем не менее, является методом выбора и иногда повторяется многократно, поскольку иные способы лечения являются совершенно неэффективными. Тяжелая сопутствующая патология при условии адекватной подготовки и соответствующего анестезиологического и реанимационного обеспечения также не исключает возможности оперативного вмешательства, особенно при локализованных новообразованиях.

Радикальное хирургическое лечение злокачественных новообразований предполагает соблюдение следующих основных онкологических принципов:

1. Широкое иссечение органа или тканей, из которых исходит злокачественная опухоль. Обычно радикальным считается тотальное или субтотальное удаление пораженного органа, например, при раке молочной железы - полное ее удаление; при раке желудка - тотальную или субтотальную гастрэктомию; при раке матки - ее экстирпацию вместе с трубами и яичниками. Вместе с тем, наличие в ряде случаев ограниченного опухолевого процесса делает возможным выполнение экономных операций, при которых удаляют только пораженную долю, сектор или сегмент органа. Например, при небольшом по размеру и дифференцированном раке легкого может быть выполнена лобэктомия; при начальном раке щитовидной железы - гемитиреоидэктомия; при микроинвазивном раке шейки матки адекватным вмешательством считается конусовидная электроэксцизия, выполненная в пределах здоровых тканей. Такие операции, иногда в комбинации с лучевым лечением или химиотерапией, не снижают степени радикализма и вместе с тем являются более выгодными в функциональном отношении.

2. Удаление регионарных лимфатических узлов, являющихся областью возможного метастазирования. Такими регионарными лимфатическими узлами для молочной железы являются подмышечные, подлопаточные, подключичные, а иногда и парастернальные; для желудка - лимфатические узлы большого и малого сальника. При раке шейки и тела матки регионарными

лимфатическими узлами являются запираемые и подвздошные. С целью повышения радикализма операции лимфатические узлы стремятся иссечь с окружающей жировой клетчаткой в пределах включающего их фасциального футляра.

3. Удаление пораженного органа, регионарных лимфатических коллекторов, а при необходимости и окружающих тканей производят по возможности единым блоком, так как такой характер оперативного вмешательства повышает степень радикализма, поскольку при этом не обнажается поверхность опухоли, не пересекаются лимфатические пути и, следовательно, снижается возможность обсеменения операционного поля опухолевыми клетками.

Разработаны типовые операции при злокачественных новообразованиях различных локализаций. Эти операции предусматривают соблюдение вышперечисленных онкологических принципов и обеспечивают максимальные показатели выживаемости больных. Более подробно особенности хирургических вмешательств будут рассмотрены в соответствующих разделах настоящего пособия.

Типичные хирургические операции обычно осуществляются в тех случаях, когда соблюдены основные показания для их проведения (см. выше). Однако зачастую хирург-онколог сталкивается с ситуацией, при которой опухолевый процесс уже имеет значительную распространенность. В этих условиях особое значение приобретает выбор оптимального объема оперативного вмешательства.

По этому вопросу на протяжении многих лет ведется активная дискуссия, при которой обсуждаются две основные точки зрения. Первая формулируется так: «Маленькая опухоль - большая операция; большая опухоль - маленькая операция или никакой операции». Сторонники этого направления полагают, что радикальные хирургические вмешательства могут выполняться лишь при соблюдении классических показаний, а чрезмерный радикализм не приводит к улучшению результатов лечения. Вторая точка зрения: «Малая опухоль требует большой операции, а большая - еще большей». Хирурги, придерживающиеся этих установок стоят за расширение объема хирургических вмешательств даже при прорастании опухоли в соседние органы и ткани и наличии отдаленных, но удалимых метастазов. Одним из основных аргументов при этом является тот факт, что части больных отказывают в радикальном хирургическом лечении из-за ошибочного завышения распространенности опухолевого процесса. Так, было установлено, что у 15% больных после ранее проведенных пробных торакотомий по поводу якобы неоперабельного рака легкого удалось при повторном вмешательстве выполнить радикальные операции. Более чем 20% больных ра-

ком желудка также были признаны неоперабельными во время лапаротомии, но позднее им удалось выполнить радикальную операцию. На наш взгляд, эти факты свидетельствуют скорее о том, что квалификация хирурга-онколога должна соответствовать уровню стоящих перед ним сложных задач.

По данным патологоанатомических исследований умерших в отдаленные сроки после типичных по объему, так называемых радикальных операций по поводу рака легкого, примерно у половины больных обнаруживают рецидивы и метастазы вследствие недостаточно адекватного объема операции. Это, с одной стороны, свидетельствует о том, что разумное расширение границ оперативного вмешательства может повышать эффективность лечения. С другой стороны, это в гораздо большей мере указывает на необходимость улучшения качества дооперационной диагностики степени распространенности опухолей. Дополнение оперативного вмешательства облучением или химиотерапией способствует расширению границ операбельности новообразований, а также закрепляет, «консолидирует» эффект хирургического лечения.

Крайней позицией хирургии злокачественных новообразований являются так называемые сверхрадикальные операции. Например, при распространенном раке желудка выполняют тотальную гастроэктомию, резекцию ободочной кишки, части или всей левой доли печени, части поджелудочной железы, удаление селезенки и даже доли легкого, где имеется метастаз. При местно-распространенном раке матки производят так называемую экзистенциальную резекцию малого таза - удаление матки, прямой кишки, мочевого пузыря с пересадкой мочеточников в сигмовидную кишку. Подобного рода обширные операции выполняют при запущенном раке языка и дна полости рта - удаление языка, резекцию нижней челюсти, удаление мышц дна полости рта, резекцию глотки, иссечение гортани и метастазов в лимфатических узлах шеи.

Такие сверхрадикальные операции обычно являются калечащими, сопровождаются высокой операционной летальностью, тяжело инвалидизируют больного даже в случае успешного непосредственного результата. Отдаленные результаты сверхрадикальных операций также заставляют очень сдержанно относиться к их выполнению.

Наряду с радикальными по поводу злокачественных опухолей часто производят так называемые паллиативные операции, которые условно можно разделить на две категории. Первую составляют вмешательства, выполняемые по неотложным показаниям при непосредственной угрозе жизни больного в связи с осложненным течением заболевания. К таким операциям относятся наложение трахеостомы при сдавлении гортани опухолью;

гастростомы при распространенном раке пищевода; создание гастроэнтероанастомоза при неудаляемой опухоли, стенозирующей выходной отдел желудка и т.п.

Другую категорию паллиативных операций выполняют в плановом порядке обычно с целью удаления основного массива опухоли, чтобы потом с большей эффективностью воздействовать на остатки новообразования путем облучения или химиотерапии. Такие операции осуществляют при распространенном раке яичников, семиноме с метастазами в легкое, распадающейся опухоли молочной железы.

Нередко при выполнении так называемых радикальных операций обнаруживают значительно большую распространенность опухолевого процесса, чем это предполагалось до начала вмешательства. Такие операции по существу тоже являются паллиативными и требуют в дальнейшем дополнительного лечебного воздействия. Число таких операций постоянно растет, поскольку расширяются возможности для их технического выполнения и увеличивается арсенал дополнительных средств воздействия на остатки опухоли. Условно к паллиативным операциям относятся овариэктомия, адреналэктомия или орхэктомия, выполняемые при комплексном лечении генерализованного опухолевого процесса при некоторых гормонально-зависимых формах злокачественных новообразований.

Особое место в хирургическом лечении онкологических больных занимают диагностические или эксплоративные операции. Обычно они являются заключительным этапом диагностики, при котором окончательно устанавливают наличие опухоли, характер ее роста, а также степень распространения.

Каждая операция, производимая по поводу злокачественной опухоли, начинается с ревизии, во время которой наряду с осмотром и пальпацией используются методы морфологической диагностики (пункционная или ножевая биопсия). Результаты этих исследований позволяют наиболее объективно обосновать отказ от операции при наличии отдаленных метастазов и решить вопрос о целесообразности применения лучевого или лекарственного лечения. Для правильного планирования лучевого лечения и точного определения границ облучения во время пробных операций следует маркировать границы опухоли рентгеноконтрастными танталовыми скрепками. К специальным методам оперативного лечения злокачественных новообразований относят электрохирургию, криодеструкцию и разрушение опухоли лучами лазера. Для электрохирургии применяют переменные токи высокой частоты, вызывающие локальный тепловой эффект, который используется для рассеечения и коагуляции тканей. Этот метод широко применяется для абластичного проведения оперативных вмешательств, например, резекции желуд-

ка, ободочной кишки, иссечения опухолей кожи и др. Криодеструкция осуществляется специальным аппаратом, при помощи которого к опухоли подается жидкий азот. Этот метод получил распространение при лечении некоторых наружных форм рака, в последние годы от применяется и для разрушения опухолей предстательной железы, а также метастазов различных локализаций. Криодеструкцию применяют с паллиативной целью для восстановления проходимости при раке прямой кишки и пищевода, снятия болей, остановки кровотечения и др. Оптические квантовые генераторы (лазеры) применяются в онкологии для лечения предопухолевых заболеваний и некоторых поверхностно расположенных опухолей (рак кожи, преинвазивный рак шейки матки). Лазерный луч применяют на разных этапах операции в виде «светового скальпеля» при рассечении кожи, мягких тканей, губы, языка, гортани.

Результаты оперативного лечения злокачественных новообразований зависят от многих факторов, прежде всего от локализации, стадии заболевания, гистологического строения и степени зрелости опухоли. Большое значение имеет наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах. Наиболее благоприятные результаты хирургического лечения получены при лечении рака кожи, молочной железы, матки (5-летняя выживаемость составляет 70-95%). При раке желудка, кишечника, легкого показатели 5-летней выживаемости не превышают 25-45%. Более подробно результаты лечения онкологических больных анализируются в частных разделах настоящего пособия.

Глава 9. Лучевая терапия злокачественных опухолей

Лучевая терапия в настоящее время применяется при лечении более 80% онкологических больных. Применение ионизирующего излучения позволяет на 20-40% повысить результаты хирургического лечения некоторых злокачественных новообразований. При ряде опухолей лучевая терапия является самостоятельным и весьма эффективным методом лечения. В последние годы и десятилетия отмечается значительный прогресс лучевого лечения злокачественных опухолей. Это прежде всего связано с появлением новых высокоэнергетических установок для облучения больных, а также с внедрением в клиническую практику результатов радиобиологических исследований. Использование новейших разработок ядерной медицины, возможность выбора источника облучения, применение различных схем фракциони-

рования дозы и радиомодификаторов позволило существенно повысить результаты лучевой терапии и заметно снизить число лучевых осложнений.

Лучевое лечение злокачественных опухолей заключается в воздействии на них ионизирующим излучением. Ионизирующее излучение - это такой вид энергии, который при взаимодействии с веществом приводит к появлению электрических зарядов разных знаков (ионов). Условно ионизирующее излучение можно разделить на фотонное и корпускулярное. Фотонное излучение представляет собой электромагнитные колебания, а корпускулярное состоит из частиц.

Рентгеновское излучение - электромагнитное (фотонное) излучение. Источником рентгеновского излучения является электронная вакуумная трубка, к электродам которой, к катоду и аноду, подается высокое напряжение. Электроны, вылетающие из катода, при его нагревании (термоэлектронная эмиссия), приобретают ускорение под действием электрического поля и тормозятся на аноде. Торможение электронов на аноде сопровождается появлением характеристического рентгеновского дискретного излучения, которое возникает вследствие переходов электронов анода с более удаленной от ядра орбиты на более близкую. Длина волны и частота этого излучения зависят от материала анода. Спектр полученного рентгеновского излучения делают более однородным с помощью различных по толщине алюминиевых или медных фильтров. При рентгенотерапии используется энергия излучения до 120 кэВ.

Тормозное излучение отличается от рентгеновского энергией квантов, находящейся в пределах от единиц до десятков МэВ. Для получения высокоэнергетического тормозного излучения используют торможение резко ускоренных электронов в вакуумных системах специальных ускорителей, линейных (линейные ускорители электронов - ЛУЭ) или циклических (микротроны, бетатроны, синхротроны).

Гамма-излучение относится к группе электромагнитных или фотонных. Гамма-кванты испускаются ядрами атомов при радиоактивном распаде. Энергия фотонов при радиоактивном распаде всегда постоянна. Наиболее распространенными радионуклидами, применяемыми при лучевой терапии, являются изотопы ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{252}Cf , ^{192}Ir . Энергия квантов наиболее широко используемого ^{60}Co - 1,17 и 1,33 МэВ.

Электронное излучение получают с помощью таких же ускорителей, как и при тормозном излучении. Энергия быстрых электронов колеблется от единиц до десятков МэВ.

Бета-излучение - тоже электронное излучение, которое отличается от предыдущего способом его получения, поскольку бета-частицы в этом случае возникают в результате ядерных пре-

вращений искусственных и естественных изотопов. В терапевтических целях используются изотопы ^{32}P , ^{90}Y , ^{131}I , ^{198}Au . Диапазон энергии бета-излучения этих изотопов находится в пределах 1,7 - 3,8 МэВ.

Протонное излучение - ионизирующее излучение, состоящее из тяжелых заряженных частиц - протонов. Для медицинских целей используют протонные пучки, получаемые на крупных физических ускорителях. Энергия протонного пучка, используемого для лучевой терапии, колеблется от 50 до 1000 МэВ.

Нейтроны не несут электрического заряда, однако они взаимодействуют с ядрами атомов среды и производят ее ионизацию. Источниками нейтронов являются радиоактивные источники, специальные генераторы нейтронов и радиоизотопные источники. Радиоактивные источники нейтронов - это смеси стабильных элементов и изотопов, излучающих альфа частицы. При бомбардировке стабильных элементов альфа частицами выделяются нейтроны. В лучевой терапии используют изотоп ^{252}Cf , который получают в атомных реакторах.

Выбор вида ионизирующего излучения определяется локализацией и глубиной расположения патологического очага. На поверхности тела доза электромагнитных излучений суммируется из дозы от первично падающего пучка и дозы рассеянного излучения в среде. С увеличением энергии излучения точка максимального значения дозы перемещается в глубину. Например, при рентгенотерапии с напряжением на трубке 250 кэВ максимум дозы находится на глубине 3 мм от поверхности. При использовании гамма-излучения, энергия которого превышает 1 МэВ, максимум ионизации смещается на глубину 4-6 мм; при энергиях излучения 8-10 МэВ - на 35-45 мм от поверхности. С увеличением энергии излучения лучевая нагрузка на кожу уменьшается.

Методы лучевой терапии можно классифицировать не только по виду ионизирующего излучения, но и в зависимости от способа его подведения к облучаемому очагу.

Дистанционные методы облучения - методы, при которых источник излучения находится на расстоянии от облучаемой поверхности.

Контактные методы облучения - методы, при которых источник излучения находится на поверхности, либо в непосредственной близости от очага, либо в полости или ткани патологического образования.

Сочетанные методы лучевой терапии - сочетание одного из способов дистанционного и контактного облучения.

Комбинированные и комплексные методы лечения - сочетание в различной последовательности, соответственно, лучевой терапии и хирургического вмешательства, или лучевого и химиоте-

рапевтического воздействия. При комбинированном лечении лучевая терапия проводится в виде пред- или послеоперационного облучения, в некоторых случаях используется интраоперационное облучение. Целью предоперационного курса облучения является подавление пролиферативной активности опухолевых клеток, уменьшение сопутствующего воспаления, расширение границ операбельности при опухолях больших размеров, воздействие на пути регионарного метастазирования, а также профилактика рецидивов и метастазов. Послеоперационное облучение проводится для воздействия на остатки опухоли после нерадикальных операций, а также для уничтожения субклинических очагов и возможных метастазов в регионарных лимфатических узлах. При интраоперационном облучении больного, находящегося под наркозом, подвергают однократному интенсивному лучевому воздействию через открытое операционное поле. Применение такого облучения позволяет повысить избирательность лучевого воздействия, максимально пощадить здоровые ткани, которые после лапаротомии просто механически отодвигаются из зоны предполагаемого облучения. Интраоперационное облучение позволяет расширять показания к комбинированному лечению при местно-распространенных новообразованиях, при удалении которых весьма трудно соблюсти абластичность.

Комплексное лечение включает в себя лучевое и химиотерапевтическое лечение, которые применяются в разной последовательности, а иногда и одновременно.

Современное лечение некоторых злокачественных опухолей состоит в проведении лучевой терапии, хирургического лечения и курсов химиотерапии, часто в сочетании с гормональной и иммунотерапией.

Планирование лучевой терапии. Для лечения каждого больного составляется индивидуальный план лучевой терапии, в котором должны быть отражены диагноз; локализация опухоли, ее размеры и особенности роста, состояние окружающих тканей; общее состояние больного, а также состояние кроветворной, пищеварительной, мочевыделительной и других систем, могущих стать препятствием для проведения лучевой терапии в запланированном объеме; обоснование показаний к лучевой терапии, а также анализ возможных противопоказаний; метод лучевой терапии; источник облучения; объем тканей, подвергающийся облучению - первичный очаг, зоны возможного субклинического поражения и регионарного метастазирования, здоровые органы и ткани, входящие в зону облучения; ритм облучения.

Оптимальным считается такое распределение дозы, при котором дозы в очаге и зонах регионарного метастазирования близки к заданным, а дозы в окружающих здоровых тканях и

в критических (жизненно важных) органах не только не превышают уровень толерантности, но и являются наименьшими. Для подбора оптимальных условий облучения в современных лечебных центрах используются специальные математические методы и программы, составляющие основу так называемых станций планирования лучевой терапии.

Уровни суммарных поглощенных доз прежде всего зависят от целей лучевой терапии. Цель лучевого лечения определяется для каждого больного и может быть:

- **радикальной**, направленной на излечение больного путем уничтожения опухоли и ее метастазов. Дозы при этом подводятся максимального уровня, в объем облучения включаются первичный опухолевый очаг и зоны регионарного метастазирования;

- **паллиативной**, направленной на продление жизни больного, а также на улучшение качества этой жизни. Суммарные дозы и объемы облучения в этих случаях меньше, чем при радикальном лечении. При выраженном положительном эффекте и отсутствии противопоказаний у части больных в процессе проведения паллиативной терапии возникает возможность проведения радикального лечения;

- **симптоматической**, направленной только на снятие какого-либо симптома, чаще всего болевого. Суммарные дозы симптоматического лечения зависят прежде всего от полученного эффекта.

Биологическое действие ионизирующего излучения. Различают прямое и косвенное действие радиации. Прямое действие радиации - это изменения в молекулах («мишенях») в результате поглощения ими энергии излучения. Косвенное действие радиации - это изменения молекул в растворе, вызванные продуктами радиолиза воды или радиационного разложения растворенных веществ.

Облучение может вызвать задержку деления клеток, угнетение синтеза ДНК, повреждение мембран и другие процессы. Преходящие клеточные реакции называют кумулятивными эффектами облучения. К ним относятся нарушения метаболизма, слипание хромосом и др. Одна из важных реакций - временная задержка клеточного деления (радиационное блокирование митозов). Для большинства изученных культур клеток задержка деления соответствует примерно 1 час на каждый 1 Гр.

В радиобиологии клеточной гибелью или летальным эффектом облучения называют утрату способности клетки к пролиферации. Выжившими клетками называют такие, которые сохранили способность к клонообразованию.

Существуют различия в реакциях на облучение клеток злокачественных опухолей в культурах тканей и в организме чело-

века, что свидетельствует о влиянии других, не только клеточных факторов на стерилизацию опухоли. Опосредованные факторы, способствующие уничтожению опухоли при облучении больных, делятся на общие и местные. К общим факторам относят различные иммунные и другие механизмы, которые называют естественной резистентностью организма. К местным факторам относят реакции стромы опухоли - лейкоцитарную инфильтрацию и фагоцитоз облученных клеток, снижение доставки питательных веществ из-за отека и нарушения васкуляризации и др.

Таким образом, при лучевой терапии не всегда стремятся к полному уничтожению всех опухолевых клеток, что часто и невозможно из-за лучевых повреждений нормальных тканей, участки которых необходимо для излечения от опухоли.

В настоящее время не получено убедительных доказательств о различиях в радиочувствительности опухолевой и соответствующей нормальной тканей. Для управления тканевой радиочувствительностью предложены различные средства, усиливающие лучевое поражение - радиосенсибилизаторы, и ослабляющие лучевое воздействие - радиопротекторы.

Методы модификации радиочувствительности злокачественных опухолей. Наиболее распространенные методы управления тканевой радиочувствительностью основаны на использовании кислородного эффекта. Известно, что радиочувствительность гипоксических опухолевых клеток существенно ниже, чем хорошо оксигенированных. Именно гипоксические опухолевые клетки становятся источником рецидивов и метастазов, так как для их уничтожения требуются существенно большие дозы облучения, которые обычно невозможно подвести из-за опасности тяжелых лучевых повреждений.

Оксигенотерапия - метод оксигенации опухоли во время облучения с использованием для дыхания чистого кислорода при обычном давлении.

Оксигенобаротерапия - метод оксигенации опухоли во время облучения с использованием для дыхания чистого кислорода в специальных барокамерах под давлением до 3-4 атм.

Регионарная турникетная гипоксия - метод облучения больных со злокачественными опухолями конечностей в условиях наложения на них пневматического жгута. Метод основан на том, что при наложении жгута pO_2 в нормальных тканях в первые минуты падает почти до нуля, а в опухоли оно еще некоторое время остается значительным. Это дает возможность увеличить разовую и суммарную дозы облучения без повышения частоты лучевых повреждений нормальных тканей.

Гипоксирадиотерапия - метод, при котором до и во время сеанса облучения пациент дышит газовой гипоксической

смесью, содержащей 10% кислорода и 90% азота (ГГС-10). Возможность избирательной защиты нормальных тканей при этом методе позволяет увеличивать разовые и суммарные дозы на 20%, а при уменьшении содержания кислорода до 8% (ГГС-8) - до 40%.

Электронакцепторные соединения (ЭАС) - химические вещества, способные имитировать действие кислорода (его сродство к электрону) и избирательно сенсibilизировать гипоксические клетки. Наиболее употребительными ЭАС являются метронидазол и мизонидазол. Радиосенсibilизирующее действие ЭАС проявляется при достижении в ткани опухоли пороговых концентраций препаратов, чему препятствует системная токсичность метронидазола и его аналогов. Однако локальное применение ЭАС в растворе диметилсульфоксида (ДМСО) позволило создавать в некоторых опухолях высокие концентрации препаратов, что привело к существенному улучшению результатов лучевого лечения.

Для изменения радиочувствительности тканей также применяют препараты, не связанные с кислородным эффектом, например, **ингибиторы репарации ДНК**. К числу таких препаратов относятся 5-фторурацил, галогенированные аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований. В качестве сенсibilизатора применяют обладающий противоопухолевой активностью ингибитор синтеза ДНК - оксимочевину. К ослаблению пострadiационного восстановления ведет также прием противоопухолевого антибиотика актиномицина Д. Ингибиторы синтеза ДНК могут быть использованы для временной искусственной синхронизации деления опухолевых клеток с целью последующего их облучения в наиболее радиочувствительных фазах митотического цикла.

Протектором кожи и слизистых зарекомендовал себя препарат ДМСО. Обладая радиозащитным действием, ДМСО является еще и противовоспалительным, местно-анестезирующим препаратом.

Терморadiотерапия - метод лучевого лечения с использованием прогревания опухоли до 42-45 °С, как правило, путем использования СВЧ-аппаратов. При такой температуре вследствие нарушения оттока крови из опухоли наиболее сильному прогреванию, а следовательно, и разрушению подвергаются клетки новообразования.

Создание искусственной **гипергликемии** путем введения больших доз глюкозы приводит к закислению опухолевой ткани, при этом некоторые клетки погибают, а другие становятся более чувствительными к иным повреждающим воздействиям. Считается оптимальным одновременное или последовательное проведение облучения, гипертермии и гипергликемии. Применение

нескольких агентов, изменяющих чувствительность опухолевой и нормальной тканей к облучению, называется полирадиомодификацией.

Глава 10. Лучевая терапия с использованием узких протонных и фотонных пучков

Лучевая терапия с помощью узких протонных и фотонных пучков является методом прецизионного, сверхточного воздействия на малые мишени. Основное преимущество протонов перед гамма-излучением и электронами, широко применяемыми в радиологической практике, состоит в том, что при прохождении через ткани протоны высокой энергии мало рассеиваются, и это позволяет формировать в глубине биологических тканей дозные поля с высоким краевым градиентом по всем направлениям. Благодаря этому существенно улучшается локальность облучения, что особенно важно в случаях, когда излучение используется для селективного повреждения образований, расположенных в непосредственной близости от жизненно важных органов.

Обычно для облучения применяются протоны с энергией 70–200 МэВ, для формирования глубинных дозных полей используется эффект увеличения ионизационных потерь протона в конце пробега (пик Брегга). С целью усиления этого эффекта разработана техника многопольного облучения с разных направлений, при которой интегральная доза распределяется на большой площади поверхностных тканей.

В настоящее время мировой клинический опыт применения в лучевой терапии протонов составляет около 16 тыс больных. Одним из ведущих центров протонной терапии является Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт (ЦНИРРИ), где с 1975 по 1998 году лечению подвергнуто более 1000 больных. Протонная терапия в ЦНИРРИ осуществляется на синхроциклотроне Института ядерной физики (г. Гатчина), при этом, в отличие от большинства других центров, фиксированная энергия протонного пучка составляет 1000 МэВ. Протоны столь высокой энергии легко проходят сквозь облучаемый объект, производя равномерную ионизацию вдоль своего пути. При этом, разумеется, пропадает эффект увеличения ионизации в зоне облучения за счет пика Брегга. Однако этот недостаток компенсируется малым рассеянием протонов в веществе. Поэтому, если формировать узкий, с резкими границами пучок протонов на входе, то он остается практически та-

ким же узким внутри объекта. В результате применения облучения напролет в сочетании с ротационной техникой облучения можно обеспечить очень высокое отношение дозы в зоне облучения к дозе на поверхности объекта, то есть избирательность лучевого воздействия.

Медицинский протонный комплекс состоит из протонного тракта, зала облучения, где расположена часть магнитных фокусирующих элементов и система контроля пучка, а также установки для протонной стереотаксической терапии. Накопленный за 23 года опыт клинического использования протонов с энергией 1000 МэВ позволяет считать, что оптимальная область применения метода - радионейрохирургия, то есть бескровные операции на различных участках головного мозга.

Для реализации метода был разработан комплекс оборудования, позволяющий прецизионно (сверхточно) центрировать пучок протонов в заданной точке. Основной элемент установки - стол, на который укладывается больной и который может совершать в горизонтальной плоскости маятникообразные качания на угол $\pm 40^\circ$. Передняя часть стола представляет собой прибор-фиксатор головы, дека которого может совершать маятникообразные качания вокруг горизонтальной оси на угол $\pm 36^\circ$, либо одновременно с качаниями деки, либо независимо. Обе оси качания, вертикальная и горизонтальная, а также перпендикулярная к ним ось пучка пересекаются в одной точке, которая является центром вращений (изоцентр 0). Перед облучением пациента проводится юстировка оси протонного пучка на изоцентр и центрирование больного - выведение намеченного участка очага облучения в центр ротации путем перемещения деки прибора-фиксатора головы. Такая достаточно сложная технология обеспечивает подведение дозы к облучаемому очагу в 200 раз более высокую, чем на поверхности. При этом точность совмещения центра патологического очага и центра вращения не превышает долей миллиметра.

Время, необходимое для укладки и центрирования больного, составляет 15-25 минут, время облучения - от 8 до 20 минут. Качания головы происходят довольно медленно, поэтому больные этого практически не замечают. Протонная терапия проводится без наркоза. Во время облучения, помимо телевизионного контроля, врач с помощью переговорного устройства непрерывно общается с больным и следит за его самочувствием (пульс, частота дыхания, ЭКГ) по приборам из пультовой.

Методика протонной терапии была практически идентичной при лечении всех больных: пучок имел диаметр 5-10 мм по 50% изодозе; углы качания прибора-фиксатора головы и деки стола составляли, соответственно, $\pm 36^\circ$ и $\pm 40^\circ$; облучения были однократными; поглощенные дозы составляли 100-150 Гр

(нормальный гипофиз), 80-120 Гр (аденомы гипофиза), 40-80 Гр (артериовенозные мальформации - АВМ - головного мозга) и 100 Гр (эпилепсия). При крупных аденомах гипофиза и АВМ применялось двух- или трехзонное облучение.

Протонная гипофизэктомия выполнена у 410 больных с аденомами гипофиза. При соматотропиномах (191 человек) клиническая ремиссия в срок до 10 лет достигнута в 83% наблюдений и выражалась в регрессе акромегалоидного синдрома, нормализации углеводного обмена, восстановлении трудоспособности. В крови при этом снижалась концентрация гормонов роста. Стабилизация симптомов наступила у 4% больных. Эффект отсутствовал у 13% пациентов, в основном, при аденомах гипофиза, имевших начальные признаки распространения опухоли за пределы турецкого седла.

При пролактиномах (97 больных) клиническая ремиссия достигнута в 80% наблюдений (при микропролактиномах - у всех больных) и выражалась в исчезновении галактореи, восстановлении овариально-менструального цикла (у 1/3 женщин наступили беременности, закончившиеся родами), снижении или нормализации концентрации пролактина. Стабилизация в развитии симптомов болезни отмечена у 17%, эффект отсутствовал у 3% больных.

При кортикотропиномах (91 больной) клиническая ремиссия наблюдалась в 90% случаев и выражалась в прекращении прогрессирования синдрома Иценко-Кушинга уже через 3 месяца после облучения, обратном его развитии через 6 месяцев, снижении секреции АКТГ и кортизола, восстановлении суточного ритма секреции. Стабилизация отмечена в 4%, эффект отсутствовал в 6% наблюдений.

Клиническая ремиссия при гормонально-неактивных аденомах гипофиза (31 больной) отмечена в 97% случаев.

Таким образом, облучение пучком протонов позволяет селективно воздействовать на опухоль гипофиза и является эффективным методом лечения эндоселлярных аденом гипофиза.

Протонная терапия артериовенозных мальформаций (АВМ) головного мозга выполнена у 389 больных. Пациенты были разделены с учетом объема АВМ на две группы: в первой группе объем АВМ не превышал 8 см³, во второй - был больше этого значения. Ангиографический контроль после протонной терапии показал, что положительный эффект достигнут у 74% больных первой группы, при этом в 65% наблюдений было достигнуто полное выключение АВМ из кровотока. Среди больных второй группы положительный эффект получен только в 27% наблюдений. Ни у одного больного в срок до 10 лет не было выявлено радиационных осложнений.

Таким образом, протонная терапия является высокоэффективным методом лечения больных с глубокорасположенными АВМ, объем которых не превышает 8 см³. Следует напомнить, что при хирургическом лечении таких больных только операционная летальность достигает 20-30%.

Протонная терапия путем однократного облучения аденогипофиза в дозе 100-120 Гр позволила получить положительный эффект у 29 из 49 больных с эндокринной офтальмопатией. Ранее указанные больные с тяжелой прогрессирующей офтальмопатией II-III степени тяжести получали медикаментозное лечение, которое было неэффективным, либо сопровождалось кратковременным эффектом. Фактически все эти пациенты с выраженными явлениями инфильтрации на фоне диффузного токсического зоба были обречены на слепоту. После протонного облучения у большинства из них было отмечено не только субъективное (исчезновение светобоязни, рези и боли в глазах, утомляемости при зрительных нагрузках), но и объективное улучшение состояния по данным офтальмометрических и офтальмоскопических исследований.

Ангиоретинопатия приводит к слепоте одного из 10-15 больных сахарным диабетом, при этом эффективных методов лечения данной патологии пока не существует. Опыт протонной терапии диабетической ангиоретинопатии в ЦНИРРИ является уникальным и включает однократное облучение аденогипофиза у 25 больных. У всех пациентов со зрительной функцией в пределах 0,4-0,5 в стадии геморрагий или начальной фазе экссудативных изменений были достигнуты стабилизация и обратное развитие признаков ангиоретинопатии (уменьшались плазмораггия и количество микроаневризм, прекращались кровоизлияния на глазном дне, зрительная функция стабилизировалась, а в ряде случаев улучшалась).

Протонная гипопизэктомия при генерализованном раке молочной и предстательной желез выполнена, соответственно, у 116 и 40 больных. При наличии костных метастазов такое лечение обладало выраженным паллиативным эффектом: в подавляющем большинстве наблюдений уменьшалась выраженность болей, на 6-12 месяцев увеличивалась продолжительность жизни. В случаях, когда метастазы поражали легкие или печень, гипопизэктомия была мало эффективной.

В целом терапия с использованием узких пучков протонов энергией 1000 МэВ является перспективным направлением бескровных стереотаксических операций на гипофизе и головном мозге.

Вместе с тем, основным недостатком протонной терапии является то, что для ее осуществления требуются мощные физические источники корпускулярного излучения. Вследствие

этого 16 из 17 существующих сегодня в мире центров протонной терапии расположены в крупных физических институтах, оснащенных мощными циклотронами. Высокая стоимость эксплуатации такого рода источников, а также очевидные организационные и технологические проблемы делают протонную терапию ограниченно доступной. Потребность в расширении сферы приложения прецизионной лучевой терапии привела к идее использовать для этой цели стандартные медицинские источники ионизирующего излучения. Линейные ускорители электронов по своим техническим и дозиметрическим характеристикам более всего соответствовали поставленным задачам. Однако потребовалось более 15 лет, чтобы теоретически обоснованные предпосылки превратились в действующий терапевтический комплекс.

Первая в России установка для облучения узкими фотонными пучками (УФП) была создана в ЦНИРРИ в 1996 году, клиническое ее использование началось в конце 1997 года. Основой установки является линейный ускоритель электронов ЛУЭР-20, выпускаемый НИИ электрофизической аппаратуры им. Д.В. Ефремова. Специальный стол, прибор-фиксатор для головы, а также система центрации позволили добиться высокой точности «прицеливания»: максимальное отклонение центра мишени и центра пучка не превышает 0,1-0,3 мм. Установка для облучения УФП, помимо повседневной доступности, обладает еще одним важным преимуществом. Если размеры протонного пучка определяются физико-техническими особенностями синхроциклотрона и не могут превышать 10 мм, то УФП формируются с помощью специальных коллиматоров, позволяющих изменять диаметр узкого фотонного пучка от 5 до 30 мм. Это существенно расширяет возможности прецизионной лучевой терапии. Как указывалось выше, при протонной терапии АВМ головного мозга главным лимитирующим фактором является объем сосудистого образования. При использовании УФП это ограничение снимается, поскольку размеры пучка могут быть легко увеличены до необходимых. Первый опыт клинического использования УФП свидетельствует о том, что этот метод лучевой терапии представляет собой перспективное направление повышения эффективности лечения самых разнообразных внутричерепных патологических процессов.

Глава 11. Лекарственное лечение злокачественных новообразований

В широком смысле лекарственное лечение злокачественных новообразований подразумевает использование прямых противоопухолевых агентов, а также гормональных, иммуно-модифицирующих, анальгезирующих и других препаратов.

Химиотерапия - это применение лекарственных средств, оказывающих повреждающее действие на опухолевую ткань. Химиотерапия в большинстве случаев является одним из компонентов комплексного лечения и используется в дополнение к оперативному лечению и лучевой терапии, расширяя их возможности. При некоторых злокачественных опухолях, чаще при гемобластозах, химиотерапия применяется как основной, а иногда и единственный метод лечения.

Лекарственные препараты, используемые для химиотерапии злокачественных новообразований делятся на две основные группы: синтетические и природного происхождения.

Синтетические препараты, в свою очередь подразделяются на **алкилирующие соединения** (эмбихин, хлорбутин, сарколизин, циклофосфан, тиофосфамид, мислосан, нитрозометил-мочевина), **антиметаболиты** (метотрексат, меркаптопурин, тиогуанин, фторурацил, фторафур, тимидин) и **разные синтетические препараты** (проспидин, натулан, цисплатин, гидроксимочевина).

Среди **препаратов природного происхождения** выделяют противоопухолевые **антибиотики** (дактиномицин, рубомицин, адриамицин, оливомицин, блеомицин, митомицин С), **алкалоиды и эпиподофиллотоксины** (винбластин, винкристин, этопозид), **ферментные препараты** (L-аспаргиназа), **гормональные препараты и антигормоны**.

Терапевтический эффект большинства противоопухолевых средств, обладающих цитостатическим действием многообразен, но чаще всего связан с подавлением ими обмена нуклеиновых кислот, прежде всего в опухолевых клетках. Противоопухолевые агенты могут действовать на нуклеиновые кислоты непосредственно, а также через ферменты, участвующие в биосинтезе и функции этих кислот. Алкилирующие противоопухолевые препараты непосредственно взаимодействуют с нуклеиновыми основаниями ДНК. Некоторые противоопухолевые антибиотики и алкалоиды блокируют ДНК-матрицу и затрудняют деятельность полимераза. Функция нуклеиновых кислот может быть нарушена, если природный компонент цепи ДНК или РНК заменяется модифицированным. Действие противоопухолевых средств из группы антиметаболитов основано на их ингибирующем взаи-

модействии с активным центром фермента, участвующего в биосинтезе предшественников составных частей молекул ДНК и РНК. Химиопрепараты растительного происхождения преимущественно подавляют процессы митоза. L-аспаргиназа - фермент, разрушающий аминокислоты, избирательно разрушает вещества, в которых опухолевая клетка особенно нуждается.

Химиочувствительность опухолевых клеток во многом зависит от особенностей их пролиферации. Хорошо известно, что активно делящиеся клетки наиболее чувствительны к противоопухолевым воздействиям, а временно или постоянно покоящиеся клетки к ним практически нечувствительны. Изучение кинетики клеточных популяций позволяет выявить ряд закономерностей действия противоопухолевых агентов. Так, опухоли с высокими темпами роста, большой фракцией роста (лейкозы, лимфосаркомы, ретикулосаркомы, хорионэпителиомы и др) обычно обладают высокой чувствительностью к химиотерапии, особенно к ингибиторам синтеза ДНК. В противоположность этому медленно растущие новообразования, например, дифференцированные формы рака легкого, желудка, толстой кишки, в которых фракция роста относительно невелика, оказываются малочувствительными к веществам, влияющим на синтез ДНК.

Эффективность противоопухолевого средства во многом зависит от режима его применения (доза, ритм введения). Выбор химиопрепаратов, оптимальных доз и интервалов между введениями определяется их фармакокинетикой, гистологическим строением опухоли, ее локализацией и степенью распространения, а также индивидуальными особенностями организма. Химиотерапия опухолевых заболеваний в настоящее время достигла уровня, позволяющего выделить группы распространенных злокачественных новообразований, которые могут быть принципиально излечены более чем в 50% случаев с помощью одних лекарственных методов. К ним относятся хорионэпителиома матки, лимфома Беркитта, диффузная гистиоцитарная (неходжкинская) лимфома, лимфогранулематоз и герминогенные опухоли яичка. При дополнении лечения облучением и хирургическими вмешательствами с частотой до 50% излечимы опухоль Вильмса у детей, остеосаркома, саркома Юинга, эмбриональная рабдомиосаркома, мелкоклеточный рак легкого (локально распространенные формы), некоторые плоскоклеточные раки головы и шеи, эпителиальные опухоли яичников и аденокарцинома молочной железы.

Современная клиническая химиотерапия чаще всего строится на использовании повторных курсов комбинаций противоопухолевых средств. При возникновении резистентности прибегают к смене терапевтических режимов с использованием препаратов, не обладающих перекрестной устойчивостью. Иногда

да в этих условиях оправданным является введение высоких доз противоопухолевых агентов.

В настоящее время считается общепризнанным, что злокачественная опухоль возникает вследствие нарушений в регуляции двух основных процессов в организме: пролиферации клеток, то есть возможности делать идентичные копии всех генов; и процесса дифференцировки, то есть управления экспрессией генов, обеспечивающих специализацию клеток для выполнения различных функций. Наиболее важными из последних открытий, позволяющих не только понять, но и сформировать новые подходы к созданию эффективных противоопухолевых агентов являются: 1) открытие роли онкогенов и расшифровка их структуры; 2) выявление дисбаланса между ростом и дифференцировкой опухолевых клеток, возможность индуцировать дифференцировку; 3) выявление молекулярных механизмов передачи внешних регуляторных сигналов в геном клетки; 4) открытие тканеспецифичных факторов роста и дифференцировки клеток; 5) открытие биологических механизмов лекарственной устойчивости опухолей (мутации гена p53; измененный пролиферативный сигнал; утрата путей апоптоза, то есть программируемой клеточной смерти; усиленная активность некоторых ферментов репарации ДНК и др.).

Результаты исследований в области генетики, молекулярной биологии и биохимии злокачественных новообразований позволяют рассчитывать на существенное повышение эффективности химиотерапии. Наиболее значимым достижением противоопухолевой терапии последних лет является получение из коры, иголок и шишек тихоокеанского тиса препаратов таксол (паклитаксел) и такотер, существенно расширивших возможности химиотерапии диссеминированных форм рака молочной железы, бронхов и яичников. Большие надежды в химиотерапии острого миелолейкоза и некоторых неходжкинских лимфом связывают с идарубицидом - противоопухолевым антибиотиком антрациклинового ряда. Среди нитрозомочевин получен препарат фотемусин, эффект которого при метастазах меланобластомы в головной мозг явно превосходит получаемый при применении обычной цитостатической терапии. Исследуются возможности биохимической модификации действия цитостатиков. Так, установлено, что введение метотрексата, предшествующее инъекции 5-фторурацила или цитарабина на 1 час, ведет к синергическому эффекту за счет стимуляции превращения в форму активного метаболита, тогда как обратный порядок, наоборот, приводит к антагонизму. Наконец, особенно большие надежды в улучшении результатов химиотерапии опухолей связывают с совершенствованием методов регионарного введения препаратов, о чем речь пойдет несколько ниже.

Наиболее распространенные противоопухолевые препараты

Название препарата	Показания к применению	Курсовая доза
<i>Алкилирующие препараты</i>		
Сарколизин	Семинома яичка, ретикулосаркома, злокачественная ангиоэпителиома, саркома Юинга, миеломная болезнь, остеогенная саркома	200-300 мг
Тиофосфамид (ТиоТЭФ)	Рак яичников, молочной железы, легкого, мочевого пузыря, ретинобластома, меланома	100-300 мг
Циклофосфан (эндоксан)	Лимфогранулематоз, ретикулосаркома, множественная миелома, хронический лимфолейкоз, рак яичников, молочной железы, легкого, саркома Юинга	6-12 г
Нитрозометил-мочевина (НММ)	Мелкоклеточный рак легкого, лимфогранулематоз, меланома, лимфомы, лимфогранулематоз	2-4 г
<i>Антиметаболиты</i>		
Метотрексат	Лейкозы, хорионэпителиома матки, рак яичка, молочной железы, легкого, печени, пищевода, матки, кожи	200-300 мг
5-фторурацил	Рак желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, печени, яичников, молочной железы	3-6 г
Фторафур	Рак молочной железы, толстой кишки, желудка, яичников	30-40 г
<i>Антибиотики</i>		
Адриамицин	Опухоли яичка, мягких тканей, остеогенные саркомы, рак молочной железы, опухоль Вильмса	300-600 мг
Блеомицин	Плоскоклеточный рак легкого, полости рта, языка, гортани, пищевода	200-300 мг
Дактиномицин (актиномицин D)	Опухоль Вильмса, нейробластома, хорионэпителиома матки. В комбинациях при саркомах, опухолях яичек, меланоме	30-50 мг
Карминомицин	Саркомы мягких тканей, лимфо- и ретикулосаркомы	30-40 мг
Оливомицин	Опухоли яичка, миндалин, ретикулосаркома	150-200 мг
<i>Вещества растительного происхождения</i>		
Винбластин	Лимфогранулематоз, хорионэпителиома матки, рак молочной железы, почки, мочевого пузыря, легкого	70-100 мг

Название препарата	Показания к применению	Курсовая доза
Винкристин	Лейкозы, ретикулезы, нейробластома, рак молочной железы, яичка и яичников, меланома	5-10 мг
<i>Прочие</i>		
Натулан (прокарбазин)	Лимфогранулематоз, ретикулосаркома, миелома, опухоли легкого и мозга	8-15 г
Имидазолкарбоксамид (ДТИК)	Меланома	2-3 г
Проспидин	Рак гортани, кожи, саркома Капоши	5-7 г
Цисплатин	Рак яичка, яичника, шейки матки, легкого, мочевого пузыря, лимфогранулематоз	100-150 мг
<i>Гормональные препараты</i>		
Преднизолон	Лейкозы, лимфомы, лимфогранулематоз, рак молочной и предстательной желез, почки, мочевого пузыря и др.	до 60 мг в день
Тамоксифен	Рак молочной железы, почки, яичников, меланома	20-40 мг в день
Синестрол	Диссеминированный рак молочной железы	20-40 мг в день
Ориметен	Рак молочной и предстательной желез, рак коры надпочечников	1-2 г
Флютамид	Рак предстательной железы	200-300 мг в день
Медроксипрогестерон ацетат	Рак матки, молочной железы, почки	400-600 мг в день

Лекарственное лечение метастатических поражений костей в настоящее время выделяется в самостоятельный раздел лекарственной терапии злокачественных новообразований. Помимо традиционных методов воздействия на костные метастазы (облучение; химиотерапия;

Таблица 2

Частота метастатического поражения костей по данным аутопсий при опухолях различных локализаций (Galasko C., 1986)

Локализация опухоли	Частота метастазов в кости, %
Молочная железа	47-85
Предстательная железа	54-85
Щитовидная железа	28-60

Локализация опухоли	Частота метастазов в кости, %
Мочевой пузырь	42
Почка	33-40
Легкие	32-40
Печень	16
Яичники	9
Пищевод	5-7
Прямая кишка	8-13
Шейка матки	0

гормонотерапия, в том числе, гипофизэктомия), а также использования общепринятых анальгезирующих средств, в последние годы появились новые препараты, механизм действия которых предусматривает достаточно избирательное и специфическое воздействие на метастазы в кости.

Таблица 3

Особенности метастатического поражения скелета при раке молочной железы (Tubiana-Hulin M., 1991)

Локализация метастазов	Частота поражения, %
Поясничный отдел позвоночника	59
Грудной отдел позвоночника	57
Кости таза	49
Ребра	30
Бедренная кость	24
Череп	20
Шейный отдел позвоночника	17
Плечевая кость	13
Другие	3

Костная ткань является излюбленным объектом метастазирования таких опухолей, как рак предстательной, молочной и щитовидной желез, легкого, почки и мочевого пузыря. При метастазировании преимущественно поражаются позвоночник, бедренная и плечевая кости, кости таза, ребра, грудина (табл. 2). Метастазы распространяются преимущественно по оси ске-

лета, что отражает особенности распределения красного костного мозга (табл. 3).

Костные метастазы могут быть остеолитическими, остеобластическими и смешанными. При наличии остеолитических поражений разрушение кости происходит вследствие повышенной активности остеокластов, стимулированных опухолевыми клетками, а также путем прямого разрушения опухолью костной ткани. При развитии остеобластических метастазов новая костная ткань образуется остеобластами, также активированными веществами, выделяемыми опухолевыми клетками. Характер метастазов может различаться в зависимости от локализации первичной опухоли (табл. 4).

Таблица 4

Особенности метастатического поражения костей при злокачественных новообразованиях различных локализаций

Характер опухоли	Остеолитические метастазы	Остеобластические метастазы
Рак молочной железы	+	+
Рак простаты	-	+
Лимфогранулематоз	-	+
Неходжкинские лимфомы	+	-

Остеолитические метастазы с деструкцией костного матрикса могут сопровождаться гиперкальциемией и гиперкальциурией, при этом уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови бывает нормальным или слегка повышенным. Остеобластические метастазы вызывают выраженное повышение уровня щелочной фосфатазы и могут сопровождаться гипокальциемией. Клиническая картина метастазов в кости включает в себя болевой синдром, деформации и патологические переломы, а также гиперкальциемию. Боли имеют место у 70-80% больных с метастазами в кости. Гиперкальциемия наблюдается у 10-15% больных злокачественными опухолями, ее клиническими выражениями являются слабость, депрессия, атаксия, анорексия, тошнота, рвота, запоры, гипотония, полиурия и др. Деформации и патологические переломы возникают у 25-45% больных с метастатическим поражением костей.

Больные с метастазами в кости имеют плохой прогноз. При немелкоклеточном раке легкого средняя продолжительность жизни не превышает 3 мес. При некоторых гормоночувствительных опухолях (раке предстательной и молочной железы)

поражение костей является значительно более благоприятным признаком, по сравнению с поражением висцеральных органов. Так, у больных раком молочной железы средняя продолжительность жизни при метастазах в кости составила 24 мес, а при метастазах в печень - только 3 мес. На практике лечение больных с метастатическим поражением костей сводится, как правило, к проведению анальгезирующей лучевой терапии и назначению обезболивающих препаратов.

Новые перспективы в паллиативном лечении таких больных открывает использование бисфосфонатов, наиболее распространенным представителем которых является клодронат (бонефос). Главным эффектом бисфосфонатов является ингибирование индуцированной остеокластами костной резорбции и кальцификации. Клодронат способен снижать уровень кальция в сыворотке крови у большинства (80-95%) больных с гиперкальциемией, обусловленной злокачественными опухолями. Действие клодроната обеспечивает хороший обезболивающий эффект у 40% больных и вдвое снижает частоту патологических переломов. Побочные эффекты при приеме клодроната почти не наблюдаются, препарат не препятствует проведению других видов противоопухолевого лечения (облучение, химио- и гормонотерапия).

При остеоллизе, обусловленном опухолевым процессом, используются и другие лекарственные средства. Их сравнительные достоинства и недостатки приводятся в табл. 5.

Для лечения костных метастазов в последнее время начали применять также препарат метастрон, который представляет собой органическое соединение радиоактивного стронция. Метастрон обладает способностью избирательно накапливаться в костных метастазах, обладает выраженным обезболивающим эффектом, способствует увеличению продолжительности и улучшению качества жизни больных. Лечение метастроном используется у больных с поражением костей, независимо от локализации исходной опухоли, но особенно эффективно при раке молочной и предстательной желез. Этот вид лечебного воздействия представляет собой вариант внутритканевой лучевой терапии.

Гормонотерапия опухолей в настоящее время стала неотъемлемой частью лечения многих злокачественных новообразований. Гормональные средства используют в основном для лечения опухолей, в определенной мере сохранивших способность исходных тканей реагировать на регулирующие гормональные воздействия. Эти опухоли называются гормонозависимыми, к их числу прежде всего относятся злокачественные новообразования предстательной железы, тела матки, молочной железы, щитовидной железы.

Сравнительные данные о препаратах, используемых при остеолитическом, обусловленном опухолевым процессом (Блинов Н.Н., Моисеенко В. М., 1997)

Препараты	Достоинства	Недостатки
Кальцитонин	<ul style="list-style-type: none"> • быстрое наступление эффекта • хорошая переносимость • действие на костную резорбцию и тубулярную реабсорбцию кальция • высокая эффективность 	<ul style="list-style-type: none"> • эффективность ниже, чем у бонифоса • короткая продолжительность эффекта (48 часов) • необходимость ежедневных инъекций
Нитрат галия	<ul style="list-style-type: none"> • высокая эффективность • лечебный эффект начинается со 2-го дня и продолжается 2 нед. 	<ul style="list-style-type: none"> • выраженная тошнота и рвота • нефротоксичность • короткая продолжительность эффекта • нарушение костеобразования
Митрамицин (пикамицин)	<ul style="list-style-type: none"> • высокая эффективность • низкая токсичность • наличие пероральной формы 	<ul style="list-style-type: none"> • высокая токсичность (тошнота, рвота, нефропатия и миелотоксичность)
Бисфосфонаты (клодронат)		<ul style="list-style-type: none"> • относительно медленное наступление эффекта на 2-3 сутки) • необходимость длительного применения • не влияют на тубулярную реабсорбцию кальция

Гормоны являются мощными стимуляторами обменных процессов, процессов роста и полового развития, то есть под влиянием гормонов происходит регуляция гомеостаза. Основой гомеостаза является адекватная конкретному моменту и потребностям организма выработка гормонов соответствующими железами внутренней секреции. Нарушения гормонального баланса могут быть связаны с гиперфункцией, гипофункцией или дисфункцией одной или нескольких эндокринных желез. В.М. Дильман (1983) выделяет 4 типа нарушений обратной связи: 1) понижение действия периферического гормона; 2) повышение функции регулирующей системы; 3) качественные нарушения в гормонообразовании; 4) изменение чувствительности эффекторного органа к действию гормона. Гормоны оказывают косвенное влияние на все виды обмена, но не обуславливают новых биохимических реакций, а только усиливают или уменьшают существующие реакции.

У онкологических больных гормонотерапия может назначаться с заместительной целью после удаления эндокринной железы или ее части (опухоли щитовидной или поджелудочной железы). С целью подавления опухолевого роста чаще применяется тормозящая или блокирующая гормонотерапия. Примером такого лечения является назначение больших доз эстрогенов или андрогенов при раке молочной железы, что приводит к угнетению тропных гормонов гипофиза и, вследствие этого, исключению функции соответствующих эндокринных желез.

При назначении гормонотерапии следует учитывать синергическое или антагонистическое действие гормональных препаратов по отношению друг к другу. Противопоказаниями к гормонотерапии являются тяжелые нарушения функции печени и почек, нарушения свертывающей системы крови (тромбофлебиты, тромбозы), гипертоническая болезнь II-III стадии, выраженная сердечно-сосудистая недостаточность, тяжелая степень диабета.

Особенности проведения гормонального лечения у больных злокачественными новообразованиями будут обсуждены в частных разделах настоящего пособия.

Иммунотерапия также является важным элементом лекарственного лечения онкологических больных. Влияние иммунной системы на рост злокачественного новообразования давно не вызывает сомнений. В главе 1 приведены сведения о том, что 90-99% вновь образованных опухолевых клеток в силу различных причин погибают. Существенная, хотя до сих пор не измеренная часть клеточных потерь является следствием функционирования противоопухолевых систем организма-опухоленосителя. В этих условиях недопустимо пренебрегать значением этих систем, не учитывать их существования при планировании и проведении специфического лечения.

Следует признать, что иммунотерапия на сегодняшний день пока еще представляет собой вспомогательный метод лечения онкологических больных и используется для профилактики рецидивов и метастазов опухолей при достижении излечения первичного очага, а также как способ, дополняющий хирургическое, лучевое или химиотерапевтическое воздействия. Самостоятельное применение иммунотерапии при местно-распространенных или генерализованных формах злокачественных новообразований возможно только при сохраненной иммунокомпетентности организма, в основном, при торпидных формах течения опухолевого процесса. При гипо- и анергических состояниях иммуностимуляция может дать и обычно дает эффект, противоположный ожидаемому. Еще одним условием применения иммуностимуляции является достаточная антигенность опухоли, что может проявляться спонтанной регрессией очагов, выражен-

ной лимфоидной инфильтрацией стромы. К таким опухолям относят хорионэпителиому матки, меланобластому, лимфому Беркитта и др.

Все виды иммунотерапии злокачественных опухолей могут быть условно разделены на две большие группы: специфическую и неспецифическую.

Специфическая иммунотерапия предполагает выделение специфического опухолевого антигена и создание антител, которые избирательно реагировали бы с клетками новообразования. Несмотря на огромное число работ, это направление пока не вышло из стен исследовательских лабораторий.

Неспецифическая иммунотерапия обычно предполагает введение больному препаратов, которые воздействуя на различные, зачастую неизвестные звенья иммунитета, усиливали бы его противоопухолевую направленность. К числу таких препаратов относятся вакцина БЦЖ, *corinebacterium parvum*, левомизол, гриппозная поливакцина, пирогенал, тимозин, тимоген и др. В последние годы большое внимание уделяется цитокинам - биологически активным факторам пептидной природы, вырабатываемыми клетками иммунной системы и являющимися одновременно и продуктами жизнедеятельности этой системы, и ее основными регуляторами. В настоящее время некоторые из них (интерфероны, интерлейкин-2) применяются в онкологии как в качестве иммуномодуляторов, так и противоопухолевых средств. Другие, теоретически эффективные цитокины, в частности, фактор некроза опухолей, из-за высокой токсичности пока не находят применения, однако продолжается активный поиск возможностей снижения их токсического действия без утраты иммуномодулирующих и противоопухолевых свойств.

В современной онкологии широко используются препараты тимуса (тимозин, тимопозтин, тималин, гуморальный фактор тимуса, Т-активин и др.). Тимические факторы индуцируют дифференцировку предшественников Т-клеток, особенно Т-хелперов. Клинический опыт применения препаратов тимуса свидетельствует о том, что включение этих факторов в схемы противоопухолевого эффекта улучшает иммунные показатели и несколько повышает эффективность лечения злокачественных новообразований по критериям непосредственного результата и продолжительности ремиссии. Кроме того, использование тимических факторов значительно снижает число осложнений, связанных с цитостатическим действием различных противоопухолевых факторов.

Интерферон в настоящее время рассматривается в качестве одного из наиболее перспективных природных агентов, используемых в терапии злокачественных опухолей. Сегодня установлено три основных эффекта действия интерферона: 1) противови-

русный, 2) антипролиферативный, 3) иммуномодулирующий. В онкологии используются, в основном, последние два механизма. Антипролиферативный эффект интерферона распространяется как на нормальные, так и на опухолевые клетки. При этом для торможения роста нормальных клеток требуются более высокие дозы интерферона. Иммуномодулирующие эффекты интерферона многообразны, для онкологии особую ценность представляет стимулировать цитотоксический потенциал различных популяций киллеров, а также макрофагов. В современных условиях уже продемонстрирована эффективность интерферонотерапии при лейкозах, некоторых формах неходжкинских лимфом, множественной миеломе, раке предстательной и молочной желез, почки, шейки матки, а также меланоме. Также перспективным направлением интерферонотерапии является использование индукторов эндогенного интерферона (полиинозил-полицитидиловая кислота - поли-И, поли-Ц; группа пиримидинов; синтетические полианионы; ретровирус Blue Tongue; курантил и др.).

В последние годы проводятся интенсивные исследования, направленные на разработку методов применения моноклональных антител (МКАТ) для терапии опухолей. Специфичность МКАТ, позволяет различать не только антигены, но и отдельные антигенные детерминанты, породила надежду на то, что применение МКАТ позволит окончательно решить проблему антигенной специфичности опухолей. В 90-х годах с помощью МКАТ в ряде опухолей человека выявлены антигены, претендующие на название опухолеспецифичных, поскольку они были обнаружены лишь в опухолевых тканях и не были найдены в других тканях. Такие антигены описаны для меланом, рака кишечника, легкого, яичника и др. Сегодня во многих ведущих лабораториях мира ведутся работы по созданию противоопухолевых сывороток. Эти работы пока еще вышли из стадии эксперимента, но с ними связываются большие надежды современной онкологии.

В целом, несмотря на сегодняшнее вспомогательное положение, иммунотерапия представляет собой одно из наиболее перспективных направлений повышения эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями.

Глава 12. Интервенционное лечение опухолей

Методы интервенционной радиологии (внутрисосудистые чрескатетерные вмешательства) имеют давнюю историю, однако в последнее время этот путь диагностики и лечения различных заболеваний, в том числе, опухолей, развивается особенно бурно. Ангиография, как диагностический метод описана выше, поэ-

тому настоящий раздел посвящен лечебным возможностям направленных внутрисосудистых вмешательств у больных злокачественными новообразованиями.

Интервенционные методы лечения онкологических больных заключаются, в основном, в различных вариантах **редукции кровотока** в сосудах, питающих опухоль, **регионарной химиотерапии**, а также сочетании этих воздействий. В чистом виде редукция кровотока используется главным образом для остановки кровотечений из опухоли. Происходящая при этом гибель части опухолевых клеток обычно не оказывает существенного влияния на течение злокачественного процесса и продолжительность жизни больных. Напротив, регионарная химиотерапия является действенным способом лечения многих злокачественных новообразований. Именно с развитием этого метода связаны надежды на повышение эффективности лечения онкологических больных.

Основное различие между регионарной и системной химиотерапией заключается в том, что при регионарном воздействии в опухоли создается более высокая концентрация химиотерапевтического препарата. Это происходит в момент прохождения препарата по кровеносной системе опухоли, поэтому практически все основные эффекты регионарной химиотерапии связаны с так называемым феноменом «первого прохождения».

Главными факторами, влияющими на концентрацию химиотерапевтического препарата в опухоли в момент первого прохождения, являются:

- 1) количество вводимого химиотерапевтического препарата;
- 2) продолжительность контакта препарата с опухолью;
- 3) площадь этого контакта;
- 4) температура среды;
- 5) рН среды;
- 6) специфичность, избирательность препарата.

Количество препарата определяется с учетом степени его переносимости, то есть системной токсичности, которая, при прочих равных условиях зависит от селективности введения. В тех случаях, когда катетер устанавливается непосредственно в артерию, питающую опухоль, токсичность снижается примерно вдвое. Это одновременно является косвенным показателем того, сколько химиотерапевтического препарата попадает в системный кровоток. Поэтому в настоящее время при проведении регионарной внутриартериальной химиотерапии количество вводимого препарата обычно близко соответствует его минимальной курсовой дозе.

Продолжительность контакта цитостатического препарата с опухолью является одним из основных факторов, определяющих

эффективность регионарной химиотерапии. Длительность «первого прохождения» прежде всего зависит от скорости кровотока, которая, в свою очередь, определяется физиологическими особенностями органов и тканей. Из экспериментальных работ известно, что преимущества регионарного способа введения становятся заметными в тех случаях, когда скорость объемного кровотока не превышает 1000-1200 мл/мин. Поэтому внутриартериальные инфузии в такие органы, как печень или головной мозг могут быть малоэффективными, если не предпринять специальных мер, направленных на снижение скорости объемного кровотока.

Воздействовать на скорость тканевого кровотока можно различными методами. Прежде всего этот показатель зависит от способа катетеризации сосуда. Само введение катетера в артерию за счет изменения площади ее сечения меняет объемный кровоток. При этом чем ближе диаметры катетера и артерии, тем в большей мере замедляется ток крови. Поэтому чем селективнее выполнена катетеризация, тем в большей мере замедляется кровоток, увеличивается продолжительность контакта химиопрепарата с тканью, повышается его концентрация и, соответственно, эффективность лечебного воздействия.

Наиболее распространенным способом воздействия на кровоток в настоящее время является его редукция в бассейне катетеризованной артерии. Еще в работе Н.Сhen и J.Gross (1980) было показано, что внутриартериальная инфузия с последующей баллонизацией артерии приводит к повышению концентрации химиопрепарата в опухоли в 20-30 раз. Для редукции кровотока могут быть использованы спиральные металлические эмболы типа Gianturco, гемостатическая губка, частицы поливинилалкоголя, другие химические агенты. В клинике ЦНИРРИ в последние годы редукция кровотока в питающей артерии часто производится частицами гемостатической губки, которые, выполнив свое назначение, через 2-4 нед рассасываются, что дает возможность выполнять повторные интервенционные вмешательства.

Длительность нахождения активного лекарственного препарата в опухоли определяется и материалом, в котором этот препарат растворяется. Если в качестве растворителя используются вещества, которые в силу своих химических или физических свойств задерживаются в опухолевой ткани, то длительность контакта и всасывания, соответственно, возрастают. В клинике ЦНИРРИ при лечении опухолей почки и печени широко используется внутриартериальное введение жирорастворимых химиопрепаратов (диоксадэт, комплекс доксорубицин-эстрон). Жировая химиоэмболизация позволяет создавать в ткани новообразования «депо» лекарственных препаратов, эффективное

действие которых в результате этого сохраняется в течение нескольких недель.

Продолжительность контакта химиотерапевтического препарата с опухолью естественным образом зависит и от того, каким образом вводится препарат. В настоящее время внутриартериальное введение химиопрепаратов чаще всего осуществляется методом длительной (от нескольких часов до нескольких суток) инфузии. Этот метод имеет очевидные преимущества: длительный контакт химиотерапевтического агента с опухолью повышает вероятность поражения клеток новообразования, а продолжительное снижение скорости объемного кровотока способствует повышению концентрации препарата в патологической ткани. Вместе с тем, недостатки метода длительной инфузии также достаточно очевидны: частота осложнений повышается пропорционально времени нахождения катетера в артерии; при длительной инфузии увеличивается вероятность смещения катетера, что может существенно повлиять на эффективность интервенционного вмешательства. В последние годы в клинике ЦНИРРИ все чаще стало использоваться болюсное (одномоментное) внутриартериальное введение химиопрепаратов. Это сделало внутриартериальную инфузию управляемой и технологичной, а также создало предпосылки для предварительной синхронизации (об этом речь пойдет ниже).

Площадь контакта химиотерапевтического препарата с опухолью имеет решающее значение для эффективной регионарной химиотерапии. Этот фактор целиком определяется степенью васкуляризации опухоли. Если новообразование имеет скудное кровоснабжение, то регионарная химиотерапия будет неэффективной даже при соблюдении всех других условий. Поэтому интервенционное вмешательство должно всегда начинаться с диагностического этапа, на котором выполняется оценка васкуляризации опухоли.

Температура среды - это классический фактор, влияющий на скорость диффузии препарата, а также на чувствительность опухолевых клеток к специфическим воздействиям. В ряде клиник регионарная химиотерапию применяли в сочетании с гипертермией. При этом для создания в зоне опухоли повышенной температуры как до, так и после внутриартериального введения химиотерапевтических препаратов применялась изолированная перфузия с нагреванием циркулирующего раствора до 40 °С. Полученные результаты, несмотря на относительно небольшое число наблюдений, подтверждают перспективность такого сочетания.

Вместе с тем, интервенционные процедуры создают новые технологические предпосылки для повышения эффективности термического воздействия. Это прежде всего связано с возмож-

ностью внутриартериального введения специальных веществ, которые удерживаются в зоне опухоли с помощью направленного магнитного поля (ферромагнетики) или за счет своих физико-химических свойств (полимерные композиты).

Кислотность среды является одним из универсальных факторов модификации чувствительности опухолевых клеток к различным повреждающим воздействиям. Гипергликемия, основанная на снижении рН опухолевой ткани, заняла прочное место среди методов усиления эффекта лучевой и химиотерапии. Между тем, при регионарных вмешательствах у больных злокачественными новообразованиями гипергликемия практически не используется.

Теоретически инфузия глюкозы непосредственно в артерию, питающую опухоль, представляется привлекательной, поскольку позволяет избирательно снижать рН среды непосредственно в зоне интереса. При этом следует учитывать, что попадание концентрированного (30-40%) раствора глюкозы в мелкие сосуды само по себе является мощным фактором редукции кровотока. С одной стороны, это может быть дополнительным способом снижения скорости кровотока и, следовательно, повышения концентрации препарата в опухоли при «первом прохождении». С другой стороны, предварительное тромбирование мелких артерий и капилляров резко уменьшает поступление химиопрепарата в опухолевую ткань. Поэтому теоретически обоснованным представляется введение глюкозы сразу после инфузии лекарственного вещества. В этом случае усиление противоопухолевого эффекта будет происходить как за счет увеличения концентрации химиопрепарата в ткани, так и вследствие рН-зависимого повышения чувствительности опухолевых клеток к лекарственному воздействию. Эта схема представляется оправданной, поскольку в экспериментальных и клинических исследованиях убедительно показано, что создание кратковременной гипергликемии непосредственно после облучения или химиотерапевтического воздействия приводит к выраженному модифицирующему эффекту.

Проблема специфического взаимодействия химиотерапевтического препарата и опухолевой клетки в настоящей работе не является предметом специального обсуждения. Среди химиопрепаратов для внутриартериального введения используются блеомицин, блеомицетин, дакарбазин, доксорубицин, карбоплатин, митоксантрон, пепломицин, пирарубицин, сарколизин, стрептозотоцин, 5-фторурацил, цисплатин и некоторые другие. Локальные концентрации препаратов при системном и внутриартериальном их применении могут различаться в десятки раз. Поэтому при регионарной химиотерапии противоопухолевый эффект в большей мере определяется физико-химическими фак-

торами, чем особенностями специфического взаимодействия опухолевой клетки и лекарственного препарата.

Вместе с тем, при проведении внутриартериальной химиотерапии возникает специфическая ситуация, которая может быть использована для усиления цитотоксического действия. Речь идет о предварительной синхронизации клеточного деления, сама идея которой является радиобиологической, существует много десятилетий и безупречно обоснована теоретически. Действительно, задержка деления опухолевых клеток с последующим одновременным их выходом из блока позволяет усиливать повреждающее воздействие за счет увеличения доли чувствительных фаз цикла. Вместе с тем, предварительная синхронизация, хотя и применяется достаточно часто, не привела к существенному повышению эффективности лучевой терапии злокачественных новообразований. Это прежде всего объясняется тем, что курс лучевой терапии обычно состоит из достаточно большого числа фракций облучения. При этом даже в экспериментальных исследованиях удавалось эффективно синхронизировать не более двух первых фракций облучения.

Регионарная химиотерапия представляет собой почти идеальную модель для эффективной предварительной синхронизации. Однократное, а при необходимости - одномоментное (болюсное) введение высоких доз лекарственного препарата, возможность выбора оптимального времени интервенционного вмешательства - все это дает возможность синхронизировать клетки новообразования, в том числе, с учетом индивидуальных особенностей их пролиферативных характеристик.

Режимы синхронизации и способы введения химиотерапевтических препаратов при этом могут быть различными. Так, в случае хронической катетеризации артерии и проведении растянутой во времени эндоваскулярной химиотерапии предварительная синхронизация может осуществляться также через установленный катетер. При болюсном (одномоментном) внутриартериальном введении химиопрепарата более обоснованным представляется предварительное системное применение синхронизирующего агента. В этом случае сама процедура интервенционного вмешательства становится весьма технологичной, занимающей немного времени и потому не связанной с риском ангиографических осложнений.

Таким образом, регионарная внутриартериальная химиотерапия является реальным методом повышения эффективности лекарственного лечения злокачественных новообразований. Катетер, установленный в артерию, питающую опухоль, позволяет сочетать возможности разнонаправленных модифицирующих факторов. Различные варианты редукции кровотока, локальная гипергликемия, предварительная синхронизация клеточного де-

ления, гипертермия (в том числе с использованием ферроком-позитов), а также другие химические и физические воздействия представляют собой реальное и значимое направление повышения эффективности лечения злокачественных новообразований.

Глава 13. Дополнительные лечебные воздействия при лечении злокачественных новообразований

Для лечения онкологических больных помимо хирургических, лучевых, лекарственных и интервенционных методов применяется еще некоторые физические и химические факторы, часть из них уже была упомянута в предыдущих разделах настоящего пособия.

Гипертермия или прогревание широко используется для лечения злокачественных новообразований. Метод применяется в виде системной и локальной гипертермии. В первом случае осуществляется нагревание тела больного до 42-43°C в условиях наркоза при одновременном охлаждении головного мозга. Гораздо более распространено локальное прогревание опухоли с помощью специальных СВЧ- или УВЧ-датчиков. В этом случае температура в ткани новообразования доводится до 43- 46°C. Нагревание приводит к гибели части опухолевых клеток и повышению чувствительности оставшихся к лучевому и химиотерапевтическому воздействию. Повышенной термочувствительностью обладают гипоксические клетки, а также клетки на стадии синтеза ДНК. Обе эти популяции являются наиболее резистентными к облучению и химиотерапии, что делает гипертермию прекрасным дополнением специфического противоопухолевого лечения. Клеточное повреждение зависит от уровня и продолжительности нагревания. Повышение температуры на 1°C эквивалентно двукратному увеличению длительности нагревания при прежней температуре, а в сочетании с облучением или химиотерапией - трехкратному.

Гипергликемия представляет собой еще одну реальную возможность усиления повреждающего действия радиации и химиотерапии. Применение гипергликемии основано на исключительно высокой способности опухолей потреблять глюкозу. В обычных условиях эта потенциальная способность удовлетворяется не более чем на 5-10%. При искусственном введении большого количества глюкозы в организм опухоль, используя свои резервные возможности, то есть действуя как ловушка глюкозы, жадно всасывает ее и, расщепляя до молочной кислоты, закисляется. Снижение рН до 6,0 и даже 5,5 при очень незначитель-

ном снижении этого показателя в большинстве нормальных тканей приводит к гибели части опухолевых клеток, а также к повышению радио- и химиочувствительности оставшихся. В настоящее время гипергликемия используется в схемах комплексного лечения онкологических больных. Основным недостатком метода является необходимость повышения уровня глюкозы крови до 22-30 ммоль, что связано с определенными рисками, особенно, у больных с явным и скрытым сахарным диабетом. В связи с этим представляются перспективными исследования, при которых гипергликемия в опухоли создается селективно при выполнении внутриаортального интервенционного вмешательства.

Неповреждающая лазерная терапия. Терапевтическое применение лазеров основано на действии низкоинтенсивного и низкоэнергетического излучения, когда уровни интенсивностей и доз излучения исключают возможность прямой тепловой деструкции биологических структур, однако вызывают модификацию клеток. Считается, что в основе наблюдаемых на общезиологическом уровне эффектов биостимуляции лежит неdestructивная модификация клеточных мембран. Одним из первичных фотоакцепторов лазерного излучения является эндогенный кислород, который под действием света в определенных спектральных интервалах переходит в высокоактивную форму и, вступая в биохимические реакции с ближайшим субстратом, вызывает модификацию клеточных мембран. В одну из полос поглощения кислорода попадает красное излучение гелий-неонового лазера 633 нм - основного источника излучения в низкоинтенсивной лазеротерапии.

В настоящее время накоплен значительный опыт применения неповреждающей лазеротерапии в онкологии. Системное лазерное воздействие на основные зоны костно-мозгового кровотока способствует повышению иммунного ответа, что сказывается на переносимости большими специфического противоопухолевого лечения. Весьма обнадеживающими являются результаты применения лазера для профилактики и лечения лучевых повреждений. Отсутствуют сведения о неблагоприятном влиянии низкоинтенсивной лазеротерапии на течение опухолевого процесса. Таким образом, лазерная терапия способствует повышению эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) в последние годы привлекает все больший интерес как новая перспективная технология для локализации и избирательного разрушения злокачественных опухолей. Это направление основано на системном применении ряда специальных лекарственных средств, которые с некоторой селективностью удерживаются в опухолях и могут быть акти-

визированы световым излучением с получением локального цитотоксического эффекта. В качестве таких фоточувствительных веществ используются производные порфиринов, источниками светового излучения являются лазеры. В настоящее время ФДТ использована у больных с новообразованиями кожи, мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта, легкого и др. Метод ФДТ пока еще не вышел из стадии клинических испытаний, однако его перспективы расцениваются как весьма обнадеживающие.

Антиоксидантная терапия также рассматривается как перспективный метод повышения эффективности лечения онкологических больных. Использование ионизирующего излучения и цитостатических препаратов неизбежно приводит к повышению в тканях свободных радикалов и инициации перекисного окисления липидов с последующим повреждением клеточных мембран. Свободнорадикальное окисление и перекисное окисление липидов сопровождают многие патологические процессы, в том числе, рост злокачественного новообразования. В этих условиях применение антиоксидантной терапии у онкологических больных может привести к их метаболической реабилитации, а также к снижению токсического действия на организм радиации и химиотерапевтических препаратов. В качестве антиоксидантов в настоящее время главным образом используются витамины С, Е, А, а также их сочетания с различными биологическими препаратами.

Общее магнитное поле частотой от 50 до 170 Гц и напряженностью от 10 до 35 эрстед применяется у онкологических больных с целью коррекции иммунологического статуса. Магнитотерапия приводит к улучшению общего состояния больных, ускорению процессов репарации а послеоперационном периоде, повышению показателей иммунного статуса.

ЧАСТЬ 4. ЧАСТНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Глава 14. Рак нижней губы

Рак нижней губы возникает у 5-6 человек на 100 000 населения в год. Большинство больных раком нижней губы - мужчины в возрасте 40-60 лет. Предрасполагающими факторами считаются хронические механические, термические и химические раздражения, в частности, курение. При гистологическом исследовании у 98% больных диагностируется плоскоклеточный рак. В подавляющем большинстве случаев (90-95%) опухоль локализуется на красной кайме нижней губы. Предопухоловыми заболеваниями являются эрозивный хейлит Мангенотти, красный плоский лишай, ограниченный гиперкератоз, кератоакантома, лейкоплакия, папилломы с ороговением.

Клинически различают папиллярную и язвенную формы. Для рака нижней губы характерно лимфогенное метастазирование с поражением подчелюстных и подбородочных, а в дальнейшем - глубоких шейных лимфатических узлов. Отдаленные метастазы наблюдаются редко.

Основным методом диагностики являются осмотр и пальпация. Верификация материала производится на основании исследования биопсийного материала.

Классификация рака нижней губы и полости рта по системе TNM

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

Tis - преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)

T1 - опухоль до 2 см в наибольшем измерении

T2 - опухоль от 2 до 4 см в наибольшем измерении

T3 - опухоль более 4 см в наибольшем измерении

T4 - губа: опухоль, прорастающая в соседние структуры - кость, нижний альвеолярный нерв, дно полости рта, кожу лица;

Полость рта: опухоль распространяется на соседние структуры - кортикальный слой кости, глубокие мышцы языка, верхнечелюстную пазуху, кожу.

Примечание: поверхностной эрозии вдоль кости зубных ячеек десны не достаточно для классификации как T4.

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются шейные лимфатические узлы

NX - недостаточно данных для оценки состояния узлов

N0 - нет признаков метастатического поражения узлов

N1 - метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3-х см в наибольшем измерении

N2 - метастазы в одном или нескольких лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, или метастазы с обеих сторон, или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении

N2a - метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении

N2в - метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении

N2с - метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении

N3 - метастазы в лимфатических узлах более 6 см в наибольшем измерении

Примечание: лимфатические узлы срединной линии расцениваются как узлы на стороне поражения.

M - отдаленные метастазы

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - нет признаков отдаленных метастазов

M1 - имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

Стадия 0	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Стадия 1	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Стадия 2	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Стадия 3	<i>T3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
	<i>T1, T2, T3</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
Стадия 4А	<i>T4</i>	<i>N0, 1</i>	<i>M0</i>
	любая <i>T</i>	<i>N2</i>	<i>M0</i>
Стадия 4В	любая <i>T</i>	<i>N3</i>	<i>M0</i>
Стадия 4С	любая <i>T</i>	любая <i>N</i>	<i>M1</i>

Лечение рака нижней губы осуществляется хирургическим, лучевым и комбинированным методами.

Хирургическое лечение первичной опухоли производится нечасто и заключается в ее широком иссечении с первичной пластикой. Гораздо чаще оперативный метод используется для удаления пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов.

Лучевая терапия является основным методом лечения рака нижней губы. При глубине инфильтрации до 5 мм и высоте экзофитной части опухоли до 1 см проводят близкофокусную терапию до суммарной очаговой дозы 50-55 Гр за 10-11 фракций.

На время укладки для профилактики лучевого кариееса и остеомиелита между нижней губой и альвеолярным отростком нижней челюсти закладывается марлевый тампон, смещающий нижнюю губу кпереди. При глубине опухолевой инфильтрации более 5 мм и высоте экзофитной части опухоли больше 10 мм следует проводить облучение на ЛУЭ электронным излучением 4-6 МэВ или выполнять лечение на рентгеновских аппаратах в два этапа:

1 этап - дистанционная рентгенотерапия до суммарной дозы 20-30 Гр за 10-12 фракций. Обычно опухоль в результате такого облучения уплотняется более чем на 50%, что дает возможность проведения второго этапа после двухнедельного перерыва.

2 этап - близкофокусная рентгенотерапия с доведением очаговой дозы до 65 Гр.

При обширных опухолях с распространением на щеку, преддверие рта, подбородок и нижнюю челюсть проводят дистанционную гамма-терапию с двух боковых фигурных полей, или применяют электронное облучение 15-20 МэВ с подведением к опухоли дозы 60-65 Гр по методу расщепленного курса.

При наличии фиксированных метастазов на первом этапе проводят дистанционную гамма-терапию с переднего и заднего шейных полей с верхней границей на 1-1,5 см выше нижнего края верхней челюсти. Облучение проводят до суммарной очаговой дозы 45 Гр за 4 недели, экранируя свинцовыми блоками гортань, трахею и спинной мозг. Второй этап включает облучение остаточных узлов либо с малых открытых полей, либо с двух полей с использованием 45° клиновидных фильтров.

Комбинированное лечение. При наличии подвижных метастатических лимфатических узлов проводится предоперационная дистанционная гамма-терапия. Облучение выполняется так же, как и при первом этапе облучения фиксированных метастазов. Суммарную дозу доводят до 45 Гр, после чего осуществляют операцию.

Оперативному лечению подлежат рецидивы опухоли после облучения.

Лучевые осложнения наблюдаются в виде острых изъязвлений, часто возникающих после грубого нарушения диеты, при-

ема алкоголя, перенесенной герпетической инфекции. Резко болезненные, с ровными краями, без инфильтрации подлежащих тканей лучевые язвы обычно эпителизируются на фоне мазевого лечения в течение одной-двух недель.

При опухолях нижней губы, соответствующих T1 и T2, пятилетняя выживаемость после адекватного лечения достигает 90-95%.

Глава 15. Рак языка

Рак языка по частоте стоит на втором месте среди опухолей ротовой полости и составляет около 1,5% среди всех злокачественных новообразований. Мужчины болеют в 5-6 раз чаще женщин. Предопухолевыми заболеваниями являются лейкоплакии, лейкокератозы, папилломы. Важную роль играют неблагоприятные факторы и вредные привычки: постоянная травма, причиняемая кариозными зубами, курение, алкоголь, употребление горячей и острой пищи, жевание табака.

Клиническая картина чаще всего состоит в появлении болезненного, постепенно увеличивающегося, не поддающегося медикаментозному лечению изъязвления. При поражении задних отделов органа могут отмечаться затруднения при глотании, а при локализации опухоли в корне языка обычно возникают сильные боли, к которым при распространении инфильтрации к валекулам и надгортаннику присоединяются дисфагия и перхивание.

Наиболее распространенная локализация рака - боковая поверхность языка (62%), корень языка поражается у 27%, спинка языка - у 7%, верхушка языка - у 2% больных. При гистологическом исследовании у 95% пациентов обнаруживают плоскоклеточный рак. Аденогенные опухоли, исходящие из малых слюнных желез, составляют 2-3% злокачественных новообразований языка, еще реже встречаются базально-клеточные лимфоэпителиомы, локализующиеся обычно в задних отделах языка.

Метастазы рака передних и средних отделов языка появляются вначале в нижнечелюстных и средних яремных глубоких шейных лимфатических узлах. Рак задних отделов языка метастазирует в первую очередь в верхние яремные и глубокие шейные лимфатические узлы.

Опухоли языка визуализируются путем специальных методов осмотра, степень их распространения уточняется с помощью рентгеновского исследования и компьютерной томографии. Ос-

новным методом оценки состояния регионарных лимфатических узлов остаются пальпация. Морфологическое подтверждение диагноза осуществляется путем исследования соскоба, пункциата или биопсии из опухоли. Для верификации состояния увеличенных лимфатических узлов рекомендуется их пункция даже при наличии морфологически подтвержденного рака языка.

Классификация рака языка по системе TNM полностью соответствует той, которая применяется при раке нижней губы.

Лечение опухолей языка осуществляется хирургическим, комбинированным, лучевым и комплексным методами. Тактика лечения определяется распространенностью опухолевого процесса. При I и II стадиях ведущими методами являются лучевой и комбинированный.

Оперативное лечение проводят у больных ранних стадий при локализации опухоли на боковой поверхности и спинке методом электроэксцизии 1/2 языка с доступом через рот. Больным с распространением опухоли на дно полости рта или за среднюю линию объем хирургического вмешательства расширяют, иссекая ткани дна полости рта, тела нижней челюсти с удалением половины или всего языка.

При подвижных метастазах производится фасциально-футлярное иссечение клетчатки; при прорастании метастаза в грудино-ключично-сосцевидную мышцу показана операция Крайля - иссечение клетчатки, слюнных желез и лимфатического аппарата шеи с резекцией грудино-ключично-сосцевидной мышцы.

Комбинированное лечение. При проведении предоперационного курса лучевой терапии облучению подвергают первичный очаг и регионарные лимфатические узлы. Лечение опухолей, не переходящих за среднюю линию или на дно полости рта, без множественных подвижных или одиночных ограниченно подвижных метастазов проводят с использованием внутритканевых методов облучения радиоактивным кобальтом, танталом, иридием или цезием. При внутритканевом облучении ^{60}Co суммарные дозы могут составлять: 54 Гр за 4 дня, 60 Гр за 6 дней, 63 Гр за 7 дней.

При доступности опухоли для подведения тубуса и глубине инвазии не более 4 мм проводят внутриротовое облучение на близкофокусных рентгенотерапевтических установках, доводя суммарную очаговую дозу до 55-60 Гр за две-три недели. Внутриволостная электронотерапия на бетатроне с энергией 9-12 МэВ проводится в дозе 60 Гр за 4-5 недель.

Сочетанная лучевая терапия используется при опухолях, переходящих за среднюю линию или на дно полости рта, а также при наличии одиночных ограниченно подвижных или множественных подвижных метастазах. Облучение начинают с дистанционной лучевой терапии с двух боковых полей, расположенных

по обе стороны лица, или с переднего и бокового полей на стороне поражения с 45° клиновидными фильтрами. При наличии метастазов в лимфатические узлы подчелюстной области они также должны облучаться вместе с первичным очагом. После достижения дозы в очаге 50 Гр за 5 недель к опухоли дополнительно подводят с одного бокового поля еще 25-30 Гр на ЛУЭ или бетатроне с энергией электронного пучка порядка 18 МэВ. Сочетанная лучевая терапия возможна также в виде различных вариантов сочетания дистанционного и внутритканевого методов облучения.

Дистанционное облучение используется как самостоятельный метод при невозможности проведения комбинированного лечения или сочетанной лучевой терапии (общие противопоказания или наличие неоперабельных метастазов). При этом проводится расщепленный или многократно расщепленный курс облучения. Больных облучают по 3 Гр ежедневно до курсовой дозы 15 Гр, затем делают перерыв на две недели. Если позволяет состояние больного, проводят 4 таких курса до суммарной дозы 60 Гр.

При лучевой терапии рака языка в качестве сенсibilизатора системно или локально применяют метронидазол, достаточно широко используется СВЧ- и УВЧ-гипертермия.

В плане комплексного лечения перед облучением или хирургическим вмешательством в ряде случаев проводят системную химиотерапию винбластином, метотрексатом, блеомицином. Химиотерапия проводится при генерализованных формах заболевания. Достаточно широко при опухолях языка используется регионарная внутриартериальная химиотерапия, которая осуществляется через катетер, введенный в поверхностную височную артерию до уровня язычной артерии. Для регионарной инфузии применяются те же препараты, что и при системной химиотерапии.

Пятилетняя выживаемость при раке языка I стадии достигает 85%, при II стадии - 70-75%, при III стадии - 35-35%. При локализации опухоли в задней части языка прогноз намного хуже, чем при ее расположении в передних двух третях органа. Двухсторонние метастазы и рецидивы рака языка делают прогноз неблагоприятным.

Глава 16. Рак слизистой оболочки дна полости рта

Рак слизистой полости рта составляет около 1,5-2% от всех злокачественных опухолей. По клиническому течению бывает папиллярным или экзофитным, реже - язвенным. Опухоль рано

прорастает или сдавливает проток слюнной железы. Метастазы в регионарные лимфатические узлы при T1 встречаются в 40% случаев, при T2 - в 65%, при T3 - почти у 80% больных. Наиболее частая гистологическая форма - плоскоклеточный рак, аденокарцинома встречается гораздо реже. Раковые поражения чаще развиваются на участках слизистой оболочки, имеющих хронические повреждения, трещины, а также на участках, пораженных гиперкератозом, лейкоплакиями, папилломами.

При поражении задних отделов слизистой оболочки дна полости рта могут отмечаться затруднения при глотании, ощущение инородного тела. В случаях заинтересованности ротоглотки появляются боли в горле, как при тонзиллите, но с характерной локализацией в висок. Изменение тембра голоса и нарушение глотания могут быть связаны с поражением мягкого неба. При больших экзофитных опухолях затруднения при глотании могут сопровождаться нарушением дыхания и речи (гнусавость).

Диагностируются злокачественные опухоли полости рта на основании опроса и осмотра больного. Решающее значение для оценки распространенности первичного опухолевого очага, а также для планирования лечения имеют рентгеновские и компьютерно-томографические исследования.

Классификация рака полости рта по системе TNM полностью соответствует той, которая применяется при раке языка и нижней губы.

Лучевая терапия, являющаяся основным методом лечения рака полости рта, может проводиться различными способами. При T1-T2 проводят радиохирургическое лечение с внедрением игл ^{60}Co в опухоль и созданием дозы 60-65 Гр при мощности дозы 0,3-0,4 Гр/ч.

Возможно проведение контактной близкофокусной рентгенотерапии с подведением суммарной дозы 55-60 Гр в течение 3-4 недель.

При наличии шланговых аппаратов типа «АГАТ-В2, АГАТ-ВУ», «Microselectron» и др. в случаях небольшого местного распространения опухоли (T1-T2) проводится облучение до суммарной дозы 25-35 Гр на глубине 0,5 см за 10-14 сеансов. Затем, после двухнедельного перерыва облучение возобновляют и за 10-15 фракций подводят еще 25-35 Гр.

При внутриполостной электронотерапии с энергией 7-9 МэВ подводится очаговая доза 55-60 Гр за 4 недели.

У больных с опухолью, соответствующей T3, проводят сочетанную лучевую терапию, которая может начинаться с внутриполостного облучения на аппаратах, перечисленных выше, до суммарной дозы 25-35 Гр за 10 фракций. После этого проводится дистанционное облучение (гамма-облучение или ЛУЭ) с переднего и бокового поля с клиновидными фильтрами до сум-

марной дозы 35 Гр за три недели. Для облучения опухолей дна полости рта может быть использовано подвижное гамма-облучение, как самостоятельно, так и в сочетании с внутривидовым или внутритканевым лучевым воздействием.

Комбинированное лечение обычно применяют у больных с прорастанием опухоли в нижнюю челюсть. Предоперационную гамма-терапию осуществляют до суммарной дозы 45-50 Гр за 4-5 недель, при этом метастазы облучают вместе с первичной опухолью. Операцию выполняют через 3-4 недели после окончания лучевого лечения. Удаление опухолей слизистой оболочки полости рта связано с широким иссечением прилежащих структур, включая челюстно-язычные желобки, тело нижней челюсти, при необходимости - язык. Операция, как правило начинается с предварительной перевязки наружной сонной артерии с соответствующей стороны, иногда с наложением трахеостомы. При проведении операций с целью удаления небольшой остаточной опухоли применяются криодеструкция и лазерная деструкция.

У больных с распространенным процессом проводят дистанционное лучевое воздействие с использованием интенсивно-концентрированного облучения по расщепленному или многократно расщепленному курсу. Как правило, в этих ситуациях облучение сочетается или дополняется *химиотерапией*, для которой используют препараты платины, блеомицин, доксорубин, винкристин, метотрексат и др.

В ранних стадиях, когда еще нет метастазов, излечение больных раком дна полости рта составляет более 55%. При наличии метастазов в лимфатические узлы 5-летняя выживаемость снижается до 20-27%.

Глава 17. Опухоли полости носа и околоносовых пазух

Опухоли возникают в результате метаплазии цилиндрического эпителия, который выстилает пазуху, но, возможно, и на имеющихся островках плоского эпителия. Гистологически эти опухоли чаще всего имеют строение плоскоклеточного рака. Частота этих новообразований составляет около 1% среди всех злокачественных опухолей человека.

Метастазы чаще встречаются при мало- и низко- дифференцированных формах рака, а также при прорастании опухоли в полость рта.

Клиника зависит от исходной локализации новообразований и степени вовлечения в процесс соседних анатомических структур: глазницы, полости черепа и др. Чаще всего эти опухоли

исходят из верхне-челюстной пазухи и решетчатого лабиринта; реже - из полости носа; еще реже - из лобной и основной пазух.

При поражении латеральной части верхнего отдела верхне-челюстной пазухи и сдавлении нижнеглазничного нерва могут появляться боли в области нижнего края глазницы и последних верхних зубов. Эти явления могут сочетаться с парестезиями кожи щеки. Припухлость височной области отмечается при прорастании скуловой кости.

Новообразования, исходящие из медиальной части верхнего отдела верхнечелюстной пазухи, распространяются в решетчатый лабиринт, полость носа и глазницу. В этих случаях появляются выделения из носа, затрудняется дыхание. Глазодвигательные расстройства, смещение глазного яблока, слезотечение - признаки, свидетельствующие о вовлечении в опухолевый процесс глазницы. Следующий этап - прорастание опухоли в полость черепа, сопровождающееся мучительными болями и парезами черепных нервов.

Симптомы опухоли нижних отделов пазухи - зубная боль и расшатывание зубов. Деформации мягких тканей щеки и крыла носа, инфильтрация кожи в этих зонах нередко сопровождают опухоли верхней челюсти и могут быть первыми симптомами заболевания. При поражении задних отрезков нижнего этажа пазухи присоединяются симптомы инфильтрации крылонебной ямки: тризм и боли, иррадиирующие в висок, глаз, ухо.

При опухолях, исходящих из полости носа, наблюдается затруднение носового дыхания, выделения из носа, не поддающиеся медикаментозному лечению.

Диагностика опухолей носа и околоносовых пазух основана на данных осмотра, включающего переднюю и заднюю риноскопию, а также орофарингоскопию; рентгенологических исследований (затенения пазух, истончение и деструкция костных структур и др.); компьютерной томографии, фиброскопии носоглотки. Морфологическая верификация осуществляется путем исследования материала, взятого при биопсии.

Классификация рака придаточных полостей носа по системе TNM

Анатомические области и части:

Верхнечелюстная пазуха

Решетчатый синус (пазуха решетчатой кости)

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

Tis - преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)

Верхнечелюстная пазуха

- T1 - опухоль ограничена слизистой полости без эрозии или деструкции кости*
- T2 - опухоль, вызывающая костную эрозию или деструкцию, за исключением задней стенки полости, включая распространение на твердое небо и/или средний носовой ход*
- T3 - опухоль распространяется на любую из следующих структур: кожу щеки, костную часть задней стенки максиллярного синуса, нижнюю или среднюю стенку орбиты*
- T4 - опухоль распространяется на структуры орбиты, за исключением нижней или средней стенки, включая верхушку и/или следующие структуры: решетчатую пластинку (небо), основание черепа, носоглотку, клиновидную и лобную пазухи, фронтальный синус*

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются шейные лимфатические узлы

- NX - недостаточно данных для оценки состояния узлов*
- N0 - нет признаков метастатического поражения узлов*
- N1 - метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3-х см в наибольшем измерении*
- N2 - метастазы в одном или нескольких лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, или метастазы с обеих сторон, или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении*
- N2a - метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении*
- N2в - метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении*
- N2с - метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении*
- N3 - метастазы в лимфатических узлах более 6 см в наибольшем измерении*

Примечание: лимфатические узлы срединной линии расцениваются как узлы на стороне поражения.

M - отдаленные метастазы

- MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов*
- M0 - нет признаков отдаленных метастазов*
- M1 - имеются отдаленные метастазы*

Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия 1	T1	N0	M0
Стадия 2	T2	N0	M0
Стадия 3	T3	N0, 1	M0
	T1, 2, 3	N1	M0
Стадия 4A	T4	N0, N1	M0
Стадия 4B	любая T	N2, N3	M0
Стадия 4C	любая T	любая N	M1

Для лечения злокачественных опухолей носа и околоносовых пазух применяют лучевую терапию, хирургический метод и химиотерапию. Чаще всего используется комбинированное лечение, а при нерезектабельных процессах - лучевой или химиолучевой методы. К признакам нерезектабельности относят распространение опухоли в крылоносную ямку (клинически проявляется тризмом), деструкцию костей основания черепа, а также обширную инфильтрацию тканей щеки.

Лучевая терапия применяется в качестве первого этапа комбинированного лечения, как самостоятельный радикальный или паллиативный метод, а также в комбинации с химиотерапией. Послеоперационное облучение проводится гораздо реже. Прогнозом к лучевой терапии служит только выраженный распад с высокой лихорадкой и менингеальными симптомами вследствие прорастания опухоли в полость черепа. В объем облучения включают зону первичного поражения с прилегающими к ней анатомическими структурами и заглочные лимфатические узлы. Подчелюстные и шейные лимфатические узлы подвергают облучению только в тех случаях, когда установлено их метастатическое поражение. В связи с близостью критических органов и невысокой толерантностью окружающего костно-хрящевое скелета предпочтение отдают классическому фракционированию по 2 Гр 5 раз в неделю. Суммарные поглощенные дозы определяются в соответствии с целями лучевой терапии. При комбинированном лечении они не превышают 40-50 Гр, при облучении по радикальной программе должны достигать 70 Гр с обязательным уменьшением объема облучения после подведения 40-50 Гр. Дозы паллиативной лучевой терапии составляют обычно 40-50 Гр.

Хирургический этап комбинированного лечения опухолей носа и околоносовых пазух осуществляется через 2-3 недели после завершения предоперационного облучения и заключается в элек-

трохирургической резекции верхней челюсти. В объем удаляемых тканей при типичной операции включают альвеолярный отросток верхней челюсти и прилегающей к нему половиной твердого неба, переднюю, наружную и медиальную стенки верхнечелюстной пазухи, все носовые раковины соответствующей половины носа, слизистую оболочку верхнечелюстной пазухи, клетки решетчатого лабиринта.

В случае ограниченного поражения одной из половин носа без признаков распространения опухоли на дно его полости операцию проводят в указанном объеме, но без удаления альвеолярного отростка верхней челюсти и твердого неба. При распространении опухоли в глазницу выполняют ее экзентерацию, при прорастании опухоли в полость черепа - краниофасциальные резекции.

Наличие регионарных метастазов является показанием к выполнению одномоментной операции на зонах регионарного метастазирования: футлярно-фасциальное иссечение лимфатических узлов и клетчатки шеи, а при наличии ограниченно смещаемых метастазов, спаянных с анатомическими образованиями шеи, - операция Крайля.

У больных с нерезектабельными опухолями, особенно при их низкой дифференцировке, часто применяется химиолучевое лечение. Химиотерапия проводится в виде системных курсов (наиболее употребительные схемы: 5-фторурацил, циклофосфан; винкристин, проспидин, метотрексат; карминомицин, метотрексат), либо регионарным внутриартериальным способом. Наиболее доступна для катетеризации поверхностная височная артерия - конечная ветвь наружной сонной артерии. Регионарная химиотерапия может сочетаться с гипертермией и локальной гипергликемией.

Пятилетняя выживаемость зависит прежде всего от степени распространенности опухоли и колеблется от 10-12 до 45-55%.

Глава 18. Рак гортани

Рак гортани занимает первое место среди злокачественных опухолей верхних дыхательных путей и составляет 4-7% от всех злокачественных новообразований. Эта опухоль чаще возникает у мужчин в возрасте 35-65 лет. К предраковым заболеваниям относят папилломатоз гортани, пахидермию, дискератозы - лейкоплакию и лейкокератоз. Существенную роль в возникновении рака гортани играет увеличение в окружающей среде канцерогенных веществ, влияние профессиональных и бытовых вредно-

стей (курение, употребление алкоголя). До 98% опухолей гортани имеют гистологическое строение плоскоклеточного рака.

Гортань условно подразделяют на три отдела, имеющие анатомические особенности слизистой оболочки, подслизистого слоя, крово- и лимфообращения: верхний или вестибулярный отдел включающий надгортанник, вестибулярные и черпалонадгортанные связки, гортанные желудочки; средний, занимающий область истинных голосовых связок; и нижний или подскладочный.

Чаще всего встречаются опухоли вестибулярного отдела (65%). Они наиболее злокачественны, быстро распространяются и рано метастазируют. Сравнительно благоприятно протекает рак голосовых связок (32%). Опухоли подскладочного отдела встречаются редко (3%), часто локализируются в подслизистом слое, что затрудняет диагностику и ухудшает прогноз. Чаще всего при первичном обращении диагностируется поражение двух отделов гортани.

Клинические симптомы заболевания определяются локализацией, степенью распространения и формой роста (экзофитная, эндофитная или инфильтративно-язвенная; смешанная) опухоли. При поражении вестибулярного отдела больные жалуются на парестезию, чувство инородного тела в горле, ощущение неудобства при глотании, позже к этим симптомам присоединяются боли при глотании, иррадиирующие в ухо на стороне поражения. Дальнейший рост приводит к появлению охриплости и поперхивания. Рак складочного отдела гортани характеризуется охрипльностью, кашлем, при прогрессировании процесса появляются боли и явления стеноза гортани. Постепенное увеличение стеноза, ухудшение дыхания на фоне медленно прогрессирующей охриплости свидетельствуют о поражении подскладочного отдела. В случае распада опухоли появляются гнилостный запах изо рта, кровохарканье.

Диагноз опухоли гортани ставится на основании сбора анамнеза, осмотра больного (ларингоскопия и фиброларингоскопия), рентгенологических методов исследования. Пальпация и компьютерная томография помогают установить степень распространения новообразования и его связь с окружающими органами и тканями. С целью морфологического подтверждения диагноза производят биопсию, либо получают отпечатки с поверхности опухоли. Если после многократных биопсий не удастся верифицировать процесс, то может быть выполнена ларингофиссура со срочным морфологическим исследованием опухоли.

Классификация рака гортани по системе TNM

Анатомические области и части:

1. Надсвязочная часть:

Надгортанник (включая хрящевую зону)

а) часть надгортанника выше подвязочной кости (включая верхушку, поверхность гортани, надгортанник, включая хрящевую зону)

б) черпало-полгортанная складка, гортанная часть

в) черпаловидный хрящ

Надсвязочная часть, исключая надгортанник

г) часть надгортанника ниже подъязычной кости

д) полости желудочков (ложные связки)

2. Связочная часть

а) истинные голосовые связки

б) передняя комиссура

в) задняя комиссура

3. Подсвязочная часть

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

Tis - преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*)

Надсвязочная часть

T1 - опухоль ограничена одной анатомической областью надсвязочной части, подвижность голосовых связок сохранена

T2 - опухоль поражает слизистую оболочку или несколько анатомических частей надсвязочной или связочной области, или область вне надсвязочной части (слизистую оболочку корня языка, язычно-надгортанное углубление, медиальную стенку грушевидного синуса) без фиксации гортани

T3 - опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок и/или распространением на заднюю область гортанного хряща, преднадгортанную ткань, глубокую часть корня языка

T4 - опухоль прорастает щитовидный хрящ и/или распространяется на мягкие ткани шеи, щитовидную железу и/или пищевод

Связочная часть

T1 - опухоль ограничена голосовыми связками (связкой) без нарушения подвижности (может быть вовлечена передняя или задняя комиссура)

T1a - опухоль ограничена одной связкой

T1b - опухоль распространяется на обе связки

T2 - опухоль распространяется на надсвязочную и/или подсвязочную области с нарушением подвижности голосовых связок

T3 - опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок

T4 - опухоль распространяется на щитовидный хрящ и/или прилежащие области: трахею, глотку, мягкие ткани шеи, щитовидную железу

Подсвязочная часть

T1 - опухоль ограничена подсвязочной частью

T2 - опухоль распространяется на одну или обе голосовые связки со свободной или ограниченной подвижностью

T3 - опухоль ограничена гортанью с фиксацией связок

T4 - опухоль распространяется на перстневидный или щитовидный хрящ и/или на прилежащие к гортани ткани: трахею, мягкие ткани шеи, щитовидную железу, пищевод

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются шейные лимфатические узлы

NX - недостаточно данных для оценки состояния узлов

N0 - нет признаков метастатического поражения узлов

N1 - метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3-х см в наибольшем измерении

N2 - метастазы в одном или нескольких лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, или метастазы с обеих сторон, или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении

N2a - метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении

N2в - метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении

N2с - метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении

N3 - метастазы в лимфатических узлах более 6 см в наибольшем измерении

Примечание: лимфатические узлы срединной линии расцениваются как узлы на стороне поражения.

Группировка по стадиям

<i>Стадия 0</i>	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 1</i>	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2</i>	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3</i>	<i>N1,2</i>	<i>N0,1</i>	<i>M0</i>
	<i>T3</i>	<i>N0,1</i>	<i>M0</i>

Стадия 4А	T4	N0,1	M0
Стадия 4В	любая T	N2	M0
Стадия 4В	любая T	N3	M0
Стадия 4С	любая T	любая N	M1

Наиболее распространенными методами лечения рака гортани являются хирургический, лучевой и комбинированный.

Хирургическое лечение как самостоятельный метод применяется только при начальных стадиях рака гортани, гораздо чаще операция сочетается с облучением. Объем вмешательства определяется локализацией и степенью распространения опухолевого процесса и варьирует от различных способов резекций гортани до расширенных и комбинированных ларингэктомий. Хирургическое лечение применяется на первом этапе в случае стеноза гортани, независимо от локализации и распространенности процесса. При отказе от операции в этих случаях до начала облучения накладывается трахеостома.

Лучевая терапия показана в качестве самостоятельного метода лечения больных раком истинных голосовых связок при T1-T2, а также у больных раком подвязочного пространства при T1. Возможно проведение самостоятельной лучевой терапии и у больных раком вестибулярного отдела гортани при T1-T3, если через 2-3 недели после подведения дозы 40-45 Гр опухоль исчезла совсем или уменьшилась на 75-80%. В этих случаях лечение продолжают после перерыва до суммарной поглощенной дозы 60 Гр без облучения зон регионарного метастазирования, которые облучались до перерыва вместе с гортанью. Если эффективность облучения недостаточна, больных подвергают операции. Облучение в дозах 40-45 Гр обычно не препятствует проведению экономных и реконструктивных операций.

В случае сохранения небольших метастазов, обычно исчезающих после подведения дозы 40-45 Гр, их облучают вместе с гортанью и после перерыва до суммарной дозы порядка 60 Гр. Если первичная опухоль исчезла, а регионарные метастазы продолжают определяться, возможно их хирургическое удаление через одну-две недели после окончания облучения.

Лучевая терапия противопоказана при перихондритах хрящей гортани, разрушении цитовидного хряща, прорастании опухоли в пищевод, сосуды, при обширных местных и отдаленных метастазах, а также при тяжелом общем состоянии больных.

Облучение проводят на гамма-терапевтических аппаратах, линейных ускорителях, бетатронах. Используют облучение с

двух боковых противоположащих полей, с двух полей под углом 80-90°, применяются клиновидные фильтры. При небольших опухолях проводят секторное подвижное облучение.

Комбинированное лечение планируется при опухолях нижнего отдела (кроме редко встречающихся ранних стадий) и при раке вестибулярного отдела Т4, в последнем случае рекомендуется проведение предоперационной лучевой терапии. При эндифитных, изъязвляющихся, распространенных, внутригортанных опухолях, а также при неподвижности одной из половин гортани проводят концентрированное облучение (5 Гр два раза в неделю до дозы 20 Гр) с выполнением операции через один-три дня после окончания облучения. При лечении рецидивов опухоли после лучевой терапии хирургическое вмешательство является методом выбора. При появлении метастазов опухоли возможно их хирургическое удаление или облучение, если оно ранее не проводилось.

Пятилетняя выживаемость больных раком гортани I-II стадии после лучевого и хирургического лечения составляет 75-90%, при этом лучевая терапия имеет преимущество как функционально щадящий метод. При III стадии показатель 5-летней выживаемости достигает 63-67% при комбинированном лечении с предоперационной лучевой терапией, а при чисто лучевом лечении колеблется от 50 до 60%.

Глава 19. Рак щитовидной железы

Среди злокачественных опухолей рак щитовидной железы (РЩЖ) занимает скромное место, составляя 0,4-2,0%. Вместе с тем РЩЖ - самая распространенная опухоль органов эндокринной системы. Заболеваемость карциномой щитовидной железы (ЩЖ) в Российской Федерации в 1996 г. составила 1,1 на 100 тыс. мужского населения и 3,8 на 100 тыс. женщин. Вместе с тем, она подвержена значительным колебаниям в регионах России. Так, наибольшая заболеваемость среди мужчин отмечена в Орловской (3,1‰), в Брянской (2,7‰), Ивановской (2,5‰) областях, а среди женщин - в Архангельской (9,4‰), Свердловской (8,2‰) и Брянской (7,2‰).

В Санкт-Петербурге, так же как и в большинстве крупных городов мира, число пациентов РЩЖ неуклонно растет. Так, количество больных с тиреоидной карциномой среди оперированных по поводу заболеваний ЩЖ возросло с 4 до 11% в период с 1960 по 1997 годы.

Соотношение заболевших РЩЖ мужчин и женщин составляет 1 : 3.

РЩЖ встречается в любом возрасте, но чаще болеют на 4-ом десятилетии жизни, как мужчины, так и женщины.

Заболеваемость РЩЖ имеет несколько пиков, обусловленных возрастом и состоянием тиреоидной ткани.

Первый пик выпадает на период полового созревания детей, второй приходится на середину между 30 и 40 годами жизни. Как правило, рак развивается в этом возрасте на фоне неизменной тиреоидной ткани (солитарный РЩЖ).

Следующий пик совпадает с началом климактерического периода и соответствует началу шестой декады жизни. Карцинома обычно выявляется на фоне зобно-измененной тиреоидной ткани. Чаще это аденомы ЩЖ, реже - узловой коллоидный эутиреоидный зоб, а иногда и диффузный токсический зоб.

С другой стороны, среди аденом ЩЖ рак выявляется в 10-17%, коллоидных узлов - в 5-6%, диффузных тиреотоксических зобов - в 3-5%, аутоиммунных тиреоидитов - 3-4% наблюдений.

Наконец, четвертый пик заболеваемости РЩЖ выпадает на середину седьмого десятилетия жизни людей. В этом возрасте на фоне неизменной (40%) или зобнотрансформированной тиреоидной ткани (60%) развивается одна из наиболее злокачественных опухолей человека - недифференцированный рак.

По мнению И.М.Неймана, Ж.Матэ 80-90% злокачественных новообразований связаны с канцерогенными воздействиями внешней среды и поведением самого человека, что, однако, является лишь ускорителем эндогенного процесса, обусловленного генетическими особенностями и иммунологическим состоянием организма.

В этиологии РЩЖ важное значение имеют генетические, онтогенетические и экологические факторы, в особенности сочетание этих причинных и разрешающих обстоятельств жизни, наблюдающихся почти у каждого третьего больного с тиреоидной патологией.

Общеизвестно, что наличие заболеваний ЩЖ у кровных родственников на несколько порядков повышает вероятность возникновения опухолей этого органа, у представителей следующих поколений.

К онтогенетическим факторам следует отнести заболевания органов эндокринной и репродуктивной систем, опухоли других органов, а также доброкачественные болезни самой щитовидной железы.

Наиболее часто РЩЖ развивается до выявления, одновременно или после опухолей матки, яичников, молочных желез. Полинеоплазия (синхронное или метакронное сочетание РЩЖ и рака молочных желез, матки, яичников) отмечена в 6,5- 12,5% наблюдений.

РЩЖ в Санкт-Петербурге является у 1 из 8 тысяч человек с неизменной ЩЖ и у 1 из 33 пациентов тиреоидной патологией, что достаточно ясно отражает роль «фоновых» заболеваний в канцерогенезе.

Неуклонный рост частоты РЩЖ, наблюдающийся в течение последних 40-50 лет, в значительной степени обусловлен влиянием неблагоприятных экологических факторов, что отмечено почти в 40% наблюдений. К ним следует отнести длительное (около 40 лет) воздействие вредных химических веществ, различные виды облучения, длительное проживание в эндемичной по зобу местности.

Известно (I.Cerlethy et all, 1978), что у лиц, подвергшихся в детстве рентгеновскому облучению области головы и шеи (лимфаденит, аденоиды, гиперплазия миндалин), РЩЖ выявлен в дальнейшем в 19,6% наблюдений. По другим данным, облучение в детстве повысило заболеваемость РЩЖ в 23 раза. У японцев, облученных при взрыве атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки, РЩЖ выявлялся в 10-15 раз чаще, чем среди остального населения Японии. В областях России, попавших под воздействие ионизирующей радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС, уровень заболеваемости РЩЖ после облучения в детском возрасте возрос в 4,6-15,7 раза по сравнению со средним по стране. При этом следует помнить, что даже небольшие дозы излучения канцерогенны, а латентный период может длиться 10-40 лет. Значение ^{131}I , преобладавшего в атмосферном выбросе во время катастрофы на Чернобыльской АЭС, в канцерогенезе РЩЖ общеизвестно и общепризнано. Поэтому, странным, по крайней мере, кажется использование этого изотопа для лечения больных диффузным токсическим зобом, в том числе в детском возрасте, получающее распространение в США и некоторых странах Западной Европы. Такое лечение, по-видимому, даст в итоге те же результаты, что и применение рентгеновского облучения головы и шеи у детей в 20-50 годы.

Еще одним экологически неблагоприятным фактором является дефицит йода в воде, почве, следовательно и пище. Экспериментальные и клинические наблюдения показали немаловажную онкогенную роль тиреотропного гормона гипофиза в развитии опухолей ЩЖ. Проведение профилактических антизобных мер в эндемичных зонах привело к снижению количества заболеваний ЩЖ. При этом частота рака не изменилась. Другой, более благоприятной стала морфологическая структура карцином.

Таким образом, исходя из современных представлений об этиопатогенезе РЩЖ, в группу повышенного онкологического риска следует относить:

- лиц, имеющих наследственное предрасположение к опухолям и дисфункции ЩЖ, органов репродуктивной сферы;

- женщин, длительное время страдающих воспалительными заболеваниями или опухолями гениталий, молочных желез;
- людей, получивших общее или местное лучевое воздействие на область головы, шеи, груди, особенно в детском и юношеском возрасте;
- работников химических предприятий со стажем 20 и более лет, людей находившихся под воздействием сверхвысокой частоты, ракетного топлива, в зоне загрязнения радиоактивными веществами;
- больных, многократно оперированных по поводу рецидивного зоба.

Опухоли ЩЖ возникают из 4 типов клеток: фолликулярных А-клеток, фолликулярных В-клеток (Ашкинази-Гюртле), парафолликулярных клеток (С-клеток) и нетиреоидных ("пришлых") клеток.

Фолликулярные клетки дают начало папиллярным и фолликулярным ракам разной степени дифференцировки. В-клетки, отсутствующие в нормальной ЩЖ, представляют собой трансформированные А-клетки. Появляются они обычно при аутоиммунных заболеваниях (аутоиммунном тиреоидите, диффузном токсическом зобе), из них чаще развивается фолликулярный рак. Гораздо реже они становятся источником папиллярного рака. До настоящего времени не известны случаи возникновения из С-клеток анапластического РЩЖ.

С-клетки ЩЖ являются представителями APUD-системы. В физиологических и патологических условиях они вырабатывают кальцитонин, катехоламины (адреналин, норадреналин, ДОФА-декарбоксилазу) серотонин, простагландины, избыток которых приводит к диарее. С-клетки могут стать источником только злокачественных опухолей с формированием железистых и папиллярных структур. Наиболее типичным вариантом новообразования из С-клеток является медуллярный рак, относящийся к умеренно дифференцированным опухолям.

Плоскоклеточный РЩЖ гистологически связан с остатками эмбриональных клеток элементов щитовидного протока, и встречается очень редко. Из клеток нетиреоидного происхождения по числу и клиническому значению наибольший интерес представляют лимфомы, развивающиеся из лимфоцитов и их предшественников.

Небольшую часть злокачественных новообразований ЩЖ составляют метастазы рака из других органов. Чаще других в ЩЖ метастазируют гипернефромы, меланомы, раки молочных желез.

В последние несколько десятилетий среди злокачественных опухолей в Санкт-Петербурге и других эндемичных по зобу областях преобладают папиллярный (50%) и фолликулярный (35%) раки.

Недифференцированная карцинома встречается в 10%, меланомная - в 5%, плоскоклеточная - в 0,5% наблюдений.

В диагностике РЩЖ выделяются 4 этапа: поликлинический, специализированный, интраоперационный и постоперационный. Большое значение для раннего выявления опухолей наружной локализации имеет самообследование больных, которое в соответствии с рекомендацией ВОЗ следует проводить не реже 1 раза в месяц. Так как в настоящее время лишь каждый четвертый больной сам выявляет изменения в ЩЖ, выработка привычки и навыков самообследования представляется весьма важным и перспективным фактором для своевременной диагностики РЩЖ.

Устоявшееся представление о клинических проявлениях РЩЖ включает:

- возникновение и быстрый рост опухоли на шее справа или слева от трахеи; она деревянистой консистенции, спаяна с окружающими тканями, смещается синхронно акту глотания;
- наличие метастазов в регионарных (предгортанных, паратрахеальных, яремных, медиастинальных) лимфоузлах, а также других органах и тканях (легкие, кости, мозг, печень);
- появление осиплости, изменение силы и тембра голоса (парез возвратного нерва), нарастающее расстройство дыхания из-за сдавления гортани и трахеи опухолью.

Характерным для настоящего времени набором специальных методов исследования, используемых на этапе амбулаторного и стационарного обследования больных с патологией ЩЖ, является:

- УЗИ щитовидной железы и регионарных лимфоузлов;
- определение уровня гормонов ЩЖ (Т₃, Т₄) и гипофиза (ТТГ);
- сканирование и сцинтиграфия ЩЖ с опухолетропными РФП и без них;
- пункционная биопсия ЩЖ под контролем УЗИ или без такового с последующим цитологическим исследованием мазков;
- флюорография органов грудной клетки в 2-х проекциях;
- рентгенография шеи и средостения с контрастированием пищевода;
- компьютерная томография (в различных вариантах) органов шеи и средостения;
- срочное и плановое гистологическое исследование препаратов ЩЖ.

Несмотря на перечисленный мощный арсенал вспомогательных методов исследования, проблема диагностики РЩЖ остается нерешенной. Так, лишь в 30-70% наблюдений высказывается предположение о РЩЖ до операции. В ходе нее еще в 20-

65% наблюдений выясняется наличие злокачественной опухоли ЩЖ. В 4-5% случаев такая опухоль обнаруживается лишь при плановом гистологическом исследовании.

Это обусловлено рядом особенностей клинического течения различных по морфологической структуре карцином ЩЖ, влиянием возраста больных и фоновой патологии этого органа, отсутствием абсолютно надежного специального метода диагностики.

Перифразируя «Илиаду», п. 9 Гомера о ценности искусного врача, можно сказать, что в диагностике РЩЖ всех специальных методов надежнее опытный хирург-эндокринолог.

Ультразвуковые сканограммы дают представление о наличии, размерах и содержании жидкости в опухолях, но не характеризуют их морфологическую структуру. Дополнение УЗИ пункционной биопсией может уточнить диагноз в том случае, если опухоль ЩЖ размерами более 1-1,5 см и солитарная, то есть окружена неизмененной тиреоидной тканью. Такие условия имеются, как показывает опыт, лишь у 40% пациентов с узловыми новообразованиями ЩЖ. С учетом возможностей цитологического исследования достоверность дооперационной диагностики солитарного рака при сочетании УЗИ и пункционной биопсии не превышает 70-80%.

Если карцинома ЩЖ развивается на фоне клинически преобладающих доброкачественных заболеваний, точность комплексной дооперационной диагностики не превышает 25-30%. Основным этапом (на 60-65%) распознавания РЩЖ является интраоперационная визуальная макро- и микроскопическая оценка препаратов.

Необходимость в срочном гистологическом исследовании возникает редко (в 15-20%), если операция выполняется в специализированной клинике. Это объясняется опытом хирургов в макроскопической оценке характера опухоли и возможностью в большинстве случаев избрать адекватный для любого характера опухоли объем хирургического вмешательства без ущерба для здоровья пациентов. Срочное гистологическое исследование может быть успешно заменено срочным цитологическим исследованием отпечатков опухоли при наличии высококвалифицированного цитолога.

Сканирование или скинтиграфия ЩЖ с изотопами йода, технеция, термография ЩЖ характеризуют функциональную активность опухоли. Карциномы функционально неактивны или менее активны здоровой ткани и доброкачественных опухолей. Уровень инфракрасного излучения над их проекцией превышает такую же над аденомами. Этот диссонанс лежит в основе тепловизионной диагностики рака. При этом опухоль ЩЖ должна достичь значительных размеров и не экранироваться здоровой

тиреоидной тканью или другими узловыми новообразованиями ЩЖ, что нарушает характерную для рака сканографическую или термографическую картину.

Рентгенографические методы исследования дают важную информацию о степени распространения карцином на шею, за грудиной, наличии отдаленных метастазов.

Исследование уровня гормонов ЩЖ, гипофиза определяет программу гормональной подготовки к хирургическому вмешательству и послеоперационной терапии больных РЩЖ.

Сложность клинической диагностики РЩЖ обусловлена тем, что лишь в 40-50% наблюдений карцинома растет на фоне макроскопически неизменной тиреоидной ткани. В 15-17% случаев она выявляется наряду с аденомой, которая часто клинически превалирует. У 20-25% больных рак обнаруживается в окружении множественных доброкачественных образований и в 10-12% - на фоне диффузно гиперплазированной ткани токсического зоба или аутоиммунного тиреоидита.

Особенные затруднения вызывает индикация так называемых «маленьких» РЩЖ диаметром до 1-1,5 см. В 80-90% наблюдений они маскируются пальпаторно преобладающей зобно-трансформированной тиреоидной тканью. Выявить эти фокусы злокачественного роста возможно лишь в ходе или после операции.

Иногда можно услышать об относительной безопасности «маленьких» раков, которые обычно имеют фолликулярное или папиллярное строение и очень медленно (иногда на протяжении десятилетий) растут под маской небольших подвижных узлов ЩЖ и не доставляют никаких беспокойств. Люди могут умирать от других причин в пожилом возрасте, а «маленький» рак становится случайной находкой патологоанатома.

Однако каждый хирург-онколог, много занимающийся с тиреоидной патологией, может привести в качестве примеров десятки и сотни наблюдений, где долго существовавший узелок в ЩЖ начинает бурно расти, метастазировать и приводит к гибели пациентов. Это вполне соответствует теории Fulds о неравномерности опухолевой прогрессии и положению К.Н.Сидельмана (1976) о «бластном кризе», сопровождающемся дедифференцировкой карцином ЩЖ.

Кроме того, существует еще одна форма дифференцированного РЩЖ, где первым и основным проявлением заболевания являются множественные метастазы опухоли в регионарные лимфоузлы, источник метастазов, как правило, не пальпируется и далеко не всегда выявляется при УЗИ щитовидной железы в силу небольших его размеров. Такая форма опухоли получила название «скрытый» РЩЖ. Это еще раз подтверждает небезопасность «маленьких» карцином ЩЖ.

Большое влияние на течение РЩЖ оказывает пол и возраст пациентов. Частота рака у девочек и мальчиков до полового созревания практически одинакова. После 14-16 лет соотношение заболевших РЩЖ мальчиков и девочек оценивается как 1:3-4, что объясняется более напряженной и лабильной работой эндокринной и иммунной систем женщин. Это, в свою очередь, повышает опасность срывов механизмов адаптации и возникновения дисплазий и узловых эндокринопатий.

У каждого 4-5 ребенка и юноши в возрасте до 20 лет узловое новообразование щитовидной железы оказывается злокачественным. РЩЖ у пациентов этого возраста имеет папиллярное или фолликулярное строение, в 40-50% наблюдений метастазирует в регионарные лимфоузлы. Опухоли указанной структуры обычно отличаются медленным ростом.

Папиллярные карциномы могут иметь локальную, локально-метастатическую и метастатическую форму течения, нередко приобретают вид кистозного образования в результате деструкции опухоли в центре и образования полости, заполненной жидкостью. Метастазируют по лимфатическим путям. При нерадикальном лечении эти опухоли быстро рецидивируют, приобретая агрессивное течение из-за появления менее дифференцированных структур.

Фолликулярный РЩЖ имеет довольно благоприятное течение, хотя метастазирует не только лимфогенно, но и гематогенно (в кости, легкие, мозг). Прогноз зависит от степени дифференцировки опухоли.

Медулярный (С-клеточный) РЩЖ относится к категории умеренно дифференцированных опухолей, метастазирует часто (40-50%), главным образом по лимфатическим путям, поражая средостение, печень, редко кости.

Встречается и локальная (без метастазов) форма медулярного рака. Тогда его течение мало чем отличается от папиллярной и фолликулярной карциномы. У каждого третьего пациента помимо изменений на шее имеет место диарея.

Опухолевым маркером С-клеточного рака является кальцитонин, уровень которого в крови больных высокий. Медулярный рак бывает спорадическим, либо составной частью синдрома множественных эндокринных опухолей IА и IВ типов, для которых характерны хромафинномы, главным образом надпочечниковой локализации (синдром Сиппла) и аденома или гиперплазия околощитовидных желез. Для синдрома МЭН IА типа, помимо перечисленных опухолей, характерны марфановидная внешность больных, нейромы и нейрофибромы; поражающие слизистые оболочки, в первую очередь, языка.

Анапластические А-клеточные РЩЖ развиваются примерно в половине наблюдений на фоне длительно существовавшей зоб-

ной трансформации органа, обычно у людей 7 декады жизни. Отличаются чрезвычайно агрессивным инфильтративным ростом (средняя продолжительность анамнеза болезни 2,5 месяца), что быстро приводит к расстройству дыхания из-за компрессии органов шеи, средостения и гибели больных. Нередко при изучении препаратов ЩЖ таких больных видна длительно существовавшая опухоль в капсуле, окруженная новой, неудержимо растущей молодой тканью недифференцированной карциномы, что заставляет подумать об упущенных возможностях больного излечиться своевременно.

Прицельный анализ клинического течения РЩЖ при различном фоновом состоянии тиреоидной ткани показал значительные отличия. Они были настолько выраженными в ряду: неизменная тиреоидная ткань, аденомы щитовидной железы, диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит (вокруг карциномы), что высказано предположение о тормозящем действии иммунной системы больных с указанными заболзаниями на прогрессирование карциномы. Это предположение было подтверждено в дальнейшем соответствующими иммунологическими исследованиями.

Проявление сказанного состоит в том, что промежуток времени между выявлением солитарных опухолей и лечением составил $2,44 \pm 0,7$ г, в то время как у больных с карциномами на фоне других заболеваний ЩЖ анамнез болезни составил $6,7 \pm 1,3$ года.

Солитарные карциномы отличались агрессивным ростом и к моменту операции были неудаимы в 27% наблюдений, против 6% при раке на фоне доброкачественной тиреоидной патологии.

Регионарные метастазы рака имели место в 31,3% (против 12,9%), отдаленные метастазы выявлены в 8,1% (против 1,7%) наблюдений.

Наиболее благоприятным течением отличаются дифференцированные (папиллярная, фолликулярная, медулярная) карциномы на фоне диффузного токсического зоба. Пик заболеваемости в этой группе был близким к 55 годам. Примерно у 2/3 пациентов отмечена нейроэндокринная стадия тиреотоксикоза, который отличался упорным рецидивирующим течением. Продолжительность анамнеза болезни была большой и составила $6,6 \pm 0,5$ года. То есть, опасность появления РЩЖ чаще угрожает пациентам, длительное время (3-7 лет) страдающим тиреотоксикозом, первые признаки которого появились в конце 5 декады жизни.

У подавляющего большинства больных диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом карциномы были «маленькими» и насчитывали несколько миллиметров в диамет-

ре, метастазировали редко (в регионарные лимфоузлы - в 11%, в другие органы - в 1,9%). Довольно часто (22%) имели многофокусный рост, что важно помнить при выборе объема операции по поводу диффузного токсического зоба.

Учитывая особенности возникновения, роста и распространения РЩЖ, можно утверждать, что мерой профилактики, ранней диагностики и достижения благоприятного прогноза в лечении больных тиреоидной карциномой является своевременное хирургическое вмешательство по поводу доброкачественных заболеваний ЩЖ.

Так как продолжительность анамнеза заболевания у больных с карциномой на фоне узлового эутиреоидного ($7,4 \pm 0,9$ г.) и токсического зоба ($6,6 \pm 0,5$ г.) существенно превысила таковую у пациентов соответствующими доброкачественными заболеваниями ($5,4 \pm 0,2$ г. и $4,2 \pm 0,2$ г.), то их следует дополнительно внести в группу высокого онкологического риска, представленную выше.

Помимо онкологических, у больных с доброкачественными заболеваниями ЩЖ могут быть чисто хирургические (большие размеры зоба шейной или шейно-загрудинной локализации с компрессией органов) и эндокринологические (неэффективность медикаментозной терапии тиреотоксикоза) или сочетание перечисленных показаний к оперативному лечению.

Хирургический метод лечения больных РЩЖ является основным. Объем операции избирается в зависимости от степени распространения карциномы и ее морфологической структуры.

В клинической практике используется Отечественная и Международная классификация по системе TNM в редакции 1989 и 1997 гг. Несмотря на многие недостатки, предпочтение отдается последней для обеспечения сопоставимости программ лечения и анализа их результатов.

Классификация рака щитовидной железы по системе TNM.

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

T1 - опухоль до 1 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы

T2 - опухоль до 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы

T3 - опухоль более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы

T4 - опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы

Примечание: все категории могут подразделяться на а) солитарная опухоль, б) многофокусная опухоль (классификация по наибольшему узлу).

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы шеи и верхнего средостения.

NX - недостаточно данных для оценки состояния узлов

NO - нет признаков метастатического поражения узлов

N1 - имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами

N1a - поражены шейные лимфатические узлы с одной стороны

N1b - поражены шейные лимфатические узлы с обеих сторон, срединные или на противоположной стороне, медиастинальные.

M - отдаленные метастазы

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - нет признаков отдаленных метастазов

M1 - имеются отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям

Папиллярный или фолликулярный рак

	до 45 лет		45 лет и старше		
<i>Стадия 1</i>	<i>любая T</i>	<i>любая M0</i>	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2</i>	<i>любая T</i>	<i>любая M1</i>	<i>T2,3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3</i>			<i>T4</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
			<i>любая T</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4</i>			<i>любая T</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>

Медулярный рак

Стадия 1 T1 N0 M0

Стадия 2 T2,3,4 N0 M0

Стадия 3 любая T N1

Стадия 4 любая T любая N M1

Недифференцированный рак

Стадия 4 любая T любая N любая M

(все случаи рака относятся к IV стадии)

Принципы хирургического лечения больных РЩЖ: сбережение органов, сохранение функции, обеспечение онкологической адекватности.

1. Доля ЩЖ, содержащая опухоль должна быть удалена полностью. Изучение лимфатической системы ЩЖ с помощью рентгено- и хромолимфографии, а также коррозивных методик показало автономность каждой доли органа, в 94,5%, а также принадлежность перешейка к той или иной половине. Поэтому, с онкологических позиций при интратиреодной дифференцированной (папиллярной, фолликулярной, медуллярной) карциноме, локализованной в одной из долей, интрафасциальное удаление половины органа адекватно характеру и степени распространения опухоли.

Если карцинома проросла собственную или фасциальную оболочку доли, последняя должна быть удалена вместе с прилежащими мышцами и фасциями (экстрафасциальная методика).

В случае распространения рака с одной доли ЩЖ на другую, а также при срединной локализации неоплазмы и многофокусном росте опухоли в обеих долях, адекватным объемом операции считается тиреоидэктомия в интра- (при T_1 , T_2) или экстрафасциальном (при T_3 , T_4) варианте.

В ходе мобилизации ЩЖ околощитовидные железы выделяются на сосудистых ножках, либо имплантируются в скаленные или грудино-ключично-сосцевидные мышцы измельченная ткань околощитовидных желез, если сохранить их питание невозможно. Верифицируется, прослеживается на всем протяжении до гортани или берется на держалку возвратный нерв.

2. Выполняется визуальная ревизия регионарных для ЩЖ лимфатических коллекторов. При обнаружении метастатического поражения лимфоузлов в каком-либо из них предпринимается иссечение паравазальной (от основания черепа до подключичной области), паратрахеальной, предгортанной и медиастинальной клетчатки в пределах фасциальных футляров с соответствующей стороны шеи. При наличии метастазов рака с 2-х сторон выполняется в один или два этапа, в зависимости от возраста и соматического состояния больного, фасциально-футлярная диссекция (ФФД) шейной клетчатки с 2-х сторон. Если конгломерат метастазов в средостении не удален из шейного доступа, он дополняется продольно-поперечной стернотомией и производится диссекция медиастинальной клетчатки. В случае невозможности мобилизации из конгломерата метастазов или распространения его на внутреннюю яремную вену, она иссекается. Необходимость в таком расширении вмешательства (операция Крайла) возникает редко.

Если при ревизии явных признаков лимфогенного распространения рака не выявлено, клетчатка с лимфоузлами из зон регионарного метастазирования (паравазальная, паратрахеальная, верхняя медиастинальная) должна быть частично иссечена

для последующего цитологического или гистологического исследования.

Обнаружение микрометастазов РЩЖ в лимфоузлах является показанием к ФФД клетчатки соответствующей половины шеи через 3 месяца после операции на ЩЖ. Разделение оперативного вмешательства на 2 этапа позволяет избежать ненужной в 2/3 наблюдений лимфаденэктомии и удалить метастазы рака на доклинической стадии, а также сделать травматичную операцию переносимой для всех пациентов, не ухудшая отдаленные результаты лечения.

При выполнении фасциально-футлярной диссекции и операции Крайла разыскиваются, выделяются и обычно сохраняются возвратные, верхние гортанные, блуждающие, добавочные, подъязычные и диафрагмальные нервы, повреждение которых ведет к ухудшению функциональных результатов лечения. Как правило, сберегаются грудино-ключично-сосцевидная и частично короткие мышцы шеи с целью достижения хорошего функционального и косметического эффекта операции.

С целью уточнения локализации всех фокусов злокачественного роста и связанного с этим объема оперативного вмешательства, в 1981 году нами был предложен вариант использования символов TN Международной классификации по формуле TNTNM. Первые два символа отражают наличие и размеры опухоли в правой доле ЩЖ и лимфоузлах правой половины шеи, а два других - слева.

В таблице представлены основные варианты моно- и плюрифокального поражения раком ЩЖ, вовлечения в процесс регионарных лимфоузлов, а также рекомендуемый объем операции.

Таблица 6

Объем операций при различных степенях распространения папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы.

Степень распространения РЩЖ		TNM	Объем операций на ЩЖ	Объем операции на лимфатических коллекторах	
Стадия				Биопсия	ФФД или ОК
до 45 лет	после 45 лет				
1	2	3	4	5	6
1	I	T ₁ N ₀ T ₀ N ₀	ГТЭ справа	справа	-
		T ₀ N ₀ T ₁ N ₀	ГТЭ слева	слева	-
		T _{1,1} N ₀ T ₀ N ₀	ГТЭ справа	справа	-
		T ₁ N ₀ T ₁ N ₀	ТЭ	с 2-х сторон	-

1	2	3	4	5	6
	II	T ₂₋₃ N ₀ T ₀ N ₀ T ₁₋₃ N ₀ T ₀ N ₀ T ₂₋₃ N ₀ T ₁₋₃ N ₀	ГТЭ' справа ГТЭ' справа ТЭ'	справа справа с 2-х сторон	- - -
	III	T ₁₋₃ N _{1a} T ₁₋₃ N ₀ T ₁₋₃ N _{1a} T ₁₋₃ N ₀ T ₁₋₃ N ₀ N ₁₋₃ N _{1a} T ₄ N ₀ T ₀ N ₀ T ₄ N ₀ T ₁₋₃ N ₀ T ₁₋₄ N _{1b} T ₀₋₄ N _{1b} T ₀₋₄ N _{1b} T ₁₋₄ N _{1b}	ГТЭ' ТЭ' ТЭ' с/т ТЭ' ТЭ' ТЭ' ТЭ'	- слева справа справа с 2-х сторон - -	справа справа слева - - с 2-х сторон с 2-х сторон
IV	IV	T ₁₋₄ N ₀ T ₀₋₄ N ₀ M ₁ T ₁₋₄ N _{1a} T ₀₋₄ N ₀ M ₁ T ₀₋₄ N ₀ T ₁₋₄ N _{1a} M ₁ T ₁₋₄ N _{1b} T ₀₋₄ N _{1b} M ₁ T ₀₋₄ N _{1b} T ₁₋₄ N _{1b} M ₁	ТЭ' ТЭ' ТЭ' ТЭ' ТЭ'	с 2-х сторон слева справа - -	- справа слева с 2-х сторон с 2-х сторон

Примечание: в I-III стадиях M₀;

ГТЭ - гемитиреоидэктомия интрафасциальная при T₁, T₂;

ГТЭ' - гемитиреоидэктомия экстрафасциальная при T₃, T₄;

ТЭ - тиреоидэктомия интрафасциальная при T₁, T₂;

ТЭ' - тиреоидэктомия экстрафасциальная при T₃, T₄;

С/т ТЭ' - субтотальная тиреоидэктомия экстрафасциальная;

ФФД - фасциально-фулярная диссекция шейной и медиастинальной клетчатки с лимфоузлами;

ОК - операция Крайла, выполняется при невозможности выделить из конгломерата метастазов или при врастании их в стенку внутренней яремной вены.

У больных запущенным дифференцированным РЩЖ, распространившимся на окружающие органы шеи и средостения могут быть предприняты комбинированные операции, в ходе которых резецируется гортань, трахея, пищевод, магистральные медиастинальные сосуды. Если наблюдается обширное метастазирование РЩЖ в шейные и медиастинальные лимфоузлы, выполняются расширенные оперативные вмешательства в виде 2-х сторонних ФФД, ОК, чрезгрудинной медиастинальной лимфаденэктомии в 1 или 2 этапа.

При местных рецидивах и метастазах дифференцированного РЩЖ, в отличие от опухолей других локализаций, приемлемы и эффективны повторные операции, объем которых определяется индивидуально.

Больные анапластическим РЩЖ обращаются за помощью в IV стадии заболевания, когда опухоль распространилась за пределы органа, инвазировала гортань, трахею, пищевод и, как правило, уже вызвала расстройство дыхания, питания, оттока крови от головы.

Предпринять дооперационное наружное облучение обычно невозможно, так как оно усугубляет нарушение проходимости трахеи и пищевода, вызывая лучевой ожог и отек слизистых оболочек.

Операция выполняется в плановом, срочном или неотложном порядке после различной, в зависимости от ситуации, интенсивно-реанимационной подготовки. Объем хирургического вмешательства поэтому колеблется, от выделения из опухоли трахеи и трахеостомии, до максимально полного удаления опухоли с сохранением возвратных нервов и околощитовидных желез, без трахеостомии. Последнее обстоятельство очень важно, так как у больных без трахеостомии значительно сокращается время заживления раны и возможно раньше приступить к лучевой терапии.

Все операции при анапластическом раке носят паллиативный характер, потому что достичь полного удаления опухоли не удастся, и в ближайшие недели и месяцы появляются признаки рецидивирования и дальнейшего прогрессирования карциномы.

Существует несколько программ лечения больных РЩЖ, разработанных разными онкологическими школами в Германии, Франции, Италии, США, России.

Одни программы предполагают удаление всей щитовидной железы вне зависимости от структуры и стадии рака, выполнение различных вариантов лимфаденэктомий, в том числе и профилактической. В дальнейшем проводится терапия радиоiodом (профилактическая или лечебная) и наружное облучение шеи с последующим контролем уровня тиреоглобулина в качестве маркера рецидивов РЩЖ.

В России, как видно из представленной выше схемы, в основном выполняются органосберегательные операции на ЩЖ, лимфаденэктомия предпринимается (ФФД или ОК) лишь при морфологической верификация метастазов рака.

Терапия радиоактивным йодом используется после тиреоидэктомии, в случае неполного удаления опухоли ЩЖ, вросшей в органы шеи и средостения или при появлении отдаленных метастазов папиллярного или фолликулярного рака, поглощающего индикаторную дозу изотопов йода.

Наружное облучение шеи и средостения всегда необходимо при анапластическом раке; повторных рецидивах или метастазах дифференцированной карциномы, иногда после комбинированных и расширенных операций, а также при неполном удалении (в ходе паллиативных операций) ткани опухоли.

Самостоятельная лучевая терапия при нерезектабельных опухолях или у неоперабельных больных проводится с двух-трех полей, суммарная поглощенная доза доводится до 60-70 Гр, однако и в этих случаях предпочтительным является предварительное выполнение разгрузочной паллиативной операции с наложением трахеостомы, что делает более безопасным облучение и способствует улучшению непосредственных и отдаленных результатов.

Химиотерапия используется преимущественно при лечении больных анапластическим РЩЖ. Наиболее эффективными препаратами являются адриамицин, блеомицин, цисплатин, винкристин, лечение которыми осуществляется в виде предоперационных или послеоперационных курсов.

Общепринятым и важным элементом лечения больных РЩЖ является ТТГ- супрессивная и заместительная гормонотерапия. Она проводится экстрактами ЩЖ крупного рогатого скота (тиреоидин) или синтетическими аналогами тиреоидных гормонов (L-тироксин, тиреокOMB, тиреотом, эутирокс и др.).

Рациональность избранной программы лечения, методики хирургических вмешательств, вспомогательной терапии проверяются в онкологии непосредственными и отдаленными (для больных РЩЖ 10 и более лет) результатами.

В ведущих клиниках нашей страны 10-20 - летняя кумулятивная выживаемость больных папиллярным и фолликулярным РЩЖ при полном удалении опухоли достигает 92%. При медуллярном раке этот показатель колеблется между 60 и 70%. Лучшие показатели выживаемости наблюдаются у людей в возрасте до 40 лет, при интратиреоидном расположении карцином, соответствующих T₁, T₂.

Отдаленные результаты лечения больных анапластическим РЩЖ мало зависят от объема выполненной операции. Последний весьма существенен для течения раннего послеоперационного периода. Технически неправильное наложение и неумелый уход за трахеостомой может привести к нагноению операционной раны, тяжелому обструктивному бронхиту, пневмонии и гибели больных. Поэтому очень важно с помощью операции как можно быстрее подготовить пациентов анапластическим раком к химиолучевому лечению, которое продлевает жизнь до 10-12 месяцев.

Без комбинированного лечения эти больные погибают через 1-3 месяца.

Сравнительный анализ показателей выживаемости больных, пролеченных по программе, принятой в России и рекомендуемой в других странах, показал преимущества первой, так как больные выздоравливали от РЩЖ чаще, нуждались в менее напряженной ТТГ-супрессивной и заместительной терапии (вследствии сохранения собственной тиреоидной ткани), а лечение, в общем, обходилось дешевле.

Глава 20. Рак пищевода

Рак пищевода составляет от 2 до 5% всех злокачественных новообразований и занимает 7-8-е место в структуре онкологической заболеваемости. Рак пищевода встречается чаще всего у мужчин в возрасте 40-60 лет.

Предрасполагают к развитию рака пищевода употребление алкоголя, горячей и острой пищи, курение, хронические желудочно-кишечные инфекции, анатомические и функциональные нарушения (грыжи, дивертикулы, ахалазия и др.). К предрасполагающим факторам относят высокую минерализацию и засоленность питьевой воды. Предопухолевыми заболеваниями считаются лейкоплакия, хронический эзофагит, полипы, рубцы после ожогов.

Основным симптомом опухоли пищевода является дисфагия, которая в начальной фазе проявляется неприятными ощущениями при прохождении пищи - царапание, поперхивание. При органической дисфагии затрудняется прохождение пищи, вначале твердой, а потом и жидкой, появляются боли, тошнота, рвота, срыгивание, икота и др. Иногда первыми проявлениями рака пищевода становятся отдаленные метастазы (над ключицей, в печени). Осиплость голоса свидетельствует о вовлечении в процесс возвратных нервов.

Главным методом первичной диагностики рака пищевода является его рентгенологическое исследование с использованием бариевой смеси. К ведущим рентгенологическим признакам относятся сужение просвета пищевода и его супрастенотическое расширение, ригидность стенок и нарушения рельефа слизистой оболочки, выявление плюс-ткани, изъязвлений, а также свищевых ходов. Эзофагоскопия позволяет оценить состояние слизистой оболочки и получить материал для морфологической верификации заболевания. Обязательными методами обследования больных раком пищевода являются рентгенологическое исследование органов грудной клетки (состояние медиастинальных лимфатических узлов и ткани легких); ультразвуковое исследование печени, паракардиальных и забрюшинных лимфатических узлов; сцинтиграфия костей скелета. По показаниям могут выполняться трахеобронхоскопия, КТ или МРТ и др.

Рак пищевода следует дифференцировать с кардиоспазмом, эзофагитом, доброкачественными опухолями, дивертикулами, сдавлением пищевода извне опухолями средостения, рубцами, варикозным расширением вен пищевода, аномально расположенными сосудами в средостении и др.

В связи с отсутствием у пищевода серозной оболочки опухоли легко распространяются на соседние жизненно важные органы, а также быстро метастазируют.

В пищеводе различают три отдела: шейный (5-6 см), грудной (15-18 см) и брюшной (1-3 см). Метастазирование происходит прежде всего в параэзофагальные лимфатические узлы на уровне поражения, а также на 4-5 см выше и ниже макроскопически видимых границ опухоли. При раке верхне- и среднегрудного отдела пищевода наблюдаются ретроградные метастазы в паракардиальные и забрюшинные лимфатические узлы. Гематогенные метастазы (прежде всего в печень, легкие, надпочечники) встречаются значительно реже. Частота гематогенных метастазов снижается с возрастом пациентов. Причины гибели больных обычно связаны с местным распространением опухоли с пенетрацией ее в трахею, бронхи, крупные сосуды.

Гистологически чаще всего диагностируется плоскоклеточный рак (95%), реже опухоль имеет железистое или смешанное строение. Клинически выделяют экзофитную, эндофитную, смешанную и подслизистую формы роста опухоли.

Классификация рака пищевода по системе TNM

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

Tis - преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)

T1 - опухоль инфильтрирует стенку пищевода до подслизистого слоя

T2 - опухоль инфильтрирует стенку пищевода до мышечного слоя

T3 - опухоль инфильтрирует стенку пищевода до адвентиции

T4 - опухоль распространяется на соседние структуры

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами шейного отдела пищевода являются шейные лимфатические узлы, включая надключичные; для внутригрудного отдела пищевода регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы средостения, перигастральные, исключая чревные лимфоузлы.

NX - недостаточно данных для оценки состояния узлов

N0 - нет признаков метастатического поражения узлов

N1 - имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами

M - отдаленные метастазы

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - нет признаков отдаленных метастазов

M1 - имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

<i>Стадия 0</i>	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 1</i>	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2А</i>	<i>T2,3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2Б</i>	<i>T1,2</i>	<i>T1</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3</i>	<i>T3</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
	<i>T4</i>	<i>любая N</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4</i>	<i>любая T</i>	<i>любая N</i>	<i>M1</i>
<i>Стадия 4А</i>	<i>любая T</i>	<i>любая N</i>	<i>M1a</i>
<i>Стадия 4В</i>	<i>любая T</i>	<i>любая N</i>	<i>M1b</i>

Основными методами лечения рака пищевода являются хирургический, лучевой и комбинированный.

Радикальное хирургическое лечение выполняется менее чем у 10% больных с впервые выявленным раком пищевода. Количество послеоперационных осложнений при этом достаточно велико, а послеоперационная смертность достигает 15-25%. Тем не менее, хирургическое вмешательство при ранних стадиях рака пищевода делает вероятным радикальное излечение. Хирургическая тактика зависит прежде всего от уровня поражения пищевода. В настоящее время разработано более 1000 модификаций оперативного лечения рака пищевода, однако чаще всего при выполнении радикальных операций производится внутригрудная экстирпация пищевода по методу Добромыслова-Торекка, при которой удаляется практически весь пищевод вместе с паразофагальной жировой клетчаткой и заключенными в ней лимфатическими узлами. Через 3-6 мес, в течение которых большой питается через гастростому, при отсутствии рецидива и метастазов выполняется пластика пищевода различными отделами желудочно-кишечного тракта, обычно для этого используются толстая или тонкая кишка. Гастростома закрывается самостоятельно или путем дополнительной операции. В тех случаях, когда опухоль локализуется в нижней трети органа, производится резекция пищевода и верхнего отдела желудка с удалением сальника. Операция заканчивается формированием внутригрудного пищеводно-желудочного анастомоза.

При раке пищевода применяются паллиативные операции, направленные на устранение непроходимости, чаще всего для этого производится гастротомия. В случаях, когда опухоль расположена в абдоминальном отделе пищевода, возможно наложение обходного гастроэзофагоанастомоза. Установлено, что чем выше локализуется опухоль, тем хуже результаты хирургического лечения. Операция является методом выбора при лечении

ограниченных опухолей нижней трети пищевода. Пятилетняя выживаемость после радикального хирургического лечения не превышает 15-20%. Результатами паллиативных операций являются увеличение продолжительности жизни и повышение ее качества за счет устранения тягостных симптомов заболевания.

Лучевая терапия при раке пищевода применяется у подавляющего большинства больных в качестве самостоятельного метода, или как компонент *комбинированного лечения*. Противопоказаниями для лучевой терапии являются выраженный распад опухоли с угрозой кровотечения, прорастание в трахею и бронхи, медиастинальные свищи.

Предоперационное дистанционное облучение осуществляют крупными фракциями (3-6 фракций по 5-6 Гр до суммарной дозы 20-30 Гр) с выполнением операции через 1-3 дня после последнего облучения. Проводится также облучение в режиме обычного фракционирования (2 Гр в день, до суммарной дозы 40-45 Гр), в этих случаях операция выполняется через две-три недели. При предоперационном облучении в зону облучения включаются практически весь пищевод и параэзофагальные лимфатические узлы. 5-летняя выживаемость после радикального комбинированного лечения достигает 25-27%.

При проведении самостоятельного радикального лучевого лечения рака пищевода необходимо подвести суммарные поглощенные дозы порядка 60-70 Гр к участку пищевода, пораженному опухоли, а также к зоне субклинического распространения процесса (на 5 см проксимальнее и дистальнее опухоли и параэзофагально). Чаще всего для этого используются дистанционное гамма-излучение ^{60}Co , а также тормозное излучение ускорителей. Облучение проводят с двух-четырёх полей с клиновидными фильтрами. Наилучшие дозные распределения достигаются применением подвижных методов облучения, а также сочетанием дистанционного и внутриволостного методов лучевого воздействия. Обычно после подведения на зоны субклинического распространения дозы 40-45 Гр целесообразно сделать перерыв в две-три недели, затем доза доводится до 65-70 Гр уменьшенным по размерам полем.

Паллиативное лучевое лечение больным раком пищевода проводят дистанционным методом по тем же принципам, что и радикальное. Суммарные поглощенные дозы при этом составляют 40-50 Гр. В случае выраженной положительной динамики и отсутствии противопоказаний суммарная доза может быть доведена до радикального уровня. Возможно паллиативное облучение крупными фракциями: два сеанса по 8-10 Гр с интервалом 48 часов. Такое облучение может дать быстрый начальный эффект, после чего доза в обычном режиме фракционирования доводится до 30-40 Гр.

Проведение лучевой терапии позволяет у 60-80% больных добиться регресса опухоли и исчезновения или значительного уменьшения тягостных симптомов. Однако благоприятные непосредственные результаты оказываются кратковременными. Пятилетний срок даже после радикального лучевого лечения переживают не более 6-10% больных.

Химиотерапевтическое лечение применяется при генерализации рака пищевода, эффективность адьювантной химиотерапии пока оспаривается. При плоскоклеточном раке пищевода используются 5-фторурацил, метотрексат, адриамицин, блеомицин, цисплатин, митомицин-С. Применение этих препаратов в виде монокимиотерапии вызывает частичные непродолжительные (2-4 мес) ремиссии у 20-40% больных. Имеются сообщения об усилении местного эффекта облучения при сочетании его с введением 5-фторурацила, блеомицина, митомицина-С и некоторых других препаратов. При лучевой терапии рака пищевода применяют дистанционную или внутрисполостную гипертермию. Следует однако помнить, что пищевод, представляющий собой мышечную трубку без серозной оболочки, является чрезвычайно легко ранимым органом. Поэтому дополнительные манипуляции, связанные с введением в пищевод зондов, катетеров и т.п., а также действия, приводящие к резкому регрессу опухоли, чреватые серьезными осложнениями и потому должны применяться с большой осторожностью.

Глава 21. Рак желудка

Рак желудка по частоте заболеваемости и смертности занимает первое место среди всех злокачественных новообразований (30-38% злокачественных опухолей мужчин, 22-29% - у женщин). Показатель заболеваемости раком желудка на 100 000 населения в год в различных странах колеблется от 20-30 (Индонезия, Таиланд, США) до 40-60 (ФРГ, Италия, Россия) и даже до 70-85 (Япония, Финляндия, Исландия).

В этиологии рака желудка определенную роль играют особенности быта и питания (характер пищи, способ ее приготовления, температура, режим питания). Курение и употребление алкоголя, особенно в его чистом виде, также повышают вероятность возникновения рака желудка. К предраковым заболеваниям относят хронический гастрит, полипоз, язвенную болезнь, а также пернициозную анемию, которая обычно сопровождается хроническим атрофическим гастритом. Вместе с тем, основная масса опухолей желудка возникает у относительно здоровых людей, не страдающих перечисленными заболеваниями.

Клиническая картина рака желудка отличается большим разнообразием. В зависимости от предшествующего состояния желудка принято различать три клинических типа заболевания: 1) рак, развившийся без предшествующих симптомов заболевания желудка; 2) рак на фоне язвенной болезни желудка; 3) рак на фоне хронического гастрита и полипоза.

В ранней стадии рак желудка не имеет типичных симптомов и чаще всего проявляется «синдромом малых признаков»: 1) изменение общего самочувствия больного, появление беспричинной слабости, снижение трудоспособности; 2) стойкое снижение аппетита, иногда полная его потеря вплоть до отвращения к пище; 3) явления «желудочного дискомфорта» (чувство тяжести после еды, распирающие газы, иногда тошнота); 4) беспричинное прогрессирующее похудание; 5) психическая депрессия, выражающаяся в потере интереса к жизни, апатии. Синдром малых признаков при раке желудка встречается более чем у 80% больных. В 2-3% наблюдений встречаются бессимптомные, «немые» формы рака желудка. Рвота, дисфагия, связанная с задержкой прохождения пищи, икота, боли, кровотечения, желтуха, асцит обычно являются симптомами запущенного опухолевого процесса.

При диагностике рака желудка важное значение имеют осмотр (цвет кожных покровов, тургор тканей, выраженность подкожной клетчатки) и пальпация (опухоль в эпигастриальной области, увеличение печени, появление метастазов в надключичной области, в яичниках, дугласовом пространстве) больного. Однако главными методами диагностики опухолей желудка являются рентгенологическое исследование с бариевой взвесью (основные рентгенологические признаки рака желудка - наличие дополнительной тени или дефекта наполнения, потеря эластичности и изменение рельефа стенки желудка в зоне опухоли), и фиброгастроскопия, при выполнении которой производится забор материала для морфологического исследования. Радиоизотопное и ультразвуковое исследования проводятся для выявления возможных метастазов в печени и лимфатических узлах. Лапароскопия позволяет «увидеть» переход опухоли на соседние органы, метастазы в печень, обсеменение брюшины и предупредить таким образом напрасную операцию. Диагностическая лапаротомия показана больным с подозрением на рак желудка, который не удается подтвердить или отвергнуть другими методами.

Классификация рака желудка по системе TNM

T - первичная опухоль

- TX* - недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0 - первичная опухоль не определяется
Tis - преинвазивная карцинома: интраэпителиальная опухоль без инвазии собственной пластинки слизистой оболочки (*carcinoma in situ*)
T1 - опухоль инфильтрирует стенку желудка до подслизистого слоя
T2 - опухоль инфильтрирует стенку желудка до субсерозной оболочки¹
T3 - опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину) без инвазии в соседние структуры^{1,2,3}
T4 - опухоль распространяется на соседние структуры^{1,2,3}

Примечание: ¹Опухоль может прорасти мышечный слой, вовлекая желудочно-толстокишечную и желудочно-печеночную связки или большой, или малый сальник без перфорации висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры. В этом случае опухоль классифицируется как T2. Если имеется перфорация висцеральной брюшины, покрывающей связки желудка или сальника, то опухоль классифицируется как T3.

²Соседними структурами желудка являются селезенка, поперечно-ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, надпочечники, почки, тонкий кишечник, забрюшинное пространство.

³Внутристеночное распространение на 12-перстную кишку или пищевод классифицируется по наибольшей глубине инвазии при всех локализациях, включая желудок.

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными являются лимфатические узлы, расположенные вдоль малой и большой кривизны, а также вдоль левой желудочной, общей печеночной, селезеночной и чревной артерий. Поражение других внутрибрюшных лимфатических узлов, таких как ретропанкреатические, брыжеечные и парааортальные, классифицируется как отдаленные метастазы.

- NX* - недостаточно данных для оценки состояния узлов
N0 - нет признаков метастатического поражения узлов
N1 - имеются метастазы в 1-6 регионарных лимфатических узлах
N2 - имеются метастазы в 7-15 регионарных лимфатических узлах
N3 - имеются метастазы более чем в 15 регионарных лимфатических узлах

M - отдаленные метастазы

- MX* - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - нет признаков отдаленных метастазов

M1 - имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

<i>Стадия 0</i>	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 1А</i>	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 1В</i>	<i>T1</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2</i>	<i>T1</i>	<i>N2</i>	<i>M0</i>
	<i>T2</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
	<i>T3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3А</i>	<i>T2</i>	<i>N2</i>	<i>M0</i>
	<i>T3</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
	<i>T4</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3Б</i>	<i>T3</i>	<i>N2</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4</i>	<i>T4</i>	<i>N1,2,3</i>	<i>M0</i>
	<i>T1,2,3</i>	<i>N3</i>	<i>M0</i>
	<i>любая Т</i>	<i>любая N</i>	<i>M1</i>

Единственным радикальным способом лечения больных раком желудка остается своевременное хирургическое вмешательство. При раке желудка применяют три основных типа радикальных операций:

1. Дистальная субтотальная резекция желудка, которая выполняется при экзофитных опухолях дистальной трети желудка;

2. Проксимальная субтотальная резекция желудка, осуществляемая при экзофитных опухолях верхней трети органа, которые распространяются на розетку кардии или пищевод;

3. Тотальная гастрэктомия, показанная в большинстве случаев (инфильтративные или смешанные формы опухоли, экзофитные новообразования с локализацией в средней или верхней трети желудка при отсутствии поражения розетки кардии).

При переходе опухоли на пищевод особое значение имеет уровень его резекции, поскольку микроскопические границы опухоли могут превышать видимые на несколько сантиметров. При переходе опухоли на соседние органы могут выполняться комбинированные операции (со спленэктомией, резекцией поджелудочной железы, доли печени, поперечной ободочной кишки).

При радикальном хирургическом лечении рака желудка обязательным является удаление большого и малого сальника,

пересечение левой желудочной артерии у места ее отхождения от чревной, пересечение двенадцатиперстной кишки, отступая от привратника вниз на 2-3 см. В результате удаляется не только пораженная часть желудка, но и регионарные лимфатические узлы. В целом радикальные хирургические операции осуществимы менее чем у половины больных раком желудка. Только в Японии, где раннее выявление рака желудка много лет осуществляется в рамках государственной программы, этот процент достигает 80. Пятилетняя выживаемость радикально оперированных больных раком желудка составляет 30-40%. Прогноз ухудшается при наличии метастазов, особенно множественных, в регионарных лимфатических узлах; при инвазии мышц желудка; в случаях распространения рака за пределы органа.

Паллиативные операции выполняются в тех случаях, когда радикальное вмешательство невыполнимо из-за распространенности опухоли, либо вследствие тяжелой сопутствующей патологии. Паллиативная резекция 2/3 желудка осуществляется для устранения стеноза или предупреждения кровотечения из распадающейся опухоли. Весьма часто при неоперабельном раке желудка накладывают гастроэнтероанастомоз, эзофагосюноанастомоз, эзофагодудено-анастомоз, гастростому и т.п. Паллиативная резекция желудка считается предпочтительнее шунтирующих операций, поскольку она не только продлевает жизнь больным, но и позволяет провести дополнительную химио- или иммунотерапию, облучение, предотвратить или отсрочить такие осложнения, как стеноз, кровотечения, перфорация.

Лучевая терапия в качестве компонента радикального комбинированного лечения чаще всего используется в виде предоперационного облучения (15-20 фракций по 2 Гр, операция через 10-20 дней). В зону облучения включают область желудка таким образом, чтобы границы полей отстояли от видимых границ инфильтрации не менее чем на 5 см. Например, при поражениях кардии экранируют только антральный отдел. Помимо желудка, облучению подвергают зоны регионарного метастазирования. При лучевом лечении рака желудка чаще всего применяют противолежащие прямые фигурные поля, иногда используется трехпольная методика с подключением бокового поля. Такое облучение на 10-20% повышает резектабельность опухолей и примерно в такой же мере увеличивает показатели длительной выживаемости больных.

Перспективным является применение интраоперационного облучения (однократное дистанционное воздействие на ложе опухоли в дозе 15-30 Гр), которое уменьшает частоту местных рецидивов опухоли и на 5-15% увеличивает показатели длительной выживаемости. В послеоперационном периоде используется

контактная лучевая терапия (внутривенное или внутривентриальное введение радиоактивного коллоидного золота - ^{198}Au).

Как самостоятельный вид лечения лучевая терапия при раке желудка может быть показана в следующих случаях:

1) невозможность проведения радикальной операции из-за местного распространения, установленного при лапаротомии;

2) рецидив в культе желудка при невозможности его оперативного удаления;

3) неоперабельный рак кардиального отдела желудка с явлениями выраженной дисфагии;

4) наличие отдаленных или неудаляемых регионарных метастазов;

5) наличие общих противопоказаний к хирургическому лечению при резектабельной опухоли желудка.

Во все этих случаях лучевая терапия предпринимается с субго паллиативной, а чаще - с симптоматической целью, проводится на высоко-энергетических установках до суммарных доз от 30 до 45 Гр и обычно сочетается с химио- и иммунотерапией.

К противопоказаниям для облучения больных раком желудка относятся выраженный стеноз выходного отдела, распад опухоли, сопровождающийся кровотечением или реальной угрозой такового, а также декомпенсированная сопутствующая патология.

В последнее время ведется интенсивная разработка методов лучевой терапии на фоне использования радиомодификаторов (электрон-акцепторные соединения, гипоксические газовые смеси, гипертермия, гипергликемия). Эти методы позволяют усилить противоопухолевое действие облучения при одновременном снижении лучевого повреждения окружающих нормальных тканей.

Химиотерапия используется при неоперабельном раке желудка, а также при генерализации опухолевого процесса. Чаще всего применяют 5-фторурацил и фторафур, используют также митомидин С, адриабластин и др. Объективный положительный эффект при этом регистрируется у 30-50% больных и выражается в уменьшении новообразования и улучшении прохождения пищи.

При нерезектабельном раке желудка используется химиолучевое лечение: облучение в суммарных дозах 30-40 Гр с параллельным введением 5-фторурацила до 3-6 г. Такое лечение может быть дополнено *иммунотерапией*, при которой используются левамизол; аутологичные полимеризованные ткани рака желудка, смешанные с туберкулином; интерлейкин-2; интерфероны и их индукторы; фактор некроза опухоли и др.

У больных раком желудка с метастазами в печень применение интервенционных методов лечения (внутриартериальная хи-

миотерапия, редукция кровотока в бассейне печеночной артерии и/или воротной вены) позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни с 2-5 до 24-30 мес.

В целом пятилетняя выживаемость больных раком желудка I-II стадии достигает 40-50 и даже 60%, при III стадии - 20-33%, при IV стадии не более 5-10% пациентов переживают этот срок.

Глава 22. Злокачественные опухоли печени

Злокачественные опухоли печени делятся на первичные и вторичные (метастатические). Метастазы в печень могут возникать практически при любых локализациях злокачественных новообразований, однако чаще всего источником вторичного поражения печени являются опухоли желудка, поджелудочной железы, кишечника, легкого, молочной, щитовидной и предстательной желез, почек. В связи с этим оценка состояния печени у этих больных является обязательным элементом обследования.

Первичный рак печени отличается неравномерностью распространения в различных регионах, что связывается с социально-бытовыми и климатическими условиями, характером питания, распространенностью вирусных заболеваний или глистных инвазий, расовой принадлежностью больных. В некоторых странах Азии и Африки первичный рак печени составляет до 25-50% от всех опухолей. В развитых странах Европы и Америки рак печени встречается значительно реже, составляя 0,5-3% от всех форм злокачественных новообразований. Отмечаемый рост заболеваемости первичным раком печени связывают с увеличением продолжительности жизни населения и ростом заболеваемости циррозами печени.

Среди основных этиологических факторов, способствующих возникновению первичного рака печени, выделяют глистные инвазии, алиментарные факторы, циррозы, инфекционные поражения печени. На частоту первичного рака печени оказывают влияние вирусный гепатит, малярия, амебиаз, туберкулез. Белковая недостаточность, вызывающая развитие детской целлагры, недостаток витаминов группы В, постоянное злоупотребление алкоголем также считаются факторами, способствующими развитию рака печени. Сочетание цирроза и рака печени наблюдается в 35-95% случаев. Нередко гепатоцеллюлярный рак возникает на фоне постнекротического цирроза печени. Рак печени обычно встречается в возрасте старше 40 лет, мужчины болеют в 3-5 раз чаще, чем женщины.

Клиническая картина рака печени многообразна, характерно незаметное начало и отсутствие четких симптомов. Основными проявлениями являются слабость, похудание, снижение работоспособности. Нередко отмечаются анорексия, тошнота, рвота, повышение температуры тела. Из локальных симптомов характерны чувство тяжести, распирающая боль в правом подреберье и эпигастрии, гепатомегалия. Поздними симптомами заболевания являются желтуха, расширение поверхностных вен передней брюшной стенки, асцит.

Диагностика рака печени основана на клинических и физикальных данных. Радиоизотопное исследование позволяет выявлять дефекты накопления радионуклидов, ультразвуковая и компьютерно-томографическая диагностика дают возможность оценить структуру печени, увидеть очаговые или диффузные ее изменения. Ангиогастрография по отношению к первичному раку печени почти столь же информативна, как и морфологическое исследование, поскольку гепатоцеллюлярный рак обладает характерным строением сосудистой системы. Важную роль в диагностике рака печени играет определение сывороточного α -фетопротеина, который обнаруживается в крови у 65-80% больных гепатоцеллюлярным раком; при холангиоцеллюлярном раке эта реакция обычно оказывается отрицательной. Морфологическое подтверждение диагноза получают при исследовании материала, полученного путем пункционной биопсии печени или при лапароскопии.

Рак, исходящий из клеток печени, называют гепатоцеллюлярным; злокачественные опухоли из эпителия желчевыводящих путей, встречающиеся значительно реже, обозначают как холангиоцеллюлярный рак или холангиому. Крайне редко наблюдаются опухоли смешанного строения (гепатохолангиомы), а также саркомы, меланомы и тератомы. Макроскопически первичный рак печени представляет собой узел или конгломерат нескольких узлов, в паренхиме цирротически измененной печени узлы обычно имеют множественный характер.

Классификация рака печени по системе TNM

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

T1 - солитарная опухоль до 2-х см в наибольшем измерении без инвазии сосудов

T2 - солитарная опухоль до 2-х см в наибольшем измерении с инвазией сосудов или множественные опухоли, ограниченные одной долей до 2-х см в наибольшем измерении без

инвазии сосудов, или солитарная опухоль более 2-х см в наибольшем измерении без инвазии сосудов

T3 - солитарная опухоль более 2-х см в наибольшем измерении с инвазией сосудов или множественные опухоли, ограниченные одной долей не более 2-х см в наибольшем измерении с инвазией сосудов, или множественные опухоли, ограниченные одной долей любого размера, более 2-х см в наибольшем измерении с/или без сосудистой инвазии

T4 - множественные опухоли в обеих долях или опухоль (и), поражающая (ие) основную ветвь портальной или печеночной вены, или опухоль (и) с распространением на соседние органы, кроме желчного пузыря, или опухоль (и), прорастающая (ие) висцеральную брюшину

Примечание: для классификации плоскость, просцируемая между ложем желчного пузыря и нижней полой веной, разделяет печень на две доли

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными являются лимфатические узлы ворот печени (расположенные в гепатодуоденальной связке)

NX - недостаточно данных для оценки состояния узлов

N0 - нет признаков метастатического поражения узлов

N1 - в регионарных лимфатических узлах имеются метастазы

M - отдаленные метастазы

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - нет признаков отдаленных метастазов

M1 - имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

<i>Стадия 1</i>	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2</i>	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3А</i>	<i>T3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3В</i>	<i>T1,2,3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4А</i>	<i>T4</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4В</i>	<i>любая Т</i>	<i>любая N</i>	<i>M1</i>

Основным методом лечения рака печени до последнего времени являлось *оперативное вмешательство*. Радикальная операция включает в себя не только удаление опухоли, но и резекцию печени в пределах автономного сосудистого бассейна. Анатомическая резекция печени осуществляется в виде левосторонней лобэктомии (резекция II и III сегментов), левосторонней геми-

гепатэктомии (удаление II, III и IV сегментов), правосторонней гемигепатэктомии (резекция V, VI, VII и VIII сегментов). Для проведения резекции печени необходимо, чтобы опухоль не достигала ее ворот. Условия для резекции неблагоприятны при расположении опухоли в глубине органа, задней ее поверхности и близко к воротам печени.

Противопоказаниями к резекции печени являются рассеянные ее поражения, распространение опухоли в ворота печени или нижнюю полую вену, асцит, желтуха, выраженный цирроз печени, острое течение первичного рака, резкие нарушения функции печени, а также наличие отдаленных метастазов. В ряде случаев резекцию печени применяют с паллиативной целью, например, при внутрибрюшном кровотечении, вызванном разрывом опухоли, накладывают гемостатические швы с тампонадой биологическими тканями или производят резекцию. При развитии желтухи в качестве паллиативных операций выполняются различные варианты наружного и внутреннего отведения желчи: наложение билиодигестивных анастомозов с внутripеченочными желчными протоками, реканализация опухоли, наружное дренирование внутripеченочных желчных протоков через общий желчный проток, наложение гепатохолангиостомы.

Прогноз при раке печени даже после выполнения радикальных операций неблагоприятный: пятилетняя выживаемость не превышает 5-7%, подавляющее большинство больных погибают в течение первых двух лет от начала лечения.

В последние годы для лечения первичных и вторичных злокачественных опухолей печени начали широко использоваться методы *интервенционного лечения*. Катетеризация печеночной артерии позволяет осуществлять регионарную химиотерапию, при которой используются 5-фторурацил, тиофосфамид, метотрексат, доксорубин, диоксамет и др. Инфузия может проводиться длительно (в течение 7-15 дней) или однократно. В последнем случае химиотерапевтические препараты (диоксамет или доксорубин) вводят вместе с жировым контрастным веществом, которое избирательно накапливается в опухолевых узлах. Процедура часто заканчивается редукцией кровотока. Это позволяет создавать депо химиотерапевтических препаратов в опухоли, значительно повышая таким образом их эффективность. Внутриартериальная регионарная химиотерапия может быть дополнена введением лекарственных препаратов через воротную вену, которая в этих случаях пунктируется резкожно и чрезпеченочно под контролем УЗИ. При наличии единичных метастатических очагов небольшого размера также под контролем УЗИ может быть выполнено пункционное лечение с введением в опухоль этанола.

При отсутствии специфического лечения средняя продолжительность жизни больных с опухолями печени составляет 4-6 мес. Системная химиотерапия малоэффективна и увеличивает продолжительность жизни не более чем на один-два месяца. Использование внутриаартериальной химиотерапии в виде повторяющихся курсов увеличивает среднюю продолжительность жизни больных до 12-18 мес. При сочетании внутриаартериального и внутрипортального интервенционного лечения длительность жизни увеличивается до 26-30 мес. Если же интервенционное лечение удастся сочетать с радикальным оперативным вмешательством, средняя продолжительность жизни больных достигает 46-48 мес.

Лучевая терапия может применяться при массивном поражении печени, когда хирургическое лечение невозможно, а интервенционные вмешательства связаны с высоким риском тяжелых токсических осложнений. В этих случаях облучению подвергается весь объем органа, суммарные дозы при обычном ритме фракционирования составляют от 18 до 26-30 Гр. В 80% случаев лучевая терапия приводит к заметному уменьшению болевого синдрома и улучшению функциональных проб, у 60% больных отмечается регресс опухолевых очагов.

Глава 23. Злокачественные опухоли панкреатодуоденальной области

Под злокачественными опухолями панкреатодуоденальной области понимают рак поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки и дистальной части общего желчного протока. Они составляют 5-6% от всех злокачественных опухолей человека. Рак двенадцатиперстной кишки у подавляющего большинства больных представлен раком фатерова соска. Частота рака поджелудочной железы составляет около 75%, фатерова соска - 16%, общего желчного протока - 9% всех злокачественных опухолей панкреатодуоденальной области. У мужчин эти новообразования встречаются чаще, возраст подавляющего большинства больных - 50-70 лет.

Основной симптом, с которым больные обращаются к врачу, - боли в эпигастриальной области с иррадиацией в спину. Диагноз чаще всего устанавливается при появлении механической желтухи, по поводу которой проводят ревизию брюшной полости и накладывают билиодигестивный анастомоз. У половины больных отмечается общая слабость, почти у всех - значительное похудание. У каждого третьего больного пальпируется опухоль в эпигастриальной области и/или увеличенная печень.

Диагностика опухолей панкреатодуоденальной области базируется на правильной оценке клинических симптомов, а также на ультразвуковом, компьютерно-томографическом, рентгенологическом и др. исследованиях. Морфологическая верификация осуществляется путем пункционной биопсии или при выполнении оперативного вмешательства.

До 85% опухолей панкреатодуоденальной области имеют железистое строение, реже встречаются солидный, плоскоклеточный и мелкоклеточный рак, в поджелудочной железе - злокачественные инсуломы или гастриномы. У 1/5 больных гистологическая структура опухоли при биопсии не устанавливается.

Классификация рака внепеченочных желчных протоков по системе TNM

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

Tis - преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)

T1 - опухоль прорастает субэпителиальную соединительную ткань или мышечно-соединительнотканый слой

T1a - опухоль прорастает субэпителиальную соединительную ткань

T1b - опухоль прорастает мышечно-соединительнотканый слой

T2 - опухоль распространяется на околмышечную соединительную ткань

T3 - опухоль распространяется на соседние структуры: печень, поджелудочную железу, 12-перстную кишку, желчный пузырь, ободочную кишку, желудок

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными являются лимфатические узлы, расположенные около пузырного и общего желчного протока, ворот печени, головки поджелудочной железы, 12-перстной кишки, портальной, чревной и верхней мезентериальной артерий.

NX - недостаточно данных для оценки состояния узлов

N0 - нет признаков метастатического поражения узлов

N1 - метастазы в лимфатических узлах около пузырного и общего желчного протоков и/или ворот печени (т.е. в гепатодуоденальной связке)

N2 - метастазы в лимфатических узлах, расположенных около головки поджелудочной железы, 12-перстной кишки, портальной, чревной и верхней мезентериальной артерий, задних перипанкреатодуоденальных лимфатических узлов

М - отдаленные метастазы

МХ - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

М0 - нет признаков отдаленных метастазов

М1 - имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

<i>Стадия 0</i>	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 1</i>	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2</i>	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3</i>	<i>T1,2</i>	<i>N1,2</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4А</i>	<i>T3</i>	<i>любая N</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4В</i>	<i>любая T</i>	<i>любая N</i>	<i>M1</i>

Классификация рака поджелудочной железы по системе TNM

T - первичная опухоль

ТХ - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

Т0 - первичная опухоль не определяется Tis - преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)

Т1 - опухоль ограничена поджелудочной железой, до 2-х см в наибольшем измерении

Т2 - опухоль распространяется на любую из следующих структур: 12-перстная кишка, желчный проток, ткани около поджелудочной железы¹

Т3 - опухоль, распространяющаяся на любую из следующих структур: желудок, селезенка, ободочная кишка, прилежащие крупные сосуды²

Примечание: ¹Ткани около поджелудочной железы включают: окружающий ретроперитонеальный жир (ретроперитонеальные мягкие ткани или ретроперитонеальное пространство), включая жировую ткань брыжейки, брыжейку толстой кишки, большой и малый сальник, брюшину. Прямая инвазия желчных протоков и 12-перстной кишки включает и вовлечение Фатерова соска.

²К прилежащим крупным сосудам относятся: портальная вена, чревная артерия, верхняя брыжеечная и общая печеночная артерии и вены (исключая сосуды селезенки).

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарные лимфатические узлы подразделяются на: верхние - кверху от головки и тела поджелудочной железы; нижние - книзу от головки и тела поджелудочной железы; передние - передние панкреатодуоденальные, пилорические (только для опухолей головки) и проксимальные брыжеечные;

задние - задние панкреатодуоденальные, около общего желчного протока и проксимальные брыжеечные;
 селезеночные - в воротах селезенки и около хвоста поджелудочной железы (только для опухолей тела и хвоста);
 чревные - (только для опухолей головки).

NX - недостаточно данных для оценки состояния узлов

N0 - нет признаков метастатического поражения узлов

N1 - регионарные лимфатические узлы поражены метастазами

N1a - поражен одиночный лимфатический узел

N1b - множественное поражение лимфатических узлов

M - отдаленные метастазы

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - нет признаков отдаленных метастазов

M1 - имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

Стадия 0	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Стадия 1	<i>T1,2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Стадия 2	<i>T3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Стадия 3	<i>T1,2,3</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
Стадия 4A	<i>T4</i>	любая <i>N</i>	<i>M0</i>
Стадия 4B	любая <i>T</i>	любая <i>N</i>	<i>M1</i>

Лечение больных раком данной локализации является одной из наименее разработанных проблем современной онкологии. Основным методом лечения считается хирургический, однако радикальные операции (панкреатодуоденальные резекции) выполнимы не более чем у 10-12% больных. При этом средняя продолжительность жизни радикально оперированных больных составляет чуть больше одного года. У большинства больных хирургический этап лечения сводится к наложению обходного билиодигестивного анастомоза, что увеличивает продолжительность жизни больного на два-три месяца. Больные, подвергающиеся только симптоматической терапии, живут в среднем около 4-5 мес.

Лучевая терапия при опухолях панкреатодуоденальной области применяется не более чем у 10-12% больных. Между тем, по эффективности она занимает второе место после радикальной операции - средняя продолжительность жизни больных составляет около года.

Лучевое лечение, как правило, осуществляют после пробных или паллиативных операций. Проведение лучевой терапии без операции возможно лишь у больных раком головки поджелудочной железы в случае прорастания опухоли в двенадцатиперстную кишку или у больных раком фатерова соска, у которых были проведены дуоденоскопия и морфологическая верификация диагноза.

Механическая желтуха у неоперированных больных делает лучевую терапию противопоказанной, для ее ликвидации требуется немедленно наложить билиодигестивный анастомоз. Так называемая остаточная желтуха, сохраняющаяся в течение 1-3 мес. после этого, не препятствует проведению лучевого лечения и исчезает после его окончания. Противопоказаниями к лучевой терапии являются также выраженная раковая кахексия, язвы желудка и 12-перстной кишки, прорастание опухоли в просвет 12-перстной кишки и магистральные сосуды панкреатодуоденальной зоны (нижняя полая и воротная вены, верхние брыжечные вена и артерия).

Для лучевого лечения опухолей панкреатодуоденальной области чаще всего применяют тормозное излучение высоких энергий, дистанционную гамма-терапию, сочетанное лучевое лечение тормозным и электронным излучением. В зону лучевого воздействия включаются опухоль и регионарные лимфатические узлы трех этапов метастазирования: панкреатодуоденальные, верхние и нижние панкреатические, чревные лимфатические узлы, узлы ворот печени и селезенки, пре- и парааортальные. При раке поджелудочной железы оптимальным является продольное облучение, то есть направленное по длинной оси железы. Также могут быть использованы варианты многопольных или ротационных методик, а также облучение через решетчатую диафрагму. Как правило, применяется обычный режим фракционирования. Суммарные очаговые дозы составляют от 40 Гр при паллиативном облучении до 50-65 Гр при радикальном (при лечении этих опухолей данный термин может применяться только условно) воздействии. Для усиления эффекта лучевого лечения часто используется 5-фторурацил, который помимо прямого противоопухолевого воздействия обладает способностью синхронизировать злокачественные клетки, тем самым повышая их чувствительность к облучению.

Интраоперационная лучевая терапия опухолей панкреатодуоденальной области состоит в однократном облучении ложа удаленной опухоли или неоперабельного новообразования однократной дозой 12-20 Гр. Проведение такого лечения увеличивает среднюю продолжительность жизни больных на 3-5 мес.

Химиотерапия, хотя и используется у больных с опухолями панкреатодуоденальной области, пока не позволяет существенно

повлиять эффективность лечения. Применяются такие препараты как 5-фторурацил, фторафур и некоторые другие, дающие не более 20-30% кратковременных объективных ремиссий. Некоторые надежды возлагаются на внутриаартериальное регионарное использование химиотерапевтических препаратов. Имеются сведения об увеличении продолжительности жизни больных на 3-4 мес по сравнению с контролем.

В целом опухоли панкреатодуоденальной области относятся к числу наиболее злокачественных новообразований человека, уступая в этом отношении только анапластическому раку щитовидной железы. Результаты лечения таких больных остаются неудовлетворительными.

Глава 24. Рак ободочной кишки

Рак ободочной кишки относится к распространенным формам злокачественных новообразований. Показатели заболеваемости колеблются от 2 до 6 на 100 тыс населения и имеют устойчивую тенденцию к повышению. Основным предопухольным заболеванием считается полипоз, который в 50-60% случаев является источником возникновения рака толстой кишки.

Симптомы злокачественного поражения ободочной кишки многообразны, при этом выделяют следующие формы клинического течения:

1) **токсикоанемическая** форма характеризуется преобладанием симптомов слабости, быстрой утомляемости, подъемами температуры тела и прогрессирующей анемией;

2) при **энтероколитической** форме больных беспокоят тупые и ноющие боли в животе, чувство распирания, чередование запора и поноса, патологические примеси в кале;

3) при **обтурационной** форме с самого начала заболевания отмечается расстройство пассажа по толстой кишке. У больных внезапно возникают приступообразные боли в животе, сопровождающиеся задержкой газов и кала. В начале заболевания боли обычно проходят самостоятельно, в дальнейшем учащаются в связи с развитием частичной толстокишечной непроходимости;

4) **диспептическая** форма проявляется желудочным дискомфортом: потеря аппетита, тошнота, рвота, отрыжка, чувство тяжести в эпигастральной области, боли в животе;

5) для **псевдовоспалительной** формы характерны признаки воспалительного процесса в брюшной полости: боли в животе, повышение температуры тела, признаки раздражения брюшины.

Чаще всего опухоли локализируются в области слепой кишки, несколько реже - у правого и левого изгибов ободочной кишки и в области сигмы. При раке, развившемся на фоне полипоза, часто отмечается первичная множественность опухолей.

Основные диагностические методы - рентгенологический (ирригоскопия) и эндоскопический, завершающийся получением материала для морфологического исследования. Обязательным при опухолях ободочной кишки является УЗИ печени, поскольку именно в печень рак ободочной кишки метастазирует чаще всего.

Классификация рака ободочной и прямой кишки по системе TNM

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

Tis - интраэпителиальная или с инвазией слизистой оболочки¹

T1 - опухоль инфильтрирует стенку кишки до подслизистого слоя

T2 - опухоль инфильтрирует мышечный слой стенки кишки

T3 - опухоль инфильтрирует субсерозу или ткань неперитонизированных участков кишки

T4 - опухоль прорастает висцеральную брюшину или непосредственно распространяется на соседние органы и структуры²

Примечание: ¹Tis включает раковые клетки до базальной мембраны (интраэпителиальное распространение) или в слизистом слое без распространения в подслизистый слой.

²Прямое распространение при T4 включает распространение на другие сегменты ободочной и прямой кишок путем прорастания серозы, например, врастание опухоли слепой кишки в сигмовидную.

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются околоободочные и околопрямокишечные, а также лимфоузлы, располагающиеся вдоль подвздошной, правой, средней и левой толстокишечными, нижней брыжеечной и верхней прямокишечной (геморроидальной), внутренней подвздошной артерий.

NX - недостаточно данных для оценки состояния узлов

N0 - нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 - метастазы в 1-3 регионарных лимфатических узлах

N2 - метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах

Примечание: опухолевые узлы размерами более 3 мм в диаметре в околоободочной и околопрямокишечной жировой ткани с гистологическим обнару-

жением остатков лимфоидной ткани расцениваются как регионарные метастазы в околоободочных/околопрямокишечных лимфатических узлах. Однако опухолевые узлы до 3 мм в диаметре классифицируются как T категория, как перемежающееся распространение T3.

M - отдаленные метастазы

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - нет признаков отдаленных метастазов

M1 - имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

<i>Стадия 0</i>	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 1</i>	<i>T1,2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2</i>	<i>T3,4</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3</i>	<i>любая T</i>	<i>N1,2</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4</i>	<i>любая T</i>	<i>любая</i>	<i>M1</i>

Оперативное вмешательство является единственным методом радикального лечения больных раком ободочной кишки. При выполнении операции с радикальной целью показано удаление кишки с брыжейкой, прилежащей клетчаткой и регионарными лимфатическими узлами, расположенными по ходу кровеносных сосудов брыжейки.

При раке правой половины ободочной кишки выполняют правостороннюю гемиколэктомию. При локализации опухоли в слепой и восходящей кишке удаляют правую половину поперечной ободочной кишки, резецируют брыжейку, в которой проходят все ветви верхней брыжечной артерии, по ходу которых расположены лимфатические узлы. В случае поражения слепой кишки резецируют и около 20 см терминального отдела подвздошной кишки, чтобы обеспечить адекватное удаление лимфатического аппарата, расположенного вдоль подвздошно-ободочных артерий и вен.

Если опухоль локализуется в области правого изгиба ободочной кишки, адекватным вмешательством является правосторонняя гемиколэктомия с обязательным удалением желудочно-ободочной связки. При раке средней трети поперечной ободочной кишки допустима секторальная резекция кишки.

Левостороннюю гемиколэктомию выполняют при раке левой половины ободочной кишки. При опухолях нисходящего отдела ободочной кишки и проксимального отдела сигмовидной кишки также осуществляется левосторонняя гемиколэктомия. В случае поражения дистального отдела сигмовидной кишки производят

резекцию кишки с пересечением брыжейки на уровне отхождения сигмовидной артерии от нижней брыжеечной артерии.

При явлениях непроходимости хирургическое вмешательство целесообразно разделить на два этапа: сначала накладывают цекостому, а через 2-3 недели выполняют гемиколэктомию. При наличии неудаляемых метастазов по показаниям формируют обходные анастомозы, разгрузочные колостомы или производят паллиативные резекции кишки.

Комбинированное и комплексное лечение при раке ободочной кишки проводится довольно редко. Обычно показаниями для послеоперационной химиотерапии являются наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, глубокое прорастание опухоли в стенку кишки, значительная местная распространенность процесса. Наиболее широко для этого используют производные фторпиримидинов - 5-фторурацил и фторафур.

Послеоперационное *облучение* проводится по тем же показаниям, что и химиотерапия. Лучевое воздействие целесообразно проводить при раке тех отделов кишки, которые не покрыты брюшиной. Такая тактика способствует снижению частоты локальных рецидивов. Облучение проводят с двух противоположных полей до суммарной очаговой дозы порядка 40-45 Гр.

В некоторых клиниках применяется предоперационное облучение, которое проводят при сомнительно резектабельных новообразованиях, если четко определяются границы поражения. Для этого также применяют противоположные поля, суммарная доза составляет 30-40 Гр.

При наличии метастазов в печень могут быть использованы интервенционные методы лечения: регионарная химиотерапия через печеночную артерию и воротную вену.

После радикального лечения пятилетняя выживаемость больных раком ободочной кишки составляет 50-60%. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах снижает этот показатель до 25-30%. Больные с метастазами в печень обычно погибают в течение 6-8 мес, однако при полноценном интервенционном лечении средняя продолжительность их жизни достигает 24-30 мес.

Глава 25. Рак прямой кишки

Удельный вес рака прямой кишки среди всех злокачественных опухолей человека составляет 3-9%, а среди опухолей толстой кишки - 70-80%. В последние десятилетия отмечается устойчивое повышение заболеваемости раком этой локализации,

показатели которой достигают 15-18 на 100 тыс населения. Раком прямой кишки чаще болеют мужчины.

К основным предопухолевым заболеваниям относятся полипоз (особенно диффузный), ворсинчатые аденомы, неспецифические язвенные и гранулематозные колиты. Описано раковое превращение прямокишечных свищей, актиномикоза параректальной клетчатки, эндометриоза прямой кишки.

В прямой кишке различают три отдела: нижеампулярный (длина 5 см), среднеампулярный (5-10 см) и вышеампулярный (10-15 см). Рак нижеампулярного отдела встречается в 25-30% случаев, среднеампулярного в 40-45%, вышеампулярного - в 23-26% наблюдений.

Для рака прямой кишки характерен внутритеночный рост, опухолевые клетки, особенно при малодифференцированных и эндофитных формах, находят на расстоянии до 4 см от клинически определяемых границ опухоли. От 30 до 60% больных с впервые установленным раком прямой кишки имеют метастазы в лимфатических узлах. При раке вышеампулярного и ректосигмоидного отделов чаще поражаются общие подвздошные и поясничные лимфатические узлы. Рак среднеампулярного отдела чаще метастазирует в наружные и общие подвздошные лимфатические узлы и реже - в паховые. При раке анального и нижеампулярного отделов часто наблюдаются метастазы в паховых, наружных и общих подвздошных лимфатических узлах. При гематогенном метастазировании чаще всего поражается печень (10-15% первичных больных), реже отдаленные метастазы обнаруживают в головном мозге, легких и костях.

Клинические проявления рака прямой кишки определяются локализацией и анатомической формой роста опухоли. Чаще всего первым симптомом опухоли является появление в кале примеси крови и слизи, этим проявлениям может сопутствовать чувство неполного опорожнения после акта дефекации. Лентовидный кал, ложные позывы, вздутие живота могут быть обусловлены сужением просвета прямой кишки и переполнением каловыми массами вышележащих отделов.

При анальном раке преобладают боли и кровотечения во время и после дефекации. Таких больных часто длительно лечат по поводу «геморроя». Для рака ампулы прямой кишки характерны тенезмы, чувство переполнения кишки, выделение слизи, крови, кусочков распадающейся опухоли. Боли в крестце обычно свидетельствуют о выходе опухоли в пресакральную клетчатку, а иногда и о прорастании крестца. Дизурические и половые расстройства у мужчин указывают на сдавление или прорастание мочевого пузыря и предстательной железы. У женщин дизурические расстройства наблюдаются крайне редко, но опухоль

может прорасти ректовагинальную клетчатку. Нарушения общего состояния больных (анемия, похудание, сухость кожи, иктеричность) обычно возникают на поздних этапах развития болезни.

Основной диагностический прием при раке прямой кишки - пальцевое исследование. Обязательными методами обследования являются также ирригоскопия, УЗИ печени, рентгенография органов грудной клетки, цистоскопия и ректороманоскопия, при проведении которой получают материал для морфологического исследования.

Злокачественные опухоли прямой кишки могут расти экзофитно и эндофитно, выделяют также блюдцеобразную форму рака. Микроскопически 95-98% опухолей имеют строение аденокарциномы, плоскоклеточный, смешанный и недифференцированный раки встречаются редко.

*Классификация рака прямой кишки по TNM
приведена в предыдущем разделе (рак ободочной кишки)*

Основной метод лечения больных раком прямой кишки - хирургический. Органосохраняющие экономные операции могут выполняться только в начальных стадиях. При этом иссечение опухоли предпочтительнее электрокоагуляции, поскольку позволяет определить глубину инвазии. В тех случаях, когда опухоль ограничена слизистой оболочкой, такие операции являются самостоятельным радикальным методом лечения. При раке прямой кишки Iб, II и III стадий выполняются следующие операции: брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением сигмовидной кишки; передняя резекция; обструктивная резекция (операция Гартмана); брюшно-промежностная экстирпация. Вид операции определяется степенью местного распространения и локализацией опухоли, характером ее роста, гистологическим строением, состоянием регионарного лимфатического аппарата, а также анатомо-топографическими особенностями расположения вышележащих отделов ободочной кишки и общим состоянием больного.

Брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением сигмовидной кишки показана при расположении нижней границы опухоли на расстоянии 7-8 см от сфинктера, при ограниченном поражении с инвазией опухолью мышечного слоя, отсутствии метастазов в параректальной клетчатке, по ходу верхней прямокишечной и средних прямокишечных артерий. Необходимыми условиями для выполнения такой операции являются достаточная длина и подвижность дистального отдела толстой кишки, длинная брыжейка, отсутствие мезосигмоидита и рубцового сморщивания низводимой кишки, ее хорошее кровоснабжение.

Передняя резекция прямой кишки показана при раке верхнеампулярного и ректосигмоидного отделов (нижняя граница опухоли не ниже 10-12 см от аноректальной линии), когда опухоль ограничена стенкой кишки без вовлечения серозного покрова. Противопоказаниями для этой операции служат технические трудности при формировании анастомоза: короткая сигмовидная кишка, рассыпной тип сигмовидных артерий, инфицирование раны во время операции, узкий малый таз, избыточная жировая клетчатка брыжейки сигмовидной кишки.

Обструктивная резекция прямой кишки (операция Гартмана) выполняется при раке верхнеампулярного и ректосигмоидного отделов (нижняя граница опухоли не ниже 10-12 см от аноректальной линии), при наличии противопоказаний к брюшно-промежностной экстирпации и передней резекции прямой кишки (тяжелые сопутствующие заболевания, пожилой возраст, избыточная масса тела). Операция предусматривает резекцию прямой кишки без наложения анастомоза, выведение одноствольной колостомы и ушивание культи прямой кишки.

Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки показана при местно-распространенном раке независимо от уровня расположения опухоли в ампулярной части, когда она занимает более половины окружности кишки, имеет значительную протяженность, выходит в окружающую клетчатку, а также при малодифференцированных и недифференцированных формах рака.

При распространенном раке прямой кишки производят также расширенные (удаление регионарных лимфатических узлов II и III этапов метастазирования) и комбинированные (кроме прямой кишки резецируется или удаляется другой орган, вовлеченный в опухолевый процесс, например, мочевого пузыря, сальник, печень) операции.

Основные принципы, которые необходимо неукоснительно соблюдать при выполнении радикальных операций по поводу рака прямой кишки, сформулированы С.А.Холдиным: 1) радикализм и абластичность вмешательства; 2) как можно более асептическое его выполнение; 3) обеспечение кровоснабжения остающихся в брюшной полости или выводимых из нее участков кишечника; 4) создание беспрепятственного отхождения кишечного содержимого через естественное или искусственно созданное отверстие.

5-летняя выживаемость после чисто хирургического радикального лечения больных раком прямой кишки колеблется в зависимости от степени распространения опухоли от 30 до 60%.

У 20-35% больных раком прямой кишки радикальные операции не могут быть выполнены вследствие значительного местного распространения опухоли, либо в связи с наличием отдаленных метастазов. В этих случаях могут выполняться

паллиативные хирургические вмешательства: удаление первичной опухоли (операбельный рак с единичными неудаляемыми метастазами, например, в легкие) или отключение пораженной опухолью кишки путем наложения колостомы (неоперабельные опухоли или соматические противопоказания к радикальной операции).

Основной причиной неудач лечения являются местные рецидивы и метастазы в параректальной клетчатке и лимфатических узлах малого таза. Поэтому наиболее эффективным методом лечения больных раком прямой кишки является *комбинированный*, который обеспечивает показатели пятилетней выживаемости до 60-70%. Лучевую терапию при комбинированном лечении проводят в пред- и послеоперационном периодах. Чаще используется предоперационное облучение, которое, в том числе, увеличивает частоту операбельных случаев.

При лучевой терапии больных раком прямой кишки используют дистанционное и внутриволостное облучение, либо их сочетание. Дистанционное облучение позволяет одновременно воздействовать на опухоль и зоны регионарного метастазирования. При внутриволостном облучении основная доза концентрируется в первичной опухоли, при этом обеспечивается максимальное щажение окружающих нормальных тканей.

При предоперационном дистанционном облучении воздействию подвергают всю прямую кишку и клетчатку малого таза. Верхняя и нижняя границы полей облучения должны отстоять от границ опухоли не менее чем на 4-5 см. Облучение проводится в подвижном режиме или с четырех полей, могут использоваться два встречных противоположащих поля. Суммарные очаговые дозы зависят от режима фракционирования и сроков выполнения операции и колеблются от 20 до 50 Гр. При сочетанном предоперационном облучении суммарные поглощенные дозы от внутриволостного облучения составляют 10-30 Гр, от дистанционного - 15-25 Гр.

При послеоперационном облучении обычно используется классическое фракционирование с доведением суммарной очаговой дозы до 50-60 Гр, а при проведении его в сочетании с предоперационным облучением - 30 Гр.

Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения используется при неоперабельном раке прямой кишки, а также при наличии общих противопоказаний для оперативного вмешательства. В этих случаях предпочтительным является сочетанное облучение. На первом этапе проводится дистанционное облучение малого таза до суммарной поглощенной дозы 20-30 Гр. Затем подключается внутриволостное облучение, которое выполняется один или два раза в неделю, разовая доза составляет 5-8 Гр, суммарная - 60-65 Гр. Доза от дистанционного

облучения на краевые отделы малого таза доводится до уровня 40-45 Гр, при этом на втором этапе облучения прямая кишка экранируется от дистанционного воздействия и облучается только внутриволостным методом. Стойкое излечение после радикальной лучевой терапии наступает только у 20-25% больных преимущественно с ограниченными опухолями.

Паллиативная лучевая терапия осуществляется по тем же принципам, что и радикальная, но суммарные поглощенные дозы при этом составляют не более 40-50 Гр.

В качестве факторов повышения эффективности лучевого лечения больных раком прямой кишки используют СВЧ-гипертермию, радиосенсибилизаторы (метронидазол, гипербарическую оксигенацию, их сочетание и др.), 5-фторурацил.

Химиотерапия у больных раком прямой кишки на сегодняшний день может быть только дополнительным или паллиативным методом противоопухолевого воздействия. Наиболее часто используют 5-фторурацил и фторафур, курсовые дозы которых составляют, соответственно, 4-6 и 30-40 г. Фторафур может применяться местно в виде свечей.

Глава 26. Злокачественные опухоли легкого

Рак легкого относится к наиболее распространенным злокачественным новообразованиям и в структуре онкологических заболеваний занимает первое-второе место (15-22% от всех опухолей). С начала века заболеваемость раком легкого выросла в несколько десятков раз и ежегодно продолжает увеличиваться. В России рак легкого уступает по частоте только злокачественным опухолям желудка, но среди мужчин, которые болеют в 4 раза чаще, чем женщины, рак легкого устойчиво занимает первое место.

Быстрый рост заболеваемости раком легкого, особенно в крупных городах, объясняется постоянным увеличением в воздухе концентрации канцерогенов вследствие техногенных влияний. Твердо установлено, что риск заболевания раком легкого высок у тех, кто профессионально контактирует с радиоактивными веществами (шахтеры урановых рудников; лица, получившие более 0,9 Гр при взрывах атомных бомб и радиационных авариях). Частота рака легкого находится в прямой зависимости от продолжительности и интенсивности потребления табака: риск заболеть раком легкого у курящих более двух пачек сигарет в день в 20 раз выше, чем у некурящих. Имеются указания на связь туберкулезного поражения легочной ткани и рака легкого.

В большинстве случаев раку легкого предшествуют изменения воспалительного характера или рубцовые процессы: туберкулез, фиброз, пневмония, бронхоэктазы, хронические абсцессы, зажившие инфаркты легкого. Эти изменения относят к факультативным предраковым состояниям, если они сопровождаются метаплазией эпителия с появлением атипизма. Лица, страдающие перечисленными заболеваниями, нуждаются в направленном диспансерном наблюдении.

Клинические проявления рака легкого многообразны и неспецифичны. Они складываются из признаков, обусловленных растущей опухолью, и осложнений, сопутствующих злокачественному процессу. Симптоматика определяется локализацией, объемом, формой роста опухоли, характером ее метастазирования. Первыми проявлениями болезни обычно становятся слабость, похудание, снижение аппетита и работоспособности, утомляемость. Жалобы на кашель, кровохаркание, одышку, боли в груди обычно характерны для центрального рака легкого. По мере obturации бронха присоединяется выделение мокроты - слизистой, слизисто-гнойной, ихорозной. Прекращение выделения мокроты с появлением лихорадки указывает на полную obturацию бронха. Выраженность одышки не всегда коррелирует с распространенностью процесса, так как одышка может быть связана с гемодинамическими расстройствами (сдавление крупных легочных вен и сосудов средостения). Признаки дальнейшего прогрессирования процесса связаны с вовлечением плевры, возвратного нерва, появлением отдаленных метастазов. Эти симптомы имеют уже не диагностическое, а прогностическое значение.

Периферический рак легкого характеризуется длительным бессимптомным течением. Обычно первыми его симптомами являются боли в груди и одышка. При прорастании бронхов присоединяются симптомы центрального рака, которые бывают первыми проявлениями болезни и при периферических формах опухоли.

Клиническая картина рака верхушки легкого (синдром Пенкоста) является результатом прорастания опухоли через купол плевры с поражением плечевого сплетения, поперечных отростков и дужек нижних шейных позвонков, а также симпатического нерва. На этом этапе опухоль необходимо дифференцировать от такого распространенного заболевания, как остеохондроз шейного отдела позвоночника. Прогрессирующая атрофия мышц дистальных отделов предплечья и синдром Горнера также являются частью симптомокомплекса Пенкоста, но появляются на более поздних этапах развития болезни.

Рак легкого, особенно мелкоклеточный, нередко сопровождается паранеопластическими синдромами, среди которых отдельно выделяют состояния, характеризующиеся гиперпродукцией

гормонов (синдромы секреции АКТГ, антидиуретического, паратиреоидного гормонов, эстрогенов, серотонина).

Диагностика рака легкого базируется на совокупности клинических и лабораторных данных. Основными методами визуализации опухолей являются рентгенологические: рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях; томография в срезе бифуркации и корня легкого; контрастное исследование пищевода для оценки состояния бифуркационных лимфатических узлов; рентгеноскопия с целью изучения функциональных симптомов и подвижности тени по отношению к другим структурам. По показаниям может быть выполнена бронхография. Наибольшими разрешающей способностью и информативностью при раке легкого обладает рентгеновская компьютерная томография, которая существенно дополняет стандартные рентгенологические исследования.

Бронхологическое исследование - одно из основных при раке легкого, позволяющее визуально оценить состояние гортани, трахеи и бронхов, судить о ее распространенности, получить материал для морфологического исследования.

Трансторакальная пункция выполняется по показаниям, чаще при периферическом раке легкого, а также в тех случаях, когда бронхоскопическое исследование не позволило получить материал для морфологической верификации процесса.

Медиастиноскопия, а при необходимости и медиастинотомия, позволяют получить важную информацию о состоянии лимфатических узлов и сосудов средостения, а также получить материал для морфологического исследования в тех случаях, когда другими методами этого сделать не удалось.

Для диагностики отдаленных метастазов применяют рентгенологические, радионуклидные, ультразвуковые и другие методы.

Дифференциальный диагноз при раке легкого проводят с хронической неспецифической пневмонией, абсцессом легкого, туберкулезом, очаговым пневмосклерозом, медиастинально-легочным саркоидозом, а также с доброкачественными и метастатическими опухолями легких, средостения и грудной клетки.

В зависимости от локализации опухоли на протяжении бронхиального дерева различают центральный рак, возникающий в крупных бронхах, и периферический, когда опухоль развивается в мелких и мельчайших бронхиальных ветвях. Одним из главных факторов, определяющих особенности течения, чувствительность к облучению и прогноз, является морфологическая структура опухоли. В соответствии с Международной гистологической классификацией среди злокачественных опухолей легкого выделяют следующие основные гистологические формы: 1) плоскоклеточный рак (32% всех раков легкого); 2) мелкоклеточный рак (16%); 3) аденокарциному (27%); 4) крупноклеточный рак

(8%). Опухоли иного гистологического строения (железисто-плоскоклеточный, карциноид, рак бронхиальных желез и пр.) встречаются у 17% больных.

Рак легкого метастазирует по лимфатическим и кровеносным путям. Лимфогенные метастазы могут быть в регионарных (бронхопульмональные, средостенные, трахеобронхиальные, паратрахеальные) и отдаленных (шейные, надключичные, забрюшинные и др.) лимфатических узлах. Гематогенные метастазы могут локализоваться в печени, головном мозге, костях, надпочечниках и других органах. Периферические опухоли, поражая метастазами плевру, могут вызывать опухолевый плеврит.

Классификация рака легких по системе TNM

T - первичная опухоль

- TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли или опухоль доказана только наличием опухолевых клеток в мокроте или промывных водах бронхов, но не выявляется методами визуализации или при бронхоскопии*
- T0 - первичная опухоль не определяется*
- Tis - преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)*
- T1 - опухоль не более 3-х см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой, без видимой инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии (без поражения главного бронха)¹*
- T2 - опухоль более 3-х см в наибольшем измерении или опухоль любого размера, прорастающая висцеральную плевру, или сопровождающаяся ателектазом, или обструктивной пневмонией, распространяющейся на корень легкого, но не захватывающей все легкое. По данным бронхоскопии проксимальный край опухоли располагается не менее 2 см от карины*
- T3 - опухоль любого размера, непосредственно переходящая на: грудную стенку (включая опухоли верхней борозды), диафрагму, медиастинальную плевру, перикард или опухоль, не доходящая до карины менее чем на 2 см, но без вовлечения карины, или опухоль с сопутствующим ателектазом или обструктивной пневмонией всего легкого*
- T4 - опухоль любого размера, непосредственно переходящая на средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, пищевод, тела позвонков, карину (отдельные опухолевые узлы в той же доле или опухоль со злокачественным плевральным выпотом)²*

Примечания: ¹Необычные поверхностно распространяющиеся опухоли любого размера, если их инфильтративный рост ограничен стенкой бронха, при распространении на главный бронх классифицируются как T1.

²Большинство плевральных выпотов, сопутствующих раку легкого, вызваны опухолью. Однако имеются случаи, когда многократные цитологические исс-

ледования плевральной жидкости не верифицируют опухолевую природу выпота. Эти данные, наряду с клиническими, позволяют судить о неопухолевой природе выпота, и в этих случаях наличие выпота не влияет на классификацию Т.

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными являются внутригрудные, прескаленные и надключичные лимфатические узлы.

NX - недостаточно данных для оценки состояния узлов

N0 - нет признаков метастатического поражения узлов

N1 - имеется поражение перибронхиальных и/или лимфатических узлов корня легкого на стороне поражения, внутрилегочных лимфатических узлов, включая непосредственное распространение опухоли на лимфатические узлы

N2 - имеется поражение лимфатических узлов средостения на стороне поражения или бифуркационных

N3 - имеется поражение лимфатических узлов средостения или корня легкого на противоположной стороне; прескаленных или надключичных лимфатических узлов на стороне поражения или на противоположной стороне

M - отдаленные метастазы

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - нет признаков отдаленных метастазов

M1 - имеются отдаленные метастазы, включая отдельные опухолевые узлы в другой доле

Группировка по стадиям

<i>Осцилt carcinomа</i>	<i>TX</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 0</i>	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 1A</i>	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 1B</i>	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2A</i>	<i>T1</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2B</i>	<i>T2</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
	<i>T3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3A</i>	<i>T1,2</i>	<i>N2</i>	<i>M0</i>
	<i>T3</i>	<i>N1,2</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3B</i>	<i>T4</i>	<i>любая N</i>	<i>M0</i>
	<i>любая T</i>	<i>N3</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4</i>	<i>любая T</i>	<i>любая N</i>	<i>M1</i>

Основными методами лечения больных раком легкого являются хирургический, комбинированный, лучевой и комплексный.

Хирургическое лечение наиболее эффективно у больных с ограниченными дифференцированными опухолями плоскоклеточного или железистого строения. Основные радикальные операции при раке легкого - пневмонэктомия и лобэктомия, а также их варианты (расширенная или комбинированная пневмонэктомия, лобэктомия с циркулярной резекцией бронхов, билобэктомия и др.).

Абсолютные противопоказания к проведению хирургического лечения: наличие отдаленных метастазов; прорастание опухоли или ее метастазов в аорту, верхнюю полую вену, диафрагму; поражение противоположного главного бронха, специфический плеврит.

Наличие серозной жидкости в плевральной полости, распространение опухоли на перикард, блуждающий и диафрагмальный нервы, иногда на пищевод, грудную стенку, поражение главного бронха с переходом на трахею не являются абсолютными противопоказаниями для хирургического вмешательства, но требуют большого опыта у хирурга и адекватного анестезиологического пособия. Функциональная недостаточность дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и эндокринной системы также являются распространенными противопоказаниями для радикального оперативного вмешательства.

Хирургическое лечение как самостоятельный метод используется только при I-II стадии дифференцированного рака. При ограниченном мелкоклеточном раке оперативное вмешательство может применяться как компонент комплексного лечения. Среди радикально оперированных больных с дифференцированными опухолями пятилетняя выживаемость составляет 30-35%, однако таким операциям подвергаются не более 10% от числа впервые выявленных больных раком легкого. Высокая послеоперационная летальность также существенно ухудшает результаты оперативного лечения.

Вариантом хирургического лечения является лазеротерапия. При эндобронхиальных преинвазивных карциномах она, как и электрокоагуляция, может быть самостоятельным радикальным методом лечения. При распространенных процессах такое воздействие используется в случаях обтурации бронхов экзофитной опухолью для восстановления их проходимости.

При *комбинированном лечении* применяются пред- и послеоперационные курсы лучевой терапии. Предоперационное облучение проводится у больных с относительно ограниченными новообразованиями или с целью перевода неоперабельной опухоли в операбельную. При этом используются источники дистанционного облучения высоких энергий, разовые дозы колеблются от 2 Гр при обычном фракционировании до 5-8 Гр при

концентрированном облучении. Суммарные дозы составляют от 20 до 40 Гр. В зону облучения включают первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования. Лечение чаще всего проводится с двух противоположных полей, размеры и форма которых зависят от особенностей распространения опухоли. Послеоперационное облучение обычно также осуществляется с противоположных полей. Суммарные очаговые дозы при этом колеблются от 40 до 70 Гр и зависят от степени радикальности операции, гистологического строения, а также особенностей распространения удаленной опухоли. Комбинированное лечение на 5-15% повышает эффективность хирургических вмешательств.

Лучевое лечение по радикальной программе осуществляется у больных с неоперабельными новообразованиями, в случае отказа от операции или при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству.

При дифференцированном раке легкого с распространением, соответствующим T1-T3, N1-N2, M0, без выраженной сердечно-сосудистой и легочной недостаточности проводят в статическом режиме с двух встречных полей сложной конфигурации. Облучаются опухоль и все пути регионарного лимфооттока на стороне поражения, парааортальные лимфатические узлы с обеих сторон, а при локализации в верхних долях - и надключичные на стороне поражения. Дозу в режиме обычного фракционирования доводят до 48-50 Гр, а затем дооблучают первичный очаг в статическом или подвижном режиме, используя иногда дополнительные поля, до 60-70 Гр. При лечении больных с начальными проявлениями сердечно-легочной недостаточности после достижения дозы 50 Гр делают перерыв на три недели, а затем продолжают облучение до суммарной поглощенной дозы 60-70 Гр. Эффективность радикальной лучевой терапии дифференцированного рака легкого по показателю 5-летней выживаемости составляет 9-16%.

При низко- или недифференцированном (мелкоклеточном) раке легкого T1-T4, N1-N2, M0 облучение в дозе порядка 50 Гр сочетается с курсами химиотерапии или субтотального облучения тела (СТОТ) и головного мозга. У 80% больных это лечение позволяет добиться локального регресса опухоли и улучшения качества жизни. Однако пока стойкого излечения при недифференцированном раке легкого добиться практически невозможно.

Паллиативную лучевую терапию проводят больным, находящимся в удовлетворительном состоянии, но имеющим распространение опухоли любой дифференцировки T3 N2,3 или M1. Таким больным целесообразно провести дистанционное облучение с двух встречных полей сложной конфигурации с включением опухолевого очага и всех увеличенных лимфатических уз-

лов. Лечение выполняют в режиме обычного или среднего фракционирования до суммарной очаговой дозы 40-50 Гр и завершают его субтотальным или тотальным облучением тела.

При тяжелых сопутствующих заболеваниях и при значительном местном распространении опухоли, когда ее диаметр превышает 8 см, а также при прорастании новообразования в соседние органы паллиативное облучение проводят в режиме обычного фракционирования с двух встречных полей сложной конфигурации до суммарной очаговой дозы 45-50 Гр.

При компрессионном синдроме, обусловленном сдавлением верхней полой вены увеличенными лимфатическими узлами средостения, проводят симптоматическую лучевую терапию с переднего поля в обычном режиме фракционирования до суммарной поглощенной дозы 25-35 Гр. У 70-85% больных это позволяет ликвидировать тяжкие клинические симптомы компрессионного синдрома. У части пациентов с выраженной положительной динамикой облучение может быть продолжено до дозы 45-50 Гр.

В последние годы при лечении больных распространенным и/или мелкоклеточным раком легкого широко используется субтотальное облучение тела (СТОТ). Облучению при этом подвергается верхняя половина тела, разовые дозы составляют 1,8-2 Гр, суммарные - 16-20 Гр. СТОТ применяется как вводный курс при мелкоклеточном раке легкого, затем поля переформируются и продолжается облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования. СТОТ может использоваться также как альтернатива химиотерапии, особенно в тех случаях, когда возможности лекарственного лечения исчерпаны. В схемы лечения распространенного или генерализованного мелкоклеточного рака легкого, помимо СТОТ, нередко включается профилактическое или лечебное облучение головного мозга. Такое облучение проводится с двух встречных височных полей в обычном режиме фракционирования до достижения суммарных очаговых доз порядка 20-30 Гр.

Симптоматическая лучевая терапия чаще всего применяется при костных метастазах рака легкого. Обычно для этого используются короткие курсы (4 Гр x 5; 6 Гр x 3; 8 Гр x 2), дающие выраженный анальгетический эффект. При метастатическом поражении печени также возможно ее облучение в дозах 30-40 Гр, при условии достаточно эффективного облучения первичного очага и зон регионарного метастазирования. Сообщения о применении метастрона при метастазах рака легкого в кости пока единичны.

В последние годы разрабатываются методы эндобронхиального лучевого лечения, показания к проведению которого такие же, как к использованию лазеротерапии.

Комплексное лечение включает в себя химиотерапию, которая является ведущим самостоятельным методом, а также сочетается с другими видами лечения у больных мелкоклеточным раком легкого. В схемах лекарственного лечения применяются циклофосфан, адриабластин, винкристин, метотрексат, цисплатин, на-тулан, нитрозометилмочевина. Поддерживающие превентивные курсы повторяют на первом году через каждые два месяца, на втором - один раз в три месяца.

При дифференцированных формах рака легкого химиотерапия менее эффективна и применяется как компонент комбинированного и комплексного лечения. Наиболее употребительными препаратами являются циклофосфан, метотрексат, винкристин, адриабластин. В последние годы большие надежды возлагаются на новые химиотерапевтические препараты, получаемые из коры тиса, наиболее употребительным из которых является таксотер (доцетаксел). Применение таксотера приводит к объективному положительному эффекту у 20-35% больных мелкоклеточным раком легкого.

Глава 27. Рак шейки матки

Рак шейки матки является одной из наиболее распространенных опухолей у женщин, ежегодно в мире выявляется около 500 новых случаев этого заболевания. В индустриальных странах, благодаря проводимым профилактическим мероприятиям в последние десятилетия заболеваемость раком шейки матки устойчиво снижается. В развивающихся странах эта опухоль является одной из наиболее распространенных.

В этиологии рака шейки матки значительную роль играют экзогенные факторы, среди которых особое значение придается особенностям сексуальной и генеративной функций. У больных раком шейки матки отмечается более раннее начало и большая длительность половой жизни по сравнению с контрольными группами. Риск заболевания возрастает по мере увеличения числа сексуальных партнеров, особенно высока заболеваемость раком шейки матки среди проституток. У больных раком шейки матки повышена частота нахождения антител к вирусу герпеса серотипа 2, а также к вирусам папилломы человека типов 16 и 18. Чаще всего рак шейки матки диагностируется у женщин в возрасте от 40 до 60 лет.

Фоновыми процессами для рака шейки матки являются псевдоэрозии, эктропион слизистой цервикального канала, лейко- и эритроплакии, полипы. К собственно предопухоловому процессу

относится дисплазия шейки матки (атипия эпителия с нарушением слоистости, но без вовлечения в процесс поверхностного слоя и стромы).

Наиболее частыми первичными симптомами рака шейки матки являются бели, кровянистые выделения из влагалища, позднее к ним присоединяются боли. При прогрессировании опухолевого процесса в результате регионарного метастазирования, а также специфической инфильтрации тканей малого таза могут появляться отеки конечностей и нарушения функции кишечника и мочевого пузыря.

Диагностика рака шейки матки достаточно проста и основана на данных осмотра, цитологического и гистологического исследования. При выборе места биопсии существенную помощь могут оказать кольпоскопия и проба Шиллера (пораженные опухолью участки шейки матки не окрашиваются при смазывании их раствором Люголя).

Различают экзофитные, эндофитные, смешанные и язвенно-инфильтративные формы роста опухоли. В 90-95% опухоль имеет гистологическое строение плоскоклеточного рака, в 3-5% - аденокарциномы.

Классификация рака шейки матки по системе TNM

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

Tis - преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)

T1 - рак шейки матки, ограниченный маткой (распространение на тело матки не учитывается)

T1a - преклиническая инвазивная карцинома, диагностируется только микроскопически. Все опухоли, определяемые макроскопически, даже при поверхностном распространении оцениваются T1b/стадия 1b

T1a1 - инвазия стромы не более 3,0 мм в глубину и 7,0 мм по горизонтали

T1a2 - инвазия стромы вглубь до 5,0 мм, горизонтальное распространение до 7,0 мм

Примечание: глубина инвазии не может быть более 5,0 мм от основания эпителия, поверхности или железы, из которых она начинается. Глубина инвазии определяется как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения окружающих поверхностных эпителиальных выступов до наиболее глубокой точки инвазии. Вовлечение венозных или лимфатических сосудов не учитывается.

T1b - клинически видимая опухоль, ограниченная шейкой, или микроскопическая опухоль больше T1a2

T1b1 - клинически определяемая опухоль до 4,0 см в наибольшем измерении

T1b2 - клинически определяемая опухоль более 4,0 см в наибольшем измерении

T2 - опухоль шейки с распространением за пределы шейки матки, но без поражения стенки таза или нижней трети влагалища

T2a - без инвазии параметрия

T2в - с инвазией параметрия

T3 - рак шейки матки с распространением на стенку таза и/или вовлечением нижней трети влагалища, и/или при наличии гидронефроза или нефункционирующей почки T3a - опухоль поражает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза

T3в - опухоль распространяется на стенку таза и/или приводит к гидронефрозу или нефункционирующей почке

T4 - опухоль распространяется на слизистую мочевого пузыря или прямой кишки и/или выходит за пределы малого таза

Примечание: наличие буллезного отека недостаточно для классификации опухоли как T4.

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными являются лимфатические узлы, расположенные около шейки и тела матки, подчревные (внутренние подвздошные, obturatorные), общие и наружные подвздошные, перекрестцовые и боковые сакральные.

NX - недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 - нет признаков метастатического поражения узлов

N1 - имеется поражение регионарных лимфатических узлов

M - отдаленные метастазы

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - нет признаков отдаленных метастазов

M1 - имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

<i>Стадия 0</i>	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия IA</i>	<i>T1a</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия IA1</i>	<i>T1a1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия IA2</i>	<i>T1a2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>

Стадия 1В	T1в	N0	M0
Стадия 1В1	T1в1	N0	M0
Стадия 1В2	T1в2	N0	M0
Стадия 2А	T2а	N0	M0
Стадия 2В	T2в	N0	M0
Стадия 3А	T3а	N0	M0
Стадия 3В	T162в3а	N1	M0
	T3в	любая N	M0
Стадия 4А	T4	любая N	M0
Стадия 4В	любая T	любая N	M1

Хирургическое лечение проводится в основном у больных с ограниченными опухолями шейки матки. Для большинства больных с преинвазивным раком методом выбора является конусовидная электроэксцизия шейки матки. Она применяется только после того, как эндоскопические и морфологические исследования, включая прицельную биопсию и выскабливание цервикального канала, исключают инвазивный рак. Обязательным условием применения сберегательной операции является возможность дальнейшего наблюдения за больной и цитологического контроля. У больных с преинвазивным раком шейки матки экстирпация матки выполняется по следующим показаниям: 1) возраст старше 50 лет; 2) преимущественная локализация опухоли в шеечном канале; 3) распространенный анапластический вариант с врастанием в железы; 4) отсутствие в препарате после проведенное ранее конизации участков, свободных от преинвазивного рака (особенно по линии разреза); 5) техническая невозможность выполнить широкую электроэксцизию (коническая или укороченная шейка матки при сглаженных влагалищных сводах); 6) сочетание преинвазивного рака с фибромиомой матки или опухолями придатков. При переходе преинвазивного рака на влагалищные своды показана экстирпация матки с верхней третью влагалища. Практически все больные преинвазивным раком шейки матки могут быть излечены.

Оперативное вмешательство широко используется и при лечении больных инвазивным раком шейки матки. Стандартным объемом операции при этом является расширенная экстирпация матки (операция Вертгейма), критериями радикальности которой являются: 1) отделение мочевого пузыря и прямой кишки острым путем (клетчатка, окружающие эти органы, отходит к препарату); 2) одноблочное иссечение тазовой клетчатки с заключенными в ней регионарными лимфатическими узлами; 3) пересечение крестцово-маточных и кардинальных связок непос-

редственно у стенок таза; 4) удаление не менее 1/3 влагалищной трубки и клетчатки паракольяев. Операция Вертгейма относится к числу наиболее сложных онкологических вмешательств, часто осложняется повреждением мочевыводящих путей, возникновением лимфатических кист и лимфостазов. 5-летняя выживаемость больных раком шейки матки начальных стадий, при которых еще используется чисто хирургическое лечение, колеблется от 75-95%. При отсутствии глубокой инвазии и метастазов в регионарные лимфатические узлы более чем у 90-95% таких больных достигается стойкое излечение.

Лучевая терапия является основным методом лечения рака шейки матки и используется у 75-80% больных с опухолями этой локализации.

Предоперационное облучение у больных раком шейки матки используются тогда, когда имеется шанс перевести неоперабельную опухоль в операбельную (Т2а-в). Для этого обычно проводится внутриполостное облучение на аппаратах типа «АГАТ-В», выполняется 2-3 сеанса по 10 Гр каждый.

Послеоперационное облучение выполняется в тех случаях, когда в результате операции обнаруживаются метастазы в регионарных лимфатических узлах или при выходе опухоли за пределы шейки матки. Это облучение осуществляется дистанционным методом на гамма-терапевтических аппаратах или линейных ускорителях. При обычном фракционировании суммарные поглощенные дозы составляют 40-45 Гр. Пятилетняя выживаемость больных раком шейки матки Т1-Т2 после комбинированного лечения составляет 75-85%.

Радикальная лучевая терапия больных раком шейки матки проводится сочетанным методом. Дистанционное облучение осуществляется на высокоэнергетических установках в статическом или подвижном режимах. Чаще применяется обычное фракционирование дозы, суммарная поглощенная доза в точках В (область регионарных лимфатических узлов) составляет 40-44 Гр. Первичный очаг (точки А) облучается преимущественно внутриполостным методом и у большинства больных от дистанционного облучения экранируется свинцовыми блоками. Режим внутриполостного облучения: 1-2 сеанса в неделю, разовая доза в точках А - 5-8 Гр, суммарная - 50-55 Гр. 5-летняя выживаемость после сочетанной лучевой терапии составляет при Т1 - 80-90%, при Т2 - 60-70%, при Т3 - 35-50%.

С целью усиления эффекта облучения при раке шейки матки используются радиомодификаторы - метронидазол и диметилсульфоксид. Локальное применение этих агентов позволяет достигать в опухолях высоких (до 1000-1500 мкг/г) концентраций электронакцепторных соединений. В результате у больных с местно-распространенными новообразованиями усиливается мест-

ный эффект, а показатели пятилетней выживаемости повышаются на 10-15%.

В целом результаты лучевого лечения больных раком шейки матки не уступают хирургическому и комбинированному методам даже при ранних стадиях. В случаях лечения местно-распространенных опухолей лучевая терапия является методом выбора.

Облучение с паллиативной целью используется при лечении больных, у которых местное распространение опухоли соответствует Т4. В этих случаях в объем облучения включают преимущественно область первичного опухолевого очага и непосредственно окружающих его тканей, суммарные очаговые дозы составляют 45-55 Гр.

Симптоматическое лучевое лечение используется при болевых синдромах, а также для остановки кровотечения. В последнем случае в основном применяют контактные (внутриполостные) методы облучения.

При генерализованном раке шейки матки локальное лучевое воздействие на метастатические очаги может сочетаться с различными вариантами субтотального облучения тела. При этом возможности применения нижних СТОН ограничены вследствие того, что кости таза, как правило, уже подвергаются интенсивному облучению при проведении первичного курса лучевой терапии.

Системная химиотерапия у больных раком шейки матки имеет ограниченное значение. Использование при генерализации опухолевого процесса препаратов платины, циклофосфана, блеомицина, адриабластина и их сочетаний позволяет добиваться объективного улучшения не более чем у 20-35% пациенток. Напротив, регионарная химиотерапия с препаратами платины, блеомицина и др. представляет собой реальный путь повышения эффективности лечения больных местно-распространенным раком шейки матки. Использование интервенционных вмешательств (регионарная химиотерапия; редукция кровотока в бассейне внутренних подвздошных артерий; сочетание этих воздействий) не только усиливает местный лечебный эффект, но и повышает показатели выживаемости больных. Весьма перспективным является сочетание интервенционных методов лечения с гипертермией и локальной гипергликемией, однако работы такого рода пока только начинаются.

Рак тела матки занимает 2-3 место среди злокачественных опухолей женских половых органов. В последние десятилетия происходит неуклонное повышение заболеваемости, уровень которой приближается, а в некоторых регионах уже соответствует частоте рака шейки матки.

Биологическое своеобразие рака тела матки состоит в том, что у большинства больных опухоль развивается на фоне предшествующих эндокринно-обменных нарушений в организме (ановуляция, гиперэстрогения в сочетании с дефицитом прогестерона, ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия, гипертоническая болезнь). Эти нарушения у большинства больных раком тела матки создают хорошо очерченный клинический симптомокомплекс.

Я.В.Бохман (1972) выделяет два различных патогенетических варианта рака тела матки. Первый из них наблюдается у 60-70% больных и характеризуется нарушениями овуляции, относительной хронической гиперэстрогенией, бесплодием, гиперплазией тканей яичников, развитием опухоли на фоне предраковых состояний (рецидивирующая железистая гиперплазия и полипы эндометрия в пре- и постменопаузе, атипичная гиперплазия эндометрия в любом возрасте). Эти нарушения репродуктивной функции закономерно сочетаются с ожирением, гиперлипидемией, сахарным диабетом, гипертонической болезнью. При втором патогенетическом варианте, который встречается у 30-40% больных, указанные нейроэндокринные нарушения выражены нечетко или вообще отсутствуют. Характерно развитие рака на фоне атрофии эндометрия. Патогенетический вариант определяет темпы прогрессии опухоли, влияя тем самым на особенности клинического течения и прогноз.

Ведущим симптомом рака тела матки является маточное кровотечение. Диагноз обычно устанавливается путем морфологического исследования материала из полости матки и цервикального канала, полученного путем аспирации или раздельного диагностического выскабливания, которому должна предшествовать гистероцервикография. Более чем у 90% больных опухоль имеет железистое строение, реже встречаются железисто-плоскоклеточные и плоскоклеточные формы.

Классификация рака тела матки по системе TNM

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

- Tis* - преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*)
- T1* - опухоль ограничена телом матки
- T1a* - опухоль ограничена эндометрием
- T1b* - опухоль распространяется не менее, чем на половину миометрия
- T1c* - опухоль распространяется больше, чем на половину миометрия
- T2* - опухоль распространяется на шейку, но не за пределы матки
- T2a* - вовлечены только эндоцервикальные железы
- T2b* - инвазия стромы шейки
- T3* и/или *N1* - опухоль распространяется за пределы матки, но остается в пределах малого таза
- T3a* - опухоль распространяется на серозу и/или яичник (прямое врастание или метастазы) и/или опухолевые клетки в асцитической жидкости или смыве
- T3b* - опухоль распространяется на влагалище (непосредственное врастание или метастазы)
- N1* - метастазы в тазовые и/или парааортальные лимфатические узлы
- T4* - опухоль распространяется на слизистую мочевого пузыря или прямой кишки и/или выходит за пределы малого таза

Примечание: наличие буллезного отека недостаточно для классификации опухоли как *T4*.

G - гистопатологическая дифференцировка

- G1* - высокая степень дифференцировки
- G2* - средняя степень дифференцировки
- G3-4* - низкая степень дифференцировки (недифференцированные)

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются тазовые (подчревные, запирательные), общие, внутренние и наружные подвздошные, расположенные около матки, крестцовые, парааортальные.

- NX* - недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
- N0* - нет признаков метастатического поражения узлов
- N1* - имеется поражение регионарных лимфатических узлов (тазовых и/или парааортальных)

M - отдаленные метастазы

- MX* - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
- M0* - нет признаков отдаленных метастазов

M1 - имеются отдаленные метастазы (исключая метастазы во влагалище, серозу таза или яичники; включая метастазы во внутрибрюшинные лимфатические узлы, помимо парааортальных и/или подвздошных лимфатических узлов)

Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия 1A	T1a	N0	M0
Стадия 1B	T1b	N0	M0
Стадия 1C	T1c	N0	M0
Стадия 2A	T2a	N0	M0
Стадия 2B	T2b	N0	M0
Стадия 3A	T3a	N0	M0
Стадия 3B	T3b	N0	M0
Стадия 3C	T1,2,3	N1	M0
Стадия 4A	T4	любая N	M0
Стадия 4B	любая T	любая N	M1

Основным методом лечения рака эндометрия является хирургический, обычно состоящий в выполнении простой или расширенной экстирпации матки с придатками. У больных высокодифференцированным железистым раком, ограниченным телом матки (это устанавливается при гистероцервикографии), вероятность лимфогенного метастазирования мала, а результаты простой и расширенной экстирпации матки одинаково высоки. У этих больных простая экстирпация матки вполне адекватна особенностям опухоли. При умеренно-дифференцированных, железисто-солидных и низкодифференцированных опухолях, не переходящих на шеечный канал, показана экстирпация матки с придатками и удалением лимфатических узлов таза. У больных с переходом опухоли на цервикальный канал (T2) адекватным хирургическим вмешательством является операция такого же объема, как при раке шейки матки. Хирургическое лечение обеспечивает 5-летнее излечение 80-85% больных.

Комбинированное лечение несколько улучшает результаты лечения больных распространенным раком эндометрия, а также при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах. Предоперационное облучение осуществляется внутриволостным методом, обычно выполняется 3 сеанса по 10 Гр. Послеоперационное облучение проводят дистанционным методом в подвижном или статическом режимах. Суммарные поглощенные дозы в точках В при этом составляют 40-45 Гр. Послеоперационное облучение показано при распространении

опухоли на нижние отделы матки и шеечный канал, глубоко врастании в миометрий, наличии метастазов в лимфатических узлах таза. Для профилактики метастазов в стенку влагалища у больных с распространенными или мало дифференцированными опухолями после операции осуществляется внутрисполостное облучение на аппаратах типа «АГАТ-В». Источники размещаются вдоль стенок влагалища. Разовые дозы на слизистую составляют 5 Гр, облучение проводится два раза в неделю до суммарной дозы 30 Гр.

Самостоятельная *лучевая терапия* обычно осуществляется у больных, имеющих противопоказания к хирургическому лечению. Основным, а в большинстве случаев единственным компонентом лучевого лечения рака эндометрия является внутрисполостное облучение, которое выполняется на аппаратах типа «АГАТ-В». Источники излучения размещаются в полости матки в специальных метраторах, сеансы облучения выполняются два раза в неделю, разовая доза в так называемой опорной точке составляет 5-7 Гр. Суммарная доза при лечении рака эндометрия определяется не в точке А, как при раке шейки матки, а по внешнему контуру тела матки. Эта доза доводится при радикальном лучевом лечении до 60-65 Гр. Дистанционное облучение у больных раком эндометрия используется только в случаях распространения опухоли за пределы матки. 5-летняя выживаемость больных раком тела матки после радикального лечения составляет при разных стадиях от 45 до 70%.

Хирургическое, комбинированное и лучевое лечение часто дополняется *гормонотерапией* препаратами прогестинового ряда, в последние годы широко используется тамоксифен. Больные с выраженными эндокринно-обменными нарушениями (первый патогенетический вариант) обычно высоко чувствительны к синтетическим прогестагенам, в опухолях при этом определяются высокие уровни рецепторов эстрадиола и прогестерона. В таких клинических ситуациях гормональное лечение увеличивает показатели длительности выживаемости больных на 5-15%.

При втором патогенетическом варианте отсутствуют или не выражены нейроэндокринные нарушения, но часто отмечается комбинация неблагоприятных прогностических признаков, высокая частота лимфогенных метастазов. Этим больным показано более интенсивное лечение - расширенная экстирпация матки с последующим облучением.

В последние годы получен положительный опыт применения гормонотерапии в качестве самостоятельного метода лечения у больных молодого возраста с начальными формами высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия. Длительное введение оксипрогестерона капроната у этих больных приводило к полной регрессии опухоли. Затем гормональная стимуляция

позволяла восстановить двухфазный менструальный цикл, у части пациенток наступала беременность. Хотя такое лечение еще не вышло из стадии клинического изучения, оно открывает принципиально новые возможности патогенетического лечения рака тела матки.

Глава 29. Рак яичников

Злокачественные опухоли яичников по частоте немного уступают раку шейки и тела матки. Имеется устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости раком яичников. Средние международные показатели заболеваемости и смертности составляют, соответственно, 8 и 6 на 100 тыс женского населения.

К основным факторам риска относятся гормональные, генетические, возрастные, особенности менструальной и детородной функций, менопауза, вирусные инфекции, химические онкогены, ионизирующее излучение и др. В патогенезе рака яичников может играть роль возрастное повышение продукции гонадотропинов. Имеются эпидемиологические данные о повышении частоты рака яичников у больных раком щитовидной железы, молочной железы и тела матки. Это может свидетельствовать об общности патогенеза названных заболеваний. Однако все эти факторы риска не являются бесспорными. Рак яичников может возникнуть в любом возрасте, но чаще он встречается в возрасте, близком к менопаузе, и в постменопаузе.

Гистологическое строение опухолей яичников отличается чрезвычайным разнообразием и отражает сложность строения этого органа.

Гистологическая классификация опухолей яичников

I. Эпителиальные опухоли

- А. Серозные опухоли.*
- Б. Муцинозные опухоли.*
- В. Эндометриоидные опухоли.*
- Г. Светлоклеточные (мезонефроидные) опухоли.*
- Д. Опухоли Бреннера.*
- Е. Смешанные эпителиальные опухоли.*

Каждая из перечисленных категорий в зависимости от степени злокачественности делится на доброкачественные, пограничные и злокачественные опухоли.

- Ж. Недифференцированная карцинома.
З. Неклассифицируемые эпителиальные опухоли.

II. Опухоли стромы полового тяжа

А. Гранулезно-стромальноклеточные опухоли.

1. Гранулезоклеточная опухоль (доброкачественная, злокачественная).
2. Группа теком-фибром (доброкачественные, злокачественные).
3. Смешанные.

Б. Андробластомы, опухоли из клеток Сертоли и Лейдига.

1. Высокодифференцированные.
2. Промежуточной (переходной) дифференцировки.
3. Низкодифференцированные (саркоматоидные).
4. С гетерологическими элементами.

В. Гинандробластома.

Г. Неклассифицируемые опухоли стромы полового тяжа.

III. Липидноклеточные (липоидноклеточные) опухоли

А. Дисгерминома.

Б. Опухоль эндодермального синуса.

В. Эмбриональная карцинома.

Г. Полиэмбриома.

Д. Хорионэпителиома.

Е. Тератомы.

1. Незрелые.
2. Зрелые (солидные, кистозные).
3. Монодермальные или высокоспециализированные (струма яичника, карциноид, другие).

V. Гонадобластома

А. Чистая (без примеси других форм).

Б. Смешанная (с дисгерминомой и другими формами герминогенных опухолей).

VI. Опухоли мягких тканей, неспецифичных для яичников

VII. Неклассифицированные опухоли

VIII. Вторичные (метастатические) опухоли

IX. Опухолевидные процессы

А. Лютеома беременности.

Б. Гиперплазия стромы яичников и гипертекоз.

В. Массивный отек яичника.

Г. Единичная фолликулярная и киста желтого тела.

Д. Множественные фолликулярные кисты (поликистозные яичники).

Е. Множественные лютеинизированные фолликулярные кисты и/или желтого тела.

Ж. Эндометриоз.

З. Поверхностные эпителиальные кисты-включения (герминальные кисты-включения).

И. Простые кисты.

К. Воспалительные процессы.

Л. Параовариальные кисты.

Клиническая картина опухолей яичников также отличается большим разнообразием. На первых этапах своего развития опухоли, если они не обладают гормональной активностью, как правило вообще себя клинически не проявляют. По мере увеличения размеров опухолей могут появляться боли, нарушения функции смежных органов. Такие гормонально-активные новообразования яичников, как гранулезостромальноклеточные опухоли и текомы, проявляют себя симптомами гиперэстрогенизации (преждевременное половое созревание у детей, метро- и меноррагии у женщин в детородном возрасте, сохранение или возобновление менструальных кровотечений в пожилом возрасте). Для андробластом характерны симптомы дефеминизации и маскулинизации (аменорея, атрофия молочных желез, гипертрофия клитора, исчезновение либидо, фигура теряет женские очертания, оволосение по мужскому типу). Сильные боли, асцит, слабость, одышка, кахексия являются симптомами уже весьма распространенных злокачественных опухолей яичников.

Основным современным методом диагностики опухолей яичников является ультразвуковое исследование, которое позволяет с высокой точностью определять не только размеры, но и структуру новообразований. Бимануальное исследование при опухолях небольших размеров, особенно у тучных женщин, является малоинформативным. Ценную информацию о состоянии яичников можно получить с помощью рентгеновской или магнитно-резонансной компьютерной томографии. Пункция заднего свода с изучением смывов позволяет получить предварительное представление о морфологическом строении опухолей. Рентгенография органов грудной клетки, цисто- и ректоскопия, УЗИ печени также относятся к обязательным методам обследования, позволяющим оценить степень распространенности опухолевого процесса. Очень часто злокачественная опухоль яичника обнаруживается во время операции, поэтому при удалении опухолей яичников нередко приходится прибегать к срочному морфологическому исследованию. Диагностическое чревосечение является часто становится заключительным этапом обследования больных опухолями яичника. Довольно широко для ди-

агностики, а также с целью контроля за полнотой клинической ремиссии применяется лапароскопия.

Классификация рака яичников по системе TNM

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

T1 - опухоль ограничена яичниками

T1a - опухоль ограничена одним яичником, капсула не поражена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет опухолевых клеток в асците и смыве из брюшной полости

T1b - опухоль ограничена двумя яичниками, капсула не поражена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет опухолевых клеток в асците или смыве из брюшной полости

T1c - опухоль ограничена одним или двумя яичниками, сопровождается разрывом капсулы, наличием опухолевых разрастаний на поверхности яичника, наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости

T2 - опухоль поражает один или два яичника с распространением на таз

T2a - распространение и/или метастазирование в матку, и/или одну или обе трубы, нет опухолевых клеток в асците или смыве из брюшной полости

T2b - распространение на другие ткани таза, нет опухолевых клеток в асците или смыве из брюшной полости

T2c - распространение в тазу (T2a или T2b) с наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости

T3 (и/или N1) - опухоль поражает один или оба яичника с микроскопическими подтвержденными внутрибрюшными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах

T3a - микроскопически подтвержденные внутрибрюшные метастазы за пределами таза

T3b - макроскопические внутрибрюшные метастазы за пределами таза до 2-х см в наибольшем измерении

T3c (и/или N1) - внутрибрюшные метастазы за пределами таза более 2-х см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах

M1 - отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшные метастазы)

Примечание: метастазы в капсулу печени классифицируются как T3/ стадия 3, метастазы в паренхиме печени классифицируются как M1/ стадия 4. Позитивные цитологические находки в плевральной жидкости - как M1/ стадия 4.

G - гистопатологическая дифференцировка

- GX - степень дифференцировки не может быть установлена*
GV - пограничная злокачественность
G1 - высокая степень дифференцировки
G2 - средняя степень дифференцировки
G3-4 - низкая степень дифференцировки (недифференцированные)

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными являются подчревные (обтураторные), общие и наружные подвздошные, боковые сакральные, парааортальные и паховые.

- NX - недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов*
N0 - нет признаков метастатического поражения узлов
N1 - имеется поражение регионарных лимфатических узлов

M - отдаленные метастазы

- MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов*
M0 - нет признаков отдаленных метастазов
M1 - имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

<i>Стадия 1A</i>	<i>T1a</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 1B</i>	<i>T1b</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 1C</i>	<i>T1c</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2A</i>	<i>T2a</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2B</i>	<i>T2b</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2C</i>	<i>T2c</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3A</i>	<i>T3a</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3B</i>	<i>T3b</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3C</i>	<i>T3c</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
	<i>любая T</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4</i>	<i>любая T</i>	<i>любая N</i>	<i>M1</i>

Хирургическое вмешательство до сего дня сохраняет свое основное значение, хотя в качестве единственного метода используется только у больных с доброкачественными опухолями яичников и отчасти при их пограничных формах. У больных раком яичников оперативное вмешательство является практически обязательным и преимущественно первым этапом комбинированного или комплексного лечения.

Задачи хирургического метода в лечении первичных больных состоят в тщательной ревизии таза и брюшной полости и выборе адекватного объема вмешательства. Операцией выбора у больных со злокачественными опухолями яичников является экстирпация или надвлагалищная ампутация матки с придатками и резекция сальника на уровне поперечной ободочной кишки. Большой сальник должен удаляться независимо от того, поражен он видимыми метастазами или не поражен. Рак яичников - одна из немногих опухолей, при которых хирургическое вмешательство может производиться с нарушением принципов абластики, допустимо удалять хотя бы основные опухолевые массы, например, метастатически измененный сальник, поскольку уменьшение объема опухоли улучшает возможности последующей химиотерапии и, соответственно, прогноз заболевания. При лечении рака яичников широко распространены повторные операции, так называемые операции «second-look». Эти вмешательства целесообразно выполнять у больных, находящихся в состоянии клинической ремиссии после первичного комбинированного лечения с целью контроля за состоянием ремиссии; после заведомо нерадикальных по объему операций, произведенных в других лечебных учреждениях; при подозрении на рецидив заболевания после первичного комбинированного лечения; при клинически несомненном рецидиве с целью установления степени распространения процесса. Во время повторных операций выполняется тот объем вмешательства, какой технически окажется возможным. Дальнейшая тактика лечения полностью основывается на данных операционных находок.

Химиотерапия больных злокачественными опухолями яичников постоянно развивается, совершенствуется и уже более 30 лет считается неотъемлемой частью комплексного лечения этой патологии. Наиболее часто используются такие препараты как тиофосфамид, циклофосфан, 5-фторурацил, метотрексат, винбластин, диоксидет, цисплатин и др. Химиотерапия проводится у подавляющего большинства больных раком яичника, после радикальной операции - с профилактической целью; у неоперабельных больных - с лечебной, как правило, паллиативной целью. Считается, что полихимиотерапия имеет преимущество перед монохимиотерапией, поскольку при этом вводятся препараты различного механизма действия. Среднее число курсов лекарственного лечения - 5-7, интервалы между первыми курсами составляют 3-5 недель, между последними курсами они увеличиваются до 2-2,5 мес. При оценке эффекта химиотерапии точкой отсчета является начало ремиссии, то есть прекращение накапливания выпотов и/или уменьшение опухолевых масс на 50% и более. Длительность ремиссии исчисляется от ее начала до появления первых признаков прогрессирования процесса. Ес-

ли первым этапом комплексного лечения было оперативное вмешательство полного объема, то начало ремиссии считается с момента операции. Эффективность комплексного лечения больных раком яичника по показателю пятилетней выживаемости колеблется в зависимости от стадии от 15-25 до 35-50%.

Лучевая терапия при раке яичников раньше использовалась редко и обычно состояла в облучении отдельных узлов опухоли, как правило, с симптоматической целью. В настоящее время у этих больных достаточно часто проводится субтотальное облучение тела (СТОТ) ниже диафрагмы. Разовые дозы при этом составляют 1,6-1,8 Гр, суммарные 16-18 Гр. Такого рода лечения в некоторых клинических ситуациях является альтернативой химиотерапии. С симптоматической целью у больных с генерализованными формами рака яичников может применяться тотальное облучение тела (ТОТ). Разовые дозы составляют 0,1 Гр, суммарные - около 1 Гр. Системная лучевая терапия в ряде случаев улучшает состояние больных и способствует продлению их жизни.

Глава 30. Злокачественные опухоли вульвы

Рак вульвы - четвертая по уровню заболеваемости (3-5%) и смертности злокачественная опухоль женских половых органов. Опухоль чаще всего возникает на фоне дистрофических процессов, имеющих визуальные признаки лейкоплакии и крауроза. Средний возраст больных - наибольший по сравнению с другими опухолями органов репродуктивной системы и составляет около 70 лет. Рак вульвы в репродуктивном периоде встречается исключительно редко, а в преклонном возрасте (у лиц старше 85 лет) почти достигает уровня заболеваемости раком шейки и тела матки.

Крауроз и лейкоплакия считаются основными предопухолевыми заболеваниями. В 20-30% наблюдений на фоне этих патологических процессов возникает рак вульвы, который нередко сочетается с ожирением и сахарным диабетом. В этиологии рака наружных половых органов придается значение вирусным инфекциям, а также венерическим заболеваниям, перенесенным за несколько десятков лет до выявления рака. Опухоли вульвы часто имеют мультицентрический характер роста.

Симптоматика рака вульвы достаточно разнообразна. Больные жалуются на опухоль, болезненные язвы, гнойные выделения, кровотечение, сильный зуд и др. Дифференциальный диагноз следует проводить с воспалительными и венерическими

заболеваниями, язвами, дерматозами и дерматомикозами, пигментными заболеваниями. Решающее значение в диагностике принадлежит морфологическому исследованию, материал для которого при заболеваниях вульвы получить несложно.

Рак вульвы метастазирует преимущественно лимфогенно - сначала в пахово-бедренные, а затем - в подвздошные лимфатические узлы. Для прямого роста характерно последовательное вовлечение в процесс уретры, влагалища, промежности, ануса, клетчатки лона, в далеко зашедших случаях опухоль поражает кости таза. Подавляющее большинство злокачественных опухолей вульвы имеет плоскоклеточное строение. Клинически выделяют экзофитную, эндофитную и инфильтративно-отечную форму рака вульвы.

Классификация рака вульвы по системе TNM

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

T1 - опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, не более 2 см в наибольшем измерении

T1a - опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью до 2 см в наибольшем измерении, с инвазией стромы не более 1,0 мм¹

T1b - опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью до 2 см в наибольшем измерении, с инвазией стромы больше 1,0 мм¹

T2 - опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью более 2 см в наибольшем измерении

T3 - опухоль распространяющаяся на любую из следующих структур: нижнюю уретру, влагалище, анальное кольцо

T4 - опухоль распространяющаяся на любую из следующих структур: слизистая оболочка мочевого пузыря, слизистая оболочка верхней части уретры, слизистая оболочка прямой кишки, или опухоль фиксирована к кости

Примечание: Глубина инвазии определяется как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения прилежащих наиболее поверхностных дермальных сосочков до наиболее глубокой точки инвазии.

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными являются бедренные и паховые лимфатические узлы.

NX - недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 - нет признаков метастатического поражения узлов

N1 - метастазы в регионарных лимфатических узлах с одной стороны

N2 - метастазы в регионарных лимфатических узлах с обеих сторон

M - отдаленные метастазы

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - нет признаков отдаленных метастазов

M1 - имеются отдаленные метастазы (включая метастазы в лимфатические узлы таза)

Группировка по стадиям

<i>Стадия 0</i>	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 1</i>	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2</i>	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3</i>	<i>T1,2</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
	<i>T3</i>	<i>N0,1</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4A</i>	<i>T1,2,3</i>	<i>N2</i>	<i>M0</i>
	<i>T4</i>	<i>любая N</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4B</i>	<i>любая T</i>	<i>любая N</i>	<i>M1</i>

Хирургический метод является ведущим в лечении больных раком вульвы. Он применяется самостоятельно или в комбинации с лучевой терапией. При пре- и микроинвазивном раке методом выбора становится простая вульвэктомия. Экономных иссечений следует избегать, учитывая мультицентричность поражения. Хирургическое лечение инвазивного рака вульвы предполагает следующие основные варианты оперативного вмешательства в зависимости от местно-регионарного распространения опухоли: радикальная электрохирургическая вульвэктомия (I стадия); расширенная одноблочная вульвэктомия с одномоментной двухсторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией (II-III стадии); последняя операция, дополняемая подвздошной лимфаденэктомией (поражение регионарных лимфатических узлов, сохранное общее состояние). Пятилетняя выживаемость после чисто хирургического лечения больных раком вульвы колеблется в зависимости от стадии заболевания и объема оперативного вмешательства от 20 до 55%.

При II и III стадиях применение только хирургического лечения недостаточно - в этих случаях показано *комбинированное лечение*. В случаях, когда опухоль соответствует T2, оптимальным является сочетание операции с послеоперационным облучением. При T3 расширенная вульвэктомия с пахово-бедренной лимфаденэктомией проводится после предоперационного облучения.

Предоперационная лучевая терапия осуществляется обычно путем дистанционного облучения области первичного очага и зон регионарного метастазирования. Оптимальные дозные распределения могут быть получены при использовании высокоэнергетического электронного излучения. Доза на очаг и регионарные лимфатические узлы доводится, соответственно, до 30-40 и 40-45 Гр. Высокая радиочувствительность тканей вульвы делает рискованным использование доз выше 35-40 Гр. В случаях перехода опухолевого процесса на влагалище или уретру дистанционное облучение дополняется внутривлагалищным (эндовагинальным и эндоуретральным). Операция выполняется через 3-4 недели после окончания облучения, когда лучевые реакции начнут стихать.

Послеоперационное обучение проводится преимущественно у больных со II стадией рака вульвы и осуществляется примерно теми же методами и в тех же режимах, что и предоперационное воздействие.

Пятилетняя выживаемость больных после комбинированного лечения при I-II стадии достигает 50-60%, при III стадии обычно не превышает 20-30%.

Самостоятельная *лучевая терапия* выполняется при наличии общих противопоказаний к хирургическому лечению, а также у больных с запущенными новообразованиями. Дозы радикального уровня в связи с низкой толерантностью облучаемых тканей могут быть подведены только при использовании контактных методов лучевого воздействия. С этой целью наилучшие результаты получают путем применения внутритканевой лучевой терапии. Применение радиоактивных игл позволяет без необратимых лучевых повреждений достигать суммарных доз порядка 60 Гр. Относительно неплохие результаты получены и при использовании дистанционного облучения быстрыми электронами. Однако результаты лучевого лечения существенно уступают тем, которые достигаются комбинированным методом. Длительная выживаемость больных в зависимости от стадии колеблется от 10-15 до 30-40%. При этом у 20-30% пациенток формируются лучевые повреждения различной степени тяжести.

Эффективных методов *химиотерапевтического лечения* рака пока не существует, хотя использование таких препаратов как блеомицин, адриамицин, метотрексат и некоторых других в 40-60% наблюдений приводит к объективному улучшению, которое носит обычно временный характер.

Первичный рак влагалища составляет всего 1-2% от всех гинекологических опухолей. Метастатические опухоли влагалища встречаются в несколько раз чаще. Первичные злокачественные опухоли влагалища могут встречаться в любом возрасте, у детей первых 5 лет жизни они представлены ботрионидными эмбриональными рабдомиосаркомами; в 14-20 лет - светлоклеточными аденокарциномами; а в более старших возрастных группах более 95% новообразований имеют строение плоскоклеточного рака.

Патогенез рака влагалища остается малоизученным. Известно, что у каждой четвертой больной преинвазивным раком шейки матки определяются мультицентрические очаги *Ca in situ* во влагалище, что дает возможность говорить об «общем опухолевом поле» дистальных отделов женских половых органов. При раке влагалища, так же как и при раке шейки матки, существенно повышается частота простого герпеса. Постменопаузальная гипоэстрогения и тяжелые сенильные кольпиты могут быть фоном для развития дисплазии и преинвазивного рака. Существует радиоиндуцированный рак влагалища, возникающий через 12-20 лет после лучевого лечения рака шейки матки. Светлоклеточные аденокарциномы возникают в возрасте 14-20 лет у девушек, матери которых во время беременности получали диэтилстильбэстрол или сходные с ним нестероидные эстрогены. Это послужило причиной запрета на применение таких препаратов во время беременности.

Клиника рака влагалища чаще всего сводится к появлению кровянистых выделений различной интенсивности. Осмотр в зеркалах, цитологическое и гистологическое исследование позволяют без особых сложностей поставить правильный диагноз. Для уточнения степени распространения процесса применяются цисто- и ректороманоскопия, экскреторная урография, лимфография, рентгенография грудной клетки.

Преимущественный путь распространения рака влагалища - лимфогенный. При опухолях верхней трети влагалища метастазы развиваются в тех же лимфатических коллекторах, что и при раке шейки матки. Рак нижней трети влагалища метастазирует подобно опухолям вульвы в пахово-бедренные лимфатические узлы.

Метастатические опухоли влагалища чаще всего возникают при раке шейки и тела матки, хорионкарциноме; реже - при раке яичников и гипернефроме. Характерная локализация метастазов - нижняя треть передней стенки влагалища.

Классификация рака влагалища по системе TNM

T - первичная опухоль

- TX* - недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0 - первичная опухоль не определяется
T1 - опухоль ограничена влагалищем
T2 - опухоль вовлекает паравагинальные ткани, но не распространяется на стенки таза
T3 - опухоль распространяется на стенки таза
T4 - опухоль вовлекает слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или распространяется за пределы таза

Примечание: наличие буллезного отека недостаточно для классификации опухоли как T4.

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными для верхних двух третей влагалища являются тазовые лимфатические узлы, а для нижней трети - паховые лимфатические узлы.

- NX* - недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
N0 - нет признаков метастатического поражения узлов
N1 - имеется поражение регионарных лимфатических узлов

M - отдаленные метастазы

- MX* - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0 - нет признаков отдаленных метастазов
M1 - имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

Стадия 0	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Стадия 1	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Стадия 2	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Стадия 3	<i>T1,2</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
	<i>T3</i>	<i>N0,1</i>	<i>M0</i>
Стадия 4A	<i>T4</i>	любая <i>N</i>	<i>M0</i>
Стадия 4B	любая <i>T</i>	любая <i>N</i>	<i>M1</i>

Основным методом лечения рака влагалища является лучевая терапия, которая обычно проводится путем внутривлагалищного облучения. Источники излучения размещаются в специальных кольпостатах по оси влагалища. Сеансы облучения выполняются два раза в неделю, разовые поглощенные дозы на глубине 1 см

составляют 5 Гр, суммарные - 55-70 Гр. При поражении нижней трети влагалища, а также при распространении опухоли на наружные половые органы используется дистанционное облучение. В зону облучения включаются измененные ткани и паховые лимфатические узлы, которые являются регионарными для нижней трети влагалища. Суммарные дозы от дистанционного облучения составляют 40-45 Гр. Результаты лечения при этой локализации относительно невысокие. Только при T1-T2 показатели 5-летней выживаемости могут превышать 55-65%. При более распространенных новообразованиях стойко излечиваются не более 30-35% пациентов.

Показания к хирургическому лечению возникают редко. У больных молодого и среднего возраста с локализацией опухоли в верхней трети влагалища может быть эффективной расширенная гистерэктомия с удалением половины влагалищной трубки. При выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах после завершения облучения первичной опухоли и уверенности в ее полном излечении может быть выполнена регионарная лимфаденэктомия (пахово-бедренная, пахово-бедренно-подвздошная).

При лечении дисплазии и преинвазивного рака влагалища успешно используются криодеструкция и лазеротерапия. *Сa in situ* влагалища эффективно лечится местными аппликациями 5% фторурациловой мази, курс такого лечения продолжается 10-14 дней.

Глава 32. Рак почки

Рак почки составляет 2-3% от всех злокачественных новообразований у взрослых и около 25% от всех опухолей у детей (опухоль Вильмса). В структуре смертности от онкоурологических заболеваний опухоли почки занимают первое место. Мужчины заболевают в 2-3 раза чаще, чем женщины, средний возраст больных составляет 58 лет.

Наиболее частым клиническим симптомом рака почки является гематурия, которая появляется внезапно, либо на фоне болей в области почки и носит тотальный характер. Нередко вслед за гематурией развивается приступ почечной колики, купирующейся после отхождения сгустков крови. Второй по частоте симптом рака почки - боль, являющаяся следствием растяжения фиброзной капсулы растущей опухолью, смещением и натяжением сосудов почечной ножки, а также результатом закупорки лоханки или мочеточника сгустками крови. У 20-50%

больных раком почки определяется прощупываемая опухоль. Гематурия, боль и пальпируемая опухоль представляют собой классическую триаду симптомов рака почки, однако совокупность этих признаков обычно указывает на далеко зашедший процесс.

Среди более редких симптомов следует отметить лихорадку, похудание, потерю аппетита, тошноту, рвоту, нейропатии. Нередко рак почки сопровождается ускорением СОЭ, анемией, эритроцитозом, повышением артериального давления. Повышение температуры тела является неблагоприятным симптомом, указывающим на значительную распространенность процесса. При распространенном раке почки часто возникает варикоцеле, причинами которого являются сдавление, прорастание или тромбоз почечной или нижней полой вены. Иногда первым проявлением опухоли почки становятся метастазы в легкое, кости, мозг и другие органы.

Диагноз рака почки основывается на клинических признаках заболевания, данных лабораторных, рентгенологических, радиоизотопных, ультразвуковых и других методов исследования.

Ведущими методами диагностики рака почки являются рентгенологические. На обзорной рентгенограмме часто видна тень почки с неровными контурами. При выполнении контрастной урографии определяются увеличение размеров почки, неровность ее контуров за счет выбухания опухолевого узла, могут наблюдаться дефекты наполнения почечных чашечек или лоханки, ампутация или смещение чашечек. Ретроградная пиелография позволяет получать изображение чашечно-лоханочной системы, однако применение этого исследования ограничено из-за опасности вызвать метастазирование опухоли.

Основным методом диагностики рака почки в настоящее время является ангиография. Последовательное выполнение аортографии и селективной почечной ангиографии позволяет с высокой точностью диагностировать злокачественную опухоль. Характерными рентгенологическими симптомами рака почки являются увеличение диаметра почечной артерии, обрыв вблизи опухолевого узла ветвей первого и второго порядка, наличие в самом опухолевом узле теней в виде пятен неправильной формы (симптом озер и луниц).

Распространенность опухолевого процесса уточняется путем выполнения каваграфии и селективной почечной флебографии. В рентгенодиагностику рака почки входит и распознавание метастазов опухоли (рентгенография грудной клетки и костей скелета). Высокой диагностической ценностью в отношении костных метастазов обладает радионуклидная сцинтиграфия.

Эхография и компьютерная томография также обладают большими диагностическими возможностями. Ультразвуковое

исследование в последние годы стало ведущим методом первичной визуализации опухолей почки. Компьютерная томография позволяет определить объем и контуры почки, ее взаимоотношения с окружающими органами и тканями. Одновременно можно установить распространение опухоли на область ворот почки, наличие поражения лимфатических узлов и тромба в нижней полой вене, метастазы в печени.

Дифференциальный диагноз проводят с солитарной кистой, поликистозом, нефроптозом, карбункулом почки и забрюшинными опухолями. Нередко окончательный диагноз устанавливается лишь при гистологическом исследовании.

Среди основных гистологических форм у 80-90% больных встречается светлоклеточный или гипернефроидный рак, реже диагностируются зернистоклеточный, веретено- и полиморфноклеточный рак, а также саркома.

Основными путями метастазирования рака почки являются гематогенный, лимфогенный и смешанный. На первом месте по частоте поражения метастазами стоят легкие, затем кости, печень, головной мозг. Это определяется наличием тесной связи между венозной системой почки и магистральными сосудами грудной и брюшной полостей, а также венозной сетью костного скелета.

Классификация опухолей почки по системе TNM

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

T1 - опухоль до 7,0 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой

T2 - опухоль более 7,0 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой

T3 - опухоль распространяется на крупные вены или надпочечник или околопочечные ткани, но в пределах фасции Герота

T3a - опухоль распространяется на надпочечник или околопочечные ткани, но в пределах фасции Герота

T3b - массивное распространение опухоли в почечную или полую вены

T3c - массивное распространение опухоли на полую вену выше диафрагмы

T4 - опухоль распространяется за пределы Фасции Герота

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы ворот почки, парааортальные и паракавальные. Категория N не зависит от локализации регионарных метастазов.

- NX* - недостаточно данных для оценки состояния узлов
N0 - нет признаков метастатического поражения узлов
N1 - имеются метастазы в одиночном регионарном лимфатическом узле
N2 - множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах

M- отдаленные метастазы

- MX* - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0 - нет признаков отдаленных метастазов
M1 - имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

<i>Стадия 1</i>	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2</i>	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3</i>	<i>T1,2</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
	<i>T3</i>	<i>N0,1</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4</i>	<i>T4</i>	<i>N0,1</i>	<i>M0</i>
	любая <i>T</i>	<i>N2</i>	<i>M0</i>
	любая <i>T</i>	любая <i>N</i>	<i>M1</i>

Хирургическая нефрэктомия является основным методом радикального лечения рака почки. Абластичность операции достигается предварительной перевязкой почечных сосудов и удалением почки единым блоком с паранефральной клетчаткой и прилежащими листками почечной фасции. Радикальность предусматривает выполнение расширенной нефрэктомии (лимфаденэктомия парааортальных и паракавальных лимфоузлов). При значительном местном распространении опухоли нефрэктомия может сочетаться с резекцией кишки, гемиколонэктомией, резекцией печени, диафрагмы и др.

Неподвижность опухоли почки и даже наличие одиночных отдаленных метастазов не являются противопоказанием к оперативному лечению. неподвижность опухоли может быть обусловлена перифокальным воспалением, а одиночные метастазы могут быть излечены оперативным или лучевым методом. При несмещаемой опухоли операцию начинают с лапаротомии и ревизии. Метастазы в печень, конгломераты метастазов в паракавальные и парааортальные лимфатические узлы, а также прорастание опухоли в окружающие органы и ткани делают нефрэктомия нецелесообразной. При множественных отдаленных метастазах нефрэктомия выполняется лишь в случаях профузной гематурии, однако в настоящее время для этого

обычно достаточно внутрисосудистого вмешательства с редукцией кровотока в бассейне почечной артерии. Противопоказаниями к оперативному вмешательству служат кахексия, массивные и множественные метастазы, нарушение функции оставшейся почки, а также тяжелые сопутствующие заболевания. Пятилетняя выживаемость больных раком почки после радикальной нефрэктомии колеблется от 30 до 45%.

Вторым по значимости методом лечения опухолей почки в настоящее время считается *интервенционное внутрисосудистое вмешательство*. Селективная катетеризация почечной артерии дает возможность редуцировать кровоток, что прекращает кровотечение почти у всех больных, а также значительно снижает кровопотерю при последующей нефрэктомии. Регионарная химиотерапия распространена как метод предоперационного вмешательства, а также при лечении больных с неоперабельными новообразованиями. Эффект внутриартериальной химиотерапии может быть существенно повышен путем введения химиотерапевтического препарата, например, диоксидета, в жировой эмульсии. Это позволяет создавать «депо» лекарственного препарата непосредственно в опухолевой ткани. До 10-20% больных неоперабельным раком почки переживают пятилетний срок наблюдения после выполнения жировой химиоэмболизации. Локальная гипертермия также усиливает местный противоопухолевый эффект, особенно в тех случаях, когда она создается путем внутриартериального введения ферромагнетиков с последующим УВЧ- или СВЧ-воздействием.

Лучевая терапия у больных раком почки используется как компонент комбинированного лечения и включает в себя пред- или послеоперационное облучение, которое проводится на гамма-терапевтических аппаратах и линейных ускорителях в статическом или подвижном режимах. Облучению подвергают область почки и зону регионарного метастазирования, разовые дозы обычно составляют 2-2,5 Гр, суммарные - 40-45 Гр. Целесообразно подвергать послеоперационной лучевой терапии больных, у которых во время операции были выявлены метастазы в лимфатические узлы. Комбинированное лечение по сравнению с чисто хирургическим увеличивает 5-летнюю выживаемость больных на 5-10%. При лучевой терапии, применяемой самостоятельно, поглощенная очаговая доза составляет 50-60 Гр и подводится за 5-6 нед.

Химиотерапия является вспомогательным методом лечения рака почки и применяется, в основном, в неоперабельных случаях, а также при генерализации опухолевого процесса. Для системной химиотерапии используются блеомицин, тиодипин, тиофосфамид, метотрексат, которые позволяют у 15-30% боль-

ных получить объективный эффект и увеличить продолжительность жизни на 6-10 мес.

В последнее десятилетие у больных с генерализованным раком почки используется *гормональное лечение* медроксипрогестероном, 17-оксипрогестероном и тестостероном. У 10-15% больных гормонотерапия приводит к объективному эффекту, выражающемуся в частичной регрессии метастазов и некотором увеличении продолжительности жизни.

Глава 33. Рак коркового слоя надпочечников

Из злокачественных новообразований надпочечников наиболее частым является рак коркового слоя. Он составляет 0,02-0,04% среди всех злокачественных опухолей человека и встречается не более чем у 2 человек на 1 миллион населения. Обнаруживается чаще у мужчин в возрасте от 50 до 70 лет, может быть двусторонним. Существует большое число классификаций рака коркового слоя, в которых авторы пытаются объединить клинические и морфологические признаки новообразования. У нас в стране большинство врачей пользуются классификацией проф. О.В.Николаева, рекомендованной им в 1947 г. и несколько дополненной в дальнейшем. В ее основу положен различный характер гиперпродукции тех или иных стероидных гормонов (глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов и эстрогенов). Различают злокачественную глюкостерому, альдостерому, андростерому, кортикоэстрому и смешанные опухоли, когда имеются клинические признаки гиперпродукции разных гормонов. Приведенная классификация проста и удобна, хотя необходимо иметь в виду, что чистых опухолей, продуцирующих только глюкокортикоиды, андрогены или только минералокортикоиды практически не существует. Почти всегда опухоль вырабатывает весь спектр гормонов с их предшественниками на фоне преимущественной продукции одного из них. Различить же их по гистологической структуре (андро-, глюко- или альдостерома) далеко не всегда представляется возможным.

В отдельную группу выделяют гормонально-неактивный рак. Следует, однако, отметить, что отсутствие клинических проявлений повышенной секреции стероидных гормонов вовсе не означает, что опухоль не синтезирует никаких биологически активных веществ. В большинстве случаев в так называемых гормонально-неактивных новообразованиях вырабатываются в небольшом количестве, как предшественники, так и конечные

продукты синтеза, но они не оказывают существенного влияния на обменные процессы. Клинические проявления могут появиться позже, когда опухоль достигнет больших размеров. У 66-76% больных на момент операции не наблюдается гормональных нарушений, хотя у одной трети пациентов при первичном обследовании опухоль уже пальпируется, достигает 10 см в диаметре и часто прорастает окружающие органы. У 34-53% больных на момент установления диагноза имеются отдаленные метастазы в легких, печени, костях, головном мозге.

Злокачественная глюкостерама

Глюкостерама - опухоль, продуцирующая глюкокортикоиды (преимущественно кортизол), клинически проявляется синдромом Иценко-Кушинга. Глюкостеромы в чистом виде, то есть опухоли, синтезирующие гормоны только глюкокортикоидного ряда, встречаются редко. Чаще наряду с симптомами повышенной продукции глюкокортикоидов появляются клинические признаки вирильного синдрома и гиперальдостеронизма (глюкоандростеромы и глюкоальдоандростеромы). Глюкостеромы могут быть как доброкачественными, так и злокачественными. Злокачественные опухоли выявляются почти у половины больных с одинаковой частотой у лиц обоего пола. Различают 1) малигнизированные аденомы и 2) раки анапластического, низкодифференцированного строения.

1) *Малигнизированные аденомы.* Малигнизированные участки могут быть выявлены в обычных аденомах коркового слоя. В таких случаях поставить правильный диагноз можно только при тщательном гистологическом исследовании. Макроскопически они выглядят как доброкачественные глюкостеромы - светлоклеточные аденомы мономорфного строения, темноклеточные или смешанные аденомы полиморфного строения. Первые представляют собой одиночные, реже множественные узлы или конгломераты, которые иногда обнаруживаются лишь при рассечении железы, но могут достигать больших размеров (8 см). Опухоли имеют тонкую капсулу, на разрезе равномерно желтого цвета. Функциональная активность их сопоставима с активностью всей коры. После удаления такой аденомы вместе с надпочечником, как правило, продолжается повышенная продукция кортизола противоположным надпочечником. По гистологическому строению такие образования представляют собой солидно-альвеолярные структуры, состоящие из светлых, крупных, однородных, гипертрофированных клеток с вакуолизированной цитоплазмой и центрально расположенным или сдвинутым к периферии ядром с отчетливыми ядрышками. Эти клетки богаты липидами, которые выявляются в виде суданофильных крупных капель или пылевидных включений.

Смешанные аденомы имеют пестрый вид из-за желтых и коричневых вкраплений. При гистологическом исследовании видны полиморфные клетки с темной цитоплазмой. Чередуюсь со светлыми клетками, они создают характерные мозаичные структуры, которые имеют то солидное, то трабекулярно-тубулярное, железистое строение. Реже опухоли состоят сплошь из темных клеток - темноклеточные аденомы (черные аденомы). При малигнизации аденом на разрезе видны участки некрозов, кровоизлияний. Микроскопически на фоне описанных доброкачественных структур можно выявить выраженный атипизм, повышенную митотическую активность, встречаются ангиоинвазия, прорастание капсулы, уродливые клетки с гигантскими ядрами.

2) *Рак анапластического, низкодифференцированного строения.* Опухоли крупные, массой от 100 г до 3 кг, однако, небольшие размеры новообразования не исключают злокачественного роста. Они обычно мягкие, покрытые тонкой, богато васкуляризированной капсулой. На разрезе пестрого вида, розовато-желтого, местами коричневого цвета с многочисленными участками некрозов, свежих и старых кровоизлияний, кальцификатов, кистозными участками с геморрагическим содержимым. Видны дольки, разделенные прослойками фиброзной ткани. Под капсулой обнаруживаются островки атрофированной коры надпочечника. Микроскопически анапластический рак характеризуется значительным полиморфизмом, как по структуре, так и по цитологическим особенностям, низкой дифференцировкой, катаплазией и всеми морфологическими признаками злокачественности. Превалируют дисконформированные структуры, клетки разной формы и величины, с уродливыми гигантскими ядрами.

Повышенная продукция кортизола опухолью наносит существенный вред организму. Проникая через мембрану клетки-мишени, молекула кортизола трабецируется в ядро и связывается с ДНК, стимулируя, таким образом, синтез специфической мРНК, которая в свою очередь обуславливает образование специфических белков и ферментов на рибосомах. Изменение активности ферментных систем при чрезмерном воздействии глюкокортикоидов ведет к нарушению практически всех видов обмена веществ.

Прежде всего, увеличивается скорость распада белков и замедление их синтеза. Снижение синтеза коллагена на фоне катаболизма белков, разрушения эластина ведет к атрофии кожи, она истончается, становится сухой с мраморным оттенком. Атрофические процессы быстро распространяются и на поперечно-полосатую мускулатуру. Как правило, они наиболее выражены в мышцах верхних и нижних конечностей. Стенка сосудов

становится ломкой, легко возникают кровоизлияния при инъекциях, незначительных ушибах. Нарушается структура белковой матрицы костной ткани, снижается способность ее фиксировать кальций. Постепенно развивается системный остеопороз. Повышенное выведение кальция способствует развитию мочекаменной болезни, вторичного пиелонефрита и почечной недостаточности.

Под влиянием глюкокортикоидов увеличивается образование гликогена и продукция глюкозы печенью. В то же время снижается поглощение и утилизация глюкозы периферическими тканями. Быстро активируются практически все этапы глюконеогенеза. Эти процессы требуют большого количества инсулина, продукция которого под влиянием кортизола увеличивается, однако остается относительно недостаточной. Кроме того, развивается инсулинорезистентность, повышается содержание контринсулярных гормонов. Развивается стероидный сахарный диабет.

В условиях гиперкортизолемии наблюдается неодинаковая чувствительность различных жировых депо к стероидам и инсулину. При этом происходит перераспределение жировой ткани в организме с преимущественным отложением ее на лице, шее и туловище. Увеличение ее массы, как правило, не наблюдается вследствие раковой интоксикации. В жировых депо верхних и нижних конечностей по неясным пока причинам имеет место постепенное исчезновение жира. Здесь преобладают процессы липолиза. К перечисленным изменениям присоединяются электролитные нарушения, обусловленные минералокортикоидным действием, как глюкокортикоидов, так и веществ альдостеронового ряда, повышенная продукция которых наблюдается особенно часто у больных со злокачественной опухолью коркового слоя. В таких случаях выявляется гипокалиемия.

В клинической картине заболевания одним из типичных и ранних признаков является изменение внешнего вида больных. Лицо становится лунообразным, округлым, с красными щеками. Такой характерный вид лица в литературе обозначается как матронизм. (Матрона - в древнем Риме: почтенная женщина, мать семейства). Ожирение отмечается почти у 95% больных. Наблюдается отложение жировой ткани в области шеи и плечевого пояса, VII шейного позвонка (климактерический горбик) и на передней брюшной стенке. На коже живота, плечевого пояса, бедер и ягодиц появляются своеобразные полосы - стрии, как результат растяжения истонченной кожи в местах ее наибольшего растяжения. Окраска стрий (от цианотичной до багрово-красной) обусловлена сосудами, расположенными под кожей, а также развивающейся полицитемией.

Изменение внешнего вида во многом определяется и развивающимся гирсутизмом - ростом волос по мужскому типу: на

верхней губе, подбородке, груди, спине, конечностях, по белой линии живота. К этим симптомам, как правило, присоединяется угревая сыпь. Умеренно выраженный гирсутизм обусловлен действием кортизола, значительное оволосение - действием андрогенов. Другие половые расстройства также относятся к числу постоянных признаков. Они связаны не только с повышением продукции андрогенов, но и с подавлением гонадотропной функции гипофиза. У женщин наблюдаются нарушения менструального цикла в виде опсоменореи и аменореи. У мужчин нередко отмечается импотенция и снижение полового влечения.

Обращает также на себя внимание истончение конечностей на фоне характерного центропетального ожирения, что связано с атрофией поперечно-полосатой мускулатуры и перераспределением жировой ткани. При этом больные жалуются на постоянную мышечную слабость (миопатию). Иногда она бывает настолько выраженной, что больные с трудом могут поднять руки, передвигаться, встать с кровати. Важную роль в развитии миопатии наряду с катаболизмом белка играет гипокалиемия.

Почти у всех больных с эндогенным гиперкортицизмом развивается артериальная гипертензия (АГ). Она относится к числу ранних симптомов и, как правило, имеет постоянный характер, при этом систолическое АД у многих больных превышает 200 мм рт.ст., а диастолическое - более чем в половине случаев имеет уровень выше 100 мм рт. ст. Стойкое повышение АД поддерживается за счет влияния глюкокортикоидов на центральные звенья регуляции сосудистого тонуса, а также за счет активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон, стимуляции продукции вазопрессина. Определенную роль в патогенезе АГ играет потенцирование глюкокортикоидами эффекта катехоламинов и биогенных аминов. Повышение активности ренина плазмы (АРП) и как следствие такого повышения - развитие вторичного гиперальдостеронизма - связывают с поражением почек, в паренхиме которых обнаруживаются артериолосклероз, нефрокальциноз и изменения, характерные для гломерулонефрита и пиелонефрита. Кроме того, с развитием болезни при высокой продукции кортизола усиливается его минералокортикоидное влияние: повышается задержка натрия и воды, что в свою очередь ведет к гипervолемии. Такие влияния могут быть выраженными также за счет продукции опухолью минералокортикоидов (11-дезоксикортикостерона, кортикостерона, альдостерона), а также предшественника кортизола - 11-дезоксикортизола. Важную роль в развитии АГ играет также потеря ионов калия мышечными клетками сосудов, что ведет к изменению сосудистой реактивности и повышению сосудистого тонуса.

АГ, катаболизм белков, потеря калия и развивающаяся раковая интоксикация отрицательно влияют на сердечную деятель-

ность. Снижается разовая производительность сердца и минутный объем кровообращения. Наблюдается тахикардия, аритмия, одышка, отеки, увеличение печени. Эти изменения сердечно-сосудистой системы в подавляющем большинстве случаев бывают ведущими в клинике основного заболевания и являются причиной инвалидности и летальных исходов.

К более поздним симптомам заболевания относится системный остеопороз, сопровождающийся мучительными болями и спонтанными переломами костей при незначительных физических нагрузках. Поражение скелета встречается более чем у 90 % больных. Чаще всего поражаются грудной и поясничный отделы позвоночника, ребра, грудина, кости черепа. С прогрессированием заболевания остеопороз развивается в плоских и трубчатых костях.

Тяжесть состояния усугубляется подавлением глюкокортикоидами специфического иммунитета и быстрым распространением гормонально-активных метастазов (печень, легкие, кости, головной мозг). Легко возникают гнойничковые поражения кожи, трофические язвы голени, сепсис и другие инфекционные осложнения. Если не проводится лечение, около 50% больных умирают от интеркуррентных инфекций.

К перечисленным симптомам нередко присоединяются различные нарушения психической деятельности, что требует консультации психиатра, а в ряде случаев и лечения в специализированном стационаре.

Злокачественная андростерома

Андростерома - опухоль коркового слоя, продуцирующая в избыточном количестве мужские половые гормоны - андрогены, относится к редкой патологии. Встречается преимущественно у женщин в возрасте от 30 до 40 лет и составляет примерно 1-3% всех опухолей надпочечников. Более половины андростером у взрослых злокачественные. У детей вирулизирующие опухоли надпочечников почти всегда злокачественные.

Опухоли могут достигать больших размеров до 1000 г, имеют выраженную капсулу, на разрезе красновато-коричневого цвета, с участками кровоизлияний и кистами, при злокачественном росте имеются обширные очаги некрозов. Однако отличить доброкачественную андростерому от злокачественной по макроскопической картине не всегда представляется возможным. Микроскопически в доброкачественных опухолях клетки обычных размеров с пузырьвидными ядрами, формируют тяжи и ацинарные структуры. При обнаружении клеточного и ядерного полиморфизма несмотря на отсутствие митозов опухоль следует считать злокачественной. Наличие атипизма подтверждает диагноз.

В клинической картине преобладают симптомы вирилизации - приобретения вторичных мужских половых признаков. Голос грубеет, становится низким, увеличивается масса мышц конечностей, в то же время подкожно-жировой слой уменьшается. Отмечается выпадение волос на голове, рост их по мужскому типу на теле и конечностях, на лице - в виде бороды и усов. Нарушается и вскоре прерывается менструальный цикл. Атрофируются молочные железы, увеличивается клитор.

При наличии опухоли у детей наступает преждевременное физическое и половое развитие у мальчиков по изосексуальному, а у девочек по гетеросексуальному типу. Характерна низкорослость в связи с ранним закрытием зон роста.

У мужчин клиническая картина не выражена, часть андростером у них ошибочно расценивается как гормонально-неактивные опухоли.

Следует также иметь в виду, что плохое самочувствие (слабость, недомогание), беспричинное похудание и истощение, боли в поясничной области наблюдаются в поздних стадиях заболевания при больших размерах опухоли.

Злокачественная альдостерома

Альдостерома опухоль клеток клубочковой зоны коркового слоя надпочечников, продуцирующая альдостерон, до настоящего времени считается крайне редкой патологией. Симптомом комплекс развивающихся при этом расстройств вошел в литературу под именем английского врача Джерома Конна, впервые описавшего его в 1955 году (синдром Конна). Официальное же название заболевания первичный гиперальдостеронизм (ПГА).

Этиология ПГА до настоящего времени остается неизученной. Известно, что синдром первичной гиперпродукции альдостерона представляет собой сложную и неоднородную группу заболеваний, явно различающихся по причинам возникновения. В большинстве случаев имеют место опухоли клубочковой зоны коркового слоя и лишь в 9% - различные виды гиперплазии. Среди опухолей в 2-6% случаев обнаруживаются злокачественные альдостеромы.

Доброкачественные альдостеромы, как правило, небольших размеров, около 1,5-2,0 см, массой около 3-6 г, с нежной капсулой, на разрезе охряно-желтого цвета. Множественные и двусторонние образования встречаются исключительно редко. Микроскопически они представляют собой аденомы солидного и солидно-железистого строения с выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом, содержащие клетки клубочковой и пучковой зон, реже обнаруживаются клетки сетчатой зоны. Злокачественные опухоли массой до 500 г и более, без четкой капсулы, прорастающие в окружающие органы и ткани. На раз-

резе видны зоны некроза и кровоизлияний с тканью грязно-серого, местами охряно-желтого цвета. При гистологическом исследовании обнаруживаются все характерные признаки злокачественного роста. В то же время, гистологический диагноз злокачественной альдостеромы очень труден, так как эти опухоли в чистом виде практически не встречаются, в них всегда при гистохимических исследованиях обнаруживаются клетки, продуцирующие глюкокортикоиды и андрогены. Диагноз, как правило, ставится на основании клинических данных и лабораторных исследований (выявление преимущественной секреции альдостерона). С помощью микроскопического исследования чаще всего возможно только установление факта наличия злокачественной опухоли коркового слоя. Дифференциальный диагноз между глюко-, альдо- и андростеромой на основании данных световой микроскопии в большинстве случаев практически невозможен.

В патогенезе заболевания ведущее место занимает специфическое влияние альдостерона на транспорт ионов натрия и калия. Альдостероновые рецепторы находятся в канальцах почек, в потовых и слюнных железах, в слизистой оболочке кишечника. Связываясь с ними альдостерон контролирует и реализует катионообменный механизм. В почках усиливается реабсорбция натрия и выведение калия и магния. В условиях гипокалиемии в клетках ионы калия замещаются ионами водорода и натрия, а во внеклеточной жидкости - гидрокарбонатами. Компенсаторно усиливается выведение щелочных радикалов и, прежде всего, ионов хлора. Развиваются внеклеточный гипохлоремический алкалоз и внутриклеточный ацидоз.

Немаловажной причиной возникающих расстройств является натрий-задерживающее действие альдостерона. Повышение общего содержания натрия в организме сопровождается задержкой воды, гиперволемией, набуханием стенок и уменьшением просвета сосудов, значительным увеличением общего периферического сопротивления, что ведет к возникновению стойкой артериальной гипертензии. Кроме того, высокое содержание натрия в стенках кровеносных сосудов и снижение внутриклеточного калия повышает чувствительность сосудов к прессорным веществам.

Потеря калия наряду с гипомагниемией ведет к резкому снижению функций тканей и органов, связанных с потреблением энергии. Нарушается синтез макроэргических соединений, требующий высокой концентрации ионов калия и магния в клетках. Развиваются дистрофические изменения в мышечной и нервной тканях, а также вакуольная дистрофия эпителия канальцев нефрона, что существенно отражается на функции почек. На фоне гипертрофии левого желудочка, связанной с вы-

соким АД, постепенно прогрессируют дистрофические изменения миокарда (гипокалиемическая миокардиодистрофия), нарушение проводимости и различные виды аритмии. Тяжесть состояния усугубляется системным гиалинозом артериол и артериолосклерозом, развивающимися вследствие артериальной гипертензии и электролитных нарушений в тканях.

В клиническом течении различают три основных синдрома: сердечно-сосудистый, нервно-мышечный и почечный.

Сердечно-сосудистый синдром проявляется различными нарушениями сердечной деятельности и артериальной гипертензией. Последняя наблюдается у всех больных, чаще носит постоянный характер и иногда может быть единственным клиническим проявлением заболевания. Кризы АГ бывают редко. Часто отмечаются интенсивная головная боль, ноющие боли в области сердца и нарушения зрения, обусловленные ангио- и нейроретинопатией. Усилению головных болей способствует также гипергидратация головного мозга. Боли в сердце связаны с «калипенической миокардиодистрофией» и изменениями в коронарных сосудах. Возможны различные виды аритмии, пароксизмальная тахикардия, брадикардия. На ЭКГ выявляются типичные признаки гипокалиемии: снижение сегмента S-T, удлинение интервала Q-T, инверсия зубца T, патологический зубец U, нарушения проводимости. Отеки у больных ПГА бывают редко, они присоединяются с развитием сердечной и почечной недостаточности.

Для нервно-мышечного синдрома характерна миастения, реже наблюдаются парестезии, параличи и тетанические судороги. Мышечная слабость развивается периодически в отдельных группах мышц конечностей, шеи.

Почечный синдром проявляется так называемой калипенической нефропатией. Больных беспокоят патологическое чувство жажды (полидипсия), полиурия с преобладанием ночного диуреза над дневным (никтурия). При лабораторных исследованиях мочи выявляются изо- и гипостенурия. Характерным является развитие хронического пиелита и пиелонефрита в связи со щелочной реакцией мочи и снижением сопротивляемости инфекции почечной ткани.

Злокачественная кортикоэстрома

Кортикоэстрома - опухоль продуцирующая женские половые гормоны (эстрадиол, эстрон и эстриол). Новообразования встречаются крайне редко и описаны только у лиц мужского пола, при этом в половине случаев они наблюдаются в детском возрасте.

Опухоли обычно больших размеров, их масса от 50 до 100 г, описаны опухоли массой 800-1200 г. Кортикоэстрома в по-

давляющем большинстве случаев злокачественны, макро- и микроскопически напоминающие злокачественные глюко- или андростерому, однако обладают более выраженным экспансивным ростом, быстро инфильтрируют окологерничную клетчатку, кровеносные и лимфатические сосуды.

Наиболее частым симптомом заболевания является гинекомастия. Она обнаруживается в 98% случаев за 2-3 года до выявления опухоли. У мужчин постепенно развиваются атрофия яичек, олигоспермия, снижается потенция, уменьшается рост волос на подбородке и верхней губе. У некоторых больных появляется пигментация ореол молочных желез и даже секреция из них при надавливании на область соска. В детском возрасте отмечается преждевременное созревание костей, феминизация телосложения. Размеры полового члена и яичек соответствуют возрасту. У большинства больных наблюдается нерезко выраженное ожирение, умеренная артериальная гипертензия, слабость, пиодермия, полосы растяжения. Эти симптомы связаны с продукцией опухолью глюко- и минералокортикоидов.

Диагностика рака коркового слоя надпочечников.

При выявлении клинических симптомов гиперфункции коркового слоя необходимо произвести исследование содержания гормонов в плазме крови и в моче.

У больных с клиническими проявлениями эндогенного гиперкортизолизма (синдрома Иценко-Кушинга), как правило, имеет место повышение содержания кортизола с нарушением ритма суточной секреции - сохраняются повышенные его уровни в ночное время. Отличительной особенностью рака при синдроме Иценко-Кушинга является подавление центральных механизмов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси вследствие массивного высвобождения глюкокортикоидов тканью опухоли по принципу обратной связи. Содержание адренкортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови низкое. Кроме того, злокачественная глюкокостерома функционирует автономно, независимо от продукции АКТГ.

В клинической практике наиболее часто используется исследование суточной экскреции с мочой 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) и 17-кетостероидов (17-КС). 17-ОКС (кортизол, кортизон и их метаболиты) при синдроме Иценко-Кушинга всегда повышены. Часто повышена и экскреция 17-КС (дигидроэпандростерон, андростерон и этиохоланолон).

Для исключения автономно функционирующей гормонально-активной опухоли проводится проба с 8 мг дексаметазона (большой тест Лидлла). Дексаметазон - мощный синтетический глюкокортикоид, по принципу механизма обратной связи тормозит функцию гипоталамуса и гипофиза, при этом снижается

продукция АКТГ и кортизола. Больному после исследования исходных показателей экскреции 17-ОКС и 17-КС назначают дексаметазон по 2 мг каждые 6 часов в течение трех суток. При наличии автономно функционирующей опухоли экскреция кортикостероидов практически не изменяется.

Диагноз андростеромы часто ставится поздно, потому что целый ряд заболеваний проявляется симптомами вирилизации: врожденная дисфункция коры надпочечников, синдром Штейна-Левенталя, вирилизирующие опухоли яичников у женщин. Андростерому также необходимо дифференцировать с разными видами преждевременного полового созревания, у мужчин и мальчиков с опухолью тестикулов. Во всех случаях при подозрении на андростерому необходимо исследование андрогенов в крови и моче. Их содержание возрастает иногда в десятки раз. Экскреция 17-КС с мочой резко повышена в основном за счет дегидроэпиандростерона. Прием дексаметазона не изменяет скорость и количество секретируемых андрогенов. Это свидетельствует о том, что опухоль функционирует автономно, независимо от секреции АКТГ. Экскреция 17-ОКС с мочой и содержание кортизола в плазме крови при «чистых» андростеромах не превышает нормальных величин.

В диагностике альдостеромы, прежде всего, необходимо установление самого факта гиперальдостеронизма. У всех больных с упорной АГ, мышечной слабостью необходимо исследование электролитов в крови и моче, а также состояния функции почек. Особого внимания требуют пациенты с АГ в сочетании с гипокалиемией (содержание калия ниже 3,0 ммоль/л). В связи с волнообразным течением заболевания целесообразны повторные исследования. Нормальное содержание калия в плазме крови не исключает ПГА. При наличии клинических симптомов заболевания диагностический поиск должен быть продолжен. Равно как и при нормальном АД в случае даже умеренной гипокалиемии необходимо найти ее причину. Повышение продукции альдостерона может быть связано с длительной стимуляцией его секреции ренином и ангиотензином II при нефротическом синдроме, сдавлении почечных сосудов, гиперплазии или опухоли юкстагломерулярного аппарата при первичном гиперренинизме (синдроме Бартера), гипертонической болезни и застойной сердечной недостаточности, при длительном использовании противозачаточных средств, диуретиков, стимулирующих продукцию ренина. Такое состояние известно под названием вторичного или гиперренинемического гиперальдостеронизма (ВГА). Для дифференциальной диагностики ПГА и ВГА предложены различные тесты, однако самым надежным методом является исследование содержания альдостерона и активности ренина

плазмы (АРП). Для ПГА характерно высокое содержание альдостерона при низкой АРП.

Лабораторная диагностика кортикоэстромы основана на определении эстрогенов в плазме крови и моче. Эти исследования необходимо проводить при появлении любых признаков феминизации телосложения у мужчин, выявлении двусторонней гинекомастии, гипотрофии яичек. Следует иметь в виду, что кортикоэстромы, проявляющиеся лишь чистой феминизацией, встречаются очень редко. Как правило, выявляется умеренное повышение продукции глюко- и минералокортикоидов. Повышенная продукция эстрогенов наблюдается также при злокачественных андростеромах и смешанных опухолях коркового слоя. Но в этих случаях признаков феминизации нет, так как продукция андрогенов нивелирует проявления эстрогенной активности.

В оценке состояния надпочечников решающее значение имеют компьютерная и магнитно-резонансная томография. Точность диагностики при их использовании достигает 90-100%. Возможность выявления небольших новообразований, определение их плотности и размеров, отношения к окружающим тканям, органам и сосудам делают эти методы исследования наиболее ценными в клинической практике. Несколько уступает по точности диагностики эхография, но имеет и ряд преимуществ: это неинвазивный метод, исследование не сопровождается лучевой нагрузкой, аппаратура относительно недорога. Не потеряли своего значения и обычные рентгенологические методы исследования. С их помощью можно выявить остеопороз скелета, наличие отдаленных метастазов в костях, легких, определить размеры турецкого седла. Исследование надпочечников в условиях пневморетроперитонеума, радиоизотопное сканирование с использованием 19-йодхолестерина, меченого радиоактивным йодом, аортография и селективная артерио- или венография в сочетании с забором крови из надпочечниковой вены для определения содержания гормонов могут дополнить представления о патологическом процессе, однако они повышают стоимость лечения и небезопасны для больного, поэтому используются лишь в отдельных случаях.

Лечение. Прогноз.

Успех оперативного лечения во многом определяется правильной предоперационной подготовкой и послеоперационным ведением больных. Основными задачами предоперационной подготовки являются борьба с различными нарушениями гемодинамики, восстановление нарушений углеводного обмена и электролитного баланса. Кроме того, возникает необходимость в коррекции различных психоэмоциональных нарушений, кото-

рые в той или иной степени выраженности встречаются у 95-98% пациентов с глюко- и андростеромами. Отмечаются неустойчивость настроения, поверхностный сон с тревожными сновидениями, расстройство памяти, снижение интеллектуальных способностей. В большинстве случаев оказывается достаточным прием седуксена по 5-10 мг 2-3 раза в сутки. Седативная терапия позволяет надежно снять психоэмоциональное напряжение перед операцией. При возникновении более глубоких нарушений психики больные нуждаются в лечении психиатра или даже в кратковременном пребывании в психиатрическом стационаре.

С целью компенсации расстройств сердечно-сосудистой системы по показаниям назначаются сердечные гликозиды, гипотензивные препараты типа гемитона, клофелина, катапресана и ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (ренитек, эналаприл, периндоприл и другие), а также медикаменты, применяемые для пластического обеспечения миокарда (рибоксин, оротат калия, ретаболил и т.д.). В процессе подготовки необходим постоянный контроль за состоянием как периферической, так и центральной гемодинамики. Для оценки основных параметров центрального кровообращения нами используется метод интегральной реографии тела. Низкая разовая производительность сердца, выраженное снижение минутного объема кровообращения и резервных возможностей миокарда, выявляемые при проведении нагрузочных проб, высокий системный артериальный тонус требуют временного отказа от операции и проведения более интенсивных мероприятий.

Лечение нарушений кровообращения проводится с учетом изменений электролитного баланса и, прежде всего, гипокалиемии. Используются препараты калия для энтерального приема и внутривенного введения. Лечебная доза вводимых препаратов определяется по содержанию калия в плазме крови, в эритроцитах, а также по данным электрокардиографических исследований, достаточно точно характеризующих гипо- или гиперкалиемию. Суточная доза калия может достигать 80-120 ммоль. В каждом конкретном случае решается вопрос о необходимости приема верошпирона. Доза препарата подбирается индивидуально. Перечисленные мероприятия проводятся на фоне лечения сахарного диабета. Назначается диета и сахароснижающие препараты, перед операцией используется простой инсулин, доза которого определяется уровнем повышения глюкозы крови.

На разных этапах хирургического лечения может потребоваться заместительная гормональная терапия. Гормональные препараты не вводятся лишь при «чистых» альдостеромах и эстромах, а также при гормонально-неактивных опухолях. Как правило, необходимость во введении гормональных препаратов

в процессе подготовки к операции возникает относительно редко. Такая ситуация наблюдается при развитии острой надпочечниковой недостаточности вследствие кровоизлияния в ткань опухоли и тромбозе ее сосудов. В настоящее время предоперационное введение гидрокортизона с профилактической целью не применяется. В большинстве случаев заместительная гормональная терапия начинается с момента лигирования надпочечниковой вены во время удаления опухоли. С этой целью разными авторами предлагаются различные схемы введения глюкокортикоидов. Они выведены эмпирическим путем, являются условными и должны корректироваться в зависимости от состояния конкретного больного. Нами в течение последних лет используется следующая схема заместительной гормональной терапии. Во время лигирования центральной вены надпочечника начинается внутривенное капельное введение 100 мг водорастворимого гидрокортизона (солукортефа) на 300 мл изотонического раствора натрия хлорида. Введение этой дозы заканчивается к концу операции. После операции до 9 часов следующих суток внутривенно с помощью дозатора (или постоянно капельно) вводится еще 300 мг солукортефа. Далее в течение 1-х послеоперационных суток таким же образом вводится 300 мг, в течение 2-х суток - 200 мг солукортефа. Как правило, с третьих суток назначаем кортизон ацетат внутрь по схеме: 3-и сутки - 200 мг кортизона ацетата (по 50 мг через 6 часов); 4-е сутки - 175 мг; 5-е сутки - 150 мг; 6-е сутки - 100 мг; 7-е сутки - 75 мг кортизона ацетата. В последующем в процессе наблюдения устанавливается фиксированная доза препарата (75-50 мг). При этом доза и время приема его назначается с учетом продукции и суточного ритма выделения кортикостероидов у здорового человека: 2/3 суточной дозы вводится от 7 до 9 часов утра и 1/3 - во второй половине дня. Стероидные препараты всегда назначаются после еды.

В каждом конкретном случае решается вопрос о необходимости приема минералокортикоидов. С этой целью используется флудрокортизон ацетат (кортинеф, флоринеф). Поддерживающая доза препарата составляет 0,05-0,1 мг в сутки. Нормальное АД, нормализация соотношения натрий/калий в плазме крови, повышение содержания натрия и снижения уровня калия являются объективными показателями действия минералокортикоидов.

Правильная предоперационная подготовка во многом определяет исход операции. Трудности оперативного пособия связаны прежде всего с особенностями анатомической и топографической локализации желез у лиц с ожирением, выраженными гемодинамическими нарушениями. Низкая резистентность тканей к инфекции, связанная с нарушением белкового, углевод-

ного и жирового обменов, предрасполагает к плохому заживлению ран, расхождению краев и нагноению. Решающее значение в лечении рака коркового слоя надпочечников имеет осуществление наиболее щадящего доступа. Опухоль должна быть удалена вместе с окружающей жировой клетчаткой, при прорастании в соседние органы возможна резекция хвоста поджелудочной железы, печени, удаление почки и селезенки. В зависимости от размеров и локализации новообразования используются различные доступы. Наиболее часто применяются боковой, внебрюшинный, экстраплевральный доступ (при необходимости с резекцией XI и XII ребер) или торакофренолюмботомия по X межреберью.

Прогноз при раке коркового слоя неблагоприятный. Эффективность хирургического лечения во многом зависит от размеров опухоли и наличия отдаленных метастазов на момент операции. Наиболее благоприятные результаты и даже полное излечение возможны при опухолях до 3 см в диаметре. Именно поэтому большинство хирургов придерживается активной тактики в отношении случайно выявленных небольших гормонально-неактивных образований надпочечников. Глюко- и андростеромы диаметром 5 см и более (массой 100 г и более) следует оперировать с использованием традиционных доступов, единым блоком с иссечением окружающей жировой клетчатки и клетчатки, расположенной по ходу почечных сосудов. Следует иметь в виду, что прогноз после удаления таких новообразований может быть неблагоприятным даже в случае доброкачественного гистологического строения.

При наличии отдаленных метастазов продолжительность жизни не превышает двух лет. При обнаружении единичных метастазов в печени возможна их эмболизация через артериальное и венозное русло с использованием химиопрепаратов (химиоэмболизация). К сожалению до настоящего времени не найдено надежных цитостатиков. Чаще всего рекомендуются хлодитан (митоган, лизодрен), 5-фторурацил, доксорубин, цисплатин. Используются также ингибиторы стероидогенеза - аминглутетимид и его аналоги (ориметен, мамомит).

Глава 34. Рак мочевого пузыря

Рак мочевого пузыря составляет около 4% всех новообразований и до 50% опухолей мочевыделительной системы. Заболевание, как правило, возникает после 50 лет, мужчины болеют в 4-5 раз чаще женщин.

Основным симптомом опухолей мочевого пузыря является макро- или микрогематурия. Макрогематурия бывает терминальной и тотальной. Первая наблюдается при локализации опухоли в шейке мочевого пузыря, вторая - при любой локализации. Тотальная гематурия может сопровождаться отхождением бесформенных сгустков крови, иногда вызывающих тампонаду мочевого пузыря.

Основным методом диагностики остается цистоскопия, в процессе проведения которой выполняется биопсия опухоли. Рентгенологическое исследование начинают с выделительной урографии, при которой оценивается состояние верхних мочевых путей, а на нисходящих цистограммах выявляются дефекты наполнения, деформация, асимметрия стенок мочевого пузыря. Информативна ретроградная цистография, выполняемая после наполнения мочевого пузыря жидким контрастным веществом с помощью катетера. Для выявления распространения рака мочевого пузыря за пределы органа применяется тазовая ангиография. Характерными ангиографическими признаками инвазии паравезикальной клетчатки являются внепузырные извитые патологические сосуды с образованием озер и лужиц. Состояние регионарных лимфатических узлов уточняется с помощью нижней лимфографии. Степень местного распространения опухоли и связь ее с соседними структурами определяется путем выполнения компьютерной томографии. Ультразвуковое исследование также весьма информативно при раке мочевого пузыря. Определенное диагностическое значение имеют радионуклидные методы исследования. Применение нефротропных меченых препаратов (I-гиппуран, Но-промеран) позволяет выявить ранние изменения в функциональном состоянии мочевой системы.

Излюбленной локализацией опухолей мочевого пузыря является шейка и мочепузырный треугольник (треугольник Льео). В 95% случаев опухоли возникают из переходного эпителия (уротелия) и имеют папиллярное строение. Гораздо реже встречаются аденокарцинома, солидный рак и саркома мочевого пузыря.

Рак мочевого пузыря метастазирует довольно редко. Чаще всего метастазами поражаются регионарные лимфатические узлы. Отдаленные метастазы имеют главным образом гематогенное происхождения и локализуются в печени, легких и костях.

Классификация опухолей мочевого пузыря по системе TNM

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

T1 - опухоль до 7,0 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой

- T2 - опухоль более 7,0 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой*
- T3 - опухоль распространяется на крупные вены или надпочечник или околопочечные ткани, но в пределах фасции Герота*
- T3a - опухоль распространяется на надпочечник или околопочечные ткани, но в пределах фасции Герота*
- T3в - массивное распространение опухоли в почечную или полую вены*
- T3с - массивное распространение опухоли на полую вену выше диафрагмы*
- T4 - опухоль распространяется за пределы Фасции Герота*

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы ворот почки, парааортальные и паракавальные. Категория N не зависит от локализации регионарных метастазов.

- NX - недостаточно данных для оценки состояния узлов*
- N0 - нет признаков метастатического поражения узлов*
- N1 - имеются метастазы в одиночном регионарном лимфатическом узле*
- N2 - множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах*

M- отдаленные метастазы

- MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов*
- M0 - нет признаков отдаленных метастазов*
- M1 - имеются отдаленные метастазы*

Группировка по стадиям

<i>Стадия 1</i>	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2</i>	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3</i>	<i>T1,2</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
	<i>T3</i>	<i>N0,1</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4</i>	<i>T4</i>	<i>N0,1</i>	<i>M0</i>
	<i>любая T</i>	<i>N2</i>	<i>M0</i>
	<i>любая T</i>	<i>любая N</i>	<i>M1</i>

Основным методом лечения больных ранними стадиями мочевого пузыря является хирургический. Многочисленные способы хирургического лечения делятся на четыре основные группы: 1) эндovesикальные (трансуретральная электрокоагуляция, трансуретральная электрорезекция, криодеструкция); 2) чрезпу-

зырные (электрокоагуляция и электроэксцизия, демукозация, криодеструкция, резекция с пересадкой мочеточников и без нее); 3) цистэктомия с различными видами деривации мочи (простая, радикальная, экзентерация органов малого таза); 4) везикопластические операции.

Трансуретральную электрокоагуляцию (разрушение опухоли токами высокой частоты) применяют при одиночных типичных папилломах и как паллиативное средство с целью остановки кровотечения при раке мочевого пузыря. В настоящее время основным способом эндовезикального вмешательства стала трансуретральная электрорезекция (ТУР), которая является радикальным методом лечения при одиночных и множественных папилломах, раке T1 и рецидивных опухолях размером до 2-2,5 см.

Криодеструкция применяется, в основном, как паллиативное средство для остановки кровотечения, или в комбинации с лучевой терапией.

Резекция мочевого пузыря считается радикальным методом лечения рака этой локализации. Операция позволяет на мобилизованном и вскрытом мочевом пузыре определить истинные размеры поражения, состояние паравезикальной клетчатки и зон регионарного метастазирования, а также дает возможность удалить опухоль вместе со стенкой мочевого пузыря, клетчаткой и лимфатическими узлами.

Все перечисленные операции направлены на сохранение органа. В тех же случаях, когда размеры опухоли велики и ее радикальная резекция невозможна, показана цистэктомия. Различают простую тотальную, радикальную тотальную цистэктомию и экзентерацию органов малого таза. В первом случае мочевой пузырь удаляют вместе с предстательной железой и семенными пузырьками (у мужчин) или уретрой (у женщин). Во втором, помимо этого, удаляют паравезикальную клетчатку с фасцией таза, регионарные лимфатические узлы вплоть до запирательных, а у женщин, кроме того, матку с придатками и передней стенкой влагалища. Отток мочи после цистэктомии обеспечивается путем пересадки мочеточников в изолированную прямую кишку или изолированный сегмент подвздошной или сигмовидной кишки; формированием ректального мочевого пузыря; путем уретерокутанеостомии. Послеоперационная летальность после цистэктомии достигает 10-12%, пятилетняя выживаемость составляет 30-35%.

Лучевая терапия является основным методом лечения больных в стадии T3-T4 и играет все возрастающую роль в комбинированном лечении.

Предоперационное дистанционное облучение чаще показано для достижения операбельности опухоли. При этом использу-

ется облучение до суммарной дозы 30-45 Гр с двух встречных полей или в подвижном режиме. Реже для предоперационного облучения применяются внутрисполостные методы, осуществляемые на аппаратах типа «АГАТ-В5» или «Микроселектрон».

Послеоперационное облучение проводится при сомнительной радикальности выполненной операции, суммарные поглощенные дозы доводятся до 50-60 Гр.

5-летняя выживаемость больных раком мочевого пузыря, подвергавшихся комбинированному радикальному лечению, достигает 40-45%.

Лучевая терапия показана больным раком мочевого пузыря в стадиях T1-T3NXM0 и T1-T3N1M0 по радикальному курсу, а больным с распространением опухоли T4N0M0 и T4N1-N2M0 - с паллиативной целью. Дистанционную лучевую терапию проводят в различных вариантах формирования полей, с использованием формирующих клиновидных фильтров, с углами наклона оси пучка излучения к горизонтальной плоскости 40° при статических режимах, а также в режиме подвижного секторного облучения спереди с углом качания 240-280°. При радикальном облучении суммарные очаговые дозы составляют 60-75 Гр, при паллиативном обычно не превышают 30-45 Гр. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных после радикального лучевого лечения не превышает 18-22%.

Для повышения эффективности хирургического, комбинированного и лучевого лечения больных раком мочевого пузыря используется регионарная внутриартериальная химиотерапия, редукция кровотока в бассейне внутренних подвздошных и пузырных артерий, сеансы облучения сочетаются с локальной гипертермией.

При раке мочевого пузыря используется и химиотерапия, для проведения которой применяются 5-фторурацил, фторафур, метотрексат, адриамицин, блеомицин, митомицин С, эподил, циклофосфан, цисплатин и др. Помимо системной, при раке мочевого пузыря широко используется внутривезикулярная химиотерапия (тиофосфамид, VM-26, эподил, адриамицин, митомицин С). Местное применение противоопухолевых препаратов позволяет у 20-40% больных добиться полной резорбции опухолевых очагов.

Иммунотерапия также широко применяется, как компонент комбинированного или комплексного лечения больных раком мочевого пузыря. Наиболее распространено введение вакцины БЦЖ, *Corynebacterium parvum*, левомизола. Лучшие результаты достигаются при внутривезикулярном введении вакцины БЦЖ в сочетании с другими методами лечения.

В лечении рака мочевого пузыря, особенно запущенного, довольно большое значение имеют паллиативные методы. Их при-

меняют для устранения болей, непрекращающейся гематурии, блокады верхних мочевых путей. При резко выраженной дизурии, малой емкости мочевого пузыря, сдавлении мочеточников прибегают к наложению цистостомы, пункционной нефростомии, уретерокутансостомии. В случаях изнуряющих болей, обусловленных прорастанием опухоли в соседние органы и сдавлением нервных стволов, применяют новокаиновые блокады через запирающее отверстие, резекцию пресакрального нервного сплетения и т.д. Боли в костях при их метастатическом поражении снимают короткими курсами локального облучения. При кровотечениях из распадающихся опухолей, которые нельзя остановить консервативными методами, производят перевязку внутренних подвздошных артерий, но более эффективной является их интервенционная эмболизация. В этих случаях используется также введение в мочевой пузырь 4% или 10% раствора формалина, проводится лечение гидростатическим давлением, электрокоагуляция и др.

Глава 35. Рак предстательной железы

Рак предстательной железы - одна из наиболее частых злокачественных опухолей людей пожилого и старческого возраста. У мужчин в возрасте старше 60 лет рак предстательной железы занимает третье место после злокачественных новообразований легкого и пищеварительного тракта. В происхождении этих опухолей важную роль играют нарушения гормонального баланса, нарастающие по мере увеличения возраста. Злокачественные опухоли часто возникают на фоне аденомы предстательной железы.

В начальных стадиях заболевание протекает бессимптомно, с увеличением опухоли появляются затруднения при мочеиспускании и учащенные позывы. По мере прогрессирования процесса нарастают признаки затрудненного опорожнения мочевого пузыря с наличием остаточной мочи, появляются запоры, боли в крестце и промежности. При метастазировании опухоли в кости появляются боли соответствующей локализации и неврологические нарушения.

Диагностика рака предстательной железы основана на правильных оценках жалоб больных, пальцевом исследовании прямой кишки, при котором могут определяться очень плотные узлы в железе. При ультразвуковом исследовании определяются увеличение и неравномерность консистенции простаты. Окончательная верификация осуществляется при

исследовании материала, полученного путем пункционной много-направленной биопсии органа. Следует отметить, что такая клиническая диагностика обычно является поздней - у 60-75% больных раком предстательной железы, выявленном впервые при наличии жалоб, обнаруживаются отдаленные метастазы, как правило, в кости скелета. В настоящее время единственным способом массовой ранней диагностики этого заболевания является скрининг мужчин старше 40-50 лет с определением в крови уровня простатического антигена (ПСА). При повышении уровня ПСА мужчины подвергаются углубленному обследованию, в процессе которого отвергается или подтверждается рак простаты. В результате многолетнего проведения такого рода скрининга в США в 1996 году из 220 тыс. впервые выявленных больных 180 тыс. имели первую и вторую стадии заболевания.

У 98% больных опухоль имеет строение аденокарциномы различной степени зрелости; скирр, солидный и плоскоклеточный рак встречаются редко. Опухоли метастазируют лимфогенно и гематогенно, при выходе новообразования за пределы капсулы железы метастазы в регионарных лимфатических узлах обнаруживают у 50- 95% больных, метастазы в кости - у 40-75% пациентов.

Классификация опухолей предстательной железы по системе TNM

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

T1 - клинически не определяемая опухоль, которая не пальпируется, не видима при визуализации

T1a - случайно обнаружена при гистологическом исследовании, составляет не более 5% массы резецированной ткани

T1b - случайно обнаружена при гистологическом исследовании, составляет более 5% резецированной ткани

T1c - опухоль обнаружена при биопсии иглой (выполненной в связи с повышением уровня PSA)

T2 - опухоль ограничена предстательной железой¹

T2a - опухоль поражает одну долю

T2b - опухоль поражает обе доли

T3 - опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы²

T3a - экстракапсулярное распространение (с одной или с двух сторон)

T3b - опухоль прорастает семенные пузырьки

T4 - несмещаемая опухоль или распространяющаяся на соседние структуры, помимо семенных пузырьков: шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, леватор и/или стенку таза

Примечание: ¹опухоль, выявляемая в одной или обеих долях при биопсии иглой, но не пальпируемая и не выявляемая средствами визуализации, классифицируется как T1c. ²Распространение на верхушку предстательной железы или (но не через) капсулу классифицируется как T2.

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфоузлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Категория N не зависит от локализации регионарных метастазов.

NX - недостаточно данных для оценки состояния узлов

N0 - нет признаков метастатического поражения узлов

N1 - имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах

M - отдаленные метастазы

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - нет признаков отдаленных метастазов

M1 - имеются отдаленные метастазы

M1a - нерезионарные лимфатические узлы (ел)

M1b - кость (и)

M1c - другие локализации

Примечание: при наличии различных метастазов, учитывается более распространенная категория.

G - гистопатологическая дифференцировка

GX - степень дифференцировки не может быть установлена

G1 - высокая степень дифференцировки, легкая анаплазия

G2 - средняя степень дифференцировки, средняя анаплазия

G3-4 - низкая степень дифференцировки или недифференцированные опухоли, выраженная анаплазия

Группировка по стадиям

<i>Стадия 1</i>	<i>T1a</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	<i>G1</i>
<i>Стадия 2</i>	<i>T1a</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	<i>G2,3,4</i>
	<i>T1b</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	<i>любая G</i>
	<i>T1c</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	<i>любая G</i>
	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	<i>любая G</i>
	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	<i>любая G</i>

Стадия 2	T2	N0	M0	любая G
Стадия 3	T3	N0	M0	любая G
Стадия 4	T4	N0	M0	любая G
	любая T	N1	M0	любая G
	любая T		M1	любая G

В настоящее время при лечении больных раком предстательной железы используют хирургический, лучевой, гормональный и лекарственный методы, а также различные их сочетания.

Радикальная простатэктомия выполняется не более чем у 7-10% первичных пациентов с локализованной формой заболевания. Эта операция предполагает удаление предстательной железы вместе с капсулой, семенными пузырьками, предстательной частью мочеиспускательного канала, шейкой мочевого пузыря, окружающей тазовой клетчаткой с лимфатическими узлами. В настоящее время операцию рекомендуют начинать с оценки состояния регионарных лимфатических узлов со срочным их гистологическим исследованием. В случае обнаружения регионарных метастазов радикальная операция не выполняется, поскольку, как было указано выше, при этом чрезвычайно высокой является вероятность генерализации опухолевого процесса.

Таким образом, показаниями к радикальному хирургическому лечению являются: 1) ограниченный характер процесса (T1-2 N0 M0); 2) отсутствие противопоказаний к хирургическому вмешательству; 3) предположительная планируемая продолжительность жизни не менее 5 лет; 4) высокая дифференцировка опухоли. Наиболее частым противопоказанием для радикального хирургического лечения бывает соматическое состояние пожилого больного и чрезмерно высокий риск весьма травматичного вмешательства. Пятилетняя выживаемость больных T1-1 после радикального хирургического лечения составляет 60-80%.

В последние годы при лечении опухолей предстательной железы широко используется криодеструкция. В тех случаях, когда процесс простатой, криохирургия обеспечивает результаты, многим уступающие радикальному оперативному лечению.

Криодеструкцию и трансуретральную электрорезекцию железы применяют и для восстановления мочеиспускания, в таких случаях эти операции производятся с симптоматической целью. При местно-распространенных опухолях и тяжелом соматическом состоянии больного для восстановления оттока мочи нередко накладывают эпицистостому. Распространенным оперативным этапом лечения рака простаты является хирургическая кастрация - билатеральная орхэктомия, которая представляет собой вариант аблативной гормонотерапии.

Лучевая терапия в качестве самостоятельного радикального метода может быть использована у больных с локализованными опухолями при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству. Облучение чаще всего проводят дистанционным методом. На первом этапе в зону облучения включаются предстательная железа и зоны регионарного метастазирования. После подведения дозы 45-50 Гр размеры полей облучения сокращают, и доводят дозу непосредственно на предстательную железу до 65-70 Гр. Эффективность радикальной лучевой терапии практически не уступает хирургическому методу. Преимуществом лучевого метода является сохранение у большинства больных половой функции в отличие от последствий радикальной операции и гормонального лечения. Поэтому при локализованных формах рака выбор метода лечения, в основном, зависит от состояния больного.

Лучевое лечение широко используется в сочетании с паллиативными хирургическими вмешательствами, гормонотерапией. При паллиативном, а особенно, при симптоматическом лечении больных с костными метастазами облучение патологических участков является весьма эффективным. У больных с генерализованным раком предстательной железы используются методики субтотального облучения тела. Локальное облучение железы может сочетаться с СВЧ-гипертермией, регионарной внутриартериальной химиотерапией. В последние годы появился новый, весьма специфический препарат - метастрон, который содержит радиоактивный стронций, накапливающийся в зонах костных метастазов и обладающий местным эффектом.

Гормональное лечение в настоящее время используется у 60-80% больных раком простаты и заключается в назначении эстрогенов, антиандрогенов, прогестинов, кастрации, введении кортикостероидов, гормоноцитостатиков, агонистов рилизинг-гормонов, гормоно-цитостатиков. В качестве варианта гормонального воздействия используется протонная гипофизэктомия. Основным показанием для назначения гормонального лечения является генерализация опухолевого процесса или значительное местное распространение злокачественного новообразования.

Первым методом гормонального лечения являлась билатеральная орхэктомия, позволявшая получать клиническую ремиссию у больных раком предстательной железы и продемонстрировавшая зависимость течения этого заболевания от уровня половых гормонов. Следующим шагом стало использование эстрогенов, которые ингибируют тестикулярный синтез тестостерона путем угнетения гипофизарной секреции лютеинизирующего гормона. Орхэктомия и эстрогены (диэтилстильбэстрол, фосфэстрол, синэстрол и др.) до сих пор чаще всего используются при гормональном лечении рака простаты. Вместе с тем,

через 6-24 мес от начала применения эстрогенов даже гормоночувствительные опухоли, обычно становятся гормоно-резистентными. Кроме того, при длительном применении эстрогенов у 20-40% больных проявляются побочные эффекты, в первую очередь, сердечно-сосудистая недостаточность и нарушение свертывания крови.

Для гормонального лечения рака простаты применяются прогестины (медроксипрогестеронацетат или провера), а также антиандрогенные препараты (флютамид или флюцином, анандрон, казадекс и др.). Механизм действия прогестинов связан со снижением уровня ЛГ и блокированием рецепторов андрогенов в клетках предстательной железы. Лечебный эффект антиандрогенов реализуется также реализуется за счет блокады рецепторов андрогенов.

В последние годы при лечении рака простаты используются аналоги рилизинг- гормона лютеинизирующего гормона гипофиза (РГ-ЛГ) - бусерелин, лейпролид, супрефакт, декасптил и наиболее употребительный в настоящее время - золадекс. Применение золадекса и его аналогов снижает в сыворотке крови содержание ЛГ и тестостерона до кастрационного уровня, при этом переносимость препарата во много раз выше, чем эстрогенов.

Орхэктомия оказывает паллиативный эффект у 70-80% пациентов, у 20-30% больных опухоли оказываются гормонорезистентными. Эффективность золадекса примерно равна эффективности орхэктомии и существенно выше, чем у диэтилстильбэстрола. Поэтому в настоящее время гормональное лечение обычно начинают с применения золадекса, в случае достижения положительного результата у части пациентов через 2-3 мес производится хирургическая кастрация (при отказе от операции продолжается прием золадекса), после чего больные длительное время принимают эстрогенные или антиандрогенные препараты. При первичной или вторичной гормонорезистентности эффект может быть достигнут путем гипофизэктомии.

Химиотерапия осуществляется у больных с генерализованными гормонорезистентными опухолями предстательной железы. Чаще всего используются алкилирующие препараты (циклофосфан, тиофосфамид), антиметаболиты (5- фторурацил, 6-меркаптопурин), противоопухолевые антибиотики (адриамицин, адриабластин). Неплохие результаты достигнуты при применении гормоноцитостатических средств, в частности, эстрацита.

При комбинированном и комплексном лечении I и II стадии рака предстательной железы пятилетняя выживаемость достигается у 70-85% больных, при III стадии этот показатель снижается до 40-50%. Только 8-12% больных с отдаленными метастазами переживают пятилетний срок наблюдения.

Опухоли яичек составляют 1-2% всех злокачественных новообразований у мужчин. Чаще всего эти опухоли встречаются в возрасте от 20 до 50 лет, обычно являются односторонними.

К предрасполагающим факторам относится крипторхизм, при котором частота злокачественных превращений в десятки раз повышается. Травма яичка имеется в анамнезе у 20-60% больных раком яичка. Пороки развития, врожденные деформации также увеличивают частоту опухолей яичка. Имеются указания на роль гормональных нарушений в возникновении опухолей этой локализации (повышение уровня 17-кетостероидов, эстрогенов, гонадотропинов).

Основным клиническим симптомом опухоли яичка является увеличение его размеров. Уплотнение консистенции яичка, бугристость его поверхности, появление чувства тяжести в мошонке и болей встречаются более чем у половины впервые выявленных больных. Повышение температуры тела наблюдается при далеко зашедшем процессе. В случаях, когда опухоль возникает в неопустившемся в мошонку яичке, наиболее частыми симптомами являются боли в животе и пояснице, расстройство стула, явления частичной кишечной непроходимости и наличие опухолевого образования в брюшной полости.

Диагноз опухоли яичка является несложным. Постепенное увеличение выраженности клинических симптомов и пальпируемая опухоль в первую очередь заставляют думать о новообразовании. Из лабораторных методов диагностики обязательными являются определение уровней хорионического гонадотропина и α -фетопротеина. С помощью этого метода не только устанавливается диагноз в ранних стадиях, обнаруживаются метастазы до их клинического проявления и контролируется эффективность лечения, но уточняется гистологическое строение опухоли. Повышение уровня хорионического гонадотропина отмечается у 100% больных с хорионэпителиомой яичка, у 60% больных с эмбриональным раком и у 2-9% больных с семиномой. Повышение уровня α -фетопротеина определяется у 70% больных эмбриональным раком и редко встречается при семиноме. Одновременное повышение уровней двух маркеров отмечается у 100% больных хорионэпителиомой, у 88% пациентов, у которых имеется эмбриональный рак или его сочетание с тератобластомой, и только у 9% больных с семиномой. Важное прогностическое значение, помимо названных опухолевых маркеров, имеет уровень содержания лактатдегидрогеназы (ЛДГ). В последнем, пятом издании классификации TNM для опухолей яичка впервые введен неанатомический символ S, который характеризует

содержание в сыворотке крови опухолевых маркеров и прямо влияет на стадирование процесса.

Пункцию опухоли производят у первичных больных при отсутствии метастазов. Цитологическое исследование пунктата позволяет установить точный диагноз, после чего производят орхофуникулэктомию, которая по существу является диагностической. От 30 до 50% больных при первом обращении уже имеют метастазы. Метастазирование происходит преимущественно в забрюшинные лимфатические узлы. Ретроградное метастазирование происходит в пахово-подвздошные лимфатические узлы. Гематогенные метастазы чаще обнаруживаются в легких и печени.

Ценную информацию о состоянии забрюшинных лимфоузлов можно получить с помощью кавографии, при которой обнаруживается смещение и сдавление нижней полой вены. Компьютерная томография также позволяет оценивать состояние внутренних органов и забрюшинных лимфатических узлов.

По гистологической классификации ВОЗ выделяют четыре группы, из которых наибольшее значение имеет группа герминогенных опухолей, составляющих около 95% всех новообразований яичек. В свою очередь, герминогенные опухоли делятся на две группы: новообразования одного гистологического типа (семинома, сперматоцитарная семинома, эмбриональный рак, хорионэпителиома, тератома, опухоль желточного мешка, полиэмбриома) и опухоли более чем одного гистологического типа (тератокарцинома, хорионэпителиома в сочетании с любым другим типом опухоли из герминативных клеток). Семиномы составляют 60-70% всех герминогенных опухолей. Среди опухолей яичка встречаются также новообразования, происходящие из стромы полового тяжа, смешанные, вторичные и другие опухоли.

Классификация опухолей яичка по системе TNM

Правила классификации

Классификация применима только для герминативных опухолей яичка. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза и выделены морфологические подвиды опухоли. Гистопатологическая дифференцировка не применяется.

При данном заболевании часто встречается повышение в сыворотке уровня опухолевых маркеров: α -фетопротеина (АФП), хорионического гонадотропина (ХГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Стадирование основывается на анатомическом распространении и оценке уровня опухолевых маркеров в сыворотке.

Для оценки N, M и S категории применяются следующие методы:

- N** категории - физикальный осмотр, методы визуализации
M категории - физикальный осмотр, методы визуализации, биохимические тесты
S категории - опухолевые маркеры сыворотки

Стадии подразделяются с учетом наличия и степени повышения опухолевых маркеров. Сывороточные опухолевые маркеры определяют сразу после удаления яичка. При повышении их уровня выполняется серийное исследование согласно нормальной скорости снижения (распада) АФП (полураспад 7 дней) и ХГТ (полураспад 3 дня) для оценки степени повышения уровня маркера. Классификация основана на самой низкой оценке ХГТ и АФП после удаления яичка. Уровень ЛДГ в сыворотке (но не уровень полураспада) имеет прогностическое значение у больных с метастазами и применяется для стадирования.

T - первичная опухоль

Степень распространения первичной опухоли оценивается после радикальной орхиэктомии, см.рТ. Если орхиэктомия не производилась, употребляется символ ТХ.

- pTX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли (без радикальной орхиэктомии применяется категория TX)*
pT0 - первичная опухоль не определяется (т.е. гистологический рубец в яичке)
pTis - внутриканальчатая герминогенная опухоль (преинвазивный рак)
pT1 - опухоль ограничена яичком и придатком без сосудистой/лимфатической инвазии, опухоль может врастать в белочную оболочку яичка, но не во влагалищную оболочку
pT2 - опухоль ограничена яичком и придатком, имеется сосудистая/лимфатическая инвазия, или опухоль прорастает белочную оболочку яичка и врастает во влагалищную оболочку
pT3 - опухоль распространяется на семенной канатик с или без сосудистой/лимфатической инвазии
pT4 - опухоль распространяется на мошонку с или без сосудистой/лимфатической инвазии

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются абдоминальные парааортальные, паракавадные, внутритазовые и паховые. Узлы, расположенные вдоль v.spermat, считаются регионарными. Внутритазовые и паховые узлы относятся к регионарным после операций на мошонке и в паху. Категория N не зависит от локализации регионарных метастазов.

- NX* - недостаточно данных для оценки состояния узлов
N0 - нет признаков метастатического поражения узлов
N1 - имеются метастазы в одном или нескольких регионарных лимфатических узлах до 2 см в наибольшем измерении
N2 - имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах до 5 см в наибольшем измерении
N3 - имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах более 5 см в наибольшем измерении

M - отдаленные метастазы

- MX* - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0 - нет признаков отдаленных метастазов
M1 - имеются отдаленные метастазы
M1a - метастазами поражены нерегионарные лимфатические узлы или легкие
M1b - другие отдаленные метастазы

S - опухолевые маркеры сыворотки

- SX* - невозможна оценка маркеров сыворотки
S0 - уровни маркеров соответствуют норме

	ЛДГ		ХГТ (МЕ/мл)		АФП (нг/мл)
<i>S1</i>	<1,5xN	и	<5,000	и	<1,000
<i>S2</i>	1,5-10xN	или	5,000-50,000	или	1,000-10,000
<i>S3</i>	>10xN	или	>50,000	или	>10,000

N указывает высшую границу нормы для оценки ЛДГ.

Группировка по стадиям

Стадия 0	pTis	N0	M0	S0, SX
Стадия 1	pT1-4	N0	M0	SX
Стадия 1A	pT1	N0	M0	S0
Стадия 1B	pT2-4	N0	M0	S0
Стадия 1S	любая pT/TX	N0	M0	S1-3
Стадия 2	любая pT/TX	N1-3	M0	SX
Стадия 2A	любая pT/TX	N1	M0	S0
	любая pT/TX	N1	M0	S1
Стадия 2B	любая pT/TX	N2	M0	S0, 1
Стадия 2C	любая pT/TX	N3	M0	S0, 1
Стадия 3	любая pT/TX	любая N	M1, 1a	SX

Стадия 3А	любая pT/ТХ	любая N	M1,1a	SX,0
Стадия 3В	любая pT/ТХ	N1-3	M0	S2
	любая pT/ТХ	любая N	M1,1a	S2
Стадия 3С	любая pT/ТХ	N1-3	M0	S3
	любая pT/ТХ	любая N	M1,1a	S3
	любая pT/ТХ	любая N	M1в	любая S

Лечение больных раком яичка начинают с операции - орхофуникулэктомии, выполнение орхоэктомии является недопустимым. Дальнейшая тактика зависит от результатов лабораторного обследования больного и гистологического строения опухоли.

У больных с типичными семиномами одного гистологического типа при I и II стадии заболевания и отсутствии метастазов после орхофуникулэктомии с целью профилактики метастазов проводят облучение зон регионарного метастазирования, либо курсы химиотерапии.

Наилучший эффект при лечении опухолей яичек достигается использованием *комбинированного метода*. Предоперационное облучение проводится у больных с крипторхизмом при наличии в брюшной полости опухолевого конгломерата больших размеров. Используется дистанционное облучение в дозе 35-40 Гр. При недостаточной реакции опухоли после 2-3-недельного перерыва дозу доводят до 60-65 Гр, еще через 2-3 недели выполняют хирургическое удаление новообразования.

При небольших размерах опухоли в брюшной полости лечение начинают с операции, а затем проводят послеоперационную лучевую терапию. Если семинома поражает яичко, располагающееся в мошонке или паховом канале, вначале проводят операцию, затем - лучевую или химиотерапию.

Лучевому воздействию после операции подлежат рубец и зоны лимфогенного метастазирования. Облучают парааортальные и подвздошные лимфатические узлы, при этом используют крупные поля сложной конфигурации. При необходимости в зону облучения включаются медиастинальные и надключичные лимфатические узлы. Суммарные очаговые дозы составляют при сеиноме 40 Гр, при более дифференцированных опухолях - 45 Гр. При облучении средостения спинной мозг защищают свинцовым блоком, который устанавливается после достижения дозы 20 Гр.

Лучевая терапия при несеминозных опухолях малоэффективна, ее целесообразно применять в случаях смешанных опухолей, имеющих семинозный компонент.

Химиотерапия также является обязательным компонентом комплексного лечения больных злокачественными опухолями

яичка. Для лечения семиномы I-II стадии наиболее эффективными препаратами считаются сарколизин и циклофосфан. Суммарные курсовые дозы составляют, соответственно, 200-250 мг и 6-8 г, курсы повторяют каждые 3-4 мес в течение двух лет.

При III стадии заболевания чаще применяется комбинация химиотерапевтического и лучевого лечения. В случаях одиночных массивных метастазов предпочтение отдается облучению. У больных с множественными метастазами преимущественно используется химиотерапия. При типичных семиномах забрюшинная лимфаденэктомия, как правило, не выполняется, поскольку облучение и химиотерапия почти всегда обеспечивают, особенно при начальных стадиях, полный местный эффект.

Сперматоцитарная и анапластическая семинома поддается лечению гораздо хуже. При выявлении устойчивости опухоли к лечению следует переходить на схемы и методы, применяемые для лечения несеминозных опухолей. То же относится и к опухолям яичка более чем одного гистологического типа, содержащим элементы семиномы.

У больных с несеминозными герминогенными опухолями без отдаленных метастазов после орхофуниколоэктомии выполняют забрюшинную лимфаденэктомию. При этом единым блоком удаляются все лимфатические узлы вместе с клетчаткой от уровня ворот почек до подвздошных сосудов. Если в удаленных лимфатических узлах обнаруживаются метастазы, проводятся курсы химиотерапии. При отсутствии метастазов больные могут находиться под диспансерным наблюдением. Лимфаденэктомия может выполняться и у больных с метастазами в легкие, но только после их излечения лучевым и/или лекарственным методами. При I и II стадии лимфаденэктомия все чаще заменяется профилактическими курсами химиотерапии, при которых используются цисплатин, блеомицин, винбластин, адриамицин, актиномицин, циклофосфан и др. Непосредственная эффективность такого лечения достигает 70-80%, а стойкое излечение достигается у 50-65% больных.

Прогноз при раке яичка зависит от стадии заболевания, а также гистологического строения опухолей и является наиболее благоприятным при семиномах. Показатели пятилетней выживаемости при I-II стадии достигают 90-95%, при III стадии - 60-65%. Неблагоприятным прогностическим признаком является повышение уровня опухолевых маркеров. При несеминозных опухолях яичка прогноз значительно хуже - менее половины больных переживают пятилетний срок наблюдения.

Рак молочной железы (РМЖ) - одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. Заболеваемость РМЖ имеет устойчивую тенденцию к увеличению и составляет в разных странах от 15-20 (Япония) до 60-85 (Канада, Великобритания, США, Россия) на 100 000 женщин ежегодно (до 20-25% от всех злокачественных новообразований). Высокими остаются и показатели смертности от этой опухоли, которые составляют 30-50% от числа заболевших. По данным ВОЗ к 2000 г. в мире будет выявлено от 800 тыс. до 1 млн. новых случаев РМЖ.

Этиология РМЖ прежде всего связывается с избыточной продукцией эстрогенов или некоторых их фракций. Вместе с тем, сегодня очевидно, что эстрогены не являются канцерогенами в классическом смысле этого слова, и их избыток или преобладание над другими их физиологическими оппонентами (прогестероном или андрогенами) не является достаточным для возникновения РМЖ. Эстрогены несомненно участвуют в процессе активации протоонкогенов и превращении их в активные онкогены, однако расшифровка этих процессов в настоящее время только начинается.

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о причастности яичников к развитию РМЖ. Показано, что РМЖ чаще развивается у небеременевших, нерожавших или мало рожавших женщин. У женщин, впервые родивших после 30 лет, вероятность заболеть РМЖ в 3,5 раза выше, чем у родивших в 18 лет. Риск развития РМЖ увеличивается у женщин с ранним (до 12 лет) началом менструаций и поздним (после 50 лет) их окончанием. К факторам риска РМЖ, помимо перечисленных, относят эндокринно-метаболические нарушения (ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет пожилых, атеросклероз, заболевания печени и щитовидной железы, дисгормональные гиперплазии молочных желез), а также наличие РМЖ у кровных родственников (наследственные и «семейные» РМЖ). Среди экзогенных факторов риска называются ионизирующая радиация, химические канцерогены, курение и высококалорийная диета с избыточным потреблением животных жиров.

Наиболее распространенными доброкачественными заболеваниями молочной железы являются мастопатия, кисты и внутрипротоковый папилломатоз. К предопухолевым заболеваниям молочных желез прежде всего относят мастопатию, самыми частыми формами которой являются локализованный и диффузный фибroadеноматоз.

Клиника РМЖ чаще всего заключается в появлении уплотнения в молочной железе. Отек железы или верхней конечности относятся к поздним симптомам, свидетельствующим о значительном местном или регионарном распространении процесса. Около 85% злокачественных опухолей молочной железы обнаруживаются самими заболевшими, 10% РМЖ выявляются при профилактических осмотрах, 5% - при профилактических рентгеномаммографических исследованиях. Основными методами диагностики РМЖ являются осмотр, пальпация и рентгенологическое исследование (маммография и дуктография). Термографический и ультразвуковой методы также помогают в диагностике болезни. При оценке степени распространения РМЖ обязательными методами диагностики являются радионуклидное исследование костей скелета, УЗИ печени и рентгенография органов грудной клетки. Другие диагностические методы применяются по показаниям. Морфологическая верификация РМЖ осуществляется с помощью пункционной биопсии, трепанбиопсии, а также путем срочного гистологического исследования материала, полученного в процессе операции.

Рак молочной железы может иметь разнообразные клинические формы.

1. Узловатые:

а) ограниченные; б) местно-инфильтративные.

2. Диффузные:

а) диффузно-инфильтративные;

б) отечные;

в) отечно-инфильтративные;

г) лимфангические;

д) панцирные;

е) воспалительные формы (рожеподобный и маститоподобный раки).

3. Рак Педжета.

4. Рак выводных протоков.

5. Рак добавочной доли.

Патогенетическая классификация выделяет четыре основных формы рака молочной железы:

1. Тиреоидная - в основе лежит гипотиреоз; встречается у женщин в возрасте до 30 лет; 4-5% от всех случаев рака молочной железы.

2. Яичниковая - встречается у женщин 30-50 лет с нарушениями менструального цикла, поздними родами; отличается неблагоприятным течением; 40-45% больных.

3. Надпочечниковая или гипертензионно-надпочечниковая - выявляется у женщин 45-60 лет с симптомами гиперкортицизма; 35-40% опухолей.

4. Инволютивная - диагностируется у женщин старше 60 лет, находящихся в постменопаузе, часто на фоне атеросклероза; часто встречаются узловые формы с благоприятным течением.

5. Смешанная.

Основными гистологическими формами рака молочной железы являются аденокарцинома различной степени зрелости; скирр; солидный рак; слизистые раки; коллоидные раки; плоскоклеточная карцинома при раке Педжета.

Молочная железа делится на следующие анатомические части: 1) сосок, 2) центральная часть, 3) верхне-внутренний квадрант, 4) нижне-внутренний квадрант, 5) верхне-наружный квадрант, 6) нижне-наружный квадрант, 7) аксиллярный отросток.

Классификация опухолей молочной железы по системе TNM

T - первичная опухоль

T_X - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T₀ - первичная опухоль не определяется

T_{is} - преинвазивная карцинома: интрадуктальная или лобулярная *carcinoma in situ*, или болезнь Педжета соска без наличия опухолевого узла

Примечание: болезнь Педжета, при которой пальпируется опухолевый узел, классифицируется по его размерам

T₁ - опухоль до 2-х см в наибольшем измерении

T_{1mic} (микроинвазия) - до 0,1 см в наибольшем измерении¹

T_{1a} - до 0,5 см в наибольшем измерении

T_{1b} - до 1 см в наибольшем измерении

T_{1c} - до 2 см в наибольшем измерении

T₂ - опухоль от 2-х до 5 см в наибольшем измерении

T₃ - опухоль более 5 см в наибольшем измерении

T₄ - опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку или кожу

Примечание: грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, но без грудных мышц.

T_{4a} - распространение на грудную стенку

T_{4b} - отек кожи (включая лимонную корочку); или изъязвление кожи молочной железы; или сателлиты в коже железы

T_{4c} - признаки, перечисленные в *4a* и *4b*

T_{4d} - воспалительная форма рака²

Примечание: ¹микроинвазия - распространение опухолевых клеток через базальную мембрану в прилегающие ткани фокусом не более 0,1 см в наибольшем измерении. При наличии множественных фокусов классификация проводится по наибольшему измерению. Нельзя использовать сумму фокусов.

Наличие множественных фокусов должно быть отмечено, так же как это делается при множественных инвазивных карциномах.

²воспалительная форма рака молочной железы характеризуется диффузным утолщением кожи с плотными краями, обычно без подлежащей пальпируемой массы. Если биопсия кожи отрицательна и нет локализованной опухолевой массы, при патологической классификации употребляется категория рТХ, а при клинической Т4d. При оценке категории рТ определяется инвазивный компонент. Втяжение кожи, ретракция соска или другие кожные изменения, за исключением относящихся к Т4в и Т4d, могут оцениваться как Т1, Т2 и Т3, не влияя на классификацию.

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются:

1. **Подмышечные** (на стороне поражения) и **интерпекторальные** (лимфатические узлы Роттера) располагаются вдоль аксиллярной вены и ее притоков и подразделяются на следующие уровни:

1) уровень 1 (нижние подмышечные): лимфоузлы, расположенные латерально по отношению к боковой границе малой грудной мышцы;

2) уровень 2 (средние подмышечные): лимфоузлы, расположенные между медиальным и латеральным краем малой грудной мышцы и интрапекторальные (лимфатические узлы Роттера);

3) уровень 3 (апикальные подмышечные) лимфоузлы, расположенные медиально по отношению к медиальному краю малой грудной мышцы, включая подключичные и апикальные.

Примечание: интрамаммарные лимфоузлы кодируются как аксиллярные (подмышечные).

2. **Внутренние лимфатические узлы** (на стороне поражения), расположенные в эндоторакальной фасции в межреберных пространствах вдоль края грудины. Любые другие лимфатические узлы, пораженные метастазами, включая надключичные, шейные или контралатеральные внутренние лимфоузлы, обозначаются как отдаленные метастазы М1.

NX - недостаточно данных для оценки состояния узлов

N0 - нет признаков метастатического поражения узлов

N1 - метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах(е) на стороне поражения

N2 - метастазы в подмышечных лимфатических узлах(е), фиксированных друг с другом или с другими структурами, на стороне поражения

N3 - метастазы во внутренних лимфатических узлах(е) на стороне поражения

M - отдаленные метастазы

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - нет признаков отдаленных метастазов

M1 - имеются отдаленные метастазы (включая метастазы в надключичных лимфатических узлах)

Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия 1	T1 ¹	N0	M0
Стадия 2A	T0, 1 ¹	N1 ²	M0
	T2	N0	M0
Стадия 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия 3A	T0, 1 ¹ , 2, 3	N2	M0
Стадия 3B	T4	любая N	M0
	любая T	N3	M0
Стадия 4	любая T	любая N	M1

Примечание: ¹T1 включает Tmic. ²Прогноз больных с pN1a аналогичен прогнозу больных с pN0

Пути оттока лимфы от молочной железы являются подмышечный, подключичный, парастернальный, межреберный, позадигрудинный, перекрестный, а также путь Героты. Главное значение имеет подмышечный путь (до 97% лимфы оттекает от молочной железы в по подмышечным лимфатическим коллекторам); дополнительную роль играют подключичный, парастернальный и другие пути оттока. Опухоли наружных локализаций дают регионарные метастазы преимущественно в подмышечные и подключичные лимфоузлы. При центральном и внутреннем расположении повышается частота метастазов в парастернальные лимфоузлы. Новообразования, расположенные в нижних отделах молочной железы часто метастазируют в печень. Отдаленные метастазы РМЖ могут возникать в любых тканях и органах, но чаще всего поражают кости, легкие и печень.

При раке молочной железы используют весь арсенал современной онкологии: хирургическое лечение, лучевую терапию, химио- и гормоно- и иммунотерапию, а также различные сочетания этих методов. Все лечебные мероприятия, используемые при РМЖ, разделяются на местно-регионарные (операция, лучевая терапия) и системные воздействия (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия).

Лечение РМЖ может быть названо радикальным только в том случае, если произведено адекватное хирургическое вмешательство. Радикализм операции, зависящий от соблюдения аб-

ластики и антибластики, определяется прежде всего соответствием проведенной операции индивидуальным особенностям местно-регионарного распространения процесса.

Наиболее типичной и общепринятой операцией при РМЖ является подмышечно-подключичная мастэктомия по Холстеду. Операция заключается в одномоментном удалении единым блоком всей молочной железы с большой и малой грудными мышцами, подмышечной, подключичной и подлопаточной клетчаткой в пределах анатомических футляров. Вариантом радикальной операции при опухолях медиальной и центральной локализации является подмышечно-грудинная расширенная мастэктомия по Урбану-Холдину. В дополнение к манипуляциям, производимым при операции Холстеда, одновременно удаляют участок грудной клетки вместе с цепочкой парастеральных лимфатических узлов, лежащих по ходу внутренней грудной артерии.

При небольших ограниченно растущих опухолях наружных квадрантов и клинически не пораженных подмышечных лимфатических узлах может выполняться так называемая ограниченная радикальная мастэктомия по Пейти, при которой сохраняется большая грудная мышца. Показаниями к операции Пейти являются не только начальная стадия рака, но и пожилой возраст больных, тяжелые сопутствующие заболевания, а также двухсторонний синхронный рак, когда необходимо произвести одномоментную двухстороннюю радикальную операцию с меньшей травмой.

Простая ампутация молочной железы применяется, в основном, как паллиативная операция при изъязвленных распадающихся опухолях либо при наличии противопоказаний к операции большого объема.

В последние годы многочисленные клинические испытания показали, что удаление или, наоборот, сохранение регионарных лимфатических узлов любой группы сказывается на частоте регионарных рецидивов, но фактически не влияет на показатели 5- и 10-летней выживаемости больных РМЖ. Оказалось, что само удаление лимфатических узлов не сказывается на отдаленных результатах лечения независимо от того, являются ли они неизменными (N0) или пораженными метастазами (N1-3). Существенным для прогноза является лишь само наличие и степень выраженности (от N1 до N3) метастатического поражения регионарного лимфатического аппарата. Тем не менее, в настоящее время удаление регионарных лимфатических узлов при РМЖ считается целесообразным прежде всего потому, что только это действие позволяет достоверно оценить их состояние и степень вовлечения в метастатический процесс. Достоверная информация о состоянии лимфоузлов во многом определяет

прогноз заболевания, в также выбор адьювантных лечебных воздействий, прежде всего химиотерапии.

В настоящее время при лечении больных РМЖ широкое распространение получили так называемые сберегательные или органосохраняющие операции (туморэктомия, секторальная резекция, сегментарная резекция с подмышечно-подключичной диссекцией, квадрантэктомия). Обычно такие операции выполняются при «минимальном» (до 0,5-1 см в наибольшем измерении) РМЖ и сочетаются с послеоперационной лучевой терапией.

Хирургический метод в качестве самостоятельного может радикально излечивать больных только в начальных стадиях (T1-T2 N0 M0). В настоящее время хирургическое лечение обычно является важной составляющей частью комбинированной или комплексной терапии.

Лучевая терапия - один из основных методов лечения больных РМЖ, применяется в виде пред- или послеоперационного облучения, а также самостоятельно.

Предоперационная лучевая терапия рекомендуется во всех операбельных случаях, кроме начальных стадий T1-T2 N0 M0 с размерами опухоли не более 3 см. Показаниями к предоперационному облучению являются:

- размеры опухоли более 3 см в диаметре;
- наличие явных регионарных метастазов;
- фиксация опухоли к коже или грудной клетке;
- наличие изъязвлений кожи;
- отек кожи;
- быстрый рост опухоли.

В ряде клинических ситуаций проведение предоперационного облучения не делает опухоль операбельной. В этих случаях лучевая терапия становится самостоятельным методом, доводится до уровня радикальных доз и, как правило, дополняется химиотерапевтическим и/или гормональным воздействием.

При предоперационном облучении одновременному лучевому воздействию подвергаются молочная железа и зоны регионарного метастазирования. Источником излучения обычно являются высокоэнергетические установки. Используются статические и подвижные методики, поля сложной конфигурации, свинцовые блоки и т.п. Существуют различные варианты предоперационного дистанционного облучения:

1. При локализации опухоли в наружных квадрантах проводится концентрированное облучение, при котором на молочную железу ежедневно в течение 5-6 дней подводят по 5 Гр, а на зоны регионарного метастазирования (подмышечно-подключичную область) - по 4 Гр. Через 1-3 дня осуществляется операция.

2. Вариантом концентрированного предоперационного воздействия является однократное облучение молочной железы и подмышечно-подключичной области в дозе 10 Гр. Операция в этом случае также выполняется через 1-3 дня.

3. При явных регионарных метастазах, центрально-медиальных локализациях опухолей, размерах новообразований более 3 см все зоны облучают одновременно разовыми дозами 1,8-2,0 Гр до суммарной дозы на молочную железу 45-50 Гр, подмышечно-подключичные области - 35-40 Гр, надключичные - 45 Гр, парастернальные - 45 Гр. На явно выраженные регионарные метастазы дозу доводят до 55-60 Гр. Операцию в этих случаях производят через 3-4 недели после окончания облучения, обычно к этому времени выраженные лучевые реакции стихают.

4. В схемах предоперационного лечения используют также локальную гипертермию (прогревание опухоли до 42-43 °С в течении 40-50 мин) в сочетании с облучением, а также регионарную химиотерапию через катетер, установленный во внутреннюю грудную артерию. Эти воздействия сочетаются с облучением, как правило, концентрированным, и используются у больных с инфильтративно-отечными опухолями, новообразованиями больших размеров и т.п.

Послеоперационное облучение выполняется у больных, лечение которых было начато с операции, несмотря на большие размеры опухоли, неблагоприятную локализацию, наличие регионарных метастазов. Такое облучение начинают на 12-14 день после операции, в зону лучевого воздействия включаются область операционного рубца и зоны регионарного метастазирования. Дозы от послеоперационного облучения при обычном фракционировании доводятся на область рубца до 50-60 Гр, на регионарные области - до 45-50 Гр. Для послеоперационного лучевого воздействия применяются также методы контактного облучения, реализуемые на аппарате типа «Microselectron».

Послеоперационное облучение широко используется при проведении органосохраняющих операций. Такие операции могут выполняться у больных с ограниченными опухолями (см. выше). В этих случаях применяются также гормональное и химиотерапевтическое воздействия. При правильно определенных показаниях и адекватном лечении стойкое излечение у этих больных достигается более чем в 90% наблюдений.

5-летняя выживаемость больных РМЖ после радикального комбинированного лечения колеблется в зависимости от стадии и особенностей опухоли от 5-15% при инфильтративно-отечных опухолей, до 80-90% при ограниченных опухолях без метастазов в регионарные лимфатические узлы.

Самостоятельная лучевая терапия обычно проводится при T4 N0-N3 M0 (любой локализации и морфологии), а также при

T1-T4 N0-N3 M0 (инфильтративно-отечная форма). Разовые дозы при этом составляют порядка 2 Гр, суммарные - 60-65 Гр на молочную железу, а на зоны регионарного метастазирования - 45-50 Гр. Если после такого облучения опухоль становится операбельной, возможна отсроченная мастэктомия.

Паллиативная лучевая терапия при рецидивах опухоли или при наличии отдаленных метастазов проводится на выявленные очаги до дозы 40-45 Гр.

Симптоматическое облучение часто используется для достижения быстрого анальгезирующего эффекта при костных метастазах РМЖ. При этом обычно применяются разовые дозы 4-7 Гр, а суммарные - 20-25 Гр.

В последние годы при лечении больных РМЖ с метастазами в кости скелета применяется препарат метастрон, содержащий радиоактивный стронций. Метастрон избирательно накапливается в области костных метастазов, способствует уменьшению болевого синдрома и продлевает жизнь этих больных. Данный вид лечения представляет собой вариант внутритканевой лучевой терапии.

Химиотерапия используется как компонент комбинированного или комплексного лечения у 60-70% больных РМЖ. Самостоятельное значение химиотерапия приобретает при генерализации процесса, но и в этих случаях она чаще всего сочетается с облучением отдельных метастатических очагов и почти всегда с гормонотерапией.

Рак молочной железы относится к опухолям, чувствительным к большому числу цитостатиков. Наиболее эффективны алкилирующие соединения (тиофосфамид, циклофосфан), антиметаболиты (5-фторурацил, фторафур, метотрексат), препараты растительного происхождения (винкристин, винбластин, таксолы), противоопухолевые антибиотики (адриамицин), таксолы.

Адювантная химиотерапия применяется обычно у больных РМЖ III стадии и проводится после лучевого и хирургического лечения в виде повторяющихся курсов. Наиболее распространенной являются схемы CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил); TMF (тио-гэф, метотрексат, 5-фторурацил); схема Купера (винкристин, 5-фторурацил, метотрексат, циклофосфан и преднизолон); схема CAP (циклофосфан, адриамицин, преднизолон) и др. Адювантная химиотерапия должна применяться у «пременопаузальных» больных с метастазами в регионарные лимфатические узлы, независимо от состояния гормональных рецепторов, а также у «постменопаузальных» больных с поражением регионарных лимфатических узлов с отрицательным значением рецепторов эстрогенов и прогестерона.

Общими противопоказаниями для химиотерапии являются выраженная сердечно-сосудистая недостаточность, серьезные на-

рушения функции печени и почек, лейкопения и тромбоцитопения, декомпенсированный сахарный диабет, преклонный возраст больной с явной старческой патологией. Проведение дополнительной химиотерапии алкилирующими агентами и антиметаболитами нецелесообразно у больных с надпочечниковой и инволютивной формами РМЖ.

При лечении РМЖ используется и регионарная химиотерапия, которая осуществляется путем катетеризации внутренней грудной артерии и применяется у больных с местно-распространенными, особенно инфильтративно-отечными формами опухолей. Регионарная химиотерапия в качестве предоперационного воздействия позволяет на 20-30% повысить число операбельных случаев, снижает частоту локо-регионарных рецидивов и увеличивает показатели выживаемости больных РМЖ.

РМЖ часто сопровождается поражением костей и нарушением минерального обмена, главным образом, кальциевого гомеостаза. Боли в костях, патологические переломы и гиперкальциемия являются важнейшими проявлениями метастатического поражения костей. В последние годы установлено, что при остеолитических метастазах происходит активация резорбтивных процессов в костной ткани. В связи с этим в клинике начали использовать препараты, которые обладают способностью влиять не столько на метаболизм самой опухоли, сколько на костный обмен, нарушенный опухолевым процессом. Подобным механизмом действия обладают митрамицин, нитрат галлия, ингибиторы синтеза простагландинов (аспирин, индометацин), кальцитонин и бисфосфанаты. Последняя группа препаратов представляется наиболее перспективной в связи со способностью ингибировать на длительное время костную резорбцию. Наиболее употребительным препаратом класса бисфосфанатов является бонефос (клодронат), который ингибирует индуцированную остеокластами костную резорбцию и кальцификацию. Применение бонефоса позволяет нормализовать уровень кальция в сыворотке крови в 80-95% наблюдений, обеспечить хороший обезболивающий эффект у 30-40% больных с остеолитическими метастазами РМЖ. Частота патологических переломов при этом снижается на 30-50%. Серьезных осложнений при приеме препарата не наблюдается, бонефос не препятствует проведению других видов противоопухолевого (химиотерапевтического и/или гормонального) лечения.

Гормонотерапия больных РМЖ основана на установленных фактах влияния некоторых желез внутренней секреции (яичников, щитовидной железы, надпочечников, гипофиза) на течение РМЖ.

Существующие способы гормонального лечения могут быть классифицированы следующим образом:

1. Прямые аблативные воздействия на эндокринные железы с целью устранения источника циркулирующих гормонов, стимулирующих или поддерживающих рост РМЖ;

а) на яичники - путем двухсторонней овариэктомии;

б) на надпочечники, продуцирующие кортикостероиды и эстрогены, путем адреналэктомии;

в) на гипофиз, как регулирующий центр обмена гормонов, путем гипофизэктомии (хирургической или лучевой).

2. Косвенные фармакологические воздействия на секреторную функцию эндокринных желез путем введения гормональных препаратов.

В настоящее время при РМЖ используются тиреоидные препараты (тиреоидин, тиреокальцитонин); андрогены (тестостерон, сустанон-250); эстрогены (синестрол); кортикостероиды (преднизолон, дексаметазон); прогестины (оксипрогестерона капронат); антиэстрогенные препараты (тамоксифен, нафоксидин, кломифен); ингибиторы ароматазы, препятствующие образованию эстрогенов в надпочечниках (хлодитан, аминоглютетимид, ориметен); ингибиторы гипофиза (леводопа, парлодел).

Основным показанием к применению того или иного вида гормонотерапии в комплексе других лечебных мероприятий служит значительное местное и регионарное распространение опухолевого процесса (T2-4, N2-3) или наличие отдаленных метастазов опухоли.

Для оценки гормональной чувствительности предложены методики определения в ткани опухоли рецепторов эстрогенов, прогестерона и некоторых других гормонов. У больных с распространенным РМЖ гормональная терапия оказывается эффективной в 30% случаев среди не отобранных пациентов, в 50% случаев у женщин с положительными эстрогенными рецепторами и в 80% - с положительными рецепторами прогестерона. При этом только в 5-10% случаев у больных с рецепторнегативными опухолями отмечена положительная реакция на гормональные воздействия.

Наиболее распространенным гормональным агентом в настоящее время является антиэстрогенный препарат тамоксифен. Проведенные в последние годы десятки крупных рандомизированных исследований показали, что тамоксифен улучшает безрецидивную и общую выживаемость в виде монотерапии или в сочетании с цитостатиками у больных в постменопаузе, особенно в возрасте старше 60 лет, а также при наличии рецепторно-положительных опухолей.

Принципиально гормонотерапия должна быть направлена на подавление стероидобразовательной функции у больных с надпочечниковой формой РМЖ; длительное использование эстрогенов у больных с инволютивной формой; на нормализацию

функции щитовидной железы у больных с тиреоидной формой; выключение функции яичников, антиэстрогенные мероприятия, а также ингибирование функции гипофиза у больных с яичниковой формой РМЖ.

Международный противораковый союз рекомендует несколько вариантов гормонального лечения больных распространенным РМЖ. В случаях относительно доброкачественного или средней степени агрессивности течения процесса и сохранения менструальной функции рекомендуется овариэктомия, особенно если опухоль содержит эстроген-рецепторы. При положительной реакции в дальнейшем назначают тамоксифен или андрогены, при рецидиве - полихимиотерапию; при отрицательной реакции - полихимиотерапию в сочетании с тамоксифеном. У больных, находящихся в менопаузе, применяют тамоксифен и полихимиотерапию. Больным с агрессивным течением процесса, сохраненной менструальной функцией и рецепторположительной опухолью показана овариэктомия, а затем - полихимиотерапия с тамоксифеном. У постменопаузальных больных РМЖ, когда эффект тамоксифена исчерпан, положительные результаты могут быть получены путем назначения эстрогенов, в частности, диэтилстильбэстрола, который при распространенных карциномах может рассматриваться в качестве препарата «второй линии». При генерализованных формах РМЖ с множественными костными метастазами в качестве паллиативного лечения используется гипофизэктомия, которая может осуществляться хирургическим, лучевым или лекарственным методом.

При назначении гормонального лечения необходимо учитывать «эстрогенную насыщенность», которая оценивается по состоянию влагалищного эпителия. При высокой эстрогенной насыщенности (реакция влагалищного мазка III-IV, IV-III по Шмитту) предпочтение отдается овариэктомии и тамоксифену; у пациенток в глубокой менопаузе с атрофическими цитограммами (реакция II-I, I-II по Шмитту) выраженный положительный эффект можно получить путем назначения эстрогенов. Выбирая метод гормонального лечения, нельзя забывать о возможных побочных реакциях и осложнениях. Так, при назначении диэтилстильбэстрола или синэстрола у 30% больных регистрируются осложнения со стороны сердечно-сосудистой и свертывающей систем. В случае использования ингибиторов ароматазы у каждой третьей пациентки возникают токсические эффекты (тошнота, рвота, сонливость, кожные аллергические реакции). Токсичность антиэстрогенных препаратов является минимальной.

Иммунотерапия больных РМЖ пока еще не представляет собой самостоятельного и общепризнанного метода лечения. В качестве дополнения к химиотерапии с целью стимуляции

неспецифических защитных реакций применяют БЦЖ, биологически активные полисахариды типа зимозана или продигиозана, используются также левамизол, тималин, тимоген и др. Предпринимались попытки проведения специфической иммунотерапии РМЖ. Чрезвычайно интересными являются данные о том, что индукторы интерферона обладают способностью восстанавливать утраченную чувствительность РМЖ к тамоксифену. Однако эти исследования пока не вышли из стадии эксперимента.

В целом иммунотерапия РМЖ имеет большие перспективы, которые могут быть реализованы тогда, когда механизмы иммунологического взаимодействия опухоли и организма будут исследованы в значительно большей мере, чем сегодня.

Рак грудной железы у мужчин

Встречается в 100 раз реже, чем у женщин, обычно поражает мужчин в возрасте старше 60 лет. В структуре онкологической заболеваемости частота рака грудной железы у мужчин составляет 0,1-0,3 на 100 000. Диагноз обычно бывает поздним, так как ни больной, ни врач долго не подозревают злокачественной опухоли.

Факторами, способствующими развитию рака грудной железы, могут быть изменения метаболизма половых гормонов при заболеваниях печени и почек, длительное введение экзогенных гормонов при заболеваниях предстательной железы, гормонопродуцирующие опухоли яичек, надпочечников, гипофиза, некоторые генетические заболевания (истинный гермафродитизм, синдром Клайнфельтера), травмы и др.

Наиболее частыми гистологическими формами являются папиллярный рак и слизистая карцинома. Метастазы рака грудной железы в регионарных, главным образом подмышечных лимфатических узлах к моменту обращения к врачу обнаруживаются более чем в половине случаев.

Лечебные мероприятия мало отличаются от таковых у женщин. Предоперационное облучение используется почти у всех больных, что связано с опухолевым поражением подмышечных узлов и высокой частотой язвенных форм. Лечение может включать в себя химиотерапию и гормональные воздействия, в том числе, не только лекарственные, но и гонад-, адrenal- и гипофизэктомии. Прогноз значительно хуже, чем у женщин, что во многом связано с запущенностью заболевания.

Глава 38. Злокачественные опухоли кожи

В группу злокачественных опухолей кожи входят три основных вида новообразований: рак, меланома и саркомы. Около 90% опухолей составляет рак кожи. Остальные 10% приходится на разнообразные по источнику развития и гистологическому строению новообразования, к которым относятся:

- 1) меланома (злокачественная опухоль пигментнообразующей системы кожи);
- 2) рак из придатков кожи (аденокарцинома потовых и сальных желез);
- 3) фибросаркома кожи;
- 4) взрывающаяся дерматофибросаркома кожи;
- 5) лейомиосаркома кожи; 6) ангиосаркома кожи;
- 7) множественная геморрагическая саркома Капоши, относящаяся, по мнению современных авторов, к гемобластомам.

Наиболее часто встречаются и представляют максимальную практическую значимость рак кожи и меланома.

Рак кожи

Рак кожи вместе с базалиомой является одной из наиболее частых форм злокачественных опухолей человека и именно той, при которой получены наилучшие результаты лечения. Среди всех злокачественных опухолей рак кожи составляет 12-14% (3-5-е место). Показатели заболеваемости раком кожи колеблются от 50 до 60, достигая в группе лиц пожилого возраста 140-145 на 100 000 населения. Смертность от рака кожи относительно невелика и, как правило, не превышает 1-3 на 100 000 жителей. Рак кожи поражает почти одинаково часто мужчин и женщин, пик заболеваемости относится к людям в возрасте от 60 до 70 лет.

В настоящее время факторы экзогенной и эндогенной природы, способствующие возникновению рака кожи, объединяются в три большие группы: 1) факторы внешней среды; 2) хронические воспалительные процессы специфической и неспецифической природы с явлениями патологической регенерации; 3) патологические состояния конституционального или возрастного характера.

К факторам внешней среды, в первую очередь, относят длительную солнечную радиацию. Кроме того, экзогенными причинами возникновения рака кожи считаются рентгеновское излучение, воздействие иных канцерогенных факторов, хроническая физическая травма.

Раку кожи нередко предшествуют хронические воспалительные заболевания, чаще всего при длительно незаживающих язвах, рубцах и свищах. Раковая опухоль может появляться и на фоне специфических хронических воспалений, связанные с туберкулезом кожи, сифилисом, красной волчанки. Возникновению рака на фоне хронических воспалений обычно предшествует длительный период, иногда исчисляющийся десятилетиями.

К особой группе факторов относятся патологические состояния конституционального или возрастного характера, которые называются облигатными предраками, то есть почти всегда приводят к возникновению рака кожи. К облигатным предракам относятся пигментная ксеродерма, болезнь Боуэна и эритроплазия Кейра.

По гистологическому строению различают две основные формы рака кожи: базалиому (базальноклеточный рак кожи) и плоскоклеточный рак. Базалиома встречается гораздо чаще - в 70-75% случаев, имеет более благоприятный прогноз и почти всегда локализуется на лице (внутренний угол глаза, носолобная область, висок, крылья носа, носогубная складка, верхняя губа). В отличие от рака не поражает слизистые оболочки. Базалиомы отличаются местным деструктирующим ростом, практически не метастазируют.

Плоскоклеточный рак кожи подразделяется на дифференцированный и недифференцированный и метастазирует лимфогенным путем примерно у 10% больных. Гематогенные метастазы возникают редко и только на поздних стадиях развития процесса. Особенно злокачественно протекает рак кожи нижних конечностей, иногда не уступая в этом отношении другим локализациям рака.

Диагностика рака кожи не представляет особых трудностей, однако иногда приходится проводить дифференциальный диагноз с хроническими воспалительными процессами, такими, как туберкулез, сифилис, глубокий микоз и др. Решающее значение в диагностике принадлежит биопсии, которая при раке кожи практически безопасна. При небольших опухолях производят тотальное иссечение всего патологического очага, а при больших новообразованиях берут кусочек опухоли вместе со здоровыми окружающими тканями.

Классификация рака кожи по системе TNM

T - первичная опухоль

T0 - первичная опухоль не определяется

Tis - преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)

T1 - опухоль до 2-х см в наибольшем измерении

T2 - опухоль от 2-х до 5 см в наибольшем измерении

- T3 - опухоль более 5 см в наибольшем измерении*
T4 - опухоль, прорастающая в глубокие экстрадермальные структуры, такие, как хрящи, мышцы или кости

Примечание: в случае синхронного развития множественных опухолей классификация производится по наибольшей, а число опухолей указывается в скобках - T2(5).

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли.

- NX - недостаточно данных для оценки состояния узлов*
N0 - нет признаков метастатического поражения узлов
N1 - регионарные лимфатические узлы поражены метастазами

M - отдаленные метастазы

- MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов*
M0 - нет признаков отдаленных метастазов
M1 - имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

<i>Стадия 0</i>	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 1</i>	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2</i>	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
	<i>T3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3</i>	<i>T4</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
	<i>любая T</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4</i>	<i>любая T</i>	<i>любая N</i>	<i>M1</i>

В терапии рака кожи используют все методы, которые применяются для лечения злокачественных новообразований: хирургия, облучение, криодеструкция, локальная химиотерапия, лазерная терапия.

Хирургическое лечение рака кожи чаще всего применяется при опухолях кожи туловища и конечностей, где имеется достаточный запас кожи. При плоскоклеточном раке кожи разрез должен отступать от края опухоли на 1,5-2 см, при базалиоме - не менее 0,5-1,0 см от видимых границ новообразования. Чем шире удалена опухоль, тем ниже частота рецидивов. Хирургический метод показан при рецидивах, а также при опухолях, развившихся на фоне рубцов и свищевых ходов. В ряде случаев (прорастание в кость, сосуди-

сто-нервный пучок) при локализации плоскоклеточного рака на конечности производят ее ампутацию.

Лучевая терапия является основным видом лечения рака кожи и методом выбора при его локализации на коже головы и, особенно, лица. Источниками излучения могут быть как близкофокусные рентгенотерапевтические установки, так и мегавольтные источники.

Наиболее часто применяется близкофокусная рентгенотерапия на аппаратах РУМ-7, РУМ-21, ТУР-60. Используется возможность менять на этих аппаратах проникающую способность излучения при изменении напряжения генерирования рентгеновских лучей (от 10 до 100 кВ) в зависимости от распространенности процесса.

При базалиомах в зону облучения включаются опухоль и окружающие ее на расстоянии 5 мм ткани для исключения маргинальных рецидивов. Облучение проводится с одного поля, пять раз в неделю, разовые дозы 3-4 Гр, суммарные - 50-55 Гр.

Для лечения плоскоклеточного рака кожи поле облучения должно превышать видимую границу опухоли на 1 см. Режим облучения такой же, как при лечении базалеом, но суммарные дозы доводятся до 60-65 Гр.

При распространенных неоперабельных опухолях применяется дистанционная гамма-терапия, электронное излучение, или проводится сочетанная лучевая терапия, включающая близкофокусную рентгенотерапию и дистанционную гамма-терапию. Суммарные дозы при этом составляют 60-65 Гр. Местная лучевая реакция при облучении кожи выражается влажным эпидермитом к концу или через одну-две недели после окончания облучения. Лечение эпидермита состоит в местном применении метилурациловой и ируксоловой мазей, солкосерила. Эпителизация обычно происходит в течение 4-6 недель.

Криотерапия или разрушение опухолей действием низкой температуры применяется при новообразованиях кожи (обычно базалиомах), расположенных на лице, в тех случаях, когда хирургическая операция может привести к косметическим дефектам, а лучевая терапия по каким-либо причинам недоступна. Криодеструкция используется также тогда, когда требуется удалить множественные опухоли на теле.

Химиотерапия при раке кожи используется почти исключительно локально. Местная химиотерапия чаще всего применяется для лечения рецидивных базалиом, возникших после хирургического или лучевого воздействия, и заключается в нанесении мази с активным противоопухолевым агентом (проспидин, омаин и др.) на опухоль и прилегающие участки здоровой кожи. Смазывание производят в течение 10-15 дней, что обычно дает хороший терапевтический результат.

Лазерная терапия рака кожи в последние годы становится все более распространенной. Для лазерного облучения или лазерной коагуляции используют разные типы аппаратов (СО₂-лазеры, гелий-неоновые, гелий-кадмиевые и некоторые другие лазеры). Воздействие осуществляется под местным или общим обезболиванием и, как правило, производится за один сеанс. Через несколько дней после лечения образуется струп, который отпадает через 3-4 недели. В дальнейшем образуется рубец, что несколько ограничивает применение лазеротерапии из-за косметических проблем.

Рак кожи имеет наилучший прогноз среди всех злокачественных опухолей. Базалиомы излечиваются в 95% случаев. При плоскоклеточном раке в случае отсутствия регионарных метастазов 5-летняя выживаемость составляет 75-85%. Наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы и врастание опухоли в прилежащие органы (T₄, N₁) снижают показатели 5-летней выживаемости до 23-27%.

Меланома

Меланома кожи - сравнительно редкая опухоль (2-3% от общего числа злокачественных новообразований человека), которая развивается из пигментных клеток-меланоцитов, располагающихся в базальном слое эпидермиса и продуцирующих темный пигмент меланин. Количество меланина в коже определяет ее цвет. У большинства больных меланома развивается на месте некоторых пигментных невусов, как врожденных, так и приобретенных, хотя она может возникать и на внешне не измененной коже.

Чаще всего меланома возникает у больных в возрасте от 30 до 60 лет, мужчины и женщины заболевают примерно с одинаковой частотой. Локализация меланом разнообразна, однако чаще поражаются нижние конечности, туловище, реже голова, шея и верхние конечности. В подавляющем большинстве случаев меланомы единичны, множественные опухоли регистрируются не более чем у 2-3% больных.

Среди факторов, способствующих возникновению меланомы чаще всего называют солнечную радиацию, поскольку частота этих новообразований тесно связана с географией. Однако в отличие от рака кожи, который наиболее часто возникает в местах наибольшей инсоляции, то есть на участках бывших солнечных ожогов, меланома далеко не всегда появляется в этих областях. Помимо внешних факторов, имеют значение и генетические. Так, у блондинов и особенно рыжеволосых меланома возникает чаще и прогностически протекает более неблагоприятно. Повышена частота меланом у людей с серыми и голубыми

глазами, а также у тех, кто имеет различные типы гиперпигментации (веснушки, родинки). Отмечено, что потребление продуктов животного происхождения повышает риск возникновения меланомы.

В подавляющем большинстве случаев злокачественная меланома развивается не на нормальной коже, а на фоне врожденного или приобретенного невуса. При этом наиболее опасными в плане превращения в меланому являются пигментный пограничный невус, синий или голубой невус, невус Ота, ограниченный предраковый меланоз Дюбрея и некоторые другие, гораздо более редкие виды. В то же время множество других невоидных образований (пигментный папилломатозный, фиброэпителиальный, бородавчатый, внутридермальный невусы) вообще не дают начала меланоме или озлокачествляются крайне редко.

Существуют симптомы активизации невуса, совокупность которых может помочь врачу заподозрить начало малигнизации или уже возникшую меланому:

- 1) быстрый рост невуса, асимметрическое увеличение или уплотнение одного из его участков;
- 2) изменение пигментации невуса;
- 3) появление новых ощущений в области расположения невуса (покалывание, зуд, жжение, напряжение);
- 4) появление папилломатозных выростов, трещин, кровоточивости;
- 5) выпадение волос с поверхности невуса;

Появление новых узелков-сателлитов, увеличение регионарных лимфатических узлов, меланурия свидетельствуют об уже развившейся меланоме и часто являются проявлениями генерализации процесса.

В диагностике злокачественной меланомы, помимо перечисленных выше клинических симптомов, помогают радиоизотопные методы (исследование с ^{32}P , который накапливается в меланоме в 2-7 раз больше, чем в симметричном участке здоровой кожи) и термография (температура в меланоме на 2-4 °C выше, чем в нормальной коже). Однако решающее значение имеет морфологическое исследование материала, полученного из меланомы. Основным методом при этом являются пункционная биопсия или исследование мазков-отпечатков с поверхности изъязвившейся опухоли. Опасность пункции меланомы тонкой иглой в настоящее время подвергается сомнению, однако эту процедуру все же стремятся максимально приблизить к последующему лечебному воздействию. Обычно пункцию производят после 2-3 сеансов облучения меланомы. В случаях, когда данные цитологического изучения пункционного материала являются неопределенными, производится тотальная биопсия, то есть ис-

сечение опухоли в пределах здоровых тканей, при этом обычно выполняется срочное гистологическое исследование.

Гистологически выделяют четыре основных клеточных типа меланомы: веретенноклеточный, эпителиоидный, невоклеточный мелкоклеточный и невусоподобный. Встречаются также смешанно- или полиморфноклеточные меланомы.

Метастазирование при меланоме может быть крайне разнообразным, хотя, как правило, вначале поражаются регионарные лимфатические узлы. Гематогенные метастазы чаще всего развиваются в легких, но могут поражаться и любые другие органы.

Классификация меланомы кожи по системе TNM

T - первичная опухоль

(степень распространения первичной опухоли классифицируется после ее иссечения, то есть по патологической классификации - p TNM)

- pT_X - недостаточно данных для оценки первичной опухоли*
- pT₀ - первичная опухоль не определяется*
- pT_{is} - меланома in situ, атипичная меланоцитарная гиперплазия, выраженная меланотическая дисплазия, неинвазивная злокачественная опухоль (1 уровень инвазии по Clark)*
- pT₁ - опухоль толщиной до 0,75 мм, распространяющаяся до папиллярного слоя (2 уровень инвазии по Clark)*
- pT₂ - опухоль толщиной до 1,5 мм и/или инфильтрирующая папиллярный слой (3 уровень инвазии по Clark)*
- pT₃ - опухоль толщиной до 4 мм и/или инфильтрирующая ретикулярный слой (4 уровень инвазии по Clark)*
- pT_{3a} - опухоль толщиной до 3,0 мм*
- pT_{3b} - опухоль толщиной до 4,0 мм*
- pT₄ - опухоль толщиной более 4 мм и/или инфильтрирующая подкожную клетчатку (5 уровень инвазии по Clark - pT_{4a}) и/или имеются сателлит (ы) в пределах 2 см от первичной опухоли (pT_{4b})*
- pT_{4a} - опухоль более 4 мм толщиной и/или инфильтрирующая подкожную клетчатку*
- pT_{4b} - сателлит (ы) в пределах 2 см от первичной опухоли*

Примечание: в случае несоответствия толщины опухоли и уровня инвазии pT категория определяется по наименее благоприятному критерию.

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли.

N_X - недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

- N0* - нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
- N1* - метастазы до 3-х см в наибольшем измерении в любом из регионарных лимфатических узлов (е)
- N2* - метастазы более 3-х см в наибольшем измерении в любом из регионарных лимфатических узлов(е) и/или транзитные метастазы(з)
- N2a* - метастазы более 3 см в наибольшем измерении в любом из регионарных лимфатических узлов (е)
- N2в* - транзитные метастазы
- N2с* - оба вида метастазов

Примечание: к транзитным метастазам относятся метастазы, вовлекающие кожу или подкожную клетчатку на расстоянии более 2 см от опухолевого очага и не относящиеся к регионарным лимфатическим узлам.

M - отдаленные метастазы

- MX* - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
- M0* - нет признаков отдаленных метастазов
- M1* - имеются отдаленные метастазы
- M1a* - метастазы в коже или подкожной клетчатке, или в лимфатических узлах(е), за пределами регионарной зоны
- M1в* - висцеральные метастазы

Группировка по стадиям

<i>Стадия 0</i>	<i>pTis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 1</i>	<i>pT1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
	<i>pT2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2</i>	<i>pT3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3</i>	<i>pT4</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
	любая <i>T</i>	<i>N1,N2</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4</i>	любая <i>T</i>	любая <i>N</i>	<i>M1</i>

Для лечения меланомы применяют хирургический, лучевой, комбинированный и лекарственный методы, а также лазеротерапию.

Основным принципом современного хирургического лечения является радикальное удаление первичной опухоли и регионарных метастазов. Опухоль иссекается широко в пределах здоровых тканей. Расстояние, на которое следует отступить от видимого края опухоли, варьирует от 2 см (при 1 уровне инвазии по Clark) до 5-8 см при T3-T4. Вместе с тем, поскольку уровень инвазии становится известным лишь после гистологического

исследования удаленного материала, обычно хирургический разрез проходит на расстоянии не менее 5-6 см от края опухоли. При начальных стадиях заболевания удаление неизмененных регионарных лимфатических узлов с профилактической целью в настоящее время считается нецелесообразным.

Лучевая терапия как компонент *комбинированного лечения* чаще используется в виде предоперационного облучения. Обычно для этого используется близкофокусная рентгенотерапия, иногда электронное излучение. Доза фракциями по 5-6 Гр доводится до 50-60 Гр, и в сроки от 1-2 дней до 2-3 недель после окончания облучения выполняется хирургический этап. В тех случаях, когда лучевая терапия используется в качестве самостоятельного метода, дозы на первичную опухоль составляют 60-80 Гр, на регионарные лимфатические узлы - 45-50 Гр.

Химиотерапия в современном виде пока не в состоянии привести к стойкому излечению больных меланомами, однако широко используется в различных клинических ситуациях. При диссеминированных формах заболевания, как правило, в сочетании с иммунотерапией, применяются диметил-триазено-имидазол-карбоксамин (DTIC), нитрозометилмочевина (НММ). Используются также такие препараты как проспидин, циклофосфан, винбластин, винкристин, актиномицин D, блеомицетин, пепломицин и другие. В 30-40% случаев удается добиться объективной регрессии опухолевых очагов даже при генерализованных формах меланомы. Перечисленные препараты употребляются и в схемах профилактической химиотерапии при III клинической стадии заболевания.

При лечении меланом конечностей применяется метод локальной химиотерапии в виде экстракорпоральной перфузии противоопухолевыми препаратами в высокой концентрации. Изоляция конечности осуществляется турникетом, а циркуляция крови поддерживается аппаратом искусственного кровообращения.

Иммунотерапия достаточно широко применяется в различных схемах лечения больших меланомами. При активной неспецифической иммунотерапии в организм больного вводятся различные вакцины (БЦЖ, оспенная, коклюшная и др.), или иммуномодуляторы (Poly A|U, левамизол и др.), повышающие общую иммунологическую активность. Иногда достигаются положительные результаты путем инъекции вакцин в область метастатических узлов.

Активная специфическая иммунотерапия направлена на активизацию иммунологических реакций при введении ауто- и аллогенных опухолевых клеток, обработанных различными методами с целью уменьшения вероятности имплантационных метастазов, но сохранивших при этом антигенную структуру.

При пассивной иммунотерапии больным с генерализованной формой меланомы вводятся сыворотки иммунизированных доноров.

Адоптивная иммунотерапия заключается во введении больным иммунокомпетентных клеток (лейкоцитов, лимфоцитов, клеток костного мозга). Сложностью этого вида лечения являются антигенные различия между клетками больного и донора.

Имеются сообщения о положительных результатах лечения меланом путем введения собственных лимфоцитов больного, обработанных активаторами типа фитогемагглютинаина, метатрексата и др.

Лазерное лечение меланом кожи применяется достаточно широко. Лазерное иссечение (СО₂-лазеры, неодимовые лазеры) используется при пигментных невусах, изменяющих свое состояние; меланозе Дюбрея, меланоме *in situ* и I стадии; поверхностно распространенной меланоме. Иссечение осуществляют при выходной мощности 25-30 Вт сфокусированным до 0,3-0,5 мм лучом, отступя от краев опухоли на 3-5 см. По окончании иссечения раневую поверхность облучают расфокусированным до 5-10 мм лазерным лучом с целью достижения абластики и гемостаза.

При начальных формах меланомы (1 уровень инвазии по Clark) прогноз относительно благоприятен, почти у всех таких больных можно добиться стойкого излечения. По мере нарастания глубины инвазии опухоли прогноз заболевания резко ухудшается и при 5-ом уровне инвазии пятилетняя выживаемость не превышает 30-40%. При наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах, независимо от размеров первичной опухоли, показатели выживаемости составляют не более 15-25%. Отдаленные метастазы, особенно множественные и висцеральные делают прогноз очень плохим - подавляющее большинство таких больных погибают в течение нескольких месяцев и почти никто не переживает одного года.

Глава 39. Опухоли костей

Первичные злокачественные опухоли костей встречаются относительно редко и поражают преимущественно детей на втором десятилетии жизни, когда заболеваемость достигает 3 на 100 тыс. населения. В возрасте старше 30 лет показатель заболеваемости не превышает 0,3 на 100 000. Более половины всех случаев злокачественных опухолей костей приходится на остеогенную саркому. Далее по частоте заболевания следуют саркома

Юинга, хондросаркома и ретикулосаркома. Фибросаркома, паростальная саркома и другие гистологические формы встречаются гораздо реже.

Новообразования костей подразделяются также на две большие группы: опухоли, развивающиеся из опорной ткани (остеогенная саркома, хондросаркома, ангиосаркома, фибросаркома, миосаркома) и опухоли, развивающиеся из элементов костного мозга (саркома Юинга, ретикулосаркома, лимфосаркома, миеломная болезнь).

Саркомы костей чаще возникают в длинных трубчатых костях нижних конечностей и особенно часто в проксимальном метафизе большеберцовой и малоберцовой костей, дистальном метафизе бедренной кости (т. е. в области коленного сустава). Поражение плоских костей встречается реже, опухоли грудины и ключицы возникают очень редко.

Клиника злокачественных опухолей костей начинается с тупых, тянущих болей перемежающегося характера. Боли постепенно усиливаются, становятся постоянными. В это время обычно определяется плотная, неподвижная, болезненная при пальпации и не имеющая четких границ опухоль, которая располагается в той области, где возникли боли. Очень часто локальные симптомы сопровождаются общими, типичными из которых являются слабость, недомогание, повышение температуры тела до 39-40°, лейкоцитоз, повышенная СОЭ. При осмотре отмечается местная гиперемия и гипертермия кожи над опухолью, расширение подкожных вен. Заболевание нередко протекает циклично. Клиническая картина мало зависит от гистологической структуры злокачественных опухолей костей. При этом особенности диагностики и лечения весьма тесно связаны с типом саркомы.

Диагноз остеогенной саркомы устанавливается на основании клинических, рентгенологических и морфологических исследований. Различают остеолитическую, остеопластическую и смешанную разновидности. Остеолитическая остеогенная саркома характеризуется образованием очага деструкции с неровными изъеденными краями в метаэпифизарном отделе кости. При остеопластической разновидности отмечается диффузное уплотнение структуры кости с обязательным сопутствующим остеопорозом. Между этими формами располагаются варианты смешанного типа. У большинства больных остеогенной саркомой в течение 6-8 мес от первых признаков болезни выявляются гематогенные метастазы в легких.

Саркома Юинга возникает преимущественно у лиц мужского пола в возрасте от 10 до 25 лет, основная локализация - длинные трубчатые кости конечностей и кости таза. Рентгенологическими симптомами являются разрежение костной ткани, рас-

ширение кости, разволокнение коркового слоя, слоистый периостоз, отслоение надкостницы в виде козырька. Симптом разрушения кости чаще всего проявляется в виде мелкоочаговой деструкции. Саркома Юинга с высокой частотой метастазирует в лимфатические узлы, другие кости скелета, легкие, а также печень, почки, головной мозг и др.

Рентгенологические проявления ретикулосаркомы кости сходны с признаками саркомы Юинга. Для хондросаркомы характерны процессы петрификации опухоли, в результате чего структура кости уплотняется.

Окончательный диагноз устанавливается на основании морфологического исследования операционного материала, а также трепанобиопсии, пункционной или ножевой биопсии. В последних случаях вмешательству обычно предшествует облучение или химиотерапия.

Классификация опухолей костей по системе TNM

Классификация применима для всех первичных злокачественных опухолей костей, за исключением злокачественной лимфомы, юкстракортикальной остеосаркомы, множественной миеломы и юкстракортикальной хондросаркомы.

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

T1 - опухоль ограничена кортикальным слоем кости

T2 - опухоль распространяется за кортикальный слой кости

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли.

NX - недостаточно данных для оценки состояния узлов

N0 - нет признаков метастатического поражения узлов

N1 - регионарные лимфатические узлы поражены метастазами

M - отдаленные метастазы

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - нет признаков отдаленных метастазов

M1 - имеются отдаленные метастазы

G - гистопатологическая дифференцировка

GX - степень дифференцировки не может быть установлена

G1 - высокая степень дифференцировки

G2 - средняя степень дифференцировки

G3 - низкая степень дифференцировки
 G4 - недифференцированные опухоли

Примечание: саркома Юинга оценивается как G4.

Группировка по стадиям

Стадия 1A	G1,2	T1	N0	M0
Стадия 1B	G1,2	T2	N0	M0
Стадия 2A	G3,4	T2	N0	M0
Стадия 2B	G3,4	T2	N0	M0
Стадия 3	не определяется			
Стадия 4A	любая G	любая T	N1	M0
Стадия 4B	любая G	любая T	любая N	M1

Тактика лечения злокачественных опухолей костей прежде всего зависит от гистологического строения и степени распространенности новообразования. При опухолях, развивающихся из опорной ткани (см. выше), основным методом лечения является хирургический. Сберегательные операции в виде краевой или сегментарной резекции редко оказываются возможными, а проведение таких операций может быть оправдано на самых ранних стадиях, когда распространение опухоли ограничено трубчатой костью и нет инфильтрации мягких тканей, окружающих кортикальный слой. Основным же методом лечения считаются ампутация или экзартикуляция конечности. Ампутации выполняются за пределами пораженных костей. Исключением являются саркомы, расположенные в дистальном отделе бедра, когда возможна подвертельная ампутация, менее травматичная и более выгодная с позиций протезирования. При наличии отдаленных метастазов операцию выполняют только в случаях осложненного течения заболевания (патологический перелом с нестерпимыми болями, распад с некупирующейся лихорадкой и т. п.).

Лучевая терапия в схемах радикального лечения остеогенных сарком чаще всего используется в виде предоперационного облучения. При этом применяются высокие, порядка 80-100 Гр, суммарные очаговые дозы. Облучение целесообразно сочетать с радиомодифицирующими воздействиями (гипертермия, турникетная гипоксия, гипербарическая оксигенация). Оперативный этап проводят либо сразу после окончания облучения, либо через 2-4 мес. (за это время могут проявиться отдаленные метастазы, что делает неоправданным хирургическое вмешательство).

При всех вариантах радикального лечения первичной опухоли с целью профилактики гематогенных метастазов проводится

химиотерапия, при которой чаще всего используются адриамицин, винкристин, циклофосфан, сарколизин, цисплатин и др. Нередко предоперационную химиотерапию проводят путем изолированной перфузии, при которой многократно повышается концентрация препаратов в опухолевой ткани. При метастазах остеогенной саркомы используется химиолучевое лечение.

Лечение саркомы Юинга имеет свои отличительные особенности и обычно заключается в сочетании облучения и химиотерапии. В зону облучения включается вся пораженная кость, а суммарные дозы составляют порядка 55-60 Гр. При метафизарном или эпиметафизарном расположении опухоли у детей из зоны облучения исключается противоположный эпифиз. При метастазах в регионарных лимфатических узлах облучению подвергают весь регионарный коллектор, суммарные поглощенные дозы доводятся до 28-30 Гр. Облучение дополняется химиотерапией или сочетается с ней. В наиболее распространенную схему входят адриабластин, винкристин и циклофосфан, а также преднизолон. К хирургическому лечению саркомы Юинга прибегают крайне редко (рецидив после облучения, радиорезистентные формы опухоли, патологические переломы без надежды на консолидацию).

Результаты лечения зависят от гистологической принадлежности опухоли, степени ее дифференцировки, локализации и других факторов. По сводным данным, 5-летняя выживаемость после радикального лечения выглядит следующим образом: при остеогенной саркоме - 10-15%, хондросаркоме - 30-45%, фибросаркоме - 20-30%, опухоли Юинга - 5-15%, ретикулосаркоме - 30-55%.

Глава 40. Злокачественные опухоли мягких тканей

Термин «опухоли мягких тканей» применяют для обозначения новообразований, исходящих из мышц, сосудов и нервов. Эти опухоли являются довольно редкими и составляют 0,3-0,4% от всех злокачественных новообразований.

Симптоматика опухолей мягких тканей обычно скудная, чаще всего больные обращаются к врачу в связи с тем, что они прощупывают у себя опухоль. Такие симптомы как изъязвление, отек конечности, боли (сдавление нервных стволов) являются довольно поздними. В связи с отсутствием специфических симптомов дифференцировать доброкачественную опухоль от злокачественной бывает нелегко, и для выбора адекватного лечения необходима морфологическая верификация.

При небольших и поверхностно расположенных опухолях биопсия является одновременно и лечебным мероприятием: производится иссечение очага поражения широко в пределах здоровых тканей. При наличии изъязвленной опухоли биопсия производится с помощью конхотома или электроножа. При глубоко расположенных новообразованиях верификация производится путем аспирационной биопсии или с помощью срочного гистологического исследования, выполняемого в процессе операции.

УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томография при опухолях мягких тканей имеют большое диагностическое значение, особенно в плане оценки распространенности новообразований и их связи с окружающими структурами. Рентгенологическое исследование с применением мягких снимков также помогает в диагностике опухолей мягких тканей. Важная диагностическая информация может быть получена при выполнении ангиографии, особенно при локализации новообразований на конечностях (беспорядочная сеть опухолевых сосудов, кровяные депо, артерио-венозные шунты). В связи с очень высокой частотой метастазирования в легкие обязательным при саркомах мягких тканей исследованием является рентгенография или КТ органов грудной клетки.

Классификация опухолей мягких тканей по системе TNM

Должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее выделить морфологические подвиды опухолей.

Анатомические области и части

1. Соединительная ткань, подкожная и другие мягкие ткани, периферические нервы
2. Забрюшинное пространство
3. Средостение

Гистологические типы опухолей.

Альвеолярная мягкотканная саркома

Ангиосаркома

Эпителиоидная саркома

Внеклеточная остеосаркома

Фибросаркома

Лейомиосаркома

Липосаркома

Злокачественная фиброзная гистиоцитома

Злокачественная гемангиоперициома

Злокачественная мезенхимома

Злокачественная шваннома

Рабдомиосаркома

Синовиальная саркома

Саркома без дополнительной характеристики

Не включены следующие типы опухолей: саркома Капоши, дерматофибросаркома (протуберанс), фибросаркома высокой степени дифференцировки G1 (десмоидные опухоли) и саркомы, развивающиеся из твердой мозговой оболочки, головного мозга, паренхиматозных или полых внутренних органов.

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

T1 - опухоль до 5 см в наибольшем измерении

T1a - поверхностная опухоль¹

T1b - глубокая опухоль¹

T2 - опухоль более 5 см в наибольшем измерении

T2a - поверхностная опухоль¹

T2b - глубокая опухоль¹

Примечание: ¹поверхностные опухоли локализируются исключительно выше поверхности фасции без инвазии фасции; глубокие опухоли локализируются ниже поверхностной фасции или прорастают фасцию. Забрюшинные, средостенные саркомы и саркомы таза классифицируются как глубокие.

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли.

NX - недостаточно данных для оценки состояния узлов

N0 - нет признаков метастатического поражения узлов

N1 - регионарные лимфатические узлы поражены метастазами

M - отдаленные метастазы

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - нет признаков отдаленных метастазов

M1 - имеются отдаленные метастазы

G - гистопатологическая дифференцировка

GX - степень дифференцировки не может быть установлена

G1 - высокая степень дифференцировки

G2 - средняя степень дифференцировки

G3 - низкая степень дифференцировки

G4 - недифференцированные опухоли

Примечание: после определения гистологического типа опухоли оценивается степень дифференцировки с учетом критериев клеточного полиморфизма, митотической активности, частоты некрозов. Количество межклеточного вещества, коллагена, слизи рассматривается как благоприятный фактор при определении степени дифференцировки.

Группировка по стадиям

<i>Стадия 1А</i>	<i>G1,2</i>	<i>T1a</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 1В</i>	<i>G1,2</i>	<i>T1в</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2А</i>	<i>G3,4</i>	<i>T2a</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2В</i>	<i>G3,4</i>	<i>T1a, 1в</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 2С</i>	<i>G3,4</i>	<i>T2a</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 3</i>	<i>G3,4</i>	<i>T2в</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Стадия 4</i>	<i>любая G</i>	<i>любая T</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
	<i>любая G</i>	<i>любая T</i>	<i>любая N</i>	<i>M1</i>

Основным методом лечения опухолей мягких тканей является *хирургический*. Радикальные операции основаны на принципе удаления опухоли в целостном мышечно-фасциальном футляре из здоровых тканей. Различают сберегательные и калечащие (ампутация или экзартикуляция) операции. При хирургическом лечении сарком мягких тканей необходимо соблюдать принципы абластики: 1) общее обезболивание, 2) при локализации опухоли на конечности предварительное наложение жгута, 3) применение электроножа или лазерного скальпеля, 4) минимальная травматизация опухоли при ее иссечении. Хирург не должен видеть опухоль, все манипуляции проводятся в пределах здоровых тканей, отступая от пальпируемых границ новообразования на 3-5 см. При поверхностно расположенных или подрастающих к коже опухолях, а также рецидивах обязательно широкое иссечение кожи и всего слоя подлежащих тканей. Хирургическое лечение в качестве самостоятельного метода может быть использовано только при небольших опухолях (T1) при уверенности в отсутствии дополнительных узлов и инфильтрации окружающих тканей, а также в случае выполнения калечащих операций при обширных поражениях.

Лучевая терапия чаще всего является элементом комбинированного или комплексного лечения, реже используется в качестве самостоятельного метода. Противопоказанием для лучевой терапии считается наличие глубоких инфицированных изъязвлений, угрожающих кровотечением. Применение высокоэнергетического излучения позволяет подводить необходимую дозу к опухолям, локализующимся чаще всего в глубине тканей. Даже при небольших опухолях разрушающее действие излучения снижает частоту локальных рецидивов. Кроме того, органосохраняющие операции, выполняемые после облучения, обеспечивают примерно такие же результаты, что и ампутации конечностей. Предоперационное облучение уменьшает реактивное воспаление окружающих тканей и уменьшает размеры опухоли, иногда

позволяя провести радикальную операцию у неоперабельных до облучения больных.

Предоперационное облучение проводится ежедневно по 2-2,5 Гр до суммарной дозы 50-60 Гр. Операцию выполняют через 2-3 дня после окончания облучения. Существует методика облучения, при которой проводят 4 сеанса облучения по 5 Гр с СВЧ-гипертермией. На следующий день или в день операции в ложе опухоли внедряют с помощью установки «Микроселектрон» препараты цезия, подводя внутритканевым облучением еще 25-30 Гр.

Послеоперационная лучевая терапия также используется достаточно широко. Облучению подвергают область ложа удаленной опухоли в пределах (4-5 см) здоровых тканей. После радикально выполненных операций подводится доза 50-60 Гр. После нерадикальных операций всегда стремятся к подведению доз более высокого порядка - 60-70, а иногда и 90 Гр. Облучают также зоны регионарного метастазирования в дозе порядка 40 Гр, а при наличии клинически выраженных метастазов - до 60-70 Гр. Лучевая терапия в качестве радикального метода всегда уступает комбинированному лечению.

Паллиативная лучевая терапия может быть использована при неоперабельных опухолях для временного улучшения состояния больных и уменьшения болей.

Лекарственное лечение используют в качестве дополнения к хирургическому или комбинированному лечению, а также как элемент химиолучевой терапии при неоперабельных опухолях, в случае отказа больных от операции, при генерализации опухолевого процесса. Наиболее употребительными являются следующие сочетания: винбластин, оливомидин, циклофосфан, преднизолон (схема ВОЦП); метотрексат, циклофосфан, 6-меркаптопурин, преднизолон (схема ЦАМП). Эти схемы могут быть дополнены адриамицином и диметилтриазеноимидазолом (DTIC). Курсы повторяют каждые 3-6 недель. При первично установленной генерализации опухоли проводят химиолучевое лечение (сочетание системной химиотерапии с облучением первичного очага и манифестированных метастазов).

Результаты лечения злокачественных опухолей мягких тканей зависят от гистологического строения, локализации и степени распространения новообразований. При фибросаркомах 5-летняя выживаемость после радикального лечения составляет 50-55%, достигая 90% при высокодифференцированных формах; при липосаркомах - 30-40%; рабдомиосаркомах - 10-15%.

Опухоли центральной и периферической нервной системы составляют от 2 до 6% новообразований человека. У мужчин преобладают злокачественные (глиобластома, медуллобластома), у женщин - доброкачественные (невринома, менингиома) опухоли. В последние десятилетия учение об опухолях нервной системы выделилось в самостоятельную дисциплину - нейроонкологию.

Различают следующие виды опухолей нервной системы:

1. Нейроэктодермальные опухоли (55-62% от всех новообразований ЦНС): астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, ганглиомы, пинеаломы, невриномы, медуллобластомы. Злокачественные опухоли этой группы развиваются из недифференцированных поливалентных клеток первичной мозговой трубки, которых нет в зрелой мозговой ткани.

2. Менингососудистые опухоли, развивающиеся из недифференцированных и дифференцированных клеток мозговых оболочек и сосудов (18-22%): менингиомы и ангиобластомы - ангиоретикулемы, саркомы, лимфосаркомы.

3. Гипофизарные опухоли (6-8%): аденомы гипофиза и краниофарингеома.

4. Гетеротопические, то есть не свойственные мозговой ткани и мозговым оболочкам, опухоли (1,5-2%): эпидермоид, дермоид, тератома, фиброма и фибросаркома, хондрома и хондросаркома, остеома и остеосаркома, хордома, липома.

5. Опухоли, поражающие систему однородных тканей (0,7-0,9%): нейрофиброматоз, ангиоретикуломатоз, арахноидэндотелиоматоз.

6. Метастазы в головной и спинной мозг злокачественных опухолей других локализаций (4-14% от всех случаев опухолевого поражения ЦНС).

Клиника опухолей нервной системы прежде всего определяется локализацией, объемом и темпом роста новообразования. Клинические проявления опухолей головного мозга разделяют по стадиям развития на компенсированную, субкомпенсированную (мерцающие симптомы), декомпенсированную (манифестные симптомы и терминальное состояние). Симптомы при опухолях головного мозга делятся на локальные и общемозговые. Общемозговые симптомы - головная боль, тошнота и рвота, застойные соски зрительных нервов, психические расстройства, нарушения сознания. Локальные симптомы составляют основу топической диагностики и позволяют выявить локализацию опухолей головного мозга. Для локализации опухоли в лобной доле характерны двигательные расстройства в виде параличей,

изменение мышечного тонуса, эпилептических припадков, при поражении доминантного полушария развивается моторная афазия. Для опухолей теменной доли ведущими являются контралатеральные расстройства чувствительности, сенсорные эпизиваленты или ауры перед припадками. При опухолях височной доли доминантного полушария характерна сенсорная афазия, при поражении субдоминантного полушария страдает восприятие неречевых звуков - музыки, бытовых шумов и т.д. Клиника опухолей спинного мозга и периферической нервной системы складывается из корешковых, сегментарных и проводниковых симптомов (боли; неврологические нарушения, соответствующие локализации опухоли).

Диагноз опухоли головного мозга ставится на основании клинических проявлений, данных компьютерной или магнитно-резонансной томографии, а также результатах исследования цереброспинальной жидкости. Опухоли спинного мозга и периферической нервной системы диагностируют, опираясь на оценку неврологических симптомов, данные рентгенологических исследований, результаты КТ и МРТ.

Классификация опухолей головного мозга, вошедшая в четвертое издание Системы TNM, из пятого издания исключена, так как не подтвердилось ее влияние на прогноз. Размер первичной опухоли T играл значительно меньшую роль, чем морфологическое строение опухоли и ее локализация. Возраст пациента, общий и неврологический статус, объем резекции также оказывали огромное влияние на прогноз.

Хирургический метод является основным при лечении опухолей нервной системы. Независимо от гистологической природы опухоли головного мозга неизбежно приводят к его необратимому повреждению. Поэтому сам факт существования опухоли головного мозга является показанием для оперативного вмешательства. Противопоказания для хирургического лечения возникают при распространенных глубинных опухолях, множественных метастатических образованиях, истощении больных. Наиболее благоприятны с хирургической точки зрения внутримозговые опухоли, растущие из оболочек мозга. Лечение внутримозговых новообразований, большую часть которых составляют глиальные опухоли, является очень сложным. Для этих опухолей характерно отсутствие четких границ и распространение в глубинные структуры, что делает их радикально не удалимыми. Если удаление опухоли невозможно, целесообразно проведение паллиативных разгрузочных вмешательств с отведением цереброспинальной жидкости из окклюзированных желудочков. Опухоли спинного мозга и периферической нервной системы также преимущественно лечатся оперативным путем.

Однако многие злокачественные опухоли нервной системы не могут быть удалены радикально. В этих условиях к заметному улучшению результатов приводит комбинация хирургического вмешательства и *облучения*. Чаще всего применяется послеоперационное облучение. К особенностям метода относится начало лучевой терапии после операции с облучения желудочков головного мозга в небольших (0,7-1,0 Гр) разовых дозах. Это позволяет предупредить развитие отека мозга. Затем облучение проводится ежедневно очаговыми дозами 1,8-2,0 Гр на высокоэнергетических установках до суммарных поглощенных доз от 45 до 70 Гр.

При высоко злокачественных опухолях показано тотальное облучение больших полушарий до суммарной дозы 25-30 Гр, а затем локальное облучение опухоли или ее ложа (в послеоперационном варианте) до дозы 55-65 Гр. Очень часто облучение проводится по расщепленному курсу, перерыв обычно назначается после достижения дозы 35-45 Гр и продолжается от 4-8 нед до 5-6 мес.

Самостоятельная лучевая терапия проводится при наличии противопоказаний к операции у больных с радиочувствительными опухолями, к которым условно относятся (чувствительность опухолей мозга к облучению очень различается в индивидуальных случаях): менингиомы, нейроэпителиомы, гемангио-, нейроэпителиомы, глио-, медулло-, эпендимо-, пинеобластомы. Лучевое лечение применяют также при метастазах в мозг семиномы, рака бронха, молочной железы, носоглотки и других локализаций.

Облучение аденом гипофиза, выходящих за пределы турецкого седла, проводится с помощью линейных ускорителей и гамма-терапевтических установок. В этих случаях обычно используется расщепленный метод, при котором суммарную дозу 60-80 Гр подводят в два-три курса с перерывами в 2-6 мес. При лучевой терапии интраселлярных аденом гипофиза методом выбора является протонная терапия, которая осуществляется путем однократного облучения в дозе 70-100 Гр. В последние годы с этой же целью начали использовать установку для облучения узкими фотонными пучками. С помощью этих установок, смонтированной на базе линейного ускорителя, можно осуществлять прецизионное лучевое воздействие с точностью 0,1-0,3 мм и резким, до 90%, падением дозы на расстоянии 10-15 мм от центра облучения (см. главу 10).

Наилучшие результаты лучевого лечения достигаются при своевременном протонном облучении больных аденомами гипофиза. От 70 до 95% таких пациентов излечиваются путем однократного облучения и не имеют серьезных осложнений лечения.

Лучевая терапия злокачественных опухолей спинного мозга показана только после оперативного удаления новообразования, либо в неоперабельных случаях. Почти все опухоли спинного мозга обладают низкой чувствительностью к ионизирующему излучению. Облучение может быть довольно эффективным при лимфосаркомах, эндотелиомах, ангиомах, лимфогранулематозе и некоторых метастатических новообразованиях. Обычно используется дистанционное облучение в статическом или подвижном режимах. Разовые дозы составляют от 2 до 5 Гр, суммарные - от 25 до 60 Гр.

Глава 42. Злокачественные лимфомы

Опухоли, исходящие из элементов лимфатического узла или экстранодальной лимфоидной ткани, получили название лимфомы. В основу современных гистологических и цитологических классификаций опухолевых заболеваний лимфоидной и кроветворной ткани положен клеточный состав новообразования. Общепринятой является международная гистологическая и цитологическая классификация опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани.

Гистологическая классификация опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани

А. Лимфосаркома.

1. Лимфосаркома нодулярная.
2. Лимфосаркома диффузная:

- а) лимфоцитарная,
- б) лимфоплазмоцитарная,
- в) пролимфоцитарная,
- г) лимфобластная,
- д) иммунобластная,
- е) опухоль Беркитта.

Б. Грибовидный микоз.

В. Плазмоцитомы.

Г. Ретикулосаркома.

Д. Неклассифицированные злокачественные лимфомы.

Е. Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз).

1. С преобладанием лимфоцитов.
2. С нодулярным склерозом.
3. Смешанно-клеточный вариант.
4. С истощением лимфоидной ткани.

Ж. Прочие.

1. Эозинофильная гранулема.
2. Мастоцитоза.

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)

Среди злокачественных лимфом, составляющих около 5% от всех онкологических заболеваний, на долю лимфогранулематоза приходится 55-65%. Чаще всего болеют люди в возрасте 15-34 и старше 50 лет.

Болезнь чаще всего начинается с появления увеличенного эластического безболезненного узла в одной из групп периферических лимфатических узлов выше диафрагмы. Постепенно в процесс вовлекаются другие узлы этой же анатомической зоны, а затем и соседних зон. Заболевание может сопровождаться общими симптомами (слабость, ночные поты, потеря массы тела, лихорадка, кожный зуд) либо протекать без таковых. Характерна волнообразность клинических проявлений: периоды обострения сменяются периодами относительного благополучия. При первичном поражении медиастинальных лимфатических узлов первым клиническим проявлением заболевания может быть синдром сдавления верхней полой вены. Органный лимфогранулематоз может быть вторичным, реже - первичным. Чаще всего вторично поражаются легкие, вовлечение в процесс селезенки и печени может не сопровождаться их увеличением, ниже диафрагмы органы поражения чаще локализируются в тонкой кишке и желудке. При лимфогранулематозе встречаются поражения костей и кожи.

Диагностика лимфогранулематоза основана на морфологическом исследовании пунктированного или удаленного увеличенного лимфатического узла. Наличие характерных многоядерных клеток Березовского-Штернберга патогномично для этого заболевания.

Степень распространения процесса определяется путем проведения рентгенологического исследования органов грудной клетки, выполнения УЗИ брюшной полости, экскреторной урографии, лимфографии. Состояние селезенки уточняется с помощью ее радионуклидного и ангиографического исследований. По показаниям производится радионуклидное исследование костей скелета. В стадировании лимфогранулематоза важное место занимает морфологическое исследование селезенки, печени, лимфатических узлов и костного мозга (см. ниже). Поэтому стандартным этапом обследования таких больных является диагностическая (эксплоративная) лапаротомия, в процессе которой выполняются спленэктомия, биопсия печени и лимфатических узлов. У молодых женщин в процессе такой операции яичники подшиваются к середине задней поверхности матки с

целью их выведения из зоны последующего интенсивного облучения. Трепанбиопсия также является обязательной у больных лимфогранулематозом.

Прогноз заболевания зависит от стадии, наличия (категория А) или отсутствия (категория Б) симптомов интоксикации, а также от гистологического строения опухоли. Наиболее благоприятным морфологическим вариантом является лимфоидное преобладание, далее по мере ухудшения прогноза следуют нодулярный склероз, смешанно-клеточный вариант, лимфоидное истощение.

В настоящее время еще не принято решение о применении Классификации TNM при лимфогранулематозе. В ходе развития классификации лимфогранулематоза по системе App Arboг (1971) были установлены важные для стадирования факторы. Первое - прогноз заболевания не ухудшается, если, помимо поражения лимфатических узлов, имеется локализованное экстралимфатическое распространение болезни. Второе - выполнение лапаротомии со спленэктомией позволяет уточнить степень распространения болезни. Классификация по стадиям, основанная на данных, полученных при гистологическом изучении селезенки и лимфатических узлов, не может сравниться с классификацией, созданной без этих данных. В настоящее время существует две системы классифицирования - клиническая (cS) и патологическая (pS).

Клиническое стадирование (cS)

Хотя клиническая классификация по стадиям несовершенна, но легко выполнима и может применяться в различных учреждениях для получения сопоставимых данных. Эта классификация базируется на данных анамнеза, клинического обследования, методов визуализации и биопсии. Биопсия костного мозга должна проводиться из клинически и рентгенологически непо пораженного участка кости.

Поражение печени

Клиническая оценка поражения печени предусматривает либо увеличение размеров печени, либо нарушения уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови и изменение двух различных функциональных печеночных тестов, либо изменения печени, выявленные методами визуализации, и изменение одного функционального теста.

Поражение селезенки

Клинически поражение селезенки устанавливается по пальпаторному увеличению селезенки, подтвержденному методами визуализации.

Лимфатическое и экстралимфатическое проявление болезни

К лимфатическим структурам относятся: лимфатические узлы, вальдейерово кольцо, селезенка, аппендикс, тимус, пейеровы бляшки. Лимфатические узлы группируются по зонам, может поражаться одна (1) или несколько групп лимфатических узлов (2, 3 и т.д.). Поражение селезенки обозначается S, экстралимфатических органов и тканей - E.

Поражение легкого

Поражение легкого, ограниченное одной долей или корнем легкого в сочетании с гомолатеральной лимфаденопатией, либо односторонний плевральный выпот и/или без вовлечения в процесс легкого, но с прикорневой лимфаденопатией, расценивается как локализованное экстралимфатическое распространение болезни.

Поражение печени

Всегда расценивается как диффузное экстралимфатическое распространение болезни.

Патологическое стадирование (pS)

Более точное представление о распространенности поражения дает определение патологических (p) стадий процесса. Классификация применяется в тех случаях, когда для нее имеются достаточные данные. Ряд признаков при определении стадии в зависимости от результатов гистопатологического исследования отмечаются знаками + (плюс) или - (минус).

Гистопатологическая информация

Классифицируется с помощью символов, указывающих тканевую принадлежность исследованного материала. Используют обозначения символов такие же, как и при отдаленных метастазах (категории M1) других локализаций злокачественных опухолей. Однако применяются также и символы, употребляемые в классификации Ann Arbor.

Легкое	PUL или L	Плевра	PLE или M
Кости	OSS или O	Брюшина	REP
Печень	HEP или H	Надпочечник	ADR
Головной мозг	BRA	Кожа	SKI или D
Лимфатические узлы	LYM или N	Другие	OTH
Костный мозг	MAR или M		

Клиническое стадирование (сS)

- Стадия I Поражение одной лимфатической зоны (I), или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани (I_E)
- Стадия 2 Поражение двух или более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (II), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани и их регионарных лимфатических узлов(а) и или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы (II_E)

Примечание: количество пораженных лимфатических областей может указываться следующим образом: (II3).

- Стадия 3 Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (III_E), или с поражением селезенки (III_S), или с поражением того и другого (III_{E+S}).

- Стадия 4 Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с или без поражения лимфатических узлов; или изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов

Примечание: причина отнесения больного к 4 стадии дополнительно обозначается определенным буквенным символом, соответствующим пораженному органу или ткани.

А и В классификации (симптомы)

Каждая стадия должна быть разделена на А и В в зависимости от отсутствия (А) или наличия (В) общих симптомов. Среди них:

1. Необъяснимая потеря массы тела более чем на 10% за 6 последних месяцев до обращения к врачу
2. Необъяснимые подъемы температуры выше 38,0С
3. Ночные поты

Примечание: наличие одного только зуда недостаточно для установления группы В, равно как и кратковременные лихорадочные состояния, связанные с неизвестной инфекцией.

Патологические стадии (pS)

При определении четырех стадий используются критерии, аналогичные тем, что применялись при клинических стадиях, но дополнительно учитывается информация, полученная при ла-

паротомии. Спленэктомия, биопсия печени, лимфатических узлов и костного мозга являются обязательными при определении патологических стадий. Результаты этих биопсий обозначаются, как было указано, в разделе о гистопатологической информации.

Основным методом лечения больных лимфогранулематозом является *лучевая терапия*. Для лечения используются высокоэнергетические источники излучения. Объем облучения зависит от стадии, гистологического варианта, а также от наличия системных симптомов.

При IА-IIА стадиях проводится облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы, а также селезенки и поясничных лимфатических узлов. IБ-IIБ стадиях осуществляется тотальное облучение лимфатических узлов и селезенки. При IIIА стадии показано облучение всех лимфатических узлов, включая узлы ворот печени и селезенки. При IIIБ стадии возможно облучение всех органов брюшной полости до дозы 20 Гр с защитой свинцовыми блоками почек после дозы 12 Гр; затем облучение продолжается как при IIБ стадии. Обычно проводится облучение фигурными полями сначала по одну сторону диафрагмы до суммарной дозы 40-44 Гр, затем после 4-6- недельного перерыва выполняется облучение лимфатических коллекторов по другую сторону диафрагмы. У больных III стадии облучение может осуществляться по методике альтернирующего расщепленного курса, при котором подводится доза порядка 20-25 Гр по одну сторону диафрагмы. Затем без перерыва также в дозе 20-25 Гр облучают коллекторы по другую сторону диафрагмы, после чего возвращаются к облучению первой, а затем и второй зон по 20 Гр на каждую. Эта методика позволяет всего за 5 недель подвести ко всем зонам дозу радикального уровня.

У больных с наличием системных симптомов интоксикации и/или органным поражением широко используется субтотальное облучение теле (СТОТ) разовыми очаговыми дозами 1,5 Гр до суммарной дозы 4,5-6,0 Гр. Такое облучение является альтернативой системной химиотерапии.

Лучевая терапия является единственным методом лечения только при I-IIА стадиях в случае прогностически благоприятных морфологических вариантов. Иногда и при этих стадиях используется химиолучевое лечение.

Химиотерапия также относится к основным методам лечения больных лимфогранулематозом. Монохимиотерапия применяется редко, в основном у пожилых больных, а также при непрерывно рецидивирующем течении процесса. Полихимиотерапия широко используется при лечении первичных больных, при генерализованной форме, а также при исходно локальном процессе в сочетании с облучением. В самостоятельном плане хими-

отерапия показана при 4В стадии. Отличительная черта лекарственной противоопухолевой терапии при лимфогранулематозе - многокурсовое лечение.

Наиболее эффективными схемами лечения считаются ЦОПП (циклофосфан, онковин, прокарбазин, преднизолон); ОПП (то же без циклофосфана); МОПП (мустарген, онковин, прокарбазин, преднизолон); МПП (мустарген, прокарбазин, преднизолон); МАБО ((мустарген, адриамицин, блеомицин, онковин), ЦВПП (циклофосфан, винбластин, натулан, преднизолон); АБДВ (адриамицин, блеомицин, декарбазин, винбластин) и др.

Химиолучевое лечение - основной вид терапии лимфогранулематоза. При II-IIIА стадии лечение обычно начинают с 3-6 курсов полихимиотерапии, на втором этапе используют лучевую терапию по описанным выше схемам, затем проводят еще не менее трех курсов полихимиотерапии.

В настоящее время показатели 5-летней выживаемости у больных лимфогранулематозом в зависимости от стадии колеблются от 40-55 до 80-90%. Больные, прожившие 5 лет без рецидива, имеют 95% шансов на окончательное излечение.

Лимфосаркома

Лимфосаркома - это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются клеточные элементы лимфоидного ряда, клинически характеризующаяся поражением лимфатических узлов и различных органов, лимфогенным и гематогенным метастазированием с лейкемизацией у 20% больных. В структуре заболеваемости злокачественными гемобластомами на долю лимфосарком приходится около 15%, по частоте они уступают лишь лимфогранулематозу. В большинстве случаев лимфосаркома имеет В-клеточное происхождение, Т-клеточные варианты встречаются гораздо реже.

Основными гистологическими формами лимфосарком являются: нодулярная; лимфоцитарная, лимфоплазмоцитарная, пролимфоцитарная, лимфобластная и иммунобластная.

Клиника зависит от локализации опухолевого очага, в большинстве случаев болезнь начинается с увеличения периферического лимфатического узла или группы узлов. При органических поражениях симптомы соответствуют опухолевому поражению данного органа. Диагноз лимфосаркомы преимущественно гистологический. При морфологическом подтверждении диагноза проводится рентгенологическое исследование органов грудной клетки, желудочно-кишечного тракта, радионуклидную оценку костей, печени и селезенки, ультразвуковую и компьютерную их оценку. Обязательным является трепанбиопсия костного мозга и изучение миелограммы. Лапаротомия и спленэктомия при

лимфосаркоме, учитывая частое гематогенное метастазирование, не проводятся.

Для лимфосаркомы характерно быстрое вовлечение в опухолевый процесс экстранодалльных органов и тканей, особенно костного мозга, который поражается у 20% больных с развитием лейкоза. Лимфосаркомы часто метастазируют в печень (20-40%), селезенка вторично вовлекается в процесс у 20-30% больных. Первичная локализация опухоли наблюдается в локтевых, подбородочных, затылочных областях, чего практически не бывает при лимфогранулематозе.

Основным методом лечения лимфосарком является *химиотерапевтический*. Большинство противоопухолевых препаратов - алкилирующие, антиметаболиты, антибиотики, препараты растительного происхождения, кортикостероиды - применяются для лечения лимфосарком. Монохимиотерапия (циклофосфан, хлорбутин, винкристин) вызывает ремиссии у 30-60% больных, при этом полная регрессия опухолевых очагов достигается только в 10-20% наблюдений. Наступающие ремиссии являются непродолжительными - 1-4 мес. Применение двух и более цитостатиков позволяет достигать непосредственного эффекта у 75-95% больных лимфосаркомами, продолжительность ремиссии увеличивается до 15-45 мес. Наиболее распространенные схемы полихимиотерапии лимфосарком - циклофосфан, винкристин, преднизолон; винкристин, метотрексат, 6-меркаптопурин, преднизолон; циклофосфан, винкристин, преднизолон, блеомицин и др.

Лучевая терапия применяется в основном при I-II стадии процесса и позволяет добиться полной резорбции опухоли у 40-60% больных. Наилучшие результаты лучевой терапии лимфосаркомы достигнуты при поражении миндалин и носоглотки. Методика облучения при локальных стадиях заключается в облучении пораженных лимфатических узлов и регионарных зон. При обычном режиме фракционирования суммарные очаговые дозы доводятся до 40-45 Гр.

Хирургическое вмешательство при лимфосаркомах имеет ограниченное значение, однако при локализации опухоли в желудочно-кишечном тракте, яичках, щитовидной и молочной железах оперативное лечение не только возможно, но и приводит к длительному излечению 30-40% больных.

Наиболее эффективным на сегодняшний день признано *химиолучевое лечение* больных лимфосаркомами. Как правило, при начальных стадиях болезни первым этапом проводится облучение пораженных зон, после чего проводятся курсы полихимиотерапии, перечисленные выше. В случаях распространенного заболевания лечение начинается с химиотерапии, а затем проводится облучение остаточных опухолевых очагов. Комбини-

рованное химиолучевое лечение позволяет добиваться полной регрессии опухолей у 85-88% больных, средняя продолжительность ремиссии при этом превышает 40 мес. При I-II стадии пятилетняя выживаемость больных после химиолучевого лечения в некоторых клиниках достигает 80-85%.

Ретикулосаркома

Ретикулосаркома (гистиобластная злокачественная лимфома) - злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой является гистиоцит. Клиника и диагностика ретикулосарком не отличается от таковой при лимфосаркомах. Ретикулосаркома встречается в любом возрасте, чаще болеют мужчины. На ранних этапах развития болезни отмечается локальное поражение лимфатических узлов, селезенки, костей и других органов. При прогрессировании процесса отмечается инфильтрирующий рост. Генерализация происходит путем метастазирования в отдаленные органы и ткани.

Клинические проявления болезни разнообразны и зависят от локализации опухоли и степени ее распространения. Ретикулосаркома инфильтрирует подлежащие ткани, кожу, прорастает сосуды и нервы и вызывает нестерпимые боли. При вовлечении в процесс костного мозга происходит его лейкемизация с развитием картины острого миелобластного, реже гистиомонобластного лейкоза.

Основным методом диагностики является гистологическое исследование опухоли. Обнаружение крупных ретикулярных клеток или атипичных полиморфных ретикулярных клеток свидетельствует в пользу ретикулосаркомы. Диагностика степени распространенности процесса осуществляется теми же методами, как при лимфосаркоме.

Основным методом лечения ретикулосаркомы является *химиотерапия*. Применяют те же препараты и схемы, что и для лечения лимфосарком, но при этом отдается предпочтение алкилирующим препаратам (сарколизин, циклофосфан) и сочетанию антрациклинов (рубомидин, адриамицин) с цитозинарибозидом. Применение полихимиотерапии приводит к достижению объективного эффекта у 50-70% больных, однако продолжительность ремиссий невелика и составляет всего несколько месяцев.

Ретикулосаркома чувствительна к *лучевой терапии*, которую применяют как компонент комплексного лечения, в основном, при I-II стадии. Суммарные очаговые дозы доводятся до 50-60 Гр.

Хирургическое лечение ретикулосарком проводят, как правило, при локализации опухоли в желудочно-кишечном тракте.

Прогноз при ретикулосаркомах неблагоприятный, средняя продолжительность жизни больных не превышает двух-трех лет.

Хорошо известна зависимость противоопухолевого эффекта от используемой дозы цитостатиков. Основным препятствием на пути повышения дозы цитостатических агентов является усиление их токсичности, в первую очередь, за счет подавления костномозгового кроветворения. Одним из путей повышения устойчивости онкологического больного к массивным цитостатическим воздействиям является трансплантация костного мозга.

В настоящее время трансплантация костного мозга (ТКМ) все шире производится у онкологических больных, при некоторых заболеваниях ТКМ уже входит в схемы стандартного лечения. Идея ТКМ заключается в том, что после проведения химиотерапии высокими дозами препаратов, летальными для стволовых клеток, в период полной аплазии производится восстановление костномозгового кроветворения за счет пересадки донорского (аллогенная) или своего, ранее полученного и сохраненного (аутологичная), костного мозга.

При аллогенной ТКМ (аллоТКМ) используется костный мозг, полученный от доноров, совместимых по антигенам гистосовместимости. Чаще всего в роли доноров выступают однояйцевые близнецы или близкие родственники реципиента. Преимуществом аллоТКМ является использование костного мозга, полученного от здорового человека. АллоТКМ характеризуется высокой токсичностью и летальностью, обусловленными развитием реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) или инфекции, связанной с медленным восстановлением функциональной активности Т- и В-лимфоцитов. РТПХ той или иной степени развивается у 40-80% больных после аллоТКМ, причем у 1/3 из них это осложнение является причиной смерти. Частоту и выраженность РТПХ можно значительно уменьшить путем элиминации Т-лимфоцитов из трансплантата моноклональными антителами. Однако использование этого метода приводит к увеличению частоты отторжения трансплантата и развития рецидива болезни, особенно у больных с лейкозами. Для предотвращения развития РТПХ после ТКМ широкое распространение получило назначение препаратов с иммунодепрессивным действием (метотрексат, циклофосфан, циклоспориин, преднизолон и др.). Высокая токсичность аллоТКМ служит ограничением к возрасту реципиента: считается, что он не должен превышать 50 лет. Опыт показывает, что только 20-30% больных удастся подобрать донора, идентичного по антигенам гистосовместимости. Использование для ТКМ частично совместимого костного мозга сопряжено с высоким риском развития РТПХ и, как правило, заканчивается отторжением трансплантата.

При аутологичной ТКМ (аутоТКМ) используется костный мозг, полученный от самого больного, замороженный и используемый после химиотерапии высокими дозами. У больных с отсутствием поражения костного мозга предпочтительнее производить его забор до начала первого курса химиотерапии. Для элиминации опухолевых клеток из трансплантата предложено несколько методик его очистки с помощью обработки моноклональными антителами в соединении с радионуклидами или ризином; химиопрепаратами или лектинами. Очистка костного мозга улучшает результаты ТКМ.

В качестве индукционной химиотерапии при ТКМ используются препараты или их комбинации, лимитирующей токсичностью которых является миелосупрессия. Нередко цитостатики применяются в комбинации с тотальным облучением тела (ТОТ). Курсовые дозы цитостатических агентов при использовании ТКМ могут быть многократно повышены (табл. 6).

Таблица 6

Максимально переносимые дозы препаратов, используемых в программах ТКМ (Тюляндии С.А., 1991)

Препарат	Максимально переносимая доза (мг/м ²)	Негематологическая токсичность
Циклофосфан	7500	Геморрагический цистит, кардиотоксичность
Этопозид	2400	Мукозит
Митомин-С	90	Гастроинтестинальная, гепатотоксичность
Цисплатин	240	Нефротоксичность, аудиотоксичность
BCNU	1200	Гепатотоксичность, легочная
ТиоТЭФ	1500	Гастроинтестинальная, нейротоксичность

В настоящее время все чаще используются комбинации двух-трех препаратов, как правило, с различным механизмом действия, что помогает преодолевать лекарственную резистентность опухолевых клеток (табл. 7).

Таблица 7

Режимы химио- и лучевой терапии, используемые при ТКМ (Тюляндии, 1991)

Препараты	Дозы, мг/м ² или Гр, число введений	Показания
BCNU	200 × 1	Лейкозы, лимфомы
Цитарабин	100 × 8	
6-Тиогуанин	100 × 8	
Циклофосфан	40 × 4	

Препараты	Дозы, мг/м ² или Гр, число введений	Показания
BCNU	700 × 1	Лимфомы
Циклофосфан	1500 × 4	
Этопозид	100 × 6	
Циклофосфан	1875 × 3	Солидные опухоли
Цисплатин	55 × 3	
BCNU	600 × 1	
Циклофосфан	120 × 1	Лейкозы
TOT	12 Гр	
Мельфалан	140 × 1	Лейкозы
TOT	10,5 Гр	

Наибольший опыт использования интенсивной цитостатической терапии в сочетании с ТКМ имеется при лечении больных лейкозами. К настоящему времени выполнено несколько тысяч аллоТКМ у больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). ТКМ, выполненная больным ОЛЛ во время второй ремиссии, улучшила результаты лечения за счет уменьшения числа рецидивов: 4-летняя безрецидивная выживаемость у взрослых составила 30%, у детей - 40%. Еще лучшие результаты достигнуты у больных ОЛЛ, у которых ТКМ выполнена во время первой ремиссии.

45-60% больных острым нелимфобластным лейкозом (ОНЛЛ), подвергшихся аллоТКМ в период первой ремиссии, имеют длительную продолжительность жизни и шанс полного излечения. К сожалению, этот метод лечения выполним только у 10% больных ОНЛЛ, что связано с возрастными ограничениями (наилучшие результаты достигнуты у больных в возрасте 20-30 лет, в то время как у большинства больных диагноз устанавливается в возрасте старше 50 лет) и отсутствием идентичного костного мозга. При ОНЛЛ были попытки выполнения аутоТКМ в период первой ремиссии. В этом случае при использовании неочищенного костного мозга трехлетняя выживаемость достигала 48%. При пересадке обработанного мафосфамидом костного мозга 48% больных пережили четыре года. Увеличение частоты рецидивов при аутоТКМ компенсируется отсутствием летальности от развития отторжения и интерстициальной пневмонии, что делает сопоставимыми результаты применения аутоТКМ и аллоТКМ у больных ОНЛЛ.

Успехи химиотерапии сделали возможным улучшение качества жизни больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), од-

нако болезнь пока остается неизлечимой и неизбежно приводит к фатальному концу. Только треть больных переживает 5 лет, единицы - более 7 лет. При лечении ХМЛ используется только аллоТКМ, что значительно сужает число пациентов, которым возможно ее выполнить. Наиболее популярной комбинацией для подавления костномозгового кроветворения являются циклофосфан и ТОТ. Установлено, что 15-20% больных, подвергшихся ТКМ в период бластного криза, имеют шанс достижения длительной (5-10 лет) ремиссии. Гораздо чаще ТКМ у больных ХМЛ выполняли в период хронической стадии течения болезни. В этом случае пятилетняя выживаемость составляет 55-65%. Основным фактором, обеспечивающим успех ТКМ, является возраст реципиента, хотя успешные ТКМ были и у больных в возрасте 41-55 лет. Основной причиной смерти пациентов, получивших ТКМ в период хронической стадии течения ХМЛ, является развитие РТПХ (28%), интерстициальной пневмонии (25%), или их комбинации (22%), только 3% больных погибают от развития рецидива. Актуальность поиска путей предотвращения развития РТПХ очевидна. Применение костного мозга с удаленными Т-клетками уменьшает риск возникновения РТПХ в 3,4 раза, но одновременно повышает риск развития рецидива в 5,4 раза. Таким образом, всем больным ХМЛ, особенно с неблагоприятными прогностическими признаками, имеющим гисто-совместимый костный мозг, показано проведение ТКМ, невзирая на возраст или стадию болезни. Только в этом случае более половины из них имеют шанс достичь длительного излечения. Признано целесообразным проведение ТКМ в период хронической фазы течения болезни не позднее 17 мес с момента установления диагноза.

При использовании современных схем лучевого и химио-терапевтического лечения удается добиться излечения около 70% больных лимфогранулематозом и 50% больных лимфосаркома. Основная причина неудач и высокая частота развития рецидивов объясняются быстрым развитием лекарственной резистентности опухоли. В этих условиях становится очевидной перспективность применения ТКМ. По данным большинства исследователей при лечении лимфогранулематоза и лимфосарком целесообразно выполнять ТКМ при возникновении первого рецидива. В этих случаях частота полных ремиссий у больных лимфогранулематозом достигает 70%, что существенно выше, чем при использовании стандартной химиотерапии - до 22%. При лечении больных лимфосаркома длительные полные ремиссии достигаются в 14-79% случаев, при использовании стандартной химиотерапии этот показатель не превышает 10%.

Предприняты попытки использования ТКМ и у больных с солидными новообразованиями. У детей с нейробластомами на-

значение высоких доз мельфалана и ТКМ увеличивает среднюю продолжительность жизни более чем на два года. У больных раком молочной железы, толстой кишки, мелкоклеточным раком легкого, саркомами мягких тканей, меланомой ТКМ на этапе индукции приводит к увеличению частоты ремиссий по сравнению с контролем. Однако продолжительность этих ремиссий невелика, что не оказывает влияния на показатели выживаемости пациентов. При мелкоклеточном раке легкого применение ТКМ увеличивало среднюю продолжительность жизни больных до двух лет. Имеются сообщения об использовании как алло-, так и аутоТКМ у больных с анапластической анемией, а также у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС.

Основными причинами относительно редкого использования аллоТКМ являются недостаток качественного тканевого типирования донора и реципиента, сложность программы мониторинга и предотвращения развития РТПХ и инфекционных осложнений, необходимость длительного проведения современной поддерживающей терапии. Большую популярность получает использование аутоТКМ, особенно в программах интенсивной химиотерапии, где задачей аутоТКМ служит более быстрое восстановление показателей кроветворения. Можно надеяться, что разработка способов более надежной очистки аутологичного костного мозга сделает аутоТКМ распространенным методом повышения эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями самых разных локализаций.

Глава 44. Злокачественные опухоли у детей

В экономически развитых странах злокачественные новообразования занимают одно из первых мест в структуре смертности детей в возрасте старше одного года. В целом частота злокачественных опухолей у детей невелика и составляет не более 12-15 случаев на 100 000 детского населения. Вместе с тем, злокачественные опухоли у детей обладают рядом особенностей, которые привели к выделению онкопедиатрии в самостоятельную специальность.

Злокачественные новообразования у детей условно разделяются на три группы:

1) опухоли, которые наиболее характерны для детей и практически не встречаются у взрослых (опухоль Вильмса, нейробластома, ретинобластома и др.);

2) опухоли, которые могут развиваться в любом возрасте (лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, острый лейкоз), однако у детей имеют свои особенности;

3) опухоли, которые у взрослых занимают существенное место в структуре заболеваемости, тогда как у детей наблюдаются крайне редко (рак желудка, кишки, легкого и др.).

На первом по частоте месте у детей находятся гемобласты, затем опухоли центральной нервной системы, почек, костей, мягких тканей и т.д. Существует два возрастных типа заболеваемости: до 4-6 лет и в 11-12 лет. У детей младшего возраста чаще выявляются гемобласты, опухоль Вильмса, нейрогенные опухоли; в подростковом возрасте - опухоли костей и лимфогранулематоз. Мальчики болеют чаще, чем девочки.

Этиология опухолей у детей, так же как у взрослых, неизвестна. Первый пик заболеваемости связывают с врожденными опухолями, частота опухолей коррелирует с частотой пороков развития. Острый лейкоз и хроническая миелоидная лейкемия сочетаются с патологией хромосом (трисомия 21-й пары и смещение длинной ветви 22-й пары). Облучение матерей в период беременности, в том числе, за счет рентгенологических исследований приводит к повышению частоты лейкозов. Частота злокачественных опухолей выше среди детей, родившихся от беременности, которая протекала с угрозой самопроизвольного прерывания.

Клиническая картина опухолей у детей отличается рядом особенностей. Наряду с местными проявлениями, зависящими от первичной локализации процесса, обычно наблюдается так называемый опухолевый симптомокомплекс, обусловленный интоксикацией (вялость, апатичность, слабость, подъем температуры, изменение поведения, отклонение от нормы лабораторных показателей).

Принципы диагностики опухолей у детей такие же, что и у взрослых. Однако при проведении лучевой диагностики следует учитывать, что любое облучение не является безразличным для организма ребенка. Поэтому каждое рентгенологическое исследование должно быть строго обоснованным и выполняться с полным соблюдением правил защиты.

Лечение опухолей у детей принципиально не отличается от методов, принятых у взрослых, однако имеет свои специфические особенности. При большинстве локализаций опухолей у детей необходимо применять комбинированное и комплексное лечение.

Хирургическое пособие в онкопедиатрии осуществляется с соблюдением общих онкологических принципов. В самостоятельном виде оперативное лечение осуществляется при остеогенных саркомах, при которых облучение и химиотерапия не дали существенного улучшения результатов. Нефрэктомия является основным элементом комбинированного и комплексного лечения детей, страдающих опухолями Вильмса. При лимфомах кишеч-

ника резекция кишки остается обязательным компонентом лечения.

Высокая радиочувствительность растущих тканей ребенка, в особенности детей грудного и раннего детского возраста, налагают особую ответственность при назначении, планировании и проведении *лучевой терапии*. Облучение не должно проводиться при заболеваниях, которые могут быть излечены другими способами. Нельзя назначать лучевую терапию, если диагноз не подтвержден данными морфологического исследования. Облучение не может быть начато без согласия родителей или опекунов ребенка, категорически запрещено проведение лучевого лечения в виде пробной терапии. Выбор источников, объемов облучения, разовых и суммарных доз при лучевом лечении детей должен опираться на самые современные возможности радиологии, поэтому лучевая терапия должна осуществляться только в крупных специализированных центрах, имеющих соответствующее аппаратное и кадровое обеспечение.

Лучевая терапия как основной метод радикального лечения, нередко в сочетании с химиотерапией, широко используется при опухолевых процессах, характеризующихся высокой чувствительностью к облучению (лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, гистиоцитоз X, саркома Юинга и ретикулосаркома кости). При лечении лимфогранулематоза суммарные очаговые дозы составляют, как и у взрослых, порядка 40 Гр; при облучении неходжкинских лимфом дозы на манифестированные очаги составляют от 25 до 40 Гр. Злокачественные опухоли из элементов костного мозга (ретикулосаркома, опухоль Юинга) облучаются дозами 50–60 Гр, при этом облучение сочетается с химиотерапией, значительно улучшающей результаты лечения. Лучевая терапия как этап комплексного лечения может быть использована при локализованных нейробластомах, хирургическое иссечение которых оказалось невыполнимым. Суммарные дозы в этих случаях составляют 40–45 Гр.

Химиотерапия злокачественных опухолей у детей осуществляется теми же препаратами, что и у взрослых. Предпочтение в настоящее время отдается схемам полихимиотерапии. Наиболее распространенными комбинациями являются сочетания: 1) винкристина и циклофосфана; 2) винкристина и актиномицина D; 3) винкристина, циклофосфана, и актиномицина D; 4) эмбихина (циклофосфана, винбластина, допана), винкристина, на-тулана и преднизолон; 5) циклофосфана (винкристина), 6) меркаптопурина, метотрексата и преднизолон.

Более половины всей онкологической заболеваемости у детей составляют гемобластозы, к которым относятся все разновидности лейкозов, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы и гистиоцитоз X. На первом месте (до 70%) среди гемобласто-

зов находится лейкоз. У детей преобладает острый лимфобластный лейкоз, значительно реже встречаются миелоидная форма и острый недифференцированно-клеточный лейкоз. Хронические формы лейкозов составляют у детей не более 5%. Современная («тотальная») терапия острого лимфобластного лейкоза у детей включает этапы индукции ремиссии (курсы системной химиотерапии), фазу профилактики поражения ЦНС (курсы эндолумбальной химиотерапии, иногда - облучение головного мозга) и этап консолидации ремиссии, в течение которого проводятся поддерживающее цитостатическое лечение. Комплексное лечение острого лимфобластного лейкоза позволяет добиваться стойкого излечения у 20-30% детей. Лечение лимфогранулематоза, который занимает у детей второе место среди гемобластозов, осуществляется комплексным методом (сочетание облучения и химиотерапии). При использовании современных методов лечения в ранних стадиях пятилетняя выживаемость достигает 90-95%, при продвинутых стадиях, а также в случаях интоксикации - 50-65%. Лечение неходжкинских лимфом (5-10% злокачественных новообразований детского возраста) также осуществляется комплексным методом, Пятилетняя выживаемость при этом не превышает 15-25%.

Нейрогенные опухоли у детей чаще всего представлены **нейробластомами**, которые занимают 4-е место в структуре детской онкологической заболеваемости. Это заболевание встречается в основном в раннем возрасте (до года - 50% заболевших, до 4 лет - 75%). У 70% больных нейробластомы располагаются забрюшинно (узлы симпатического нервного ствола и надпочечники), у 15% - в заднем средостении, примерно у 8% - на шее и у 5% больных опухоль исходит из крестцово-тазового отдела симпатического нервного ствола.

Клиническая картина определяется локализацией опухоли и наличием метастазов. При метастазах в костях наблюдается выраженная слабость, вялость, бледность кожных покровов, анемия, боли в костях, повышение температуры тела, что нередко служит основанием для таких диагнозов, как ревматизм и острый лейкоз. Диагностика основана на данных морфологического исследования, при определении степени распространения опухоли используется обычный набор диагностических методов.

При локальных формах необходимо стремиться к удалению опухоли. Операция без предшествующего облучения проводится при опухолях размером до 10 см, не имеющих регионарных метастазов. В случаях нерадикальности выполненного вмешательства, а также при низкой дифференцировке опухоли сразу после операции проводится химиотерапия (винкристин, циклофосфан), а с 6-8-го дня начинают облучение ложа опухоли до суммарной дозы 20 Гр (у детей до года) или 30-35 Гр в более

старшем возрасте. У больных с более распространенными нейробластомами осуществляют предоперационное облучение (25-30 Гр), операцию и химиотерапию. При запущенных нейробластомах консервативное лечение включает облучение и химиотерапию.

Комплексное лечение (химиолучевая терапия и операция) позволяет при локализованных формах нейробластомы излечить до 70-80% детей. При более распространенных новообразованиях показатели пятилетней выживаемости не превышают 30-40%.

Злокачественные новообразования почек у детей представлены в основном опухолью Вильмса (нефробластомой). Чаще всего нефробластома диагностируется в возрасте 1-5 лет. Клиническая картина соответствует опухоли почки, при этом у детей выражена неспецифическая симптоматика - желудочно-кишечные расстройства, повышение температуры тела, боли в животе. Часто единственным симптомом является увеличение в размерах и асимметрия живота, при пальпации определяется округлый мало смещаемый узел. Диагностические исследования такие же, как при опухолях почки у взрослых.

Способность опухоли Вильмса давать ранние и множественные метастазы в регионарные лимфатические узлы, внутренние органы и кости определяет комплексный подход к лечению. Основной этап - нефроуретерэктомия. Послеоперационное облучение ложа опухоли и зоны регионарного метастазирования до 30-35 Гр. Далее - курсы химиотерапии актиномицином D или сочетанием винкристина и актиномицина D. Применение комплексного лечения позволяет добиться излечения более половины больных, причем в возрасте до одного года выздоравливает до 80% детей.

У детей, преимущественно во втором десятилетии жизни встречаются злокачественные новообразования собственно костной ткани - остеосаркома, а также опухоли, исходящие из костного мозга, так называемые костно-мозговые саркомы - саркома Юинга и ретикулосаркома.

Диагностика злокачественных опухолей костей основывается на клинических данных, из которых наиболее характерными являются боль в покое, припухлость, местное повышение температуры кожи, а также нарушение функции сустава вблизи опухоли. Важную информацию получают с помощью рентгеновского исследования, окончательный диагноз устанавливается на основании результатов трепанобиопсии.

Костные саркомы составляют около 10% всех злокачественных новообразований у детей. Ведущий лечебный метод - оперативный (ампутация). Используется комбинированное лечение с предоперационным облучением очага в дозе 60-70 Гр. Химиотерапия применяется (адриамицин, метотрексат), но результа-

ты лекарственного лечения пока неутешительны. В целом прогноз при костных саркомах у детей, так же как у взрослых, крайне неблагоприятный, средняя продолжительность жизни не превышает 2-3 лет. Для остеогенной саркомы характерно возникновение в ранние сроки метастазов в легкие, которые, по мнению некоторых авторов, являются первым этапом метастазирования данной опухоли. В связи с этим разработана методика адьювантного облучения легких при остросаркоме, позволившая увеличить показатели двухлетней выживаемости с 28 до 43%.

Саркома Юинга и ретикулосаркома, в отличие от остеогенной саркомы, обладают высокой радиочувствительностью, что определяет лечебную тактику. Поскольку опухоль распространяется по костномозговому каналу и не имеет четких границ, в зону радиационного воздействия необходимо включать всю кость с мягкотканым компонентом. Кроме того, частое метастазирование этих опухолей в регионарные лимфатические узлы, кости и легкие определяет необходимость дополнительного применения цитостатиков. У больных с локализованными формами опухоли проводят облучение до дозы 50-55 Гр с одновременной химиотерапией (винкристин с циклофосфаном). При генерализованных формах используют более агрессивные схемы химиотерапии, содержащие адриабластин или дактиномицин. В тех случаях, когда после двух-трех курсов химиотерапии происходит стойкая стабилизация процесса, целесообразно провести облучение первичного очага в радикальной дозе, а следующие курсы химиотерапии чередовать с облучением зон метастазирования. При лечении метастазов Саркомы Юинга лучевую терапию начинают с облучения всего пораженного органа, а затем поля облучения уменьшаются, и облучается клинически определяемый метастаз. По окончании лучевого и лекарственного лечения у 90% больных достигается полная ремиссия метастазов, у 40% ремиссия длится до трех лет. Химиолучевое лечение локализованных форм опухолей позволяет достигать пятилетней выживаемости у 55-65% больных.

Саркомы мягких тканей также составляют заметную часть онкологической патологии у детей. Около половины сарком мягких тканей относятся к рабдомиосаркомам, которые чаще всего локализуются в области головы и шеи (50%), в мочеполовой системе (влагалище, яички, мочевой пузырь, предстательная железа) - 20- 25%, реже поражаются конечности, глазница, туловище (примерно по 10%). Гистологически различают эмбриональную и полиморфно-клеточную формы сарком. Эмбриональные редко и поздно метастазируют, но обладают инвазивным ростом и рецидивируют. Полиморфно-клеточная саркома очень злокачественна, дает как лимфогенные, так и гематоген-

ные метастазы. Диагностика заболевания комплексная и основана на клинических, лабораторных, рентгенологических, ультразвуковых и морфологических данных.

Лечение рабдомиосаркомы комплексное. При локализованных формах опухоли выполняется хирургическое иссечение опухоли с соблюдением принципов зональности и футлярности. В послеоперационном периоде проводят облучение до дозы 35-40 Гр, в зону облучения включаются ложе опухоли и регионарные лимфатические узлы. При более местно-распространенных опухолях целесообразным является предоперационное облучение одновременно или последовательно с химиотерапией (винкристин, циклофосфан, дактиномицин). Лучевая терапия при генерализованной рабдомиосаркоме носит паллиативный характер, ее проводят после химиотерапии, которая является основным методом, или одновременно с ней. При локализованных формах сарком мягких тканей показатели двухлетней выживаемости достигают 80- 90%. В случаях генерализации процесса средняя продолжительность жизни редко превышает 12 мес.

Злокачественные опухоли других локализаций встречаются крайне редко, не имеют каких-либо особенностей по сравнению с таковыми у взрослых и подлежат лечению по тем же принципам, что и у взрослых.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баженова А.П., Островцев Л.Д., Хаханашвили Г.Н. Рак молочной железы // М.- «Медицина». - 1985. - 272 с.
2. Бальтер С.А. Основы клинической топографии в онкологии // М. - «Медицина». - 1986. - 251 с.
3. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения // М.- «Медицина». - 1985. - 177 с.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии // Л. - «Медицина». - 1989. - 464 с.
5. Важенин А.В. Очерки радиационной онкологии // Челябинск. - 1997. - 130 с.
6. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы (хирургические аспекты) // М. - 1993. - 223 с.
7. Гарин А.М., Хлебнов А.В. Справочник практической химиотерапии опухолей // М. - 1995. - 309 с.
8. Дарьялова С.Л., Чиссов В.И. Диагностика и лечение злокачественных опухолей // М. - «Медицина». - 1993. - 256 с.
9. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология // М. - «Медицина». - 1983. - 408 с.
10. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Сигел Ст.Э. Настольная книга детского онколога. Справочник // М. - «Параллель». - 1994. - 176 с.
11. Злокачественные новообразования в Российской Федерации в 1993 г. Сборник статистических материалов // Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Л.В. Ременник. - М. - 1995. - Ч.1. - 136 с.
12. Клиническая онкология для семейного врача // Под ред. Н.П. Напалкова. - Санкт-Петербург. - «Гиппократ». - 1995. - 181 с.
13. Клиническая рентгенодиагностика // Руководство в пяти томах под ред. Г.А. Зедгенидзе. - Том 5. - Лучевая терапия опухолей и неопухолевых заболеваний. - М. - «Медицина». - 1985. - 493 с.
14. Курс госпитальной хирургии // Под ред. А.Ф. Романчишена, Л.Н. Камардина. - Санкт-Петербург. - ППМИ. - 1996. - С. 218-317.
15. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Руководство для врачей // Под ред. Е.С. Киселевой. - М. - «Медицина». - 1996. - 464 с.
16. Международный противораковый союз. TNM классификация злокачественных опухолей. Пятое издание // Перевод и редакция проф. Н.Н. Блинова. - Эскулап. - СПб. - 1998. - 190 с.
17. Общая онкология // Руководство для врачей под ред. Н.П. Напалкова. - Л. - «Медицина». - 1989. - 646 с.
18. Организация радиологической службы // Под ред. Л.П. Симбирцевой. - Л. - «Медицина». - 1987. - 224 с.
19. Основные показатели состояния онкологической помощи населению Российской Федерации в 1994 г. // Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Л.В. Ременник. - М. - 1995. - 164 с.
20. Ошибки в клинической онкологии. Руководство для врачей // Под ред. В.И. Чиссова и А.Х. Трахтенберга. - М. - «Медицина». - 1993. - 544 с.
21. Пушкарев С.В., Слонимская Е.М., Адамян А.Э. Рак желудка // Киев. - «Здоровье». - 1985. - 200 с.
22. Романчишен А.Ф. Клинико-патогенетические варианты новообразований щитовидной железы // Санкт-Петербург. «Наука». 1992. 258 с.

23. Романчишен А.Ф., Жаринов Г.М., Асатуриян М.А. Принципы лучевой терапии злокачественных новообразований // Пособие для студентов и врачей общего профиля. - СПб. - 1998. - 95 с.
24. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы // Санкт-Петербург. - «Гиппократ». - 1992. - 240 с.
25. Трахтенберг А.Х. Рак легкого // М.- «Медицина». - 1987. - 303 с.
26. Трапезников Н.Н., Шайн А.А. Онкология (учебник) // М. - «Медицина». - 1992. - 397 с.
27. Чиссов В.И. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными новообразованиями // М. - «Медицина». - 1989. - 588 с.
28. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных // Издание третье. - М. - «Высшая школа». - 1988. - 424 с.

д. м. н. профессор
Анатолий Филиппович Романчишен
д. м. н. профессор
Геннадий Михайлович Жаринов

КУРС ОНКОЛОГИИ

Редактор Н. В. Стволинская
Лицензия № 020383 от 14 апреля 1998 г.

Подписано в печать 30.08.99. Формат 60 × 90¹/₁₆. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Печать офсетная. 15,68 п. л. Тираж 1000 экз.
Заказ № 4126.

ГПМА, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.

Отпечатано в АООТ «Типография „Правда“». 191119, С.-Петербург,
Социалистическая ул., 14.