

ОНКОЛОГИЯ

Под редакцией
акад. РАМН В.И. Чиссова,
проф. С.Л. Дарьяловой

Учебник с компакт-диском

Рекомендовано УМО по медицинскому
и фармацевтическому образованию
вузов России в качестве учебника
для студентов медицинских вузов

Москва
Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
2007

УДК 616 006(075.8)

ББК 55.6я73

058

Рекомендовано Учебно методическим объединением Министерства образования Российской Федерации в качестве учебника для студентов медицинских вузов.

Рецензенты:

Моисеенко Владимир Михайлович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой онкологии с курсом клинической радиологии Санкт Петербургской медицинской академии последипломного образования

Топузов Эскендер Гафурович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой хирургических болезней № 1 с курсом детской хирургии Санкт Петербургского государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

058 **Онкология** : учебник с компакт диском / под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М. : ГЭОТАР Медиа, 2007. 560 с.

ISBN 978 5 9704 0454 6

В учебнике представлена современная информация об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике, лечении, профилактике и прогнозе онкологических заболеваний. В самостоятельных разделах приводятся сведения по общим вопросам онкологии, а также по особенностям онкологических заболеваний у детей. Учебник включает приложение на компакт диске, содержащее тестовый экзамен, дополнительные иллюстрации и разнообразные справочные материалы.

Учебник подготовлен в соответствии с действующей программой по онкологии и предназначен для студентов медицинских вузов.

УДК 616 006(075.8)

ББК 55.6я73

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не может быть осуществлено без письменного разрешения правообладателя.

ISBN 978 5 9704 0454 6

© Коллектив авторов, 2007

© Издательская группа «ГЭОТАР Медиа», 2007

СОДЕРЖАНИЕ

От авторов.....	5
Участники издания.....	7
Список сокращений.....	11
Часть I. Общие вопросы онкологии.....	13
Глава 1. История онкологии. Терминологические проблемы.....	15
Глава 2. Эпидемиология онкологических заболеваний.....	34
Глава 3. Канцерогенез.....	47
Глава 4. Диагностика онкологических заболеваний.....	58
Глава 5. Лечение онкологических заболеваний.....	98
Глава 6. Организация онкологической службы в России.....	144
Глава 7. Этика в онкологии.....	158
Глава 8. Информационные технологии в онкологии.....	178
Часть II. Частная патология.....	191
Глава 9. Опухоли визуальной локализации.....	193
9.1. Опухоли кожи.....	193
9.2. Рак губы.....	215
9.3. Рак языка.....	220
9.4. Рак органов полости рта.....	226
9.5. Рак гортани.....	230
9.6. Рак молочной железы.....	242
Глава 10. Опухоли опорно двигательного аппарата.....	269
10.1. Опухоли костей.....	269
10.2. Саркомы мягких тканей.....	282
Глава 11. Опухоли эндокринных органов.....	293
Глава 12. Опухоли органов грудной полости.....	307
12.1. Рак лёгкого.....	307
12.2. Рак пищевода.....	334
Глава 13. Опухоли органов брюшной полости.....	355
13.1. Рак желудка.....	355
13.2. Колоректальный рак.....	372
13.3. Опухоли печени.....	391
13.4. Злокачественные опухоли органов билиопанкреатодуоденальной зоны.....	399
Глава 14. Опухоли органов мочевыделительной системы.....	410
14.1. Рак предстательной железы.....	410
14.2. Рак почки.....	427
14.3. Рак мочевого пузыря.....	436
Глава 15. Опухоли женских половых органов.....	448
15.1. Рак шейки матки.....	448
15.2. Рак тела матки.....	457

15.3. Злокачественные опухоли яичников.....	470
15.4. Трофобластическая болезнь.....	481
Глава 16. Гемобластозы.....	489
16.1. Лейкозы.....	489
16.2. Нелейкемические гемобластозы.....	508
Глава 17. Опухоли центральной нервной системы.....	515
Глава 18. Злокачественные опухоли у детей.....	526
Глава 19. Первично множественные опухоли.....	
Метастазы без выявленного первичного очага.....	543
Предметный указатель.....	555

Содержание компакт диска

- Тестовый экзамен
- Атлас цветных иллюстраций
- Международная классификация болезней X пересмотра
- Словарь сокращений и трудностей при переводе онкологических и смежных терминов
- Исторические даты в развитии онкологической службы
- Лабораторные и инструментальные показатели
- Справочник лекарственных средств
- АТХ классификация
- TNM классификация
- Система СИ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Аг — антиген

АТ — антитела

БЦЖ — вакцина Кальметта и Герена

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ — желудочно кишечный тракт

ЗН — злокачественное новообразование

КТ — компьютерная томография

ЛПУ — лечебно профилактическое учреждение

МКБ — Международная классификация болезней

МРТ — магнитно резонансная томография

НПВС — нестероидное противовоспалительное средство

ПСА — простатоспецифический антиген

РНК — рибонуклеиновая кислота

РЭА — раково эмбриональный антиген

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

УЗИ — ультразвуковое исследование

УФ — ультрафиолетовый

ФЭГДС — фиброгастроуденоскопия

ЦНС — центральная нервная система

ХГЧ — субъединица хорионического гонадотропина

Часть I
**ОБЩИЕ ВОПРОСЫ
ОНКОЛОГИИ**

КЛАССИФИКАЦИИ И ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА В ОНКОЛОГИИ

Появление и прогрессирование опухоли в организме сопровождается рядом характерных расстройств и носит черты болезни. Поэтому правильнее говорить о классификации онкологических заболеваний. Тем не менее опухоль обладает автономностью и индивидуальными особенностями, включая гистогенез, биологическую активность и клинические проявления. Наиболее известна классификация опухолей по органам, в которых они развиваются, в связи с тем, что они обладают характерными признаками и клинической симптоматикой.

Гистогенетическая классификация учитывает ткань или структуру органа, из которой развилась опухоль.

Исходя из гистологического происхождения, выделяют следующие группы новообразований:

- из эпителия;
- из клеток соединительной ткани;
- из клеток гемопоэтической и иммунной системы;
- из клеток нервной системы;
- множественного гистогенетического происхождения.

С точки зрения прогноза все опухоли делят на 2 большие группы — доброкачественные и злокачественные (табл. 1 1).

Таблица 1 1. Биологическая классификация новообразований

Доброкачественные	Злокачественные
Имеют капсулу	Капсула отсутствует
Экспансивный рост	Инфильтрирующий рост
Высокодифференцированная структура	Недифференцированные, атипичные структуры
Мало митозов	Много митозов
Медленный рост	Быстрый рост
Не метастазируют	Метастазируют

Несмотря на важность этой упрощённой классификации, необходимо помнить, что клиническое течение и биологические характеристики нельзя считать абсолютными критериями прогноза. Некоторые опухоли можно излечить, несмотря на наличие метастазов. С другой стороны, доброкачественные опухоли могут приводить к летальному исходу. Некоторые опухоли нельзя однозначно отнести ни к доброкачественным, ни к злокачественным, поскольку они обладают признаками обоих типов (например, базалиома, десмоид гистологически

близки к доброкачественным поражениям, но способны к инфильтрирующему росту, не имеют капсулы и склонны к рецидивам после удаления). С другой стороны, отдалённые метастазы при некоторых новообразованиях растут очень медленно — десятилетиями (карциномиды).

В последние годы активно разрабатывают классификации, учитывая генетические и молекулярно биологические характеристики опухолей (см. главу 4 «Диагностика онкологических заболеваний»).

Опухолоподобные заболевания

От истинных опухолей следует отличать опухелевидные поражения. К ним относят пороки развития, дисгормональные гиперплазии и очаги избыточной регенерации. Наиболее часто к новообразованиям ошибочно относят кисты — патологические полости в органах и тканях, имеющие стенку и наполненные различным содержимым. От кист нужно отличать кистомы — серозные или муцинозные опухоли с неуклонным ростом, которые нередко достигают больших размеров. Некоторые из них растут в виде плотных масс с множественными кистозными включениями.

Дисгормональные расстройства могут привести к локальной гиперплазии в гормонально зависимых органах, например в молочной железе (мастопатия не является опухолью).

К опухолоподобным заболеваниям относят также некоторые формы гиперрегенераторных полипов и кондилом. Полипы — доброкачественные образования, выступающие в просвет полого органа над поверхностью слизистой оболочки на ножке или широком основании (указанные образования называют полипами независимо от их микроскопического строения). Кондиломы — множественные бородавчатые разрастания воспалительного происхождения на коже наружных половых органов.

Хористома (гетеротопия) — микроскопически нормальные клетки или ткани, расположенные в органе или области органа, в которых в норме они отсутствуют (например, в стенке толстой кишки или желудка могут присутствовать участки ткани поджелудочной железы; клетки надпочечника иногда выявляют в лёгких, почках, яичниках и др.). Хористомы, как правило, клинического значения не имеют, но иногда их ошибочно принимают за новообразования.

Гамартома — опухелевидное локальное разрастание тканей, характерных для данного органа. Гамартомы занимают промежуточное положение между пороками развития и опухолями, граница между которыми нечёткая и интерпретируется по-разному. Одни исследователи расценивают гемангиомы, лимфангиомы, рабдомиомы сердца, аденомы печени как гамартомы, другие — как доброкачественные опухоли.

Классификация новообразований у детей

При классификации онкологических поражений у детей не всегда можно применять принятый в онкологии взрослых гистогенетический принцип, так как дизонтогенетические опухоли могут состоять из элементов разных зародышевых листков. В зависимости от происхождения, новообразования у детей делят на три типа: опухоли, аналогичные таковым у взрослых, дизонтогенетические опухоли и опухоли из камбиальных эмбриональных тканей.

Общие принципы классификации

Большинство классификаций в онкологии — результат международного сотрудничества различных онкологических учреждений. Статистическая классификация построена по иерархическому принципу и состоит из взаимоисключающих рубрик, охватывающих все заболевания. Она предназначена для изучения частоты и особенностей течения каждой опухоли. Обычно предусмотрены рубрики, позволяющие учитывать неклассифицируемую патологию. Номенклатурная классификация организована по системному принципу и предусматривает отдельное название для каждого известного заболевания. Международная классификация болезней (МКБ) — система рубрик с конкретными нозологическими единицами. Она не позволяет включать детализированные данные по каждой специальности. МКБ основывается на трёхзначном коде для каждого заболевания. Онкология занимает 2 раздела — C (злокачественные опухоли) и D (рак *in situ* и доброкачественные опухоли).

С 1900 г. проведено 10 пересмотров МКБ. В 1989 г. на 43 й Всемирной ассамблее здравоохранения в Женеве принят последний. 10 й пересмотр МКБ. Разработана стабильная и гибкая классификация, позволяющая сравнивать показатели по учреждениям без ограничения определённой страной. МКБ 10 в России принята с 1993 г.

В дополнение к описанному варианту МКБ по разделу «онкология» в 1990 г. было опубликовано 2 е издание Международной классификации онкологических болезней (МКБ О), предназначенное для использования в базах данных, онкологических реестрах и в патологоанатомических отделениях больниц. Это двухосевая классификация с системой кодирования по топографии опухоли и по её морфологии. Она позволяет более подробно указывать локализацию первичного очага. Морфологический код имеет 5 знаков: первые четыре обозначают гистологический тип, пятый — биологические свойства опухоли /0 — доброкачественная опухоль; /1 — неясно, доброкачественная или злокачественная опухоль; /2 неинвазивный рак (*in situ*, внутри

эпителиальный, неинфильтративный); /3 — 3Н, первичный очаг; /6 — 3Н, метастаз; /9 — 3Н. неясно, первичный или метастатический очаг]. Например, плоскоклеточный умеренно дифференцированный рак имеет код М—8070/32. Обычно при формулировании диагноза этот код не указывают, но он необходим в научных исследованиях и при подготовке международных публикаций.

Классификации по распространённости опухоли

Распространённость опухоли многие годы определяли по отечественной классификации. Стадию обозначали римской цифрой (I—IV), отражавшей размеры и распространённость в пределах органа. Буквами русского алфавита «а» и «б» указывали соответственно отсутствие или наличие регионарных метастазов. В середине прошлого века утверждена отечественная, а в последующем — международная классификация TNM. С 1 января 2003 г. Международный противораковый союз рекомендовал использовать 6 ю версию классификации TNM. Классификация 3Н по системе TNM — наиболее точный и обязательный способ кодирования распространённости для формирования онкологического диагноза. Руководство по определению стадии 3Н 2002 г. одобрено всеми национальными комитетами TNM. Использование унифицированной классификации всеми онкологическими учреждениями — необходимое условие для адекватного сравнения клинических материалов и оценки результатов лечения. При всех статистических разработках нужно учитывать различия по распространённости, указанной в классификациях в разные годы. В научных работах принято указывать год и версию классификации по распространённости.

В 6 й версии классификации введён индекс «Х», который применяют в случаях, когда размер первичного очага, поражение регионарных лимфатических узлов и наличие отдалённых метастазов определить по тем или иным причинам невозможно; кроме того, изменена градация поражения лимфатических узлов при некоторых локализациях 3Н. Для рака некоторых локализаций категория Т имеет 2 подраздела: а — без поражения жизненно важных органов, что определяет резектабельность опухоли; б — прорастание опухоли в жизненно важные органы и ткани (крупные сосуды и паренхиматозные органы). Мультифокальные формы рака обозначают знаком «т». Для обозначения поражения лимфатических узлов применяют индекс N. Если в предыдущих версиях градация зависела только от уровня (зоны) поражения лимфатических узлов, то сейчас для ряда локализаций учиты

вается количество поражённых лимфатических узлов. Дополнительно введена гистологическая градация (G, степень дифференцировки клеток). Наличие или отсутствие остаточной опухоли (опухолевой ткани) после лечения обозначается символом R. Это отражает эффективность лечения, влияет на планирование дальнейшего лечения и является важным фактором прогноза.

К необязательным категориям относят: L — инвазия лимфатических сосудов, V — инвазия вен, C — клиническая достоверность (отражает достоверность классификации с учётом использованных диагностических методов).

Все остальные медицинские классификации (эпидемиологические, клинические, лабораторные, морфологические) имеют свои конкретные цели (профилактические, диагностические, организационные, лечебные, научные) и носят подчинённый (статистический) характер.

Общие принципы построения онкологического диагноза

Диагноз онкологического заболевания необходим не только в качестве ведущего ориентира при проведении лечения и оценки прогноза. От стандартизации и единообразного оформления диагноза зависит решение многих медицинских, социальных и экономических проблем. Любой диагноз должен быть классифицирован по МКБ 10 и содержать 3 номенклатурных обозначения болезней: основное заболевание, его осложнение и сопутствующее заболевание. Заключительный диагноз должен быть подтверждён всеми доступными методами исследования, а все его части обоснованы в эпикризе.

Основным заболеванием считают опухоль, по поводу которой проводили обследование или лечение. Окончательный клинический диагноз формулируют при выписке или смерти больного. При формулировке диагноза у онкологического больного используют только номенклатуру, приведённую в МКБ 10. Обязательно указание нозологической единицы и органа поражения. Следует избегать таких диагнозов, как «опухоль гепатодуоденальной зоны» и др. В соответствии с современными классификациями диагноз 3Н должен обязательно сопровождаться указанием распространённости опухоли (стадии, TNM). По мере углублённого обследования стадия может меняться в зависимости от полученных результатов, однако после проведения радикального или паллиативного лечения стадию менять нельзя. В некоторых случаях приветствуется указание гистологического типа или подтипа опухоли, если это существенно влияет на прогноз или выбор метода лечения (перстневидно клеточный рак желудка, мелкоклеточный рак лёгкого, медуллярный рак щитовидной железы).

Ещё одной особенностью онкологического диагноза считают отражение этапов лечения ЗН. Все методы воздействия на опухоль должны указываться в окончательной формулировке диагноза. Для этого используют шаблон «состояние после ...». Ниже приведены примеры типичного построения диагноза у выписанного больного.

1. **Основное заболевание.** Перстневидноклеточный рак нижней трети желудка I стадии (T2N0M0); состояние после резекции по Бильрот 1 в мае 2003 г. Рецидив опухоли с диссеминацией по брюшине: состояние после двух курсов химиотерапии в 2004 г.; частичная ремиссия. **Осложнения.** Рецидивирующее желудочное кровотечение. Двусторонняя пневмония. **Сопутствующие заболевания.** Атеросклеротический коронарокардиосклероз, пневмосклероз, эмфизема лёгких.
2. **Основное заболевание.** Первично множественный метакронный рак:
 1. Рак сигмовидной кишки III стадии, T2N1M0; состояние после левосторонней гемиколэктомии в 2004 г. и двух курсов химиотерапии в 2005 г.
 2. Периферический рак верхней доли правого лёгкого II стадии, T3N0M0; состояние после верхней лобэктомии в 2001 г.**Осложнение.** Тромбоцитопения. **Сопутствующие заболевания.** Атеросклеротический коронарокардиосклероз. Хронический обструктивный бронхит.

Диагноз злокачественной опухоли без указания стадии или распространённости по TNM считают неполноценным. Хирургическое вмешательство необходимо рассматривать как прямое последствие онкологического заболевания и считать послеоперационными все осложнения, возникшие в течение 4 нед после операции.

Глава 2

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Факторы риска злокачественных новообразований

В зависимости от нозологической формы значимость отдельных факторов риска значительно варьируют.

Ещё в XVIII столетии было отмечено, что непосредственный контакт с некоторыми химическими веществами вызывает развитие злокачественных опухолей. Идентификация химических канцерогенов началась 75 лет спустя после развития экспериментальных моделей. С тех пор канцерогенное действие выявлено у значительного количества химических веществ. Выделяют 3 категории химических соединений, групп соединений и производственных процессов в зависимости от степени их канцерогенностиTM.

- Группа 1. Вызывают ЗН у человека (получены достоверные эпидемиологические доказательства причинной связи между воздействием и ЗН). К этой группе относят бензол, хром, некоторые нефтепродукты, бериллий, мышьяк, никель, кадмий, диоксины.
- Группа 2. Возможно, канцерогенны для человека (кобальт, свинец, цинк, никель, продукты переработки нефти, формальдегид).
- Группа 3. Канцерогенность для человека не доказана.

Основные источники загрязнения атмосферного воздуха, почвы, водных бассейнов — предприятия металлургической, коксохимической, нефтеперерабатывающей, химической, целлюлозно-бумажной промышленности, а также транспорт. Поступление канцерогенных веществ в организм происходит ингаляционным путём, а также с пищей и водой. Высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха городов и близость места проживания к некоторым типам промышленных предприятий связаны с увеличением риска рака лёгкого и других форм злокачественных опухолей. К основным канцерогенным веществам, загрязняющим воздух, относят полициклические ароматические углеводороды, асбест и некоторые металлы. В качестве индикатора

загрязнения воздуха принят 3,4 бензапирен, обладающий высокой канцерогенной активностью.

Ионизирующее излучение, независимо от вида и способа воздействия, обладает канцерогенным эффектом вследствие повреждения генетического аппарата клетки. Индуцируемые облучением ЗН неотличимы от опухолей, образующихся под действием других факторов. Лишь в очень редких случаях можно со всей определённой говорить, что та или иная форма ЗН обусловлена облучением или развилась независимо от него. В настоящее время принята беспороговая концепция радиационного канцерогенеза. Под влиянием облучения ЗН могут возникать во всех органах, но наиболее высок риск развития гемобластозов, поражений кожи, костей, лёгкого, молочной и щитовидной желёз, яичников. Первостепенное значение среди факторов, оказывающих влияние на канцерогенез, имеет возраст в момент облучения. Чувствительность тканей к воздействию ионизирующего излучения зависит от пролиферативной активности клеток. В периоды активного роста и развития ткани наиболее чувствительны к облучению. При облучении детей опухоли, развивающиеся обычно в детском возрасте, например остеосаркомы, возникают в те же сроки, что и у необлученных детей. Латентный период для гемобластозов составляет 2–5 лет. Для солидных опухолей этот период равен 10 годам и более.

В отсутствие аварийных ситуаций наиболее значительные дозы радиации человек получает в результате воздействия природных источников излучения (прежде всего радона в жилых помещениях), а также при диагностических и лечебных мероприятиях. Ограничение применения радиологических методов диагностики только медицинскими показаниями, с использованием минимально возможных доз, жёсткий санитарный контроль почв и строительных материалов имеют принципиальное значение для снижения риска ЗН.

Интенсивность неионизирующих электромагнитных излучений вблизи линий электропередачи, радио и телевизионных станций, средств радиолокации, аппаратуры научного, медицинского, бытового назначения превышает фоновые значения в 100–100 000 раз. Последствия этого воздействия окончательно не выяснены, однако ВОЗ отнесла рост интенсивности электромагнитного излучения к важным экологическим проблемам. Основанием для этого послужили, в частности, данные о росте частоты гемобластозов и опухолей мозга у детей, подвергшихся длительному воздействию интенсивных электромагнитных полей.

В развитых странах с профессиональным воздействием связывают не более 5% случаев новообразований у мужчин и 1% у женщин. Профессиональные факторы вызывают чаще опухоли тех локализаций, для которых характерен прямой контакт с канцерогенными факторами.

Существуют неоспоримые доказательства роли солнечной инсоляции в этиологии меланомы и других ЗН кожи. Количественные оценки свидетельствуют о росте риска с увеличением экспозиции к излучению ультрафиолетовой части спектра (длина волны 280–320 нм). Активность инсоляции в большей степени связана с риском плоскоклеточного рака (по сравнению с базальноклеточным раком). Вероятность развития всех гистологических типов ЗН кожи резко возрастает при наличии в анамнезе солнечных ожогов.

Четыре семейства вирусов определены как этиологические агенты ЗН человека. С вирусами, содержащими дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), ассоциированы гепатоцеллюлярный рак, некоторые виды лимфом, рак шейки матки, вульвы, полового члена. С ретровирусами, содержащими рибонуклеиновую кислоту (РНК), связывают развитие Т-клеточного лейкоза. К настоящему времени накоплены достаточно веские доказательства возможного вирусного происхождения менингиомы, глиобластомы, меланомы, лимфогранулематоза, саркомы Капоши. Доказана связь лимфомы Беркитта и рака носоглотки с вирусом Эпштейна—Барр.

Вирусы гепатита типов В и С признаны вторым по значимости (после курения) канцерогенным фактором в мировой популяции. По оценкам ВОЗ 80% всех первичных злокачественных опухолей печени индуцированы этими агентами. В среднем 75% больных гепатоцеллюлярным раком имеют АТ к вирусу типа С. Около 200 млн человек на планете являются носителями вирусов гепатита. В ряде стран Азии и Африки хроническое инфицирование вирусами В или С носит почти тотальный характер. Практика показала, что широкое проведение специфической вакцинации существенно снижает риск развития гепатоцеллюлярного рака в популяции с высоким уровнем инфицирования.

Некоторые типы вируса папилломы человека, передающиеся половым путём, ответственные за развитие рака шейки матки, вульвы, полового члена. Этот факт позволяет объяснить механизм реализации многих факторов риска (социально-экономический статус, связь с половой распущенностью, зависимость относительного риска от числа сексуальных партнеров и насыщенности сексуального анамнеза) и разрабатывать меры профилактики и ранней диагностики этих заболеваний. Вирусы группы герпеса являются синергистами с вирусом папилломы человека в этиологии ЗН гениталий.

Шистосомоз сопровождается повышением риска развития ЗН мочевого пузыря, описторхоз — желчевыводящих путей. Механизмы канцерогенеза скорее всего связаны с усилением канцерогенного эффекта нитрозаминов в результате жизнедеятельности паразита.

Наиболее значимым, широко распространённым и потенциально устранимым канцерогенным фактором считают курение. По оценкам

ВОЗ, с курением табака ассоциируются приблизительно 80—85% случаев рака легкого. 80% рака губы, 75% рака пищевода, 40% мочевого пузыря, 85% рака гортани. Весьма ярким современным достижением следует считать снижение заболеваемости основными формами ЗН и смертности от них в США в 1990-х годах (в среднем на 0,5% в год). Это результат широкой кампании по борьбе с курением. По распространённости курения Россия занимает одно из первых мест в мире. Приблизительно 50-60% мужчин являются активными курильщиками, возраст начала курения в последние годы снизился до 10 лет, катастрофически растёт частота курения среди женщин.

Накоплены весомые доказательства синергизма канцерогенного действия курения и злоупотребления алкоголем. Этанол — наиболее мощный канцерогенный агент, сознательно потребляемый человеком. Связь употребления алкоголя с повышенным риском развития ЗН полости рта, глотки, пищевода, гортани, печени, молочной железы, лёгкого, толстой кишки подтверждена материалами многочисленных эпидемиологических исследований. Канцерогенами являются как крепкие, так и слабоалкогольные напитки. Распространённость бытового пьянства в России достигает 20%. Ежегодное официальное подушевое потребление алкоголя (в пересчёте на этиловый спирт) составляет 15 л, между тем потребление 8 л эксперты ВОЗ оценивают как высокое.

Необходимо отметить, что степень реализации канцерогенного потенциала как инфекционных, так и других канцерогенных агентов в существенной мере зависит от состояния иммунной системы. При иммунодефицитных состояниях, обусловленных приёмом иммунодепрессантов после трансплантации почки, риск развития у реципиента неходжкинских лимфом возрастает в 32 раза, рака печени — в 30,4 раза, лёгкого — в 2,4 раза, мочевого пузыря — в 5,5 раза, шейки матки — в 4,7 раза, меланомы и рака щитовидной железы — в 4,2 раза. Инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) сопряжена с высоким риском неходжкинских лимфом и саркомы Капоши.

Для опухолей легкого, шейки матки, желудка установлена связь с низким социально-экономическим уровнем. Получены весьма весомые доказательства возможной ассоциации с низким социально-экономическим статусом злокачественных опухолей полости рта, пищевода, гортани, печени, мочевого пузыря. В группах с высоким социально-экономическим уровнем высок популяционный риск развития рака молочной железы, меланомы, рака тела матки.

Принадлежность к определённой конфессии, в значительной мере определяющая правила поведения и стиль жизни, существенно отражается на показателях и особенностях заболеваемости. У исповедующих иудаизм отмечен низкий уровень заболеваемости раком шейки

матки, почти полное отсутствие рака полового члена. Низкие уровни заболеваемости опухолями, связанными с потреблением табака и алкоголя, отмечены у мормонов, адвентистов 7 го дня, отказавшихся от них по религиозным соображениям.

Значительную часть географических вариаций распространённости злокачественных новообразований определяют особенности питания. По разным оценкам, 30—70% случаев рака толстой кишки связаны с избыточным потреблением жиров, соли, нитритов и нитратов, копчёностей и консервантов, дефицитом клетчатки и витаминов, избыточной энергетической ценностью пищи. Доказана роль жиров, особенно насыщенных, в этиологии и патогенезе рака молочной железы, предстательной железы, толстой и прямой кишки, лёгкого.

Важное значение имеют и гормональные факторы. Общеизвестна роль эстрогенов в генезе рака молочной железы. Заместительная терапия эстрогенами ведёт к повышению риска рака эндометрия. Данные о влиянии пероральных контрацептивов весьма противоречивы: показано, что они снижают риск рака эндометрия и яичников, но могут повышать риск рака молочной железы. Существуют данные, что приём пероральных контрацептивов в молодом возрасте ведёт к повышению риска как доброкачественных, так и ЗН печени.

Основные статистические показатели

Заболеваемость — число зарегистрированных первичных больных ЗН в течение года на 100 000 населения (в России в 2005 г. — 330,5).

Смертность — число умерших в течение определённого периода времени на 100 000 населения (в России в 2005 г. — 200,6).

Распространённость — доля населения, страдающего ЗН в определённый период времени на 100 000 населения (в России в 2005 г. — 1672).

Кумулятивный показатель — риск развития ЗН в течение жизни (до 75 лет) при условии отсутствия всех причин смерти (в России в 2005 г. — 22,7%, у мужчин — 27,5%, у женщин — 19,8%). В возрасте до 60 лет этот показатель для обоих полов составляет 8,2%.

Заболеваемость ЗН в значительной мере зависит от демографической структуры населения: чем выше доля старших возрастных групп, тем выше показатель заболеваемости. Для нивелирования различий в возрастных структурах популяций проводят расчёт стандартизованных по полу и возрасту показателей (используют различные методы стандартизации и стандарты возрастно-полового распределения населения — мировой, европейский, местный). Стандартизованные показатели (как и грубые, нестандартизованные) в эпидемиологии злокачественных новообразований обычно рассчитывают на 100 000

населения. Стандартизованная заболеваемость в России в 2005 г. составила 192,7 у женщин и 265,6 у мужчин.

Показатели смертности вычисляются и интерпретируются таким же образом, как и показатели заболеваемости. Для нозологических форм с высокой смертностью (ЗН пищевода, поджелудочной железы, лёгкого, печени) оценка этого показателя является хорошим индикатором уровня риска в популяции. Основные причины онкологической смертности взрослого населения России и, для сравнения, США представлены в табл. 2 1 и 2 2.

Таблица 2 1. Основные причины смертности взрослого населения России от ЗН в 2005 году

мужчины — 154 408 смертей	Поражённый орган	Поражённый орган	Женщины — 130 422 смертей
28,7%	Лёгкое	Молочная железа	17,2%
14,3%	Желудок	Толстая кишка	15,4%
10,5%	Толстая кишка	Желудок	12,5%
6,8%	Мочевыделительная система	Лёгкое	6,4%
5,3%	Предстательная железа	Яичники	5,7%
4,7%	Гемобластозы	Гемобластозы	5,4%
4,6%	Поджелудочная железа	Тело матки	4,6%
4,4%	Губа, полость рта, язык	Шейка матки	4,6%

Таблица 2 2. Основные предполагаемые причины смертности населения США от ЗН в 2006 году

Мужчины — 291 270 смертей	Поражённый орган	Поражённый орган	Женщины — 273 560 смертей
31%	Лёгкое	Лёгкое	26%
10%	Толстая кишка	Молочная железа	15%
9%	Предстательная железа	Толстая кишка	10%
6%	Поджелудочная железа	Поджелудочная железа	6%
4%	Лейкозы	Яичники	6%
4%	Печень и жёлчные пути	Лейкозы	4%
4%	Пищевод	Лимфома	3%
3%	Неходжкинская лимфома	Тело матки	3%
3%	Мочевой пузырь	Миеломная болезнь	2%
3%	Почка	Головной мозг	2%
23%	Все другие	Все другие	23%

В мире ежегодно регистрируют приблизительно 10 млн случаев ЗН, из них на развитые страны приходится около 48%. Абсолютное количество случаев онкологических заболеваний в мире, несомненно, увеличивается, что связано с ростом численности населения планеты и увеличением продолжительности жизни. Прослеживается тенденция к росту общей заболеваемости у мужчин и слабому её снижению у женщин. Последнее обусловлено заметным снижением заболеваемости раком шейки матки в развивающихся странах.

Прослеживается существенная вариабельность показателей онкологической смертности по 40 странам мира. У мужчин они различаются в 6~24 раза, у женщин — в 6—17 раз. В Европе смертность от ЗН различается по странам в 2-10 раз. По 26 локализациям ЗН в 36 странах Европы в целом смертность за последние 5 лет снизилась на 7% у мужчин и женщин. Считают, что в значительной мере снижение заболеваемости и смертности мужчин связано с отказом от курения во многих странах Европы. Кроме того, отмечено значительное снижение смертности от рака желудка в России. Благоприятная, но менее выраженная тенденция показателей смертности отмечена также при раке молочной железы, раке шейки матки, лимфогранулематозе, лейкозах. Успехи противораковой борьбы связывают с улучшением ранней диагностики и совершенствованием методов лечения.

Разработка данных о выживаемости онкологических больных на популяционном уровне в России была невозможна до создания раковых регистров по Международному стандарту. Необходимо дополнительно проводить большую работу по прослеживанию судеб выявленных больных. Первый популяционный онкологический реестр организован в Санкт-Петербурге в 1993 г. В содружестве с Международным агентством по изучению рака и зарубежными онкологическими реестрами разработана оригинальная методология наблюдения и расчёта показателей с учётом специфики онкологической службы России. Последние данные позволяют оценить 8-летнюю выживаемость больных для первого года наблюдения (1994 г.). Установлен статистически значимый рост выживаемости онкологических больных за 1994—2001 гг. на 4,4%. 5-летняя выживаемость на протяжении 4 лет составила в целом 48%, причём у мужчин — 36—41%. Эти данные близки к европейским показателям в начале 1990-х гг.

За 2005 г. в России выявили 469 195 новых случаев ЗН, что на 12,1% больше, чем в 1995 г. 53,3% больных составляют женщины. К концу 2005 г. в онкологических учреждениях страны на учёте состояло 2 386 766 больных (1,7% населения страны), причём 49,4% из них живут более 5 лет. Морфологическое подтверждение ЗН получено в 80,7% случаев. Низкая частота морфологической верификации отмечена при раке лёгкого, пищевода, ободочной кишки, желудка. I—II стадии заболевания выявлены у 41,5% первичных больных, IV ста

дня — у 23,3%. Структура заболеваемости взрослого населения России злокачественными новообразованиями представлена на рис. 2 1.

В России с начала 1990 х годов ежегодно регистрируют более 450 000 случаев ЗН. Наблюдают постоянный рост абсолютного количества за болевших на фоне снижения численности населения. ЗН занимают 3 е (после сердечно сосудистых заболеваний и травм и отравлений) место в структуре причин смерти населения России. Наиболее частые локализации ЗН среди населения России — опухоли трахеи, бронхов, лёгкого (13,3%), кожи (11,1%, с меланомой — 12,5%), желудка (10,2%), молочной железы (10,1%), ободочной кишки (6%), прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса (5%), лимфатической и кроветворной ткани (4,6%), тела матки (3,5%), почек (3,2%). поджелудочной железы (2,9%), шейки матки (2,7%), яичников (2,7%), мочевого пузыря (2,7%).

Рост заболеваемости отмечают во всех возрастных группах, однако у мужчин преимущественно в возрасте старше 60 лет, у женщин — в возрасте старше 50 лет. При этом прирост заболеваемости женщин почти в 2 раза выше, чем мужчин. За последние годы зарегистрирован прирост заболеваемости ЗН почек, предстательной, щитовидной, молочной желёз, мочевого пузыря, тела и шейки матки, ободочной, прямой кишок, полости рта, соединительной ткани, головного мозга, кожи, поджелудочной железы, лимфатической и кроветворной ткани, меланомой. В то же время отмечено снижение заболеваемости раком губы, желудка, пищевода, лёгкого, гортани, печени.

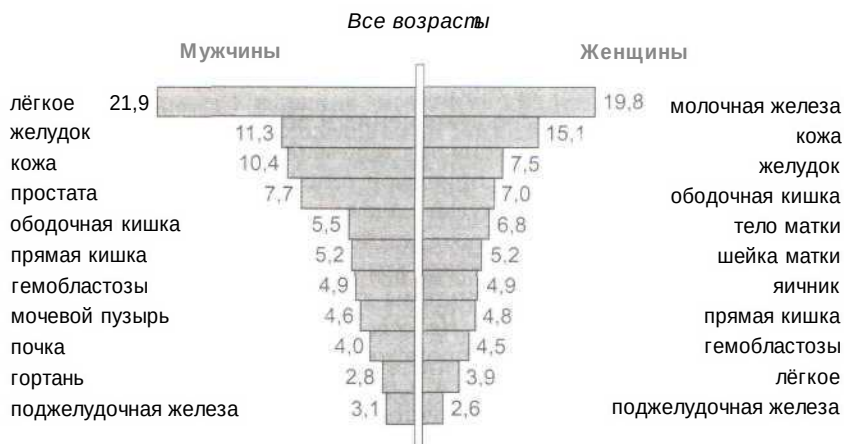


Рис. 2 1. Структура заболеваемости взрослого населения России злокачественными новообразованиями в 2005 году.

Эпидемиология основных злокачественных новообразований

Наиболее распространённое ЗН в мире — рак лёгкого: ежегодно диагностируют около 1 млн случаев, из них 61% — в развитых странах. Заболеваемость и смертность от рака лёгкого драматически возросли по сравнению с уровнем начала века. В структуре ЗН на рак лёгкого приходится 11,8% (в России — 13,3%), у мужчин — 17,6% (в России — 23,3%). Рост заболеваемости во многих странах Европы, СССР, Австралии, Новой Зеландии, Западной и Юго Восточной Азии на протяжении 1960—1980 х гг. приобрёл характер эпидемии. В большинстве стран заболеваемость выше в городских, чем в сельских районах, среди мужчин выше, чем у женщин. В целом эти показатели коррелируют с уровнями распространённости курения в период за 10 лет до диагностики. Распространённость курения среди мужчин и женщин, тип и количество выкуриваемых сигарет, возраст начала курения, его продолжительность, доля злостных курильщиков в популяции — важные факторы, определяющие геокультурные вариации заболеваемости раком лёгкого. Бывшие курильщики никогда не достигают базового уровня риска рака лёгкого, который определён для группы никогда не куривших. Риск развития рака лёгкого у пассивных курильщиков превышает базовый уровень на 70%.

Заболеваемость раком лёгкого в России — одна из самых высоких в мире: на более 40 из 80 территорий России она превышает 40 случаев на 100 000 населения. С 1985 г. наблюдают некоторое снижение данного показателя, но это преимущественно обусловлено изменением возрастной структуры и когортным эффектом. Через 10 лет в России неизбежен рост заболеваемости в связи с ростом распространённости курения, особенно среди женщин.

Совершенствование способов хранения и обработки пищи, повлекшее снижение потребления копченостей, маринадов, соли, нитратов, нитритов, является основной причиной снижения риска рака желудка. Заболеваемость раком желудка начала стремительно снижаться в западных странах через несколько лет после широкого внедрения замораживания как основного метода хранения продуктов. Кроме того, предполагают, что изменение системы хранения продуктов привело к снижению распространённости *Helicobacter pylori*. Параллельно с ростом благосостояния общества происходит изменение рациона: снижение потребления жареных мяса и рыбы, муки, сахара, повышение потребления свежих овощей и фруктов.

Рак колоректальной зоны — второе по распространённости ЗН в развитых странах. Наиболее высокая заболеваемость зарегистрирована в США. В России опухоли этой локализации в структуре ЗН занимают

3-е место (11%). Рак прямой и ободочной кишки связывают с потреблением жирной, высококалорийной пищи, красного мяса, ожирением, низкой физической активностью, низким потреблением богатой пищевыми волокнами пищи, алкоголем, высоким социально-экономическим статусом, в ряде случаев с генетической предрасположенностью.

Опухоли печени — важная проблема развивающихся стран, на которые приходится 77% всех случаев. Заболеваемость раком печени в Азии и Африке в 10–15 раз выше, чем в других территориях мира. В Северной Африке (территории, прилегающие к пустыне Сахара) на рак печени приходится 15,4% всех случаев ЗН, высока заболеваемость в Восточной и Юго-Восточной Азии. 43,7% всех случаев рака печени регистрируют в Китае. В ряде стран (Китай) заболеваемость достигает 160 случаев на 100 000 населения. Уровни заболеваемости в развитых странах низкие. Соотношение заболеваемости среди мужчин и женщин — 2:1. В России это относительно редкое ЗН (1,5% в структуре онкологической заболеваемости), однако в дальнейшем прогнозируют рост заболеваемости в связи с увеличением распространённости хронических вирусных гепатитов.

Повсеместно во всех возрастных группах увеличивается заболеваемость раком молочной железы. Это наиболее распространённая опухоль у женщин в мировой популяции (19,1%). Заболеваемость максимальна в Северной Америке (свыше 100 случаев на 100 000), низкие показатели отмечают в Западной Африке и Азии. В России в возрастной когорте женщин 40–55 лет рак молочной железы — основная причина смерти.

Рак шейки матки занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения планеты (11,6%). В развитых странах рак шейки матки — относительно редкое заболевание. Наряду со значением скрининга первостепенную важность в снижении риска заболевания имеет внедрение гигиенических навыков, изменения стереотипов сексуального поведения. В России злокачественные опухоли шейки матки составляют 5,2% всех новообразований у женщин, а заболеваемость достигает 16,1 на 100 000 женского населения.

Ежегодно в мире регистрируют 170 000 случаев рака яичников, что составляет около 4,3% всех злокачественных новообразований у женщин. В структуре онкологической заболеваемости женщин в России на рак яичников приходится 5,1%. Географическая распространённость рака яичников имеет много общего с таковой новообразований тела матки. Наиболее высокие показатели отмечают в Северной Америке и других развитых регионах (за исключением Японии). Факторы риска не идентифицированы, риск заболевания увеличивается с числом овуляций, в случае ранних беременностей, при ранней менопаузе.

Рак предстательной железы занимает 4-е место среди ЗН у мужчин (7%) в мировой популяции. Обращает на себя внимание ежегодный

прирост заболеваемости в мире (приблизительно 3%). Рак предстательной железы развивается в основном у лиц пожилого возраста, поэтому нестандартизированные показатели выше там, где имеет место демографический сдвиг в сторону старших возрастов. Приблизительно 9% опухолей предстательной железы обусловлены генетически, маркёр высокого риска заболевания — повышенная активность 5 α редуктазы, участвующей в метаболизме андрогенов.

Рак щитовидной железы составляет приблизительно 1% в структуре онкологической заболеваемости населения планеты. Для него характерна необычная кривая возрастного распределения — приблизительно 10% случаев выявляют у лиц моложе 20 лет. Кривые заболеваемости и смертности не совпадают, так как отражают данные о 2 различных типах опухоли. Благоприятные по прогнозу формы наблюдают преимущественно у молодых женщин. Рост заболеваемости зарегистрирован во многих странах, что отчасти связывают с широкой распространённостью лучевой терапии неопухолевых заболеваний головы и шеи в 1930–1960 гг. С другой стороны, рост заболеваемости наблюдают и в странах, где подобное лечение не практиковали. К факторам риска также относят радиоактивное излучение, потребление продуктов зобогенов (кукуруза, картофель, салат и более всего — капуста всех видов), содержащих пианогенные гликозиды, опосредованно модифицирующих взаимодействие гормонов щитовидной железы с сывороточными белками, а также алкоголь. Географические колебания могут быть связаны с распространённостью эндемического зоба (дефицит йода рассматривают в качестве канцерогенного фактора).

Рак мочевого пузыря приблизительно в 3 раза чаще развивается у мужчин. Эту опухоль выявляют преимущественно в развитых странах. Повышение риска сопряжено с курением, химическими канцерогенами, в том числе пестицидами. В России на рак мочевого пузыря приходится 2.7% всех новообразований. Наблюдают рост заболеваемости, преимущественно в старших возрастных группах.

Рак гортани также поражает преимущественно мужчин (отношение мужчин и женщин среди заболевших — 20:1). В мировой популяции на него приходится 3,1% всех новообразований. Высокую заболеваемость регистрируют в Южной Европе, Северной Африке, Западной Азии. Основные факторы риска — курение и употребление алкоголя.

Первичная профилактика злокачественных новообразований

Многочисленными исследованиями доказана протективная роль потребления свежих овощей и фруктов применительно к 3Н многих локализаций. Наиболее ярко этот эффект выражен в отношении рака

желудка, прямой кишки, ротоглотки, полости рта, гортани, пищевода, лёгкого, молочной железы. Доказана зависимость «доза—эффект». Определены наиболее активные в профилактическом плане виды растительной пищи: прежде всего цитрусовые, томаты, чеснок, лук, различные светло зелёные овощи. Признана роль витамина С как в составе овощей и фруктов, так и в виде лекарственного препарата. На экспериментальных моделях продемонстрировано участие аскорбиновой кислоты в обезвреживании канцерогенов непосредственно на слизистой оболочке желудочно кишечного тракта (ЖКТ). Подтверждён активный протективный эффект (3 каротина, в меньшей степени ретинола и других каротиноидов. Доказана антиканцерогенная роль ликопинов, причём их активность возрастает при лёгкой термической и механической обработке овощей. Потребление богатых растительными волокнами культур (особенно овощей и фруктов) снижает риск, прежде всего ЗН органов системы пищеварения.

Европейская противораковая программа под эгидой ВОЗ приводит следующие рекомендации по питанию.

- Вероятность ЗН в значительной мере определена генетически, но уровень знаний не позволяет уверенно идентифицировать лиц, подверженных высокому риску. Рекомендации должны быть приложены ко всей популяции для лиц старше 2 лет.
- Специфические рекомендации по питанию.

Жиры не должны превышать 30% общей энергетической ценности пищи (не более 10% должны приходиться на насыщенные жиры, 6~8% — на полиненасыщенные, оставшаяся часть — на мононенасыщенные).

Желательно употребление разнообразных свежих овощей и фруктов несколько раз в день.

Необходимо сбалансировать физическую нагрузку и рацион для сохранения нормальной массы тела.

Пищевые добавки можно принимать только после обсуждения с врачом.

Необходимо ограничить потребление соли и пищи, консервированной при помощи нитритов, нитратов. Норма потребления соли — не более 6 г/сут.

Необходимо резкое ограничение потребления алкогольных напитков.

- Соблюдение всех пунктов позволит снизить риск приблизительно на 35%.

Ниже приведены стандартные рекомендации по снижению риска ЗН для распространения среди населения (разработаны в рамках «Европейского кодекса борьбы против рака», 2004 г.).

- Не начинайте курить, если курите — откажитесь от этой привычки. Если вам не удаётся бросить курить, хотя бы не курите в присутствии некурящих.
- Старайтесь не допускать избыточной массы тела.
- Каждый день выполняйте физические упражнения.
- Увеличьте объём и разнообразие овощей и фруктов: их нужно употреблять не меньше 5 раз в день. Ограничьте потребление пищи, содержащей животные жиры.
- Если Вы употребляете алкоголь, будь то пиво, вино или крепкие напитки, ограничьте его количество до двух (мужчины) или одной (женщины) условных доз (1 условная доза алкоголя — 15 мл чистого этилового спирта).
- Избегайте чрезмерного пребывания на солнце. Особенно важно защитить детей и подростков. Тем, у кого есть склонность к солнечным ожогам, необходимо принимать активные меры защиты на протяжении всей жизни.
- Строго следите за тем, чтобы не подвергнуться воздействию канцерогенных веществ. Соблюдайте все инструкции по мерам безопасности в отношении канцерогенных веществ. Следуйте национальным рекомендациям по защите от радиации.
- Женщинам старше 25 лет нужно регулярно проходить обследование шейки матки.
- Женщинам старше 50 лет нужно регулярно проходить обследование молочных желёз.
- Мужчинам и женщинам старше 50 лет нужно регулярно проходить обследование ободочной и прямой кишки.
- Принимайте участие в программах вакцинации против гепатита В.

Глава 3

КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Основываясь на клеточной теории строения организма, сформулированной им в 1855—1858 гг.. Вирхов утверждал, что любой патологический процесс служит суммой нарушений, происходящих в каждой клетке. К концу XIX века он дал морфологическую характеристику новообразований и попытался объяснить механизм их развития как местного процесса, обусловленного патологией клетки. Основные этапы развития теоретической онкологии и авторы гипотез представлены в табл. 3 1. В самостоятельное медико биологическое направление онкология оформилась только в XX веке (см. главу 1 «История онкологии. Терминологические проблемы»).

Таблица 3 1. Теории канцерогенеза

Автор теории	Год	Основные принципы
П. Потт	1775	Теория химического канцерогенеза
Дж. Конгейм	1870 е	Нарушение эмбриогенеза (из эмбриональных зачатков, отшнурованных в процессе эмбрионального развития)
М. Рибберт	1890 е	Нарушение формирования органов: из зачатков, образующихся постоянно в процессе роста организма при снижении давления окружающих тканей
Р. Вирхов	1880 1890	Травмы и хроническое раздражение тканей
Г. Шпеман	XIX век	Теория «организаторов». Воздействие стертинов на эмбриогенез и формообразование
В.М. Зыков, Д.В. Ненкжов	1902	Окислительно восстановительная теория (за 11 лет до О. Варбурга)
В. Эллерман и О. Берг	1908	Вирусная теория: воздействие специфических вирусов
И.И. Мечников	1909	Нарушение иммунной защиты
П. Раус	1911	Вирусная теория: экспериментальная перевиваемая саркома

Продолжение табл. 3 1

	Начало XX века	Теория биологического уклонения: мутации и трансформации клеток, появление асимметричных митозов в клетках
О. Варбург	1913	Теория нарушения гликолиза, дыхания клеток
Б. Фишер Вазельс	1920 е	Влияние внешних и внутренних факторов на подготовленные изменения в регенерирующей ткани
Г.А. Надсон и Г.С. Филиппов	1925	Воздействие ионизирующего излучения
Р. Шоуп, Дж. Биттнер	1932	Вирусная теория: канцерогенный бесклеточный фильтрат, фактор молока
М.С. Мильман	1937	Нарушения вегетативной нервной системы
А. Сент Дьёрды	1941	Теория десатурации белков в связи с относительным дефицитом электронов
Гетани	1957	Нарушение функциональной активности гипоталамуса
Л.А. Зильбер	1966	Вирусогенетическая теория: эндогенные вирусы, онкогены
	Коней XX века	Полиэтиологическая теория: генетическое и средовое (модифицирующее) влияния, молекулярные механизмы

Молекулярные механизмы канцерогенеза и опухолевой прогрессии

Процесс онкогенеза кратко можно описать следующим образом. В результате воздействия физических факторов, химических агентов, эмоционального стресса, гормонов, а также вирусов в клетке происходят изменения, приводящие к перенапряжению окислительно восстановительной и других биохимических систем, к нарушению перекисного окисления липидов и поверхностной архитектоники. За этим следует дискоординация подачи и приёма местных, регионарных и отдалённых сигналов.

В результате возникших биохимических и структурных нарушений в клетке включаются адаптивные механизмы защиты, приводящие к нормализации её жизнедеятельности, либо программа апоптоза. Однако при избыточном действии одного или нескольких мутагенов в результате срыва адаптивных механизмов в клетке может происходить нарушение нормальных процессов, протекающих в её генетическом аппарате. При повышенном содержании химических канцерогенов и облучении при неполноценной антиоксидантной защите происходят прямые поломки в геноме, т.е. точечные мутации, генные делеции и хромосомные

перестройки, нарушающие нормальную функцию генов и кодируемых ими белков. В итоге описанные нарушения приводят к ещё большей изоляции клетки, искажению её сигнального и генетического аппарата и, как следствие, к появлению трансформированных клеток.

Опухолевая клетка характеризуется комплексом нарушений на геномном, хромосомном и геномном уровнях, которые выражаются в разнообразных типах точечных мутаций, хромосомных aberrациях и изменении количества хромосом.

В настоящее время обнаружено более 100 транслокаций, типичных для клеток лейкозов и лимфом, а также десятки транслокаций и делеций для клеток солидных новообразований человека (табл. 3 2, 3 3). При этом показано, что опухолевая прогрессия характеризуется усилением нарушений в генетическом аппарате клетки и нарастанием гетерогенности клеток по генотипическому признаку. Так, анеуплоидные опухоли являются более агрессивными и имеют повышенную способность к инвазии, неоангиогенезу и метастазированию.

Таблица 3 2. Транслокации в солидных опухолях

Опухоль	Транслокации
Рак молочной железы	t(1)(q21 23)
Глиома	t(19)(q13)
Саркома Юинга	t(11; 22)(q24; q12)
Лейомиома	t(12; 14)(q13—15 ; q23 24)
Липома	t(3. 12)(q27 28; q13 15) t(6)(q22 23) t(12)(q13 15)
Липосаркома	t(12, 16)(q13; p11)
Меланома	t(1)(q11 q12) t(1; 6)(q11 12; q15—21) t(i; 19)(q12; p13) t(6)(p1 1 q1 1) t(7)(q11)
Хондросаркома	t(9; 22)(q22; q1 1.2)
Злокачественная гистиоцитома	t(2; 5)(p23; q35)
Рак яичников	t(6; 14)(q21; q24)
Плеоморфная аденома	t(3, 8)(p21; q12) t(9; 12)(p13—22 ; q13 15) t(12)(q13 15)
Почечно клеточный рак	t(3 8)(p21; q24)
Рабдоиома	t(2; 13)(q35 37; q14)
Синовиальная саркома	t(X; 18)(p11; q1 1)

Таблица 3.3. Делеции в солидных новообразованиях

Опухоль	Хромосомные делеции	Потерянные аллели
Ретинобластома	13q14	13q
Рак толстой и прямой кишки	17p 18q	5q; 17p ; 18q
Опухоль Вильмса	11p13	11p
Рак мочевого пузыря	1q21 23 Моносомия 9	9q; 11p ; 17
Рак молочной железы	1p11 13 3p11 — 13 3q1 1 — 13	1p; 1q; 3p; 1 1p 13q; 16q; 17p 17q; 18q
Глиома	1p32 36 6p15 q27 7q22 q34 8p21—23 9p24 p13	17
Лейомиосаркома	1p12 12	Не определены
Лейомиома	6p21 7q21—31	Не определены
Липома	13q12 13	Не определены
Рак лёгкого	3p13—23	3p; 13q; 17p
Мелкоклеточный рак лёгкого	3p 13 23	3p; 13q; 17p
Мезотелиома	3p21—25	Не определены
Мезотелиома (плевра)	1p11 13	Не определены
Фиброгистиоцитоз	1q11	Не определены
Меланома	1p11 22 6q1 1-27	1p
Менингиома	Моносомия 22 22q12—13	22q12 gter
Нейробластома	1p32—36	1n
Рак яичников	3p13—21 6q 15 23	3p ; 6q ; 1 1p ; 17q
Рак простаты	7q22 10q24	10 ; 16
Почечно клеточный рак	3p 13 21	3p
Аденокарцинома матки	1q21 23	3p

В процесс малигнизации вовлечены 3 основных класса генов: онко гены, антионкогены и гены, экспрессирующие мишени для онкобел ков и антионкобелков (гены эффекторы трансформации). При этом по существующим представлениям понятия «онкоген» и «антионко ген» отражают не столько суть явления, сколько экспериментальный феномен.

Следствием мутаций различного характера, приводящих к появ лению опухолевой клетки, является перепрограммирование генома в результате инактивации или торможения нормальных генов и антион когенов и активации протоонкогенов и онкогенов (табл. 3 4).

Таблица 3 4. Протоонкогены и опухоли человека

Протоонкогены	Опухоли	Повреждения
<i>AbI</i>	Хроническая миелоилная лейкомия	Транслокация
<i>erbB 1</i>	Плоскоклеточный рак лёгкого	Амплификация
<i>egB 2 (ney)</i>	Рак молочной железы, яичников, желудка	Амплификация
<i>Gip</i>	Рак яичников, надпочечников	Точечные мутации
<i>Gsp</i>	Аденома гипофиза, рак щитовидной железы	Точечные мутации
<i>Myc</i>	Лимфома Бсркитта Рак лёгких, молочной железы, шейки матки	Транслокация Амплификация
<i>L myc</i>	Рак лёгких	Амплификация
<i>N myc</i>	Нейробластома, мелкоклеточный рак лёгких	Амплификация
<i>H ras</i>	Рак толстой кишки, лёгких, подже лудочной железы, меланома	Точечные мутации
<i>K ras</i>	Острая миелобластная и лимфо бластная лейкомия, рак щитовидной железы, меланома	Точечные мутации
<i>N ras</i>	Рак органов мочеполовой системы, щитовидной железы, меланома	Точечные мутации
<i>Ret</i>	Рак щитовидной железы	Рсаранжировка
<i>Ros</i>	Астроцитомы	
<i>K sam</i>	Рак желудка	Амплификация
<i>Sys</i>	Астроцитомы	
<i>Src</i>	Рак толстой кишки	
<i>Trie</i>	Рак щитовидной железы	Реаранжировка

Онкогены через свои белковые продукты запускают, стимулируют и регулируют все процессы жизнедеятельности опухолевой клетки и обеспечивают её автономный рост. В табл. 3 5 приведены функции известных онкобелков. Как видно из приведённых данных, подавляющее большинство онкобелков относится к протеиназам (классы 2, 3, 5), фосфорилирующим аминокислотные мишени по тирозиновым, сериновым и треониновым остаткам и играющим наиболее заметную роль в регуляции клеточного деления. Большую роль играют онкобелки, участвующие в регуляции пролиферации (класс 4) и транскрипционной активности целых групп генетических элементов (класс 7).

Таблица 3 5. Функции продуктов онкогенов

Класс 1 — ростовые факторы	
<i>Sis</i>	PDGF В цепь ростовой фактор
<i>tnt 2</i>	FGF зависимый ростовой фактор
<i>hst(KS3)FGF 5</i>	FGF зависимый ростовой фактор
<i>Int 1</i>	FGF зависимый ростовой фактор
Класс 2 — рецепторные и нерецепторные протеин тирозин киназы	
<i>Srs</i>	Мембрано связанная протеин тирозин киназа
<i>Yes</i>	Мембрано связанная протеин тирозин киназа
<i>Fgr</i>	Мембрано связанная протеин тирозин киназа
<i>Lck</i>	Мембрано связанная протеин тирозин киназа
<i>fps/fes</i>	Нерецепторная протеин тирозин киназа
<i>abl/bcr a/b</i>	Нерецепторная протеин тирозин киназа
<i>Ros</i>	Мембрано связанная репептороподобная протеин тирозин киназа
<i>Neu</i>	Рсцептороподобная протеин тирозин киназа
<i>Frns</i>	Мутантная CSF 1 рецепторная протеин тирозин киназа
<i>Met</i>	Растворимый фрагмент рецептороподобной протеин тирозин киназы
<i>Trk</i>	Растворимый фрагмент рецептороподобной протеин тирозин киназы
<i>Ret</i>	Фрагмент рецептороподобной протеин тирозин киназы
Класс 3 — рецепторы без протеинкиназной активности	
<i>Mas</i>	Адренергический рецептор
<i>alp</i>	Адренергический рецептор
Класс 4 — мембрано связанные (7 белки)	
<i>H ras, K ras, N ras</i>	

Продолжение табл. 3 5

<i>gsp</i>	Мутантная активирующая форма <i>G. a</i>
<i>gip</i>	Мутантная активирующая форма <i>G. a</i>
Класс 5 — цитоплазматические протеин серин киназы	
<i>raf/mil</i>	Цитоплазматическая протеин серин киназа
<i>pim 1</i>	Цитоплазматическая протеин серин киназа
<i>mos</i>	Цитоплазматическая протеин серин киназа (цитостатический фактор)
<i>cor</i>	Цитоплазматическая протеин серин киназа?
Класс 5 — цитоплазматические регуляторы	
<i>crk</i>	SH 2/3 белок, который связывается с фосфотирозинсодержащими белками
Класс 7 — ядерные транскрипционные факторы	
<i>myc</i>	Сиквенс специфичный ДНК связывающий белок
<i>X myc</i>	Сиквенс специфичный ДНК связывающий белок
<i>L myc</i>	Сиквенс специфичный ДНК связывающий белок
<i>myb</i>	Сиквенс специфичный ДНК связывающий белок
<i>lxl 1</i>	Сиквенс специфичный ДНК связывающий белок
<i>p53</i>	Мутантная форма, способная конкурировать с ингибитором роста диким типом p53
<i>fos</i>	Связывается продуктом с <i>jun</i> с образованием AP 1 транскрипционного фактора
<i>jun</i>	Сиквенс специфичный ДНК связывающий белок; входит в состав AP 1
<i>erbA</i>	Доминантный негативный мутантный рецептор тироксина (T3)
<i>rel</i>	Доминантный негативный мутантный NF κB зависимый белок
<i>vav</i>	Транскрипционный фактор?
<i>ets</i>	Сиквенс специфичный ДНК связывающий белок
<i>ski</i>	Транскрипционный фактор?
<i>evi 1</i>	Транскрипционный фактор?
<i>gli 1</i>	Транскрипционный фактор?
<i>maf</i>	Транскрипционный фактор?
<i>pbx</i>	Химерный E2A транскрипционный фактор
<i>Hex 2.4</i>	Транскрипционный фактор?
Неклассифицированные	
<i>dbl</i>	Фрагмент цитоплазматического цитоскелетного белка
<i>bcl 2</i>	Переносчик сигнала, связанный с плазматической мембраной

Антионкогены изучены в меньшей степени, что обусловлено рядом технических трудностей. Наиболее известные антионкогены — гены *RB 1* и *p53*. Ген *RB 1* кодирует фосфорилированный белок *p105*, обладающий ДНК связывающими свойствами и участвующий в транскрипции ряда генов. Принципиальными являются процессы фосфорилирования и дефосфорилирования, поскольку показано, что дефосфорилированная форма *p105* препятствует делению клетки. Белок *p53* также участвует в торможении клеточного деления. «Дикий» тип гена *p53* и ген *RB 1* способны вызывать частичную реверсию трансформированного фенотипа. Существуют многочисленные данные о том, что в опухолевых клетках снижена экспрессия антионкогенов за счёт их повреждений (делеции, точечные мутации).

В последние годы активно исследуют механизмы, ответственные за выключение в опухолевой клетке программы её гибели. Идентифицированы гены, как ответственные за апоптоз (*TRPM 2*, *SJP*), так и ген *Bcl 2* (онкоген), обеспечивающий защиту злокачественной клетки от апоптоза.

Перепрограммирование генома сопровождается искажением сигнального, рецепторного и биохимического аппарата клетки. Это приводит к созданию условий для неконтролируемого роста, нарушению в программах конечной дифференцировки и смерти клетки, а также к появлению способности к метастазированию и повышению устойчивости (резистентности) клеток к различным воздействиям. Такая клетка даёт потомство, способное расселяться за пределами базальных мембран.

Формирование первичного и метастатического очагов включает неоваскуляризацию, инвазию опухолевых клеток в окружающую ткань, миграцию в кровеносные и лимфатические сосуды, циркуляцию в них с последующим прикреплением к эндотелию в органе мишени, а затем выход в ткань с образованием метастатического очага. Ключевыми моментами на этом этапе онкогенеза являются процессы инвазии и неоваскуляризации.

Для осуществления инвазии опухолевая клетка секретирует на своей поверхности и выделяет в межклеточное пространство протеолитические ферменты, способствующие разрушению структур базальных мембран и межклеточного матрикса. Наряду с этим на поверхности опухолевых клеток происходит перераспределение специфических клеточных молекул адгезии: молекулы, направленные на гомологичные связи, исчезают, и появляются другие молекулы, способствующие связыванию гетерологичных клеток. Другим фактором, наиболее важным в механизме инвазии, считают изменение подвижности опухолевых клеток. Существует мнение, что опухолевая клетка представляет собой химиомеханическую машину, работающую «по системе про

тяжённого действия». Ряд ростовых факторов, которые выделяются другими клетками по принципу обратной связи, являются хемоаттрактантами для опухолевой клетки. Контроль содержания протеиназ и их ингибиторов, молекул адгезии и хемоаттрактантов осуществляется на уровне генома.

В механизме неоваскуляризации огромную роль отводят переводу опухолевых клеток в ангиогенный фенотип. Он характеризуется повышенной секрецией стимуляторов ангиогенеза (факторов роста фибробластов, эндотелиальных клеток и других веществ) с одновременным снижением секреции ингибиторов ангиогенеза. Это сопровождается повышением синтеза и секреции хемотаксических молекул, активирующих макрофаги, тучные клетки, фибробласты и эндотелиальные клетки, а также усиленным синтезом протеолитических ферментов, осуществляющих разрушение базальных мембран и способствующих продвижению клеток эндотелия по направлению к опухолевым клеткам.

В механизмах миграции злокачественной клетки в кровеносные, лимфатические сосуды и прикрепления к эндотелию в органе мишени большую роль также отводят протеолитическим ферментам и молекулам адгезии. В процессе циркуляции опухолевые клетки приобретают защитный потенциал, образуя эмболы, окружённые фибрином.

На пути клеток с предтрансформационным и трансформированным потенциалом встают системы естественной резистентности и иммунной защиты. Существуют 2 основных механизма борьбы с новообразованием. Один основан на физическом уничтожении злокачественных клеток клетками организма хозяина, другой — на блокировании жизненно важных процессов опухолевой клетки.

- Первый путь — узнавание и уничтожение злокачественных клеток с помощью цитотоксических Т лимфоцитов, *НК клеток*, а также антиген презентующих, в частности дендритных, клеток. Эти процессы протекают при непосредственном участии опухоли ассоциированных Ag. главных комплексов гистосовместимости I—II типа, многочисленных молекул адгезии и интегринов. Управляют этой операцией и регулируют её все известные цитокины: фактор некроза опухоли, интерфероны, интерлейкины (ИЛ). В свою очередь функция противоопухолевой защиты находится в прямой зависимости от согласованного действия ряда гуморальных и клеточных систем, включая клетки крови, костного мозга, фибробласты, эндотелиальные клетки. Такая кооперация осуществляется медиаторами цитокинами и контролируется на уровне центральной нервной системы (ЦНС). Нарушение динамического равновесия в функционировании этих систем может приводить к существенному сниже

нию эффективности противоопухолевой защиты. Эмоциональные стрессы, бактериальные инфекции и другие факторы, приводящие к вторичным иммунодефицитам и ослаблению функций клеток естественной резистентности, предшествуют обнаружению ЗН или его прогрессированию.

- Альтернативный механизм активной противоопухолевой защиты состоит не в физическом уничтожении опухолевой клетки, а в создании условий для блокирования процессов инвазии, неоваскуляризации, мигрирования трансформированных клеток в сосуды и их выход их в орган мишень. Этот путь связан с воспроизводством и секрецией в окружающее пространство биологически активных соединений — антагонистов факторов прогрессии и метастазирования. Огромную роль в этом отводят антипротеиназам, антиангиогенным факторам, антагонистам факторов роста и их рецепторам, антиадгезивным молекулам и антихемоаттрактантам. В этом процессе активное участие принимают эпителиальные клетки, резидентные макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, эндотелиальные клетки, тромбоциты, эритроциты и *RES* клетки.

Таким образом, перерождение нормальной клетки в опухолевую и дальнейшее противостояние организма ЗН зависят от согласованного функционирования всех гуморальных и клеточных систем организма, а также от сохранения целостности его внутренней среды.

Главенствующая роль в поддержании гомеостаза и формировании устойчивости организма к различным воздействиям принадлежит антиокислительному звену, которое осуществляет обезвреживание и элиминацию свободнорадикальных и перекисных соединений. Несостоятельность антиоксидантной защиты является пусковым механизмом нарушения синтеза белка, а также биохимических, сигнальных и адгезивных срывов. Эти процессы могут способствовать ускорению роста и метастазирования злокачественных опухолей.

Данные о патогенетических механизмах развития злокачественных новообразований, полученные в последние годы, стали основой для развития нового направления в лечении онкологических больных — биотерапии рака. В настоящий момент в лекарственной терапии опухолей можно выделить 3 основных направления.

- Главным остаётся поиск цитостатических и цитотоксических средств, действие которых направлено непосредственно на опухолевые клетки, но не имеющих в них точных молекулярных мишеней. Цель такой терапии — ингибирование клеточного деления. В рамках этого направления проводят изучение механизмов множественной лекарственной устойчивости и путей их преодоления.
- Другое направление — биотерапия. Это не только прямое цитотоксическое воздействие именно на опухолевые клетки, но и на

компоненты противоопухолевой системы, а также блокирование различных этапов онкогенеза. Биотерапия включает таргетную терапию и иммунотерапию.

В настоящее время к таргетной терапии относят препараты с антипролиферативными, антиинвазивными и антиангиогенными свойствами. По механизму действия они могут быть разделены на блокаторы факторов роста, ингибиторы ферментов, способствующих разрушению матрикса и базальных мембран, антагонисты молекул адгезии и миграции, а также факторы, влияющие на ангиогенез. К ним относят как синтетические молекулы, так и моноклональные АТ.

Чрезвычайно широко изучают цитокины — медиаторы биологических реакций, главной мишенью которых являются клетки противоопухолевой защиты. К ним относятся интерферон α , интерферон γ , ИЛ 1, ИЛ 2 и другие (до 14), а также колониестимулирующие факторы. Практически все перечисленные соединения получены как рекомбинантные препараты. Показано, что колониестимулирующие факторы, гемопоезин, а также ИЛ 1 являются достаточно эффективными препаратами для лечения некоторых видов ЗН. в том числе в сочетании с цитостатиками и лучевой терапией. Вопреки ожиданиям системное использование ИЛ 2 как самостоятельного лекарственного противоопухолевого препарата не показало его высокой эффективности. В то же время сочетание ИЛ 2 с традиционной химиотерапией, а также интерфероном оказалось эффективным в случаях опухолей, резистентных к лекарственному лечению (меланома, рак почки, рак молочной железы). Наилучшие результаты получены при местном введении ИЛ 2, особенно при его внутрипузырном использовании в случае поверхностного рака мочевого пузыря.

- Третьим направлением является разработка способов снижения токсического действия специфического противоопухолевого лечения. Здесь основное место уделяется стимуляции естественной резистентности организма в процессе прогрессирования ЗН и разработке средств коррекции выявленных нарушений, а также защите жизненно важных органов и тканей от токсического действия противоопухолевых препаратов.

Таким образом, на современном этапе происходит интенсивный пересмотр и уточнение концепций канцерогенеза и лекарственной противоопухолевой терапии. Определены мишени дополнительного воздействия, изучено огромное количество препаратов, воздействующих на эти мишени. Дальнейшие успехи в развитии этого направления во многом будут зависеть от того, насколько эти препараты окажутся специфичными, каковы будут доступность мишени и возможность доставки препарата.

Глава 4

ДИАГНОСТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Предрак, дисплазия и рак

Предопухолевым заболеванием (состоянием), или предраком, принято считать врождённые или приобретённые изменения тканей, способствующие возникновению злокачественных новообразований. С клинической точки зрения различают облигатные и факультативные предопухолевые состояния. Для многих опухолей такие состояния не определены, что создаёт определённые трудности в организации профилактических мероприятий.

- Облигатный предрак, как правило, обусловлен генетическими или врождёнными факторами и рано или поздно перерождается в рак. К таким заболеваниям относят семейный полипоз толстой кишки, пигментную ксеродерму, дерматоз Боуэна, аденоматозный полип желудка. Истинно доброкачественные опухоли, в основном, не малигнизируются.
- Факультативный предрак трансформируется в злокачественное новообразование относительно редко. Факультативный рак чаще не связан с наследственными и врождёнными изменениями тканей. Чем дольше существует факультативное предраковое состояние, тем выше вероятность развития злокачественной опухоли, хотя у большинства больных в течение жизни она не развивается. К факультативному предраку относят дисгормональную гиперплазию с пролиферацией эпителия протоков молочной железы, атрофический гастрит с глубокой перестройкой слизистой оболочки, неспецифический язвенный колит, эрозию шейки матки, кожный рог, кератоакантому, папиллому и др.

Представления о предраковых заболеваниях получили широкое распространение как в теоретической, так и в практической онкологии. На них строится важнейшее направление в онкологии — профилактика злокачественных новообразований.

С точки зрения патоморфологического подхода, облигатным предраком считают участки ткани с явлениями тяжёлой дисплазии,

факультативным — все длительно существующие дефекты ткани. К предраковым заболеваниям относят очень широкий круг состояний: неспецифические изменения тканей воспалительной, дистрофической, дисгормональной природы, доброкачественные опухоли, пороки развития, возрастные изменения и др. Утвердилось представление о том, что опухоли не возникают без предопухолевых изменений, т.е. раку всегда предшествует предрак. В 1979 г. Л.М. Шабад предложил следующую формулировку: предрак — микроскопические мультицентрические множественные очаги невоспалительного атипического разрастания незрелого эпителия со склонностью к инфильтративному росту, но ещё без разрушения ткани. Им же были выделены 4 стадии бластомогенеза: неравномерная диффузная гиперплазия; очаговые пролифераты; доброкачественные опухоли; злокачественные опухоли. При этом подчёркивается, что одна из указанных стадий, чаще 3-я, может отсутствовать (в таких случаях очаговые пролифераты непосредственно трансформируются в злокачественные опухоли).

Тем не менее наряду с гипотезой о предраковых изменениях как неперенной стадии процесса малигнизации существует точка зрения о возможности возникновения злокачественных новообразований *de novo*. Категорически отвергать подобную точку зрения нельзя, поскольку хорошо известны случаи возникновения злокачественных опухолей из морфологически неизменённых тканей. С другой стороны, возможно, что «отсутствие» стадии малигнизации может быть связано с быстрым прогрессированием опухоли и отсутствием динамического наблюдения за этапами канцерогенеза.

Стремление придать более конкретные черты предопухолевому периоду привело к тому, что одним из важнейших морфологических критериев, а сейчас едва ли не главным, стала дисплазия. Очевидно, что ставить знак равенства между понятиями «предрак» и «дисплазия» нельзя: первое — широкое биологическое понятие, а второе отражает только морфологические изменения, нередко при этом наблюдаемые. С другой стороны, изменения ткани в предопухолевом периоде нельзя сводить только к дисплазии.

Все изменения клеток и формирующихся из них структур связаны с нарушением дифференцировки клеток предшественниц. Существует 3 основных варианта нарушений тканевой дифференцировки.

- Врождённые пороки развития (врождённые уродства, гетеротопии, гетероплазии, гамартомы).
- Метapлазия — замещение одного типа дифференцированных клеточных элементов другим вследствие хронического воспаления, эндокринного воздействия и нарушений питания. Например, переходный эпителий мочевого пузыря при хроническом воспалении может превращаться в многослойный плоский или железистый

призматический; при длительном дефиците витамина А развивается плоскоэпителиальная метаплазия эпителия дыхательных путей; островки многослойного плоского ороговевающего эпителия обнаруживают в молочной, щитовидной и предстательной железах при хронических воспалительных процессах и гормональных нарушениях. Явления метаплазии крайне разнообразны. Они возможны не только в эпителии, но и в соединительной ткани (например, появление кости и хряща в посттравматических рубцах).

- Дисплазия характеризуется появлением клеток с внешними характеристиками злокачественных новообразований.

Диспластические изменения нередко возникают на фоне метаплазии. В широком смысле понятие «дисплазия» должно включать в себя не только весь спектр предраковых изменений, но и инвазивный рак. Однако на практике дисплазией обозначают только контролируемые и обратимые нарушения дифференцировки эпителия предракового характера в результате пролиферации камбиальных элементов (не дифференцированных клеток предшественниц, стволовых клеток) с развитием их атипии, утратой полярности и нарушением структуры при отсутствии инвазии базальной мембраны.

Дисплазия чаще развивается в эпителиальных тканях и проявляется нарушениями не только клеточного состава, но и архитектоники.

- Клетки утрачивают мономорфность, широко варьируя по величине и форме. Ядра становятся гиперхромными, слишком крупными по отношению к размерам нормальных ядер и клеток. Увеличивается количество митозов, причём их обнаруживают в необычных местах эпителиальной выстилки. В диспластическом многослойном плоском эпителии митозы выявляют на любом уровне пласта, включая не только базальные клетки, как в норме, но и поверхностные отдели.
- Нарушения архитектоники характеризуются изменением обычной структуры эпителия, потерей полярности, а иногда и гистотипической или органотипической характеристики. Дисплазия многослойного плоского эпителия проявляется утратой вертикальной анизоморфности пласта с последующим замещением клетками базального типа вместо прогрессирующего вызревания базальных элементов по направлению к покровным роговым.

Таким образом, в многослойном плоском эпителии диспластические изменения проявляются очаговыми пролифератами с нарушением вертикальной анизоморфности эпителиального пласта, базально клеточной гиперплазией, полиморфизмом, гиперхромией и укрупнением ядер, нарастанием ядерно цитоплазматического отношения, явлениями гиперкератоза и паракератоза, увеличением митотической активности, изредка с появлением атипических митозов. При этом

патологические элементы в той или иной степени замещают толщу эпителиального пласта.

Дисплазия железистого эпителия характеризуется дезорганизацией структур железистых ходов, атипией и тесным расположением желёз с усилением их ветвистости или, напротив, уплощённой формой, почкованием; иногда сосочковыми разрастаниями, плеоморфизмом, слоистостью и гиперхромией ядер, изменением тинкториальных свойств цитоплазмы чаще по базофильному типу, возрастанием ядерно цитоплазматического коэффициента, нарушением полярности клеток и ядер, многоядерностью и изменением функциональной активности клеточных элементов — патологическим ороговением, слизееобразованием и др.

Различают три степени дисплазии: I — слабая (малая); II — умеренная (средняя); III — выраженная (тяжёлая); IV — атипическая эпителиальная гиперплазия. От степени к степени нарастает полиморфизм и гиперхромия ядер, увеличивается пролиферация клеток, сокращается продолжительность их жизни, что ведёт к быстрому сокращению клеточной популяции. Вместе с тем нарушается полярность клеток эпителия, его гистоархитектоника. IV степень дисплазии многие склонны расценивать как неинвазивный (внутриэпителиальный) рак.

Вероятность злокачественного превращения регенераторного, гиперплазированного или метаплазированного эпителия достаточно низка. Опасность малигнизации возрастает при появлении дисплазии, причём наибольшим риском отличается тяжёлая степень дисплазии, когда клеточные нарушения практически соответствуют таковым при раке. Высокая митотическая активность клеток при дисплазии III степени несомненно увеличивает вероятность мутаций и появления клеток с реактивацией генетических программ репликации, в норме находящихся в репрессированном состоянии. В клинической онкологии тяжёлую степень дисплазии и рак *in situ* объединяют в понятие «интраэпителиальная неоплазия» (цервикальная интраэпителиальная неоплазия, простатическая интраэпителиальная неоплазия и др.), что обусловлено однотипным подходом к лечению этих групп больных.

Термин «*carcinoma in situ*» предложил Бродерс в 1932 г. Эта стадия развития опухоли характеризуется полным замещением эпителиального пласта анаплазированными элементами, которые по своим цитологическим, светооптическим, электронно микроскопическим, биохимическим и другим характеристикам идентичны опухолевым клеткам. Единственный достоверный критерий, отличающий неинвазивный рак от инвазивного, — видимая сохранность базальной мембраны. Кроме того, как отражение изменившихся паренхиматозно стромальных взаимоотношений возникает лимфоидно гистиоцитарная инфильтрация в субэпителиальной основе, резко убывающая при по

явлении микроинвазивного роста и при переходе опухоли в стадию инфильтрирующей карциномы. Несмотря на продолжающуюся оживлённую дискуссию вокруг понятия «неинвазивный (прединвазивный) рак», этот термин получает всё большее признание. Представления о плоскоэпителиальном раке *in situ* практически не вызывают возражений, споры касаются главным образом признаков неинвазивного рака для железистого эпителия. Уточнение этих критериев позволяет для каждой локализации злокачественной опухоли предполагать особенности клинического течения рака *in situ* молочной железы, желудка, ободочной и прямой кишки, эндометрия, простаты и др.

В целом цепь последовательных изменений тканей в процессе blastomagenesis можно представить следующим образом: неравномерная диффузная гиперплазия — очаговые пролифераты, включая регенерацию и метаплазию, — доброкачественные опухоли — дисплазия I степени — дисплазия II степени — дисплазия III степени — неинвазивный рак — инвазивный рак. Прохождение всех этапов формирования злокачественной опухоли необязательно — любое звено может выпадать.

Развитие опухоли занимает длительный период. Злокачественное новообразование может латентно существовать в течение нескольких лет, адиспластические изменения — десятилетиями. Прогрессировать диспластических изменений не обязательно приводит к трансформации в опухоль. Дисплазия может остановиться в своём развитии или исчезнуть совсем. Тем не менее в клинических условиях ждать нормализации (регрессии) очага неинвазивного рака нет оснований.

Диспластические изменения, возникая в равной мере в неизменённой слизистой оболочке, зонах гиперплазии и метаплазии или очаге аденомы (папилломы), в случаях дальнейшего развития (дисплазия III степени) с высокой частотой эволюционируют в направлении рака *in situ* и злокачественных опухолей. В этой связи дисплазию I и II степени, равно как и доброкачественные опухоли без признаков выраженной дисплазии, следует относить к факультативному предраку, а дисплазию III степени — к облигатному.

Что же касается доброкачественных опухолей, то оценка опасности их малигнизации отличается широкой вариабельностью в зависимости от тканевой и органной принадлежности. Вероятность малигнизации, например, тубулярных аденом желудка или толстой кишки достаточно высока, в то время как риск озлокачествления гидроаденом кожи практически равен нулю. Вместе с тем обнаружение диспластических изменений в доброкачественных новообразованиях следует рассматривать по аналогии с любым другим очагом дисплазии как показатель риска возможной малигнизации.

Общие принципы диагностики

Онкологическая настороженность и ранняя диагностика — краеугольные камни эффективной борьбы с онкологическими заболеваниями. Внимательный подход к первичному больному и скрупулезное выполнение алгоритмов обследования — основное правило современного врача любой специальности.

В структуре заболеваемости женщин преобладают опухоли, доступные непосредственному осмотру, что при правильной организации скрининга позволяет выявлять их на ранней стадии, существенно улучшая прогноз и снижая инвалидизацию. Рак шейки матки и молочной железы в развитых странах наиболее часто выявляют в ранних стадиях. Этим объясняются и относительно благоприятный прогноз этих заболеваний. У мужчин наибольший удельный вес имеют опухоли малодоступных для прямого осмотра органов. Скрытый рак лёгкого и желудка можно выявить только при специальных методах исследования. Это одна из причин высокой запущенности ЗН у мужчин и тендерных различий в выживаемости.

ЗН наблюдают во всех возрастных группах населения, но чаще они развиваются у лиц старше 50 лет. Трудности диагностики опухоли у пожилых связаны с большим количеством сопутствующих хронических заболеваний, на фоне которых развивается ЗН. Хроническая патология и психологическое отношение к пациентам старческого возраста (недооценка ранних симптомов) — важнейшая причина высокой частоты запущенных ЗН.

Успехи противораковой борьбы зависят в основном от работы поликлиники. Диагностические ошибки в стационаре существенного влияния на общие результаты лечения не оказывают.

Онкологическая настороженность подразумевает следующие основные позиции.

- Знание особенностей предраковых заболеваний, принципов их наблюдения и лечения.
- Подробный сбор анамнеза и выяснение факторов риска развития ЗН.
- Знание симптомов опухоли на ранних стадиях.
- Систематичность обследования — внимательный и скрупулёзный осмотр пациента, в том числе зон возможного метастазирования (лимфатические узлы, печень).
- Использование современных диагностических методов для исключения скрытого рака.
- Учёт возможности наличия ЗН в диагностически сложных случаях.
- Активная пропаганда онкологических знаний среди населения.

Анамнез

Умение тщательно собирать анамнез — важнейшее профессиональное качество врача первичного звена. Нередко больные склонны к детальным, но бесполезным рассказам о своём заболевании. В онкологии обычно используют активный расспрос больного. Инициатива должна быть на стороне врача. «Я Вам буду сначала задавать вопросы. Вы будете отвечать», — так обычно начинает расспрос опытный врач. Собирая сведения о начале болезни, нужно руководить диалогом, выпытывать малозаметные, но характерные для развития опухоли симптомы. Сам больной часто не придаёт им значения. При активном расспросе реальная длительность анамнеза может существенно измениться в сторону увеличения. Следует обращать внимание на все перенесённые заболевания и хирургические операции в прошлом. Нередко детали анамнеза могут иметь решающее значение в раннем выявлении опухоли, особенно при поражении недоступных прямому осмотру внутренних органов. В конце диагностического интервью следует осведомиться у больного: «Можете ли чтонибудь добавить?» При правильно собранном анамнезе ответ должен быть «нет». Перед началом осмотра необходимо обязательно спросить больного, не появились ли (увеличились) какие-нибудь образования на коже или в подкожной клетчатке. Не менее важной является информация о патологических выделениях: кровь в моче, примесь крови к калу, характер рвоты, патологическое отделяемое из ЛОР органов. Необходимо обращать внимание на звучность голоса, носовое дыхание, дискомфорт при глотании. У женщин особое внимание обращают на особенности гинекологического анамнеза. У мужчин обязательно выясняют проблемы с мочеиспусканием. При диагностике злокачественных новообразований уточнение этих деталей может иметь решающее значение.

Кроме учёта пола и возраста у каждого больного необходимо выяснить его принадлежность к группе повышенного онкологического риска. В обязательном порядке необходимо выяснить и фиксировать в истории болезни наследственную предрасположенность, гормональные или иммунологические нарушения, вредные привычки, обстоятельства серьёзных травм. Нельзя забывать о вредных воздействиях окружающей среды в ранние годы жизни, производственные вредности.

Физикальное обследование

Объективное обследование начинают с оценки общего вида и состояния больного. Онкологические больные нередко угнетены, вяло и осторожно двигаются. Кожа бывает бледной, сухой, с желтушным оттенком. Однако при ранних стадиях ЗН больные могут иметь вполне

здоровый вид, они сохраняют высокую двигательную активность. Переоценка внешнего вида может приводить к серьёзным диагностическим ошибкам. При ранних стадиях рака долевого бронха обтурационный пневмонит может создать ложное впечатление о тяжести и безнадёжности состояния больного. Необоснованный отказ от углублённого обследования и радикального лечения при осмотре первичного больного может привести к ошибочной тактике и лишить его возможности излечения. Тяжёлая дисфагия и истощение иногда возможны при относительно ранних стадиях рака пищевода. Массивные кровотечения могут вызывать доброкачественные опухоли ЖКТ.

При общем осмотре нередко удаётся обнаружить асимметрию, расширенные или застойные подкожные вены брюшной или грудной стенок. Обращают внимание на деформацию и контуры шеи, лицевого черепа, расположение молочных желез, выделения из сосков. При осмотре конечностей необходимо обратить внимание на изменение походки, нарушение функции конечностей. С помощью мерной ленты сравнивают окружности конечности на одном уровне с двух сторон. Ощупывая опухоль или зону её расположения, получают ценные сведения о размерах и консистенции объёмного образования, его подвижности, взаимоотношениях с окружающими органами и тканями. Определяют флюктуацию и болезненность. Иногда удаётся определить, откуда исходит патологическое образование.

Особое внимание необходимо обратить на регионарные лимфатические узлы. В обязательном порядке следует осмотреть и прощупать шейные, подмышечные, надключичные, паховые и подколенные зоны с обеих сторон. Лимфатические узлы могут быть увеличены при системных заболеваниях или поражены метастазами. Неизменённые лимфатические узлы имеют мягкую консистенцию, небольшие размеры, овальную форму, несколько уплощены, сохраняют подвижность. При поражении метастазами лимфатический узел увеличен в размере, круглый, плотный, иногда бугристый, спаян с окружающими тканями и структурами, ограниченно подвижен. Основные группы лимфатических узлов представлены на рис. 4 1.

Ряд 3Н имеет типичное расположение метастазов. Для запущенного рака ЖКТ довольно характерно поражение лимфатических узлов левой надключичной области (метастаз Вирхова), для рака желудка у женщин — поражение пупка и яичников (метастазы Крукенберга), а также области пузыряно прямокишечной клетчатки (метастаз Шницлера).

Пальпация брюшной полости обязательно у любого первичного больного. Печень, поражённая метастазами, увеличена в размерах, край её бугристый, плотный, безболезненный. Пальцевое исследование прямой кишки также следует проводить у всех первичных больных, а также при повторных обследованиях в отдалённые сроки после лечения. Это про

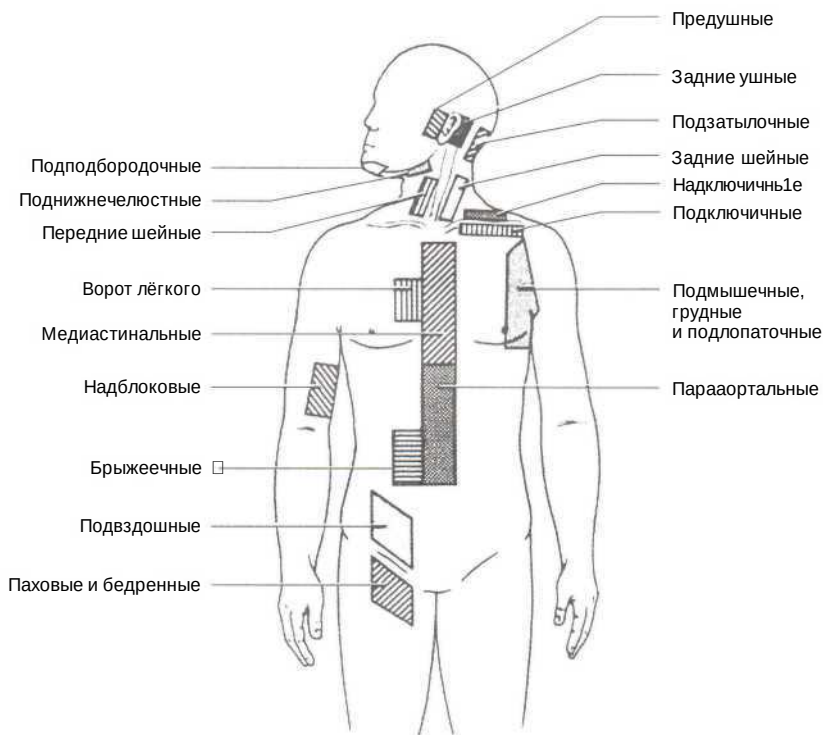


Рис. 4 1. Основные группы лимфатических узлов.

стое исследование может дать неоценимую информацию о заболевании и предотвратить досадные диагностические ошибки.

Таким образом, при обследовании первичного больного внимание врача должно быть направлено на выяснение «сигналов рака» или «симптомов тревоги».

- Симптом «неуспешного лечения» (язвенной болезни, гастрита, ларингита, пневмонии, цистита, геморроя).
- Симптом «плюс ткань», т.е. рост объёмного образования.
- Синдром «малых признаков» (повышенная утомляемость, снижение работоспособности, потеря интереса к окружающему, дискомфорт).
- Патологические выделения (кровянистые, слизистые и др.).
- Стойкое нарушение функции органа.
- Паранеопластические синдромы.

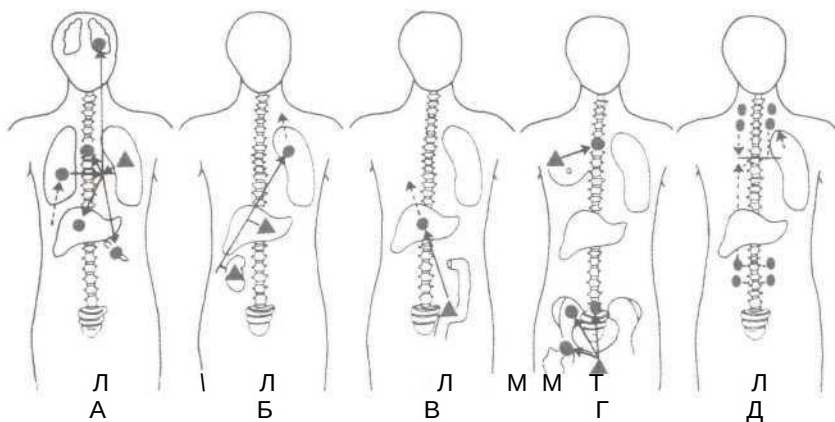


Рис. 4 2. Основные пути отдаленного метастазирования ЗН. А — метастазирование по большому кругу кровообращения (артерии); первичная опухоль находится в лёгком; через лёгочные вены и сердце попадает в аорту; метастазы нужно искать в любом органе (кости, головной мозг, печень). Б — метастазирование по большому кругу (полые вены); метастазы искать в лёгких (почка, печень, саркомы костей и мягких тканей). В — метастазирование по портальной системе: метастазы искать в печени; возможно каскадное (вторичное) метастазирование в легкие. Г — органоспецифическое метастазирование: почка, предстательная железа, молочная железа. Д — отдалённое метастазирование по лимфатическим путям.

Первичная диагностика немислима без работы врачей общей лечебной сети и онкологов с населением. Каждый врач обязан заниматься пропагандой современных методов профилактики, диагностики и лечения ЗН. Особое внимание последние годы уделяется специальной подготовке медицинских сестер как промежуточного звена между специалистами и населением. Снижения онкологической смертности за рубежом удалось добиться с помощью широкой пропаганды не только здорового образа жизни, но и распространением знаний о биологических особенностях ЗН и принципах ранней диагностики. Для этого широко используют средства массовой информации и беседы с больными в амбулаторных условиях. Ниже приведены 7 «сигналов» злокачественной опухоли (информационный лист Американского онкологического общества), способствующие повышению онкологической настороженности не только среди широких слоев населения, но и врачей разного профиля.

- Изменение функции кишечника или мочевого пузыря.
- Язва без тенденции к заживлению.

- Необычные кровотечения или выделения.
- Утолщение или узел в молочной железе или в любом органе.
- Нарушения глотания или стойкие расстройства пищеварения.
- Явные изменения родинки или бородавки.
- Упорный кашель или стойкая охриплость.

Если у пациента появился один из этих симптомов, то ему следует срочно обратиться к врачу.

Не стоит недооценивать значимость подобных методов санитарно просветительской работы с населением. Доказательством их эффективности служит факт снижения смертности по некоторым локализациям рака среди образованных слоёв общества. Например, в США пассивность малоимущих слоёв населения и национальных меньшинств не позволяет внедрять общественные мероприятия, направленные на улучшение результатов противораковой борьбы.

С ростом дефицита времени в современных клиниках всё шире распространяется привычка врачей мало внимания уделять беседе с больными и внешнему осмотру. Обычно сразу назначают сложный и дорогостоящий метод исследования, затем другой и третий. Этим поддерживают свой престиж и престиж учреждения. К сожалению, в текущей практике такой подход приводит к досадным, а иногда фатальным ошибкам в диагностике. Тактика врача должна быть построенная на принципе от простого к сложному. Первичная работа с больным занимает время, но без неё можно пропустить важные детали и не броские симптомы заболевания. Врач должен найти время на выяснение всех существенных деталей анамнеза и зафиксировать в истории болезни все диагностические этапы и лечебные процедуры. Умение клинически мыслить и логически формулировать диагноз часто выручает врача не только в сложных клинических, но и юридических ситуациях. Записи грамотного врача включают не только точную фиксацию различных отклонений в системах организма, но и логическую оценку любого нового симптома с коррекцией собственной диагностической и лечебной тактики.

Хотя диагностические алгоритмы разработаны и давно расписаны в соответствующих руководствах, формальные схемы должны «оживляться» клиническим мышлением лечащего врача. Только тогда можно избежать ошибок в повседневной медицинской практике.

Для правильного выбора схемы обследования больного с подозрением на онкологическое заболевание следует иметь представление о современных диагностических методах, преимуществах, недостатках, а также возможных осложнениях при их применении.

Специальные исследования (эндоскопия, визуализирующие методы, цитологические и гистологические исследования, определение онкомаркёров) рассмотрены ниже. Все они не равнозначны, и каждый

в определённой ситуации приобретает ключевое значение. Искусство врача заключается в выборе самого эффективного и экономически оправданного пути постановки обоснованного диагноза.

Лучевая диагностика

Лучевая диагностика включает в себя классические рентгенологические исследования, рентгеновскую КТ, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно резонансную томографию (МРТ) и радиоизотопные (радионуклидные) исследования. Долгие годы в лучевой диагностике доминировал принцип последовательного проведения исследований (от более простых к более сложным, высокоинформативным). В настоящее время всё большее распространение получает принцип использования наиболее результативных, в том числе дорогостоящих методов или их сочетания для получения в максимально короткие сроки высокоспецифичных результатов исследования.

В онкологической практике лучевую диагностику используют для решения следующих задач.

- Выявление новообразований и определение их топической принадлежности (первичная диагностика).
- Уточнение природы патологических изменений (дифференциальная диагностика).
- Оценка местной распространённости процесса, выявление регионарных и отдалённых метастазов.
- Пункция и биопсия патологических очагов под контролем лучевых методов для морфологической верификации процесса (интервенционная диагностика).
- Разметка для планирования объёма различных видов лечения (топметрия).
- Оценка результатов лечения — уточнение степени регрессии опухолей, радикальности хирургического лечения, выявление рецидивов заболевания, оценка жизнеспособности трансплантированных лоскутов.
- Проведение лечебных манипуляций под контролем лучевых методов исследования.

Рентгенологические исследования

Рентгенологические исследования включают бесконтрастные и контрастные методы.

- К бесконтрастным методам относят полипозиционную рентгеноскопию, рентгенографию, линейную томографию, маммографию, флюорографию. Эти методы в основном используют для оценки состояния органов грудной клетки, молочных желёз, костных структур, реже — брюшной полости.

- К контрастным методам относят рентгенологическое исследование органов ЖКТ, жёлчных и мочевых путей, сосудов, молочных желёз, лимфатических коллекторов. С этой целью используют жидкие контрастные вещества, например водную взвесь сульфата бария и высококонцентрированные водные растворы органических соединений йода.

Рентгенологическое исследование используют при скрининге на рак молочной железы и рак лёгкого.

- Скрининг на рак молочной железы с помощью маммографии при массовых обследованиях позволяет повысить с 30 до 70% частоту выявления ранних форм рака молочной железы, причём у 12% больных выявленные опухоли не пальпируются (скрытый рак).
- За много лет практического использования стандартной флюорографии повысить частоту выявления ранних форм рака лёгкого не удалось. Использование для скрининга рака лёгкого низкодозной спиральной КТ, по разрешающей способности превосходящей рентгенографию и флюорографию в 5 раз, позволяет выявить 80% патологических очагов, не определяемых при обычном рентгенологическом исследовании (рак лёгкого 1А стадии составляет 70% случаев).

Компьютерная и магнитно-резонансная томография

КТ и МРТ позволяют получить компьютеризированный образ объекта исследования и окружающих анатомических структур в реальном времени. При КТ истинное изображение объектов можно получить в аксиальной проекции с последующей математической реконструкцией (мультипланарной, трехмерной). МРТ изначально свойственна полипроекционность исследования. Получение изображения в различных плоскостях позволяет наиболее точно определять объём поражения, характер взаимоотношения опухоли с анатомическими структурами. Такая информация помогает правильно спланировать хирургическое вмешательство и лучевую терапию.

Для увеличения разрешающей способности КТ и МРТ используют контрастное усиление. В ряде случаев это позволяет практически полностью отказаться от ангиографии в решении вопросов дифференциальной диагностики, степени вовлечения в опухолевый процесс магистральных сосудов, сопутствующей патологии сосудов и других органов.

Радионуклидные исследования

Радионуклиды или меченые ими биологические субстраты, способны накапливаться в тканях. Диагностика основана на следующих принципах.

- Для визуализации первичного очага у больных раком яичников, колоректальным раком, раком молочной железы, злокачественными лимфомами используют иммуносцинтиграфию с моноклональными АТ, меченными ^{99m}Tc или ^{111}In .
- Для визуализации опухолей нейроэндокринной системы адресным препаратом является аналог соматостатина, меченный ^{111}In (соматостатин — пептид, обладающий антисекреторным и антипролиферативным действием, присутствует во многих опухолях человека: новообразованиях ЦНС, аденоме гипофиза, медуллярном раке щитовидной железы, мелкоклеточном раке лёгкого).
- В диагностике поражений костей радионуклидный метод считают наиболее информативным. Он позволяет получить только косвенную информацию о состоянии реактивности костной ткани в ответ на рост метастаза. Малая специфичность компенсируется высокой чувствительностью, существенно превышающей информативность рентгенографии. Радионуклидная визуализация скелета основана на принципе «биохимической ловушки». Фосфатные и фосфонатные комплексы, меченные ^{99m}Tc , включаются в обмен костной ткани за счёт хемосорбции в кристаллах гидроксиапатита. Интенсивность обмена определяет количество включённого препарата, более активно связывающегося с незрелыми кристаллами, присутствующими в перестраивающейся кости в большем количестве. В результате удаётся получить «карту» метаболизма всего скелета при незначительном уровне облучения больного в целом.
- Среди радионуклидных методов, направленных на оценку функционального состояния органа, первое место по важности получаемой информации занимает комплекс исследований почек (непрямая радиоизотопная ангиография и динамическая нефросцинтиграфия). Их проводят для оценки функциональных ресурсов непоражённого органа. Не менее важно это исследование в оценке операбельности больного с заболеванием почек.
- Позитронная эмиссионная томография — более сложный вариант радионуклидных исследований. Различные вещества метят короткоживущими препаратами, излучающими позитроны. После введения такого радиофармпрепарата анализируют его пространственное и временное распределение с помощью специального устройства. Метод позволяет локально получать количественную, функциональную и биохимическую информацию. Около 90% исследований с использованием позитронной эмиссионной томографии связаны с онкологией. Основное значение этот метод имеет в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований, в выявлении скрытой первичной опухоли, метастазов в лимфатических узлах и отдалённых органах.

Ультразвуковые исследования

В настоящее время УЗИ наиболее широко используют в онкологической практике, особенно на ранних этапах обследования, что связано с высокой информативностью метода, неинвазивностью, возможностью повторного проведения.

УЗИ проводят для обнаружения первичной опухоли, определения степени её местной распространённости, а также признаков генерализации. В диагностике онкологических заболеваний наиболее распространено УЗИ в В режиме. Исследование проводят как через кожу, так и с применением специальных полостных датчиков (эндовагинального, трансректального, транспищеводного, интраоперационного). Кроме исследования в В режиме применяют различные модификации доплерографии (D режим). Допплеровские системы определяют скорость и направление кровотока в артериальных и венозных сосудах и сосудистой системе новообразований. Качественная и количественная оценка кровотока имеет немаловажное значение в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных поражений различной локализации, вовлечения в опухолевый процесс сосудов.

Несомненные преимущества для исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки имеет внутриволокнистое исследование — эндоскопическое УЗИ. Оно позволяет уточнить локальные и регионарные границы поражения. Этот метод особенно эффективен в диагностике ЗН, ограниченных слизистым или слизисто подслизистым слоем.

Интраоперационное УЗИ обладает высокой разрешающей способностью. Это обусловлено отсутствием физических помех (сканирующая поверхность датчика располагается непосредственно на исследуемой области, органе) и возможностью использования высокочастотных датчиков с высоким разрешением. Применение интраоперационного УЗИ позволяет хирургам выявить непальпируемые образования, а также достоверно оценить степень распространённости ЗН и тем самым избрать адекватный объём хирургического вмешательства.

УЗИ паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства обычно проводят утром натощак. За 1–2 сут до исследования следует исключить из рациона продукты, вызывающие метеоризм; накануне вечером и утром за 1–2 ч до исследования делают очистительные клизмы.

При УЗИ органов малого таза необходима специальная подготовка больного. Исследование выполняют при адекватном наполнении мочевого пузыря. Рекомендуют очистительную клизму за 2–3 ч до исследования. Чем больше жидкости в мочевом пузыре, тем более достоверными будут результаты исследования. Это обусловлено тем, что складки слизистой оболочки, сгустки солей и слизи при малом напол-

нении мочевого пузыря иногда могут симулировать объёмный процесс. Оптимальным следует считать такое наполнение мочевого пузыря, когда в его полости содержится 300—400 мл жидкости. При таком наполнении складки слизистой оболочки расправляются, и внутренняя поверхность мочевого пузыря становится гладкой. На эхограммах непосредственно за мочевым пузырём можно визуализировать матку с придатками или предстательную железу. При УЗИ малого таза у женщин следует помнить, что размеры и эхоструктура матки и придатков переменчивы и зависят от возраста больной, менструального цикла, а также количества беременностей и родов. Важно учитывать, что в различные дни менструального цикла размеры матки и структура срединного маточного эха у одной и той же женщины различаются.

Для исследования больных с патологическими изменениями в мягких тканях, грудной стенке и органах поверхностной локализации какой либо специальной подготовки не требуется.

УЗИ молочных желёз предпочтительно проводить женщинам в возрасте до 35 лет. После 35 лет более информативна маммография. Специалисту, выполняющему УЗИ молочных желёз в старшей возрастной группе, необходимо ознакомиться с результатами маммографии, чтобы участки жировой инволюции в железе ошибочно не были приняты за опухоль. При первичной диагностике у женщин детородного возраста в связи с циклическими изменениями структуры молочных желёз наиболее информативно исследование с 7 по 10 й день менструального цикла, когда железистая ткань минимально гипертрофирована. Однако при углублённой диагностике при наличии уже выявленных узловых образований осмотр возможен в любую фазу цикла.

Эндоскопические исследования

Из всех существующих методов ранней диагностики злокачественных новообразований, поражающих слизистую оболочку полых органов, ведущим остаётся эндоскопическое исследование. Высокая информативность, простота и относительная безопасность эндоскопических методов позволяют использовать их как в стационарных, так и амбулаторных условиях для решения многих вопросов первичной и уточняющей диагностики, а также для диспансеризации лиц, относящихся к группам повышенного онкологического риска.

Эндоскопическое исследование в онкологии позволяет решать следующие задачи.

- Поиск и выявление предраковых изменений слизистой оболочки полых органов (дыхательных путей, ЖКТ, мочеполовой системы) с формированием групп риска для последующего динамического наблюдения или эндоскопического лечения.

- Диагностика скрытых и «малых» начальных форм рака.
- Диагностика первично множественных синхронных опухолей.
- Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных изменений, уточнение фонового патологического процесса в поражённом опухолью органе.
- Определение формы роста злокачественного новообразования и уточнение местной распространённости опухолевого процесса.
- Оценка эффективности хирургического, лекарственного или лучевого лечения.

Один из путей улучшения ранней диагностики рака с помощью амбулаторных эндоскопических исследований заключается в динамическом наблюдении за пациентами, находящимися на диспансерном учёте с различными хроническими и предраковыми заболеваниями. При дисплазии III степени слизистой оболочки гортани, бронхов, пищевода, желудка и толстой кишки динамический эндоскопический контроль проводят через каждые 3 мес, с обязательной биопсией изменённых и окружающих участков, при отсутствии дисплазии — не реже 1 раза в год. Такая система диспансерного эндоскопического наблюдения позволяет повысить долю I и II стадий рака до 50%, а операбельность в целом — до 58%.

При диагностических затруднениях после осмотра слизистой оболочки полого органа в стандартном белом свете с оценкой цвета, рельефа, равномерности сосудистого рисунка прибегают к хромоэндоскопии. Для этого используют различные красители. Раствор Люголя (1,5~2% раствор йода) используют для окрашивания многослойного плоского эпителия пищевода, шейки матки.

Участки неоплазии остаются неокрашенными в противоположность тёмно коричневому окрашиванию нормального эпителия. Применение раствора уксусной кислоты целесообразно для изучения архитектуры метаплазированной слизистой оболочки пищевода Барретта. Для хромоэндоскопии желудка и толстой кишки наиболее часто используют раствор индигокармина (0,5 1%). Он помогает разграничить гиперпластические и неопластические участки слизистой оболочки. Хромоэндоскопию с метиленовым синим (0,1—0,5%) используют для выявления кишечной метаплазии в стенках пищевода, желудка и толстой кишки.

За последние годы всё чаще используют диагностические возможности флуоресцентной эндоскопии. Метод флуоресцентной диагностики злокачественных новообразований основан на различиях в интенсивности и спектральном составе собственной флуоресценции здоровой и опухолевой ткани. При возбуждении лазерным излучением в ультрафиолетовом и синем диапазонах спектра либо при избирательном накоплении фотосенсибилизаторов в ткани 3Н вызывает

ся возможность обнаружения патологического очага по характерной флуоресценции из освещаемой лазерным излучением области.

Спектр аутофлуоресценции в видимом диапазоне формируется эндогенными флуорохромами (триптофан, коллаген, эластин, флавин), а его интенсивность определяется толщиной анаплазированного по кровного эпителия слизистой оболочки.

Большие перспективы в области флуоресцентной диагностики связывают с применением 5 аминолевулиновой кислоты (промежуточный продукт синтеза гема). Введение 5 аминолевулиновой кислоты в организм приводит к индукции синтеза протопорфирина IX — эндогенного фотосенсибилизатора, интенсивно флуоресцирующего в красной области спектра. В результате преимущественного накопления этого маркера в злокачественных клетках возникает флуоресцентный контраст между опухолью и здоровой тканью. Флуоресцентная диагностика позволяет обнаруживать опухоли сверхмалых размеров (до 1 мм), локализующихся в поверхностных слоях.

В настоящее время в клиническую практику внедряют аутофлуоресцентную эндоскопическую аппаратуру, а также аппаратуру, использующую экзогенные и эндогенные опухолетропные фотосенсибилизаторы («Фотогем», «Фотосенс», «Радахлорин», «Фотолон», «Аласенс» и другие), позволяющие визуально наблюдать флуоресценцию в зоне дисплазии и опухоли и уточнять границы поражения.

Анализ фотокадров и видеокادров после осмотра участков поражения значительно упростился в связи с использованием цифрового эндоскопического оборудования. Обязательная видеозапись всех эндоскопических процедур стала правилом в Японии и недавно включена в рекомендации Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии. Создание видеоархива значительно повышает надёжность обнаружения патологических очагов и качество динамического наблюдения за пациентами.

В процессе диагностического исследования для врача эндоскописта и морфолога всегда должен сохраняться принцип целенаправленного активного поиска раннего рака. Эндоскописту необходимо не только решить поставленные диагностические задачи, но и выявить предопухлевую патологию. При таком подходе большинство выполняемых эндоскопических исследований в ЛПУ общей лечебной сети можно рассматривать как профилактический осмотр для выявления раннего рака.

Морфологические исследования

В связи с расширением возможностей консервативного лечения онкологических больных всё более остро встаёт проблема морфологического подтверждения диагноза. Эта задача нередко возлагается

на хирурга. Биопсия — метод получения ткани живого организма для гистологического исследования с диагностической целью. Существует несколько методов этого вмешательства: открытая (хирургическая) иницизионная или тотальная эксцизионная биопсия. При открытой инцизионной биопсии фрагмент ткани получают непосредственно из патологического очага или с помощью хирургического доступа к пораженному органу. Тотальная эксцизионная биопсия — хирургическая операция, направленная на удаление всего патологического очага (секторальная резекция молочной железы, клиновидная резекция лёгкого, удаление подозрительного лимфатического узла). Если опухоль до операции подвергалась лекарственной или лучевой терапии, можно определить степень вызванных лечением изменений (патоморфоз опухоли). На основании повторных биопсий можно судить об эффективности консервативного лечения. Хотя травматизация опухоли во время исследования связана с распространением злокачественных клеток и повышенным риском метастазирования, опасность биопсии в значительной мере преувеличена. Правильно и быстро выполненное исследование не влияет на прогноз.

Морфологическое подтверждение диагноза можно получить и менее травматичным способом. При тонкоигольной аспирационной биопсии материал для цитологического исследования получают через тонкую иглу. При глубоком расположении очага положение иглы контролируют с помощью УЗИ или рентгенологически. Гистологическое подтверждение диагноза можно получить при использовании трепанобиопсии (специальная игла или трепан позволяют получить столбик изменённой ткани). Для этого существуют удобные инструменты, позволяющие с минимальной травматизацией органа получать полноценный фрагмент опухоли. Это исследование обычно выполняют хирурги, так как такое вмешательство требует соответствующего обезболивания и иногда связано с риском осложнений.

Основа современной морфологической диагностики — определение тканевой принадлежности опухоли (гистогенез). При этом учитывают не только особенности атипических клеток (размеры, контуры, строение, патология цитоплазмы и ядер), но и характер структур, которые они формируют (гистеоархитектоника). Кроме того, учитывают наличие кровоизлияний, полей некроза, форму питающих сосудов и их количество. В большинстве случаев можно установить диагноз с помощью традиционных методов обработки препаратов. Многие классификации строятся на обычной световой микроскопии биоптата или удалённой опухоли.

Большое значение имеют методики обработки операционного материала или полученного при аутопсии. Квалифицированные патологоанатомы выбирают характерные участки поражённого органа для

обработки и изготовления адекватных микропрепаратов. В разных участках опухоли неодинаково выражена клеточность, встречаются большие различия в дифференцировке злокачественных клеток и в особенностях сформированных ими структур. Материал для гистологического исследования стараются получить из наиболее жизнеспособных участков ЗН и на границе с нормальной тканью.

Некоторые опухоли целиком построены из недифференцированных клеток. Диагностика таких ЗН особенно трудна и требует учёта содержания ряда биохимических маркёров, которые можно выявить только электронно-микроскопическими или иммуногистохимическими методами. В 1960-х гг. на изучение ультраструктуры клеток в оценке гистогенеза с помощью электронного микроскопа возлагали большие надежды. Ультратонкие срезы 30–50 нм в сочетании с гистохимическими методами позволяли выявить строение злокачественных клеток на субклеточном и макромолекулярном уровне с оценкой локализации и метаболизма ферментов и тканевых гормонов. Несмотря на расширение возможностей морфологических методов, сложности обработки материала и громоздкость оборудования препятствовали их внедрению в онкологические клиники.

Иммуногистохимические методы

В конце 1970-х гг. в клиническую практику стали внедрять методы, сочетавшие в себе гистохимические и иммунологические основы.

Ещё в 1950–1955 гг. группа исследователей под руководством Альберта Кунса впервые получила меченые флуоресцеином АТ и применили их в диагностических целях. Но только в 1975 г. Кохлер и Милштейн разработали «гибридную технологию» получения моноклональных АТ и открыли широкие перспективы для использования ионоклональных АТ в онкологии. За открытие принципов синтеза моноклональных АТ авторы получили Нобелевскую премию в 1984 г. В настоящее время моноклональные АТ используют не только для диагностики, но и для направленной цитостатической терапии. Моноклональные АТ позволяют визуализировать невидимые микроstructures тканей. Их соединяют с различными метками, по которым можно определить степень насыщенности антигенных детерминант.

Существует множество различных методов иммуноферментной окраски, которые позволяют определить локализацию Аг: прямой метод, непрямые методы, методы с использованием ферментных иммунных комплексов, авидин-биотиновые методы, *EPOS*, *ENVISION*.

Наиболее чувствительным считают стрептовидин-биотиновый метод. Наиболее популярна современная усовершенствованная непрямая пероксидазно-антипероксидазная технология с использованием наборов «*Novocastra*» и «*Dako*». Этот экономный метод позволяет в 20 раз

сократить количество расходуемых АТ по сравнению с традиционными методиками. Укороченная инкубация даёт возможность обрабатывать большее количество образцов в небольшой промежуток времени.

С помощью иммуногистохимических методов можно изучать рецепторный аппарат злокачественной клетки, цитоскелет, гормоны, ферменты, иммуноглобулины. Это даёт возможность получить информацию о функциональных возможностях клетки, состоянии системы апоптоза и уточнить межклеточные взаимоотношения. Специальные окраски микропрепаратов в сложных диагностических случаях позволяют дифференцировать эпителиальные и мезенхимальные опухоли, мелкоклеточный рак и лимфомы, фенотипировать первичный очаг и метастазы. Особенно широко иммуногистохимические методы применяют в онкогематологии. Иммуногистохимические реакции регистрируют в гистологических срезах на предметном стекле. Продукты реакции с АТ, окрашенные маркером (хромогеном) на фоне структур, выявленных гематоксилином, позволили с большой точностью определить в каких клеточных элементах содержится специфический белок или фермент (см. раздел «Онкомаркеры»).

Считается, что диагностика 10–15% ЗН требует применения иммуногистохимических методов. В развитых странах иммунный фенотип опухоли устанавливают в 40–50% случаев. Иммунное фенотипирование поражений лимфоидной и гематopoэтической системы, ЗН мягких тканей проводят в большинстве крупных онкологических центров. Метод достаточно дорог, поэтому соблюдают строгий отбор больных, у которых исследование может изменить тактику или схему лечения. Показания для использования иммуногистохимических методов.

- Диагностика опухолей неясного генеза.
- Определение клональности у больных лейкозом.
- Обнаружение небольшого количества злокачественных клеток (на пример, в лимфатическом узле).
- Окрашивание компонентов стромы опухоли.
- Иммунное фенотипирование ЗН, особенно гемобластозов.

Молекулярно-генетические исследования

Среди большого разнообразия хромосомных аномалий выделяют специфические или первичные изменения кариотипа, которые характерны для определённых вариантов лейкозов и солидных ЗН. К первичным изменениям хромосом относят структурные поломки (транслокации, делеции, инверсии и амплификации), в которые вовлекаются онкогены, гены ростовых факторов, клеточных рецепторов и другие биологически активные гены. Перенос, активация или потеря генов, контролирующих работу онкогенов в составе нормального генома, а также образование вследствие транслокаций новых генетических по

следовательностей ДНК играют ключевую роль в процессах злокачественной трансформации, причём генетические перестройки могут значительно опережать морфологическую перестройку клеточных структур и служить индикатором предопухолевых изменений (рис. 4 3).

С 1990 х гг. в онкологическую практику стали внедрять новые методики прямого выявления нуклеиновых кислот в клетках и средах организма. Это гибридизация *in situ* и полимеразная цепная реакция. Особенно велика их роль в изучении этапов канцерогенеза. Появилась возможность количественной оценки хромосомных аномалий в ядрах клеток и уточнения потенциальной возможности злокачественной трансформации. Молекулярно генетические исследования с использованием полимеразной цепной реакции позволяют обнаружить нереализованные микрометастазы в лимфатических узлах, вирус папилломы человека и Эпштейна Барр. Открыты генетические маркёры транслокации, характерные для саркомы Юинга — $t(11;22)(q24;q12)$, ачьеолярной рабдомиосаркомы — $t(2;13)(q35\ 37;q14)$ и других форм ЗН. Молекулярные основы диагностики получили широкое распространение. Разработаны таблицы характерной патологии кариотипа при многих солидных ЗН и гемобластозах, уточнена роль в патогенезе ЗН известных факторов роста (см. главу 3 «Канцерогенез»).

Большие ожидания связаны с молекулярной диагностикой мутаций генетического аппарата злокачественной клетки. Определелись следу



Рис. 4 3. Генетические перестройки при предраке.

ющие направления исследований: диагностика наследственных форм рака и поиск генетических маркёров; поиск молекулярных маркёров, имеющих прогностическое значение; поиск маркёров предикции (предсказания) эффективности химиотерапии и подбор индивидуальных доз цитостатиков.

За последние 10 лет разработаны технологии по определению хромосомных перестроек с помощью гелевых микрочипов, представляющих микроматрицу из мобилизованных на стекле или пластике полусфер полиакриламидного геля, содержащих олигонуклеотиды, химически «пришитые» к гелю. При проведении анализа на микрочипе используют полимеразную цепную реакцию. Гибридизационную картину считывают с помощью специальной компьютерной программы и проводят анализ изображения. Проблемы выбора терапии на основе «молекулярного портрета» опухоли в нашей стране первыми начали разрабатывать в Институте молекулярной биологии и в Институте онкологии им. Н.Н. Петрова. Обобщён первый опыт оценки молекулярно генетических факторов как критериев прогноза при раке молочной железы. Идентифицированы несколько генных полиморфизмов, связанных с повышенной чувствительностью злокачественных клеток к цитостатикам. С другой стороны, высокая экспрессия ферментов репарации ДНК позволяет опухоли нейтрализовать воздействие современных химиопрепаратов.

Тем не менее технологии микрочипов пока не заняли свое место в стандартной онкологической диагностике в связи с высокой стоимостью, низкой чувствительностью и полуколичественным характером измерений. Наиболее передовые работы обычно лишь подтверждают существующие классификации и пока не могут внести существенного вклада в клиническую практику. Информация с микрочипов скорее «мимикрировала» под уже существующие классификации и не дала ощутимых результатов в индивидуализации схем лечения. Одна из проблем заключается в том, что практически невозможно получать гомогенную массу злокачественных клеток. В реальной практике лаборатория получает не чистую культуру клеток, а гетерогенную смесь из злокачественных элементов, фибробластов, эндотелиальных клеток, лимфоцитов, что вызывает столь существенные погрешности в результатах микрочипового анализа, что применить их для выработки тактики лечения у конкретного больного пока не представляется возможным.

Цитологические исследования

Цитологический метод исследования технически прост, быстр, сравнительно дешёв, малотравматичен. Однако «лёгкость» метода обманчива, так как цитологическое исследование должно заканчи-

ваться формулировкой ответственного заключения, на основе которого разрабатывается тактика лечения. Материал для цитологического исследования получают с помощью:

- тонкоигольной аспирационной биопсии патологических очагов и регионарных лимфатических узлов;
- эксфолиативной биопсии, мазков с поверхности ран и язв;
- сбора мокроты, мочи, асцитической жидкости, плеврального экссудата (транссудата), содержимого кист, секрета;
- отпечатков новообразований и лимфатических узлов во время операции.

Основные принципы цитологической диагностики

- Различие клеточного состава в норме и патологии.
- Оценка не одной отдельно взятой клетки, а их совокупности; большое значение придается фону препарата.
- Цитологу необходимо пройти традиционную патологоанатомическую подготовку.
- Каждое исследование завершают формулировкой четкого заключения.

Критерии цитологической диагностики злокачественных новообразований

- Изменения клетки.

Увеличение размеров (могут быть гигантскими). Редко злокачественные клетки имеют нормальные размеры (например, при тубулярном раке, маститоподобном варианте долькового рака молочной железы, фолликулярном раке щитовидной железы, светлоклеточном раке почки), что затрудняет цитологическую диагностику.

Изменение формы и полиморфизм клеточных элементов.

Нарушение соотношения ядра и цитоплазмы в сторону увеличения ядра.

Противоречие в степенях зрелости ядра и цитоплазмы: например, молодое ядро в ороговевшей цитоплазме при высокодифференцированном плоскоклеточном раке.

- Изменения ядер клеток: увеличение, полиморфизм, бугристость, неравномерный рисунок хроматина, неровность контуров (наиболее постоянный признак), гиперхромия; наличие фигуры клеточного деления (в цитологических препаратах сравнительно редки).
- Изменения ядрышек: увеличение количества (больше, чем в нормальной клетке) и размеров, неправильная форма.

Несмотря на выявление критериев злокачественности в подавляющем большинстве элементов, в некоторых клетках опухоли эти критерии могут отсутствовать или выражены не в полном объеме. В этом

случае обращают внимание на особенности взаимного расположения клеток, характер межклеточных связей. Заключение формулируют по совокупности признаков при достаточном количестве клеточного материала. Попытка оценить мазок по неадекватно взятому материалу — наиболее частая причина ошибочных заключений.

Задачи цитологической диагностики

- Формулировка заключения до лечения.
- Срочная диагностика во время операции.
- Контроль эффективности лечения.
- Оценка некоторых факторов прогноза течения заболевания.

Цитологическое заключение до лечения включает:

- определение гистогенеза новообразования;
- установление степени дифференцировки опухоли;
- изучение фоновых изменений;
- определение некоторых факторов прогноза;
- возможность исследования сопутствующей бактериальной флоры.

Критерием цитологической достоверности является сопоставление с результатами планового гистологического исследования. Наибольшее число совпадений цитологического заключения с окончательным гистологическим диагнозом наблюдают при исследовании злокачественных новообразований кожи, молочной и щитовидной желёз, при метастатическом поражении лимфатических узлов. Результаты исследования гиперпластических процессов в эндометрии часто оказываются неудовлетворительными. Это вынуждает искать пути совершенствования метода. При тонкоигольной аспирационной биопсии у 3–20% больных (в зависимости от локализации) исследование оказывается неудачным (материал оказывается непригодным для анализа).

Повторное применение цитологического метода позволяет изучать лечебный патоморфоз при лекарственной, лучевой и фотодинамической терапии в динамике, а также с минимальной травматизацией больных.

Иммуноцитохимический метод исследования основан на оценке реакции клеток на различные маркёры. Это расширяет возможности морфологической диагностики. Специфических маркёров ЗН на сегодняшний день не существует. Например, трудно дифференцировать злокачественную лимфому и реактивную гиперплазию лимфоидной ткани, рак и тяжёлую дисплазию эпителия, реактивный фиброматоз и фибросаркому даже с помощью этого метода.

Минимальный набор сывороток для установления природы патологического очага включает следующее.

- Набор цитокератинов для диагностики эпителиальных опухолей.
- Общий лейкоцитарный Ag для маркировки опухолей лимфоидной системы.

- Виментин для диагностики опухолей мягких тканей.
- НМВ 45 для диагностики меланомы.

Иммуноцитохимическое исследование позволяет определить источник метастазирования при невыявленном первичном очаге. К сожалению, возможности этого метода весьма ограничены. На практике патогномоничны только 3 маркёра: тиреоглобулин для выявления первичной опухоли и метастазов папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы, кальцитонин для диагностики новообразований из С клеток, а также простатоспецифический Аг (ПСА) при раке предстательной железы. Необходимо подчеркнуть, что тот же тиреоглобулин будет определяться также при злокачественных и доброкачественных поражениях щитовидной железы. Следовательно, для дифференциальной диагностики фолликулярной аденомы и фолликулярного рака он не может быть использован.

Иммуноцитохимический метод широко применяется для иммунофенотипирования злокачественных лимфом, что, согласно современным представлениям, необходимо для начала лечения.

Иммуноцитохимическое исследование позволяет до операции установить важнейшие факторы прогноза и учитывать их при выборе схемы лечения. В первую очередь это относится к определению рецепторного статуса опухоли. Так, большое значение принадлежит определению экспрессии онкопротеинов *CegbB 2* или *HER 2/neu* (тирозинкиназные рецепторы, участвующие в передаче митогенного сигнала), *p53*, *Ki 67*, ангиогенных факторов и др.

Результаты иммуногистохимического и иммуноцитохимического исследований тесно связаны друг с другом. Основной недостаток первого метода — потеря и маскировка Аг при приготовлении препарата, второго — небольшое количество клеток в препарате.

Онкомаркёры

Связанные с опухолью маркёры, или онкомаркёры, — вещества, повышение концентрации которых в биологических жидкостях (крови или моче) ассоциируется с наличием злокачественной опухоли и/или отражает степень её распространения и эффект проводимого лечения.

В большинстве случаев онкомаркёры — сложные белки (гликопротеины или липопротеины), синтезируемые опухолевыми или окружающими опухоль нормальными клетками. В клинической практике широко применяют определение приблизительно 20 онкомаркёров (чаще радиоиммунологическим и иммуоферментным методами).

Для практических целей онкомаркёры классифицируют по их относительной специфичности и информативности в диагностике злокачественных опухолей конкретных локализаций (табл. 4 1).

Таблица 4 1. Наиболее информативные маркёры злокачественных опухолей различных локализаций

Очаг поражения	Опухолевые маркёры
Рак молочной железы	CA 15 3, раково эмбриональный Аг (РЭА), TPS, CA 72 4, пролактин, эстрадиол
Опухоли яичников	
эпителиальные	CA 125, CA 72 4, CA 19 9
герминогенные	β Субъединица хорионического гонадотропина человека (р ХГЧ), с α фетопротеин
гранулёзоклеточные	Эстрадиол, ингибин В
ОПУХОЛИ яичек	Р ХГЧ, α фетопротеин
Рак шейки матки	SCC, РЭА, TPS, Cyfra 21 1
Рак вульвы	SCC, РЭА
Рак эндометрия	CA 125, CA 19 9, РЭА, CA 72 4
Рак пищевода	SCC, Tu M2 PK
Рак желудка	CA 72 4, РЭА, CA 19 9
Рак кишки	РЭА, CA 19 9, CA 72 4
Рак поджелудочной железы	CA 19 9, CA 242, Tu M2 PK
Рак мочевого пузыря	UBC, ВТ А, NMP 22, SCC
Рак почки	Tu M2 PK, SCC, CA 125
Рак простаты	П СА _{о6ш} , П СА _о J П С А _{о5ш}
Рак лёгкого	
мелкоклеточный	HCE, РЭА, Tu M2 PK
плоско клеточный	SCC, Cyfra 21 1, РЭА
аденокарцинома	РЭА, Tu M2 PK, CA 72 4
крупноклеточный	SCC, Cyfra 21 1, РЭА
Рак щитовидной железы	
фолликулярный, папиллярный	Тиреоглобулин, тиреотропный гормон
медулярный	Кальцитонин, РЭА
Мел а ном а	S 100
Метастазы в костях	TRAP 5b

Биологическая классификация онкомаркёров основана на их химической структуре и биологических функциях.

- Онкофетальные и онкоплацентарные Аг (РЭА, α фетопротеин, Р ХГЧ, трофобластический р, глобулин).
- > Опухоль ассоциированные гликопротеины (CA 125, CA 19 9, CA 15 3, CA 72-4, CA 242, SCC).

- Цитокератины (*UBC, SCC, TPA, TPS*).
- Ферменты (ПСА, нейрон специфическая енолаза, *Tu M2 PK, TRAP 5b*).
- Цитокины (ИЛ 6, ИЛ 10).
- Белки острой фазы (ферритин, С реактивный белок).

Следует учитывать, что ни один из онкомаркёров не обладает абсолютной специфичностью, так как их концентрация может изменяться не только при ЗН, но и при других заболеваниях (хотя и, как правило, в меньшей степени). Характеристикой каждого онкомаркёра является дискриминационный уровень, т.е. допустимая верхняя граница концентрации этого белка у здоровых лиц. Маркёр удовлетворяет требованиям опухолевого, если при заданном дискриминационном уровне его специфичность достигает 90–95%, а чувствительность превышает 50%.

Чаще в клинической практике используют следующие онкомаркёры.

- РЭА относится к классу онкофетальных маркёров. У плода он синтезируется в клетках слизистых оболочек желудка и кишечника. После рождения продукция этого Аг резко снижается. В крови взрослого человека концентрация РЭА не превышает 3–5 нг/мл. У курильщиков возможно повышение концентрации РЭА до 10 нг/мл.

РЭА — маркёр колоректального рака. В зависимости от стадии опухолевого процесса его концентрация повышается у 20–90% больных. Кроме того, концентрации РЭА, превышающие дискриминационные уровни, выявляют в 22–50% случаев при аденогенных новообразованиях желудка, молочной железы, женских половых органов. Наибольшей чувствительности для злокачественных опухолей органов ЖКТ удаётся достичь при использовании 3 онкомаркёров: РЭА, СА 19 9 и СА 72 4.

Концентрация РЭА в крови возрастает при некоторых неонкологических заболеваниях (циррозе печени, эмфиземе, муковисцидозе, болезни Крона, аутоиммунных процессах).

РЭА — один из наиболее чувствительных маркёров гематогенных метастазов аденокарциномы. Особенно высока его концентрация при метастазах в костях, печени, лёгких. У больных злокачественными опухолями органов ЖКТ этот онкомаркёр незаменим для оценки эффективности терапии, а также доклинического выявления рецидива или метастазов.

- а Фетопротеин — онкофетальный Аг, имеющий сходство с альбумином. а Фетопротеин синтезируется в желточном мешке, а с 13 й недели беременности — в печени плода. Основная функция а фетопротеина в период эмбрионального развития — транспортная. а Фетопротеин обнаруживают в крови плода с 4 й недели беременности, а пик концентрации отмечают между 12–13 й недель.

Затем содержание его постепенно снижается и достигает нормального уровня (менее 15 нг/мл) в возрасте 1 года.

- Наличие у плода пороков развития ЦНС сопровождается значительным повышением концентрации α фетопропротеина в крови матери во II триместре беременности. Напротив, в крови беременных плодов с синдромом Дауна содержание α фетопропротеина во II триместре снижено.
- Концентрация α фетопропротеина в крови взрослого человека, вне зависимости от возраста и пола, не превышает 15 нг/мл. Повышение содержания этого маркера наблюдают при неопухолевых заболеваниях печени (вирусном гепатите, циррозе), тирозинозе.
- α Фетопропротеин считают надёжным маркером гепатоцеллюлярного рака — у 90% больных наблюдают повышение его концентрации. В 10—15% случаев содержание α фетопропротеина повышается при опухолях разных локализаций с метастатическим поражением печени. Высокие концентрации α фетопропротеина в крови характерны также для пациентов с герминогенными опухолями яичников (дисгерминомы, хорионэпителиомы, тератомы, опухоли энтодермального синуса) и яичка. Обнаружена прямая зависимость между содержанием α фетопропротеина и стадией болезни у первичных больных. Кроме того, исходные концентрации α фетопропротеина коррелируют с прогнозом заболевания. Оценку содержания α фетопропротеина целесообразно использовать в комплексе диагностических методов при первичном раке печени и герминогенных новообразованиях, а также для мониторинга больных с указанными заболеваниями.
- СА 19 9 — аналог гаптена антигенной детерминанты группы крови *Lewis (a)*. В сыворотке крови он находится в составе высокомолекулярного муцина. У людей с редкой группой крови *Lewis (a/b)* (7—10% в популяции) СА 19 9 в организме не вырабатывается.
 - В эмбриогенезе СА 19 9 экспрессируется в эпителии органов ЖКТ и относится, таким образом, к классу онкофетальных маркеров. У взрослого человека данный Ag обнаруживают в следовых количествах в железистом эпителии большинства внутренних органов. Верхняя граница нормы СА 19 9 составляет 37 ЕД/мл. Маркер выводится исключительно с жёлчью, поэтому неспецифической причиной повышения его сывороточного уровня может быть холестаз.
 - СА 19 9 обладает умеренной специфичностью, так как его концентрация в крови может повышаться у больных с различными воспалительными заболеваниями и доброкачественными опухолями: циррозом печени, различными гепатитами, холециститом, жёлчнокаменной болезнью, панкреатитом, эндометриозом, миомой матки.

- Среди всех злокачественных опухолей концентрация СА 19 9 наиболее часто повышается при раке поджелудочной железы (в 75% случаев), гепатобилиарном раке, раке желудка, колоректальном раке и раке яичников. Таким образом, относительно низкая специфичность СА 19 9 ограничивает диагностические возможности маркера. В то же время его высокая чувствительность при злокачественных опухолях органов ЖКТ, а также раке яичников позволяет успешно использовать маркер для мониторинга больных с целью доклинического выявления прогрессирования заболевания.
- СА 72 4 — высокомолекулярный муциноподобный гликопротеин, представитель класса онкофетальных маркеров.
 - СА 72 4 обнаруживают в эпителиальных клетках ЖКТ плода. В этих же структурах взрослого человека он экспрессируется в следовых концентрациях. Его дискриминационный уровень составляет 5,3 ЕД/мл. СА 72 4 характеризуется высокой специфичностью (более 90%), так как редко повышается при воспалительных процессах и доброкачественных опухолях. Лишь в отдельных случаях отмечают незначительное увеличение концентрации СА 72 4 при циррозе печени, остром панкреатите, хроническом бронхите, пневмонии, язвенной болезни желудка.
 - Повышение содержания СА 72 4 наблюдают, прежде всего, при раке желудка. При этой опухоли он является маркером выбора. Кроме того, его концентрация может быть повышена при колоректальном раке, раке эндометрия, лёгкого и других аденогенных раках. При муцинозном раке яичников его чувствительность составляет 70—80%, что позволяет рассматривать его как маркер выбора для этих злокачественных опухолей. Сочетанное определение СА 125 и СА 72 4 у обследуемых с новообразованиями в яичниках можно использовать как дополнительный метод дифференциальной диагностики: повышенная концентрация СА 72 4 с вероятностью более 90% свидетельствует о наличии злокачественной опухоли.
- СА 242 — один из маркеров злокачественных опухолей органов пищеварения, прежде всего рака поджелудочной железы. СА 242 представляет собой сialiрированный углеводный эпитоп высокомолекулярного муцинового гликопротеина *Can Ag*. Верхняя граница нормы СА 72 4 составляет 21,7 ЕД/мл. СА 242 обладает высокой чувствительностью (около 80%) для рака поджелудочной железы при очень высокой специфичности (95%). Лишь у 5,8% больных с доброкачественными опухолями или воспалительными заболеваниями органов пищеварения он может незначительно превышать дискриминационный уровень. Его целесообразно использовать для

дифференциальной диагностики и мониторинга больных раком поджелудочной железы.

- СА 125 относится к классу онкофетальных белков. Его выявляют в эпителии серозных оболочек плода и тканях, производных эпителия целома. У взрослых лиц его экспрессия в следовых количествах сохраняется в мезотелий брюшной и плевральной полостей и перикарда. Основным источником СА 125 у здоровых женщин является эндометрий, что и обуславливает изменение величины этого онкомаркера в процессе менструального цикла. Дискриминационный уровень СА 125 составляет 35 ЕД/мл. Повышение содержания Аг обнаруживают у 24% беременных в I триместре (в среднем 85 ЕД/мл).
- Концентрация СА 125 может повышаться при заболеваниях, сопровождающихся вовлечением в воспалительный процесс серозных оболочек: экссудативном плеврите, перикардите, асците разной этиологии, перитоните, а также при воспалительных процессах органов малого таза, остром панкреатите, гепатите, пневмонии, почечной недостаточности. Умеренное (до 150 ЕД/мл) повышение содержания маркера наблюдают в 15—20% случаев при доброкачественных опухолях яичника и при эндометриозе.
- Уровни СА 125, превышающие дискриминационные, обнаруживают у больных раком желудка, поджелудочной железы, колоректальным раком, раком лёгкого, молочной железы, эндометрия, печени, а также неходжкинскими лимфомами. Частота повышения концентрации и сама концентрация СА 125 при аденокарциноме существенно выше, чем при плоскоклеточном раке. Следует отметить, что у больных с указанными заболеваниями СА 125 не является основным маркером, но он может быть включён в комплексную диагностику (с целью повышения её чувствительности), а также может использоваться для мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов.
- СА125 — основной онкомаркер серозного рака яичников. Частота повышения концентрации СА 125 увеличивается со стадией рака от 49% (I стадия) до 100% (IV стадия). Кроме того, содержание СА 125 выше у больных с низкодифференцированными опухолями, чем с высокодифференцированными. При раке яичников, сопровождающемся асцитом, концентрации СА 125 чрезвычайно велики (у отдельных больных свыше 20 000 ЕД/мл). В этих случаях основным источником маркера является мезотелий брюшины. В настоящее время определение СА 125 при серозном раке яичников считают обязательным мероприятием для оценки эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов заболевания. Содержание маркера начинает увеличиваться за 3—8 мес до выявления рецидива традиционными диагностическими

методами. Следует иметь в виду, что у оперированных больных раком яичников дискриминационный уровень СА 125 снижается до 5 ЕД/мл (вследствие отсутствия матки). В последние годы определение концентрации СА 125 предлагают использовать для раннего выявления рака яичников. Установлено, что концентрация СА 125 начинает увеличиваться за 1,5–2,5 года до клинического проявления опухолевого процесса. Определение содержания СА 125 у женщин старше 55 лет каждые полгода с последующим углублённым обследованием (при выявлении возрастания концентрации СА 125) позволяет выявить рак яичников I–II стадий.

- *SCC (squamous cell carcinoma antigen)* — маркёр плоскоклеточного рака. Это гликопротеин, в норме экспрессирующийся в плоском эпителии, преимущественно в шиповатом и зернистом слоях эпидермиса. Дискриминационный уровень *SCC* у здоровых лиц составляет 1,5 нг/мл. Концентрация *SCC* в сыворотке может увеличиваться при некоторых доброкачественных заболеваниях лёгких (туберкулёз, пневмония, саркоидоз, бронхогенная киста) и кожи (экзема, псориаз, красный плоский лишай, пемфигоид), при нарушении уродинамики верхних и нижних мочевых путей и заболеваниях гепатобилиарной системы.

— Основная область применения *SCC* в онкологии — мониторинг течения заболевания и эффективности терапии больных плоскоклеточным раком головы и шеи, шейки матки, пищевода, лёгкого, заднепреходного каната, вульвы.

Концентрация *SCC* увеличивается со стадией опухолевого процесса. При прогрессировании опухоли повышение содержания маркёра наблюдают в среднем у 60–70% больных. Рост концентрации онкомаркёра начинается приблизительно за полгода до того, как удаётся обнаружить рецидив стандартными диагностическими методами. В связи с этим *SCC* целесообразно использовать для доклинического выявления рецидивов плоскоклеточного рака.

- *CYFRA 21 1* — фрагмент цитокератина 19. Верхняя граница нормального содержания *CYFRA 21 1* составляет 2,3 нг/мл. Как и другие цитокератины, он является маркёром эпителия и, соответственно, злокачественных новообразований эпителиального генеза. Наиболее информативен *CYFRA 21 1* при раке лёгкого в аспекте дифференциальной диагностики, особенно между мелкоклеточной и немелкоклеточной карциномой. Диагностическая чувствительность *CYFRA 21 1* при раке шейки матки составляет 42–52%. Концентрация *CYFRA 21 1* у больных плоскоклеточным раком (лёгкого, шейки матки) адекватно отражает эффективность проведённого лечения: повышенное содержание онкомаркёра после завер

шения лечения считают аргументом в пользу остаточной опухоли, а его возрастание свидетельствует о прогрессировании заболевания. Концентрация *CYFRA 21 1* может повышаться и при ЗН других локализаций: колоректальном раке, раке поджелудочной железы, желудка, печени, молочной железы, простаты, однако в этих случаях маркёр имеет относительно низкую диагностическую чувствительность.

- Трофобластический Р₁ глобулин в норме определяют в плаценте и сыворотке крови беременных, начиная уже с первых недель беременности. В крови небеременных содержание трофобластического 13, глобулина, так же как и р ХГЧ, не превышает 5 мкг/мл. У онкологических больных концентрация трофобластического (3, глобулина в значительной степени повышается при хориоэпителиоме (пузырном заносе) и хориокарциноме, в ряде случаев она может быть повышена и при раке лёгкого, яичников, молочной железы, органов ЖКТ. Основное предназначение трофобластического Р¹глобулина (как и р ХГЧ) — мониторинг эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов у больных с опухолями трофобласта.
- р ХГЧ — гликопротеиновый гормон, секретируемый плацентой, хорионом (при эктопической беременности), пролиферирующими клетками трофобласта (при пузырном заносе и хориокарциноме). Дискриминационный уровень р ХГЧ в сыворотке крови мужчин и небеременных женщин составляет 5 ЕД/мл. Высокое содержание Р ХГЧ может быть признаком многоплодной беременности или патологической пролиферации клеток, происходящих из трофобласта (пузырный занос, хориокарцинома). Кроме того, р ХГЧ применяют для мониторинга больных с герминогенными опухолями яичника и яичка.
- Ингибин — гликопротеиновый гормон, в норме продуцируемый клетками гранулезы и *theca* фолликулов яичников и селективно подавляющий секрецию фолликулостимулирующего гормона. В сыворотке крови ингибины представлены димерами а субъединицы и одной из двух р субъединиц (РА и рВ). Таким образом, существует по крайней мере два вида димеров: арА (ингибин А) и офВ (ингибин В). Повышенная экспрессия ингибина (как димера, так и свободной а субъединицы) характерна для опухолей стромы яичника (лютеоматоза яичников (гранулёзоклеточных опухолей, теком, гонадобластом) и, в меньшей степени, для аденокарциномы яичников. Концентрация сывороточного ингибина В при рецидивах и метастазах гранулёзоклеточных опухолей повышена более чем в 70% случаев, что позволяет рассматривать ингибин в качестве серологического маркёра для мониторинга в онкогинекологии.

- Эстрадиол — дополнительный онкомаркёр гранулёзоклеточных опухолей яичников. Следует иметь в виду, что как ингибин А, так и эстрадиол не пригодны для мониторинга женщин репродуктивного возраста после органосохраняющих операций (аднексэктомия на стороне поражения), так как концентрации этих маркёров в сыворотке крови зависят от фазы менструального цикла.
- СА 15 3 — маркёр выбора при раке молочной железы. Это гликопротеиновый эпиглобулин, относящийся к классу онкофетальных Аг. Верхняя граница нормы у здоровых небеременных составляет 28 ЕД/мл. Физиологическое возрастание содержания СА 15 3 (до 50 ЕД/мл) возможно в III триместре беременности.

— СА 15 3 отличается высокой специфичностью: концентрация Аг может повышаться до 40 ЕД/мл лишь в редких случаях мастопатии и доброкачественных опухолей молочных желез. Описаны случаи повышения содержания СА 15 3 при хроническом гепатите, циррозе печени, саркоидозе, туберкулёзе, хроническом бронхите, пневмонии, системной красной волчанке и ВИЧ инфекции.

— При раке молочной железы повышение содержания СА 15 3 обнаруживают в 85% случаев при распространённом опухолевом процессе и только в 20% — при I—II стадиях. Концентрация маркёра коррелирует со степенью дифференцировки опухоли. СА 15 3 отличается высокой чувствительностью (более 70%) при рецидивах опухоли (в среднем за 2,7 мес до появления клинических симптомов). В целом изменение концентрации СА 15 3 в процессе динамического наблюдения за больными раком молочной железы, как правило, коррелирует с клиническим течением заболевания, что позволяет успешно использовать маркер для мониторинга пациентов.

Содержание СА 15 3 в крови может быть повышено при раке яичников (46%), лёгкого (26%) и печени (30%). В отдельных случаях концентрация этого маркёра может возрастать при гемобластозах и саркомах.

- ПСА — гликопротеин, выделенный из экстракта простаты человека. ПСА вырабатывается железистым эпителием простаты и секреторится в семенную жидкость. В сыворотке крови ПСА находится в 2 формах: свободной и связанной с антипротеазами. Большая часть связана с α_1 антихимотрипсином и незначительное количество — с α_2 макроглобулином. Диагностическое значение в онкологии имеет определение как ПСА_{общ}, включающего обе формы маркёра, так и соотношение ПСА_{своб} и ПСА_{общ}.

Верхняя граница нормы ПСА_{общ} у здоровых мужчин до 45 лет составляет 4 нг/мл. Содержание маркёра несколько увеличивается с возрастом (старше 70 лет — до 6,5 нг/мл), что обусловлено доброкачественными гиперпластическими процессами в простате.

- $\text{PSA}_{\text{общ}}$ — основной серологический онкомаркёр рака простаты. Высокая чувствительность $\text{PSA}_{\text{общ}}$ (65–95% в зависимости от стадии процесса) позволяет использовать его для диагностики рака простаты. В то же время возникают трудности при дифференциальной диагностике рака с аденомой простаты при концентрации маркера в диапазоне 4–10 нг/мл («серая зона»). Для повышения специфичности лабораторной диагностики рака простаты у пациентов со значениями маркера, находящимися в «серой зоне», используют дополнительный параметр — соотношение $\text{PSA}_{\text{своб}}$ к $\text{PSA}_{\text{общ}}$, которое не зависит от возраста. Такой подход основан на том, что при развитии рака простаты снижается доля $\text{PSA}_{\text{своб}}$ и увеличивается доля PSA , связанного с α_1 -антихимотрипсином, и в итоге соотношение $\text{PSA}_{\text{своб}}/\text{PSA}_{\text{общ}}$ снижается. В норме доля $\text{PSA}_{\text{своб}}$ не должна быть менее 25%. Кроме того, для улучшения диагностики рака простаты у лиц со значениями PSA , находящимися в «серой зоне», используют показатель плотности $\text{PSA}_{\text{плотн}}$. Он рассчитывается как отношение уровня $\text{PSA}_{\text{общ}}$ к объёму простаты, определённого с помощью УЗИ. При отсутствии в простате узловых образований и значении $\text{PSA}_{\text{общ}}$ в диапазоне 4–10 нг/мл плотность PSA не должна превышать 0,15 нг/мл на 1 см³ железы.
- Содержание $\text{PSA}_{\text{общ}}$ может повышаться в ряде случаев при простатите и доброкачественной гиперплазии простаты. В связи с этим в скрининговых программах, направленных на раннее выявление рака простаты, используют дополнительный критерий — скорость увеличения $\text{PSA}_{\text{общ}}$ во времени. В норме она не должна превышать 0,75 нг/мл в год. В противном случае пациент попадает в группу риска развития рака простаты.
- Наряду с диагностикой рака простаты $\text{PSA}_{\text{общ}}$ широко используется для мониторинга больных раком, а также доброкачественной гиперплазией простаты. Так, после радикальной простатэктомии остаточная концентрация $\text{PSA}_{\text{общ}}$ не должна превышать 0,1–0,2 нг/мл. При дальнейшем наблюдении за больными первым показателем, указывающим на начало развития рецидива болезни, становится увеличение содержания $\text{PSA}_{\text{общ}}$. Критерием эффективности лучевой терапии при раке простаты считают уменьшение концентрации $\text{PSA}_{\text{общ}}$ через 1 мес после её завершения не менее чем на 50% от исходной. При гормональной терапии больных раком простаты оценку содержания $\text{PSA}_{\text{общ}}$ необходимо осуществлять каждые 3 мес для выявления случаев первичной или приобретённой резистентности к лечению с целью коррекции его тактики. Мониторинг эффективности лечения больных доброкачественной гиперплазией простаты с помощью $\text{PSA}_{\text{общ}}$ осуществляют сходным образом.

- *UBC* (*Urinari Bladder Cancer*) —растворимый фрагмент цитокератинов 8 и 18 (промежуточных микрофиламентов эпителиальных клеток). Наиболее перспективно определение их в моче как онкомаркёров при раке мочевого пузыря. Чувствительность *UBC* у первичных больных раком мочевого пузыря достигает 87% при специфичности 95%. В отдельных случаях концентрация *UBC* несколько повышается при циститах. Содержание *UBC* при раке мочевого пузыря отражает стадию опухолевого процесса и пролиферативную активность опухолевых клеток. Концентрация IgG существенно выше при инвазивном раке, чем при поверхностном. У больных раком мочевого пузыря, находящихся в стадии ремиссии, *UBC* был отрицателен в 97,4% случаев и, напротив, у 70% больных содержание маркёра повышено при рецидивах. Всё это позволяет использовать *UBC* при оценке факторов прогноза рака мочевого пузыря, эффективности лечения и для доклинического выявления рецидивов заболевания.
- *BTA* (*Bladder Tumor Antigen*) — белок, ассоциированный с фактором *H* комплемента человека (*hCFHrg*). Маркёр выделен из культуры клеток рака мочевого пузыря. При злокачественной трансформации экспрессия *BTA* в клетках уротелия увеличивается, что приводит к возрастанию содержания этого *Ag* в моче. Использование *BTA* в качестве онкомаркёра переходного клеточного рака мочевого пузыря имеет существенное клиническое значение. Разработано два метода определения *BTA* в моче: количественный (*Tgак*) и качественный (*Stat*). Диагностическая чувствительность *BTA Tgак* (при дискриминационном уровне 14 ЕД/мл) составляет 61,4% при специфичности 98%. Содержание *BTA Tgак* возрастает по мере увеличения стадии опухолевого процесса в мочевом пузыре и понижения дифференцировки опухолевых клеток. По чувствительности в выявлении, как первичного рака мочевого пузыря, так и рецидивов *BTA Tgак* вдвое превышает цитологическое исследование клеточного осадка мочи. В то же время следует иметь в виду, что, несмотря на высокую специфичность *BTA Tgак*, среди больных с урологической симптоматикой (особенно на фоне гематурии) *BTA Stat* как онкомаркёр даёт высокий процент ложноположительных результатов.
- Сурвивин — белок, селективно экспрессируемый в клетках многих опухолей, в том числе рака мочевого пузыря. Маркёр определяют в моче с помощью полимеразной цепной реакции. В клетках нормальных тканей сурвивин практически не экспрессируется, что обуславливает его высокую чувствительность (до 100%) и специфичность (90%), в частности при раке мочевого пузыря. Этот онкомаркёр пока мало изучен, но перспективность сурвивина связывают с его специфическими функциями в опухолевых клетках (ингибирование

апоптоза), а также с высокой чувствительностью и специфичностью для переходного клеточного рака.

- *NMP22 (Nuclear Matrix Protein 22)* — белок ядерного матрикса. Этот Аг измеряют в суточной моче. При дискриминационном уровне 10 ЕД/мл и специфичности 80–87,2% его чувствительность для рака мочевого пузыря составляет около 70%. Как и *ВТА*, *NMP22* — стадио- и специфический маркер рака мочевого пузыря и, кроме того, его содержание тем выше, чем ниже степень дифференцировки опухоли. Ложноположительные случаи *NMP22* наблюдают, главным образом, при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря.
- *Tu M2 PK* — опухолевая пируват киназа М, типа. Данный маркер является одним из ферментов гликолиза. В опухолевых клетках в условиях гипоксии функционирует особый тип фермента — димер М, типа (*Tu M2 PK*). Содержание этого маркера повышается на фоне бактериальных инфекций, ревматизма, диабетической нефро- и ретинопатии. *Tu M2 PK* имеет сравнительно высокую чувствительность (до 80%) и специфичность (до 90%) при ряде злокачественных новообразований: раке почки, поджелудочной железы, лёгкого, молочной железы. У больных с опухолями этих локализаций отмечено существенное увеличение концентрации *Tu M2 PK* при прогрессировании злокачественного процесса. Кроме того, была выявлена связь между концентрациями *Tu M2 PK* у онкологических больных и стадией рака. Таким образом, *Tu M2 PK* может стать полезным онкомаркером для диагностики злокачественных новообразований, оценки эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов.
- *TPA (tissue polypeptide antigen)* — цитокератин, маркер эпителия. При злокачественной трансформации эпителия экспрессия *TPA* увеличивается. В связи с этим данный маркер в повышенных количествах можно выявить в сыворотке крови при раке молочной железы, лёгкого, шейки матки, мочевого пузыря и колоректальном раке. Верхняя граница нормы *TPA* варьирует от 85 до 120 ЕД/мл. Исследование *TPA* имеет сравнительно низкую специфичность, так как его содержание повышается при многих воспалительных заболеваниях.
- *TPS (tissue polypeptide specific antigen)* — эпитоп цитокератина 18. Дискриминационный уровень *TPS* составляет 80–120 ЕД/мл. Его концентрация в сыворотке крови несколько повышается при воспалении, а также при некоторых хронических заболеваниях в период их обострения, при сахарном диабете типа 1. Определение содержания *TPS* используют для мониторинга больных раком желудка, колоректальным раком, раком молочной железы, простаты, шейки матки, переходного клеточного рака мочевого пузыря.

- Нейрон специфическая енолаза экспрессируется в нервной и лёгочной ткани плода, у взрослых — преимущественно в нейроэндокринных структурах. Верхняя граница нормы фермента в сыворотке крови составляет 12,5 нг/мл.

Концентрация нейрон специфической енолазы может повышаться до 20—25 нг/мл при пневмонии, травме головного мозга, почечной недостаточности, септическом шоке, а также опухолях лёгких и печени нейроэктодермального происхождения.

— Повышение концентрации нейрон специфической енолазы (более 25 нг/мл) часто наблюдают при медуллярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме, карциноиде и мелкоклеточном раке лёгких, а также при семиноме и раке простаты. Следует подчеркнуть, что нейрон специфическую енолазу, обладающую высокой чувствительностью и специфичностью для мелкоклеточного рака лёгких, можно использовать не только для мониторинга больных, но и в дифференциальной диагностике опухолей лёгкого. Кроме того, содержание нейрон специфической енолазы часто повышено у больных со злокачественными опухолями нейроэктодермального происхождения (нейробластомы, медуллобластомы, ретинобластомы), и с помощью её определения можно осуществлять мониторинг заболеваний.

- Тиреоглобулин — специфический йодсодержащий гликопротеин щитовидной железы (предшественник тиреоидных гормонов). Тиреоглобулин синтезируется в фолликулярных клетках (А клетках) щитовидной железы и накапливается в фолликулах. В норме тиреоглобулин обнаруживают в сыворотке крови лишь в незначительных количествах, его секреция в кровь находится под контролем тиреотропного гормона аденогипофиза. Содержание тиреоглобулина в сыворотке крови может возрастать при тиреотоксикозе, токсической аденоме, тиреоидите. Кроме того, концентрация тиреоглобулина часто повышена при фолликулярном и папиллярном раке щитовидной железы, особенно при высокодифференцированных формах. Определение тиреоглобулина показано, прежде всего, больным после тиреоидэктомии с целью выявления скрытых метастазов и рецидива болезни.
- Кальцитонин — гормон, синтезируемый парафолликулярными клетками (С клетками) щитовидной железы. Это маркёр медуллярного рака щитовидной железы. В связи с тем что медуллярный рак щитовидной железы относится к наследственным заболеваниям, целесообразно осуществлять контроль концентрации кальцитонина у близких родственников больного.

- *Bone TRAP* — 5b изоформа тартрат резистентной кислой фосфатазы (*TRAP 5b*) — фермента, секретируемого остеокластами в процессе резорбции кости.
 - Концентрация *Bone TRAP* повышается при различных заболеваниях, связанных с усиленной резорбцией костной ткани: при остеопорозе, болезни Педжета, гиперпаратиреозе, почечной остеодистрофии. Определение содержания *Bone TRAP* используют для мониторинга антирезорбтивной терапии (гормонозаместительной, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, бисфосфонатами).
 - *Bone TRAP* перспективен как онкомаркёр при метастазировании в кости рака молочной железы, простаты, а также при миеломной болезни. Увеличение концентрации *Bone TRAP* в сыворотке крови при поражении скелета начинается за 2–6 мес до скинтиграфического подтверждения метастазов.
 - *Bone TRAP* можно использовать для объективной оценки эффекта противоопухолевой и антирезорбтивной терапии костных метастазов. Показано снижение его концентрации при успешном применении бисфосфонатов у больных раком молочной железы и множественной миеломой, а также при паллиативной лучевой терапии метастазов в костях. При неэффективности лечения наблюдают увеличение содержания *Bone TRAP*. В отличие от других маркёров сывороточный уровень *Bone TRAP* не зависит от состояния функции почек и печени.
 - Белок *S 100* используют при углублённой диагностике меланомы. Концентрация онкомаркёра в сыворотке крови коррелирует со стадией заболевания, превышая дискриминационный уровень при IV стадии у 79% пациентов. Выживаемость больных с высоким содержанием белка *S 100* в сыворотке крови заметно ниже. Маркёр может быть использован для мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления прогрессирования меланомы. Основные цели исследования онкомаркёров в клинической практике приведены ниже.
 - Скрининг с целью раннего выявления злокачественных новообразований.
 - Углублённая диагностика.
 - Мониторинг эффективности консервативного лечения.
 - Уточнение степени радикальности оперативного вмешательства.
 - Мониторинг больных в ремиссии с целью выявления прогрессирования заболевания в доклинической стадии.
- В целом, несмотря на ограничения в использовании для диагностики злокачественных новообразований, онкомаркёры находят всё более

• xi4H4irog хи:яээы_[O1.'o>шо л аоешгвнв ХННdoiBdogBL" xi4H4iraiB£
кдо яозииэ а хиноха аос1э>1с1тмсшо эинэь'эсэс1ио НВСИД захэнитчкод д
• яоевювхэм и аояииипзс! хияээыинию1дЛэ винзгакна олэннвс! снч1гзп
э ииннч1год ве иинэсоигдвн ИОЯЭЭЫИМВНИР иси эинэнэ\ис1и зомос!ит

Глава 5

ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Тактика лечения зависит от анатомической распространённости опухоли (стадии), её гистогенеза, степени гистологической злокачественности (дифференцировки) и биологического статуса больного (фоновые и сопутствующие заболевания). Выбор метода уточняют в процессе диагностических исследований: в первую очередь оценивают возможность радикального хирургического лечения, затем показания к лучевой терапии, химиотерапии и другим видам противоопухолевых воздействий.

- Радикальное лечение — полное удаление первичного очага с надеждой на ремиссию (клиническое выздоровление).
- Паллиативное лечение — частичное удаление (повреждение) опухоли, после которого остаётся первичный очаг или метастазы. Смысл паллиативных мероприятий заключается в задержке роста опухоли, уменьшении её массы или профилактике фатальных осложнений. После частичной ремиссии (циторедукция) нередко появляются условия для эффективного воздействия на опухоль другим методом. Многие паллиативные вмешательства производят по неотложным показаниям (лёгочное, маточное или желудочно-кишечное кровотечение, кишечная непроходимость), циторедуктивные — для уменьшения объёма опухоли с целью последующей химиотерапии или лучевой терапии.
- Симптоматическое лечение направлено на повышение качества и длительности жизни, ликвидацию осложнений заболевания, как правило, без воздействия на первичный очаг или метастазы (трахеостомия, гастротомия, обходные кишечные анастомозы, эвакуацию выпота, облечение с целью обезболивания и др.). «Некурабельных больных» не бывает, существуют только неизлечимые стадии опухоли.

Хирургические методы лечения

Участие хирурга необходимо практически на всех этапах диагностики, лечения и мониторинга онкологических больных. Хирургическая активность (включая операции на этапе диагностики, комбинирован

ного лечения) в целом по России составляет 72%, причём при раке желудка и меланоме этот показатель превышает 98%, при раке молочной железы и прямой кишки — 95%.

РАДИКАЛЬНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Хирургические операции до сих пор остаются основным методом лечения почти во всех разделах онкологии. Основной принцип радикального лечения — резекция органа в пределах здоровых тканей с удалением регионарных лимфатических барьеров, определённых для каждого органа. Современные принципы онкологической операции следующие.

- Соблюдение принципов зональности и футлярное™. Опухоль удаляют в пределах здоровых тканей — фасциального футляра — или с частью органа. Мобилизацию проводят острым путём — последовательно от питающих сосудов к поражённому органу во избежание рассеивания злокачественных клеток (профилактика отдалённых метастазов). Желательно моноблочное удаление регионарных лимфатических коллекторов (лимфодиссекция).
- Выбор оптимального доступа и стандартного объёма вмешательства: гистологический контроль радикальности по линии резекции; формирование надёжных анастомозов в пределах тканей с хорошим кровоснабжением; хорошая изоляция раны от зоны манипуляций (абластика), обработка зоны операции канцерцидными средствами (антибластика, включая облучение).
- Максимальное сохранение функции свободных от опухоли органов: полноценное использование реконструктивной пластики в зоне обширных дефектов органов, расширение показаний к органосохраняющим резекциям при ранних стадиях злокачественного процесса без ущерба радикальности, использование возможностей микрососудистой пластической хирургии (трансплантация органов и тканей).

При оценке показаний к операции обязательно учитывают общее состояние больного и сопутствующие заболевания. Решить вопрос о возможности хирургического лечения у первичного больного можно только после всестороннего обследования. Неоперабельными ошибочно признают до 20% онкологических больных, причём наиболее часто причиной отказа от хирургического вмешательства становится пожилой возраст больного. Важно помнить, что пожилой или старческий возраст сам по себе (в отсутствие выраженных функциональных нарушений) не следует считать противопоказанием к хирургическому лечению.

- При выявлении сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы функционально операбельными считают больных без клинических признаков декомпенсации кровообращения (не поддаю

щихся коррекции стенокардии, артериальной гипертензии и др.). Рубцовые изменения миокарда, блокады, нарушения ритма сердца расценивают как относительные противопоказания к операции.

- Риск операции повышен у больных с избытком массы тела более 20% и значительным его дефицитом.
- При сопутствующих заболеваниях почек и печени функционально неоперабельными считают больных с выраженными обострениями заболеваний, а также при клинических и лабораторных признаках скрытой печёночно почечной недостаточности.

Наиболее спорной и дискуссионной до настоящего времени остаётся проблема радикальности вмешательства. Ранее считали, что чем шире резекция, тем меньше вероятность локального рецидива. Однако радикальность операции в онкологии всегда условна. Большинство больных в конечном итоге погибают не от локо регионарных рецидивов после радикальных резекций, а от отдалённых метастазов. Истинную биологическую радикальность резекции на момент вмешательства определить невозможно. Типовые «радикальные» операции, разработанные до появления современных диагностических методов, оказываются избыточными, а в ряде случаев неоправданно калечащими, особенно с учётом значительных успехов, достигнутых за последнее десятилетие в ранней диагностике многих новообразований. В связи с этим в настоящее время при ЗН на ранних стадиях всё чаще применяют экономные резекции.

Кроме относительной нерезектабельности, связанной с большим локальным распространением опухоли, выделяют ещё функциональную неоперабельность. Нередко вследствие функциональной недостаточности поражённого органа радикальная резекция стандартного объёма невозможна. В таких случаях уменьшают объём операции, хотя при этом риск локо регионарного рецидива повышается. Такие хирургические вмешательства обычно называют компромиссными (например, лобэктомия с резекцией бронхов вместо стандартной пневмоэктомии).

В связи с недостаточной чёткостью определения понятий «радикальные и условно радикальные операции» некоторые онкологи предпочитают использовать термины «адекватные и неадекватные операции». При этом руководствуются биологическими особенностями опухоли и организма больного. Органосохраняющая резекция на I стадии рака адекватна при высокодифференцированной опухоли и может быть неадекватна при низкодифференцированной.

При местно распространённом раке выполняют расширенные или комбинированные хирургические вмешательства. К расширенным относят операции, при которых стандартный объём удаляемых тканей увеличивается за счёт соседних или отдалённых лимфатических кол

лекторов. Пол комбинированными операциями понимают вмешательства, при которых в блок удаляемых тканей включаются поражённые соседние органы или их части.

У некоторых онкологических больных приходится выполнять не запланированные операции в связи с неэффективностью первичного лечения (например, быстрый рост опухоли с угрозой жизни больного после облучения по радикальной программе, что диктует необходимость незапланированной операции в зоне с выраженными постлучевыми изменениями). Такие вмешательства принято называть вынужденными или операциями отчаяния (*salvage surgery*). Они связаны с высоким риском развития осложнений.

ПАЛЛИАТИВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

В онкологической хирургии проблемы возникают у больных с нерезектабельной опухолью. Истинная распространённость процесса нередко определяется только во время операции. Вопрос о паллиативных операциях возникает и в тех случаях рака, когда опухоль оказалась нерезектабельной из-за наличия метастазов и/или невозможности технически полностью удалить очаги поражения. В большинстве случаев эти вмешательства носят вынужденный характер и выполняются по жизненным показаниям (кровотечение из распадающейся опухоли, прободение стенки полого органа, декомпенсированный стеноз и др.). Паллиативной (от лат. *paſſo* — прикрывать, сглаживать) операцией в онкологии называют вмешательство, при котором не ставится цель полной ликвидации опухоли, т.е. радикальность **R1 R2** (кроме **R0** — см. главу 1 «История онкологии. Терминологические проблемы»). Нерадикальность должна быть подтверждена гистологическим исследованием. Остатки опухоли по возможности помечают маркерами для разметки зоны облучения, оценки эффективности дальнейшего лечения или слежения за прогрессированием процесса. Отсутствие морфологической верификации оставшихся очагов опухоли нередко ставит больного и врача в затруднительное положение. В зарубежной литературе к паллиативным (второго типа) относят также операции вне очагов опухоли (обходные анастомозы, наружные свищи для разгрузки или питания). В большинстве современных отечественных изданий вмешательства **без резекции опухоли** называют симптоматическими.

Показания к паллиативной резекции возникают при высокочувствительных к лучевым и лекарственным методам лечения (например, лимфома). В таких случаях хирург удаляет основной массив опухоли или метастазы, с надеждой на успех дополнительного лечения. Такие резекции обычно называют циторедуктивными. Паллиативная операция является компонентом комбинированного лечения. Со временем

показания к паллиативным операциям в онкологии, особенно детской, расширяются по мере совершенствования лучевых и лекарственных методов лечения. При массивных ЗН даже высокоэффективный препарат зачастую не оказывает заметного действия.

К диагностическим операциям относят различные виды открытой биопсии опухоли или операции, завершившиеся только ревизией ввиду нерезектабельности опухоли (пробная лапаротомия, диагностическая торакотомия или краниотомия).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

При хирургическом лечении онкологических больных всё чаще применяют специальные методы: электрохирургию, криохирургию, лазерохирургию. Их используют как на этапах стандартных операций, так и самостоятельно. Особенно широко эти методы применяют при наружном расположении злокачественных новообразований.

- Электрохирургические операции проводят в двух режимах: электроэксцизия и электрокоагуляция. В первом случае специальным электроножом иссекают ткани в зоне патологического образования, во втором — сжигают ткань опухоли (обычно в виде паллиативной процедуры).
- Криохирургия — метод глубокого замораживания ткани опухоли, что приводит к её некрозу и рассасыванию.
- С помощью лазера получают концентрированные пучки света, энергию которых можно регулировать и точно рассчитывать глубину коагуляции ткани по линии разреза или в зоне очага опухоли. В онкологических клиниках чаще используют CO₂ лазер (10,6 мкм) и лазеры (1,06 мкм) с непрерывным режимом излучения. К неоспоримым и общепризнанным достоинствам лазерной хирургии относят:

- абластичность раны;
- гемостаз и лимфостаз за счёт коагуляции сосудов;
- незначительная травма окружающих тканей;
- возможность щадящего препарирования;
- отказ от глубоких лигирующих швов и сшивающих аппаратов;
- надёжный аэрозаст при операциях на лёгких;
- асептичность операционного поля благодаря бактерицидному действию лазерного излучения;
- отсутствие выраженной перифокальной воспалительной реакции;
- ранний репаративный процесс, обусловленный фотохимической стимуляцией рассеянного в ткани излучения.

Наряду с паллиативными операциями, главной целью которых является реканализация дыхательных путей и ЖКТ, современная эндоскопическая электрохирургическая и лазерная техника позволяет

радикально удалять небольшие первичные опухоли гортани, трахеи, бронхов, пищевода, желудка, толстой кишки и мочевого пузыря. При раннем раке длительной клинической ремиссии удаётся достигнуть в 76–85% случаев, а частота тяжёлых осложнений не превышает 0,6%.

Перспективный раздел физической медицины в онкологии — фотодинамическая терапия, основанная на взаимодействии света с биомолекулами, специфическими фотоакцепторами. Под воздействием различных видов светового излучения происходит ряд фототермических и фотохимических изменений в опухоли. Метод фотодинамической терапии основан на применении опухолетропных фотосенсибилизаторов и светового (лазерного) излучения. В механизме действия важную роль играют:

- ишемия опухолевой ткани за счёт повреждения эндотелия кровеносных сосудов и нарушения кровообращения;
- гипертермический эффект;
- цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции фактора некроза опухоли, активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов.

Полную регрессию опухоли при воздействии фотодинамической терапии регистрируют у 48–81% больных.

За последние годы хирурги всё шире начинают использовать методики, основанные на применении высокотемпературных потоков инертных газов, газовоздушно усиленной коагуляции и высокочастотного ультразвука. Принцип получения плазменного потока основан на нагревании инертного газа (аргона) при пропускании его через электрический разряд большой мощности или через поле сверхвысокой частоты. При этом газ ионизируется и превращается в поток плазмы, температура которой достигает 10 000 °С. Особенность действия высокочастотного ультразвука заключается в возможности щадящего, бескровного рассеечения и препарирования тканей за счёт избирательной термоакустической дезинтеграции и деструкции.

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ И РЕКОНСТРУКТИВНО ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ

Развитие органосохраняющего (функционально щадящего) лечения связано с более полным изучением биологии опухолевого процесса и обеспечения эффективности лечения без необходимости удаления всего органа. Также за последние годы появилась возможность выполнения немедленной пластической реконструкции органа после удаления опухоли с восстановлением его функции. Новые методы микрохирургической пластики используют при злокачественных новообразованиях головы и шеи, гортаноглотки, шейно-грудного отдела пищевода, мягких тканей туловища, конечностей, скелета. Реконструктивные

операции в основном показаны больным местно распространённым раком, а также при рецидиве опухоли. Разработаны эффективные методы микрохирургического восстановления кровоснабжения и иннервации пересаженной ткани. Оптический контроль и высокоточный инструментарий позволяют достигнуть высокой жизнеспособности трансплантатов. Усовершенствованные технические приёмы формирования анастомозов и отработка тактики выбора источника кровоснабжения способствовали приживлению микрососудистых лоскутов в 92,3% наблюдений, независимо от этапа онкологического лечения.

В основу новых оригинальных методов были положены серийные анатомо функциональные исследования человеческого тела, которые выявили донорские зоны организма человека, имеющие изолированное кровоснабжение. Было показано, что в этих зонах трансплантат может быть выкроен на изолированной сосудистой ножке и перемещён в зону дефекта с немедленным восстановлением кровообращения путём анастомозирования сосудистой ножки лоскута и источника кровоснабжения в зоне оперированного органа.

Преимущество новых методов заключается в свободе подбора пластического материала в полном соответствии с тканями дефекта, включая кожу, фасцию, клетчатку, мышцы, кости и слизистую оболочку. При одинаковых по локализации и распространённости саркомах мягких тканей конечностей резекция органа с его реконструкцией аутотрансплантатами даёт такие же показатели выживаемости, как и ампутация, обеспечивая при этом значительные преимущества в качестве жизни, так как сохраняются сами конечности и их функциональные возможности.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

За последние годы хирургическая онкология оказалась в центре проблемы вторичной профилактики (профилактического лечения). Вопрос о проведении профилактических операций часто возникает при генетически обусловленных онкологических заболеваниях (на пример, семейном полипозе, синдромах множественной эндокринной неоплазии и др.), причём он касается не только самого больного, но и его родственников. Важную роль профилактическая хирургия имеет и при ряде предопухолевых заболеваниях (лейкоплакии, крипторхизм, хронический язвенный колит и др.).

Лекарственная терапия

Под лекарственной терапией понимают применение с лечебной целью лекарственных препаратов, которые замедляют развитие или необратимо повреждают опухолевые клетки.

Наиболее интенсивно данное направление в онкологии развивается в последние годы. Это связано с открытием новых противоопухолевых препаратов, а также с более глубоким изучением механизмов действия и возможностей клинического применения уже известных средств. Преимущество лекарственного лечения — системное действие, которое заключается в том, что опухолевый рост подавляется не только в зоне первичного очага и регионарного метастазирования, но и в отдалённых очагах опухоли.

Лекарственная терапия может использоваться самостоятельно, однако чаще она входит в схемы комбинированного и комплексного лечения. Более 60% больных ЗН получают химиотерапию на том или ином этапе лечения.

Выделяют несколько видов лекарственной терапии опухолей:

- химиотерапия;
- гормональная терапия;
- использование модификаторов биологических процессов;
- применение противоопухолевых препаратов в качестве радиомодификаторов;
- применение средств, улучшающих качество жизни.

Химиотерапия

Химиотерапевтические препараты — лекарственные средства, обладающие цитостатическим и цитотоксическим действием.

Выделяют следующие группы химиопрепаратов.

- Алкилирующие соединения.
- Антиметаболиты.
- Противоопухолевые антибиотики.
- Ингибиторы топоизомеразы.
- Разные препараты.

Химиотерапевтические препараты обладают различными механизмами действия, для правильного их понимания требуется проведение многолетних исследований.

- Алкилирующие препараты — вещества с различной химической структурой. Их активность обусловлена способностью к диссоциации в водных растворах с образованием карбониевых, сульфониевых или азониевых катионов, которые реагируют с нуклеофильными группами нуклеиновых кислот и белков клетки. Эта реакция приводит к нарушению механизмов, обеспечивающих жизнеспособность клетки, что приводит к прекращению её деления и гибели. Наиболее широко используются хлорэтиламины, производные нитрозомочевины, комплексные соединения платины.
- Большинство противоопухолевых антиметаболитов по своей химической структуре являются аналогами веществ, обеспечивающих

нормальные биохимические реакции в клетках. Это позволяет им вступать в конкурентные отношения с нормальными метаболитами, блокировать обменные процессы в клетках, что приводит к нарушению передачи генетической информации и пролиферации клеток. К числу антиметаболитов относят антагонистов фолиевой кислоты, пиримидина, ингибиторов тимидилатсинтетазы и др. Особенно важна возможность активации препаратов в опухолевой клетке, что позволяет снизить токсичность при сохранении терапевтического эффекта.

- Большую группу химиотерапевтических препаратов составляют противоопухолевые антибиотики — продукты жизнедеятельности грибов. В основе их противоопухолевого эффекта лежит взаимодействие с ДНК клетки, изменение её матричной активности в процессах репликации и транскрипции.
- Большой популярностью в последние годы пользуются препараты растительного происхождения. Помимо хорошо зарекомендовавших себя ранее производных винкаалкалоидов и подофиллотоксинов используются высокоактивные препараты последнего поколения — таксаны (ингибиторы клеточного митоза), ингибиторы топоизомеразы I ДНК. Применение этих препаратов позволило получить выраженный лечебный эффект даже при некоторых опухолях, ранее нечувствительных к химиотерапии.

Гормонотерапия

Изучение роли гормональных факторов в развитии злокачественных опухолей показало, что существует возможность лечебного воздействия с помощью гормонотерапии. Злокачественные опухоли могут развиваться непосредственно в эндокринных органах. Кроме того, установлено, что в некоторых органах и тканях, не обладающих эндокринной секрецией, имеются гормональные рецепторы, посредством которых гормоны оказывают действие на эти органы. Такие рецепторы обнаружены в молочной железе, яичниках, матке, предстательной железе и др. Известен также факт эктопического гормонообразования — продукции гормоноподобных веществ в опухолевой ткани органов, нормальные клетки которых не являются эндокринными. В настоящее время существуют методы иммуногистохимического и иммуноцитохимического определения наличия гормональных рецепторов и их количества. Данные о «гормональном статусе» позволяют обосновывать показания к гормонотерапии. Это особенно важно по тому, что объективная оценка эффективности гормонотерапии проводится после длительного лечения. Современные подходы к гормонотерапии опухолей включают несколько основных направлений:

- снижение уровня гормонов, стимулирующих рост опухоли (непосредственное воздействие на эндокринные железы или через регулирующие их системы);
- блокирование стимулирующего действия гормонов на клетки опухоли (воздействие на клетки мишени);
- повышение чувствительности клеток опухоли к цитостатикам и использование гормонов в качестве носителей химиотерапевтических препаратов.

Наиболее часто в клинической практике используются следующие группы гормональных препаратов и антигормонов:

- антиэстрогены (тамоксифен, фулвестрант);
- ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол, эксеместан);
- прогестины (медоксипрогестерон);
- агонисты гонадотропин рилизинг гормона (гозерелин, бусерелин);
- антиандрогены (бикалутамил, флутамид);
- глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены.

Гормонотерапия высокоэффективна при раке молочной железы, раке предстательной железы, раке эндометрия. Важно, что применение лекарственных препаратов позволило в ряде случаев отказаться от хирургического вмешательства на эндокринных органах. Например, для исключения функции яичников при раке молочной железы используют агонист гонадотропин рилизинг гормона гипофиза — гозерелин. Адrenaлэктомию (операцию, приводящую к тяжелым терапевтическим осложнениям) с успехом заменяют ингибиторы ароматазы, не имеющие серьезных побочных эффектов. При распространенном раке предстательной железы основной метод лечения — так называемая «полная андрогенная блокада», которая осуществляется с помощью агонистов гонадотропин рилизинг гормона в сочетании с антиандрогенами. Исследование гормонального статуса показало, что лекарственная гормональная терапия не уступает по эффективности хирургическому методу, позволяя добиться посткастрационного уровня гормонов.

При лечении опухолей кроветворной и лимфоидной ткани на протяжении многих лет используют глюкокортикоиды, которые включают в схемы комбинированной химиотерапии. Что касается андрогенов и эстрогенов, то их место в лечении злокачественных опухолей не столь значимо из-за побочных эффектов и появления более активных препаратов. Вместе с тем эстрогенотерапия по-прежнему имеет большое значение при гормонозависимом раке предстательной железы.

Модификаторы биологических реакций

Модификаторы биологических реакций — вещества природного и синтетического происхождения (цитокины, моноклональные АТ,

ингибиторы ангиогенеза, иммуномодуляторы), которые оказывают опосредованное противоопухолевое действие путём изменения биологической реактивности организма человека. Наиболее широко применяются интерфероны, биологические свойства которых достаточно хорошо изучены. Их основные биологические эффекты — модуляция иммунных реакций, антипролиферативная активность (замедление клеточного цикла и переход в фазу покоя), регуляция дифференцировки опухолевых клеток (контроль за пролиферацией), ингибирование онкогенов, биомодуляция цитостатиков, ингибирование ангиогенеза.

В последние годы активно изучаются и внедряются в клиническую практику препараты так называемой «смысловой терапии». Примером могут служить:

- моноклональные АТ (трастузумаб — к внеклеточному домену белка рецептора 2 эпидермального фактора роста, ритуксимаб — к CD20 рецепторам);
- ингибиторы ростовых рецепторов (гефитиниб — инактивирует тирозинкиназный домен рецепторов);
- стимуляторы ретиноидных рецепторов;
- ингибиторы неоангиогенеза (бевацизумаб).

Эти препараты используются как самостоятельно, так и в сочетании с цитостатиками.

Лекарственные препараты радиомодификаторы

Своеобразным направлением в онкологии является использование лекарственных препаратов в качестве радиомодификаторов. Использование такой комбинации позволяет усилить повреждающее действие ионизирующего излучения на ткань опухоли. Это может быть достигнуто в результате синергизма противоопухолевого действия лекарственного и лучевого компонентов, при этом повреждение нормальных тканей может быть минимальным. Обсуждают несколько возможных механизмов взаимодействия лучевой и химиотерапии:

- повышение чувствительности клеток опухоли к лучевому воздействию;
- торможение восстановления сублетальных и потенциально летальных повреждений опухолевых клеток;
- изменение клеточной кинетики.

Повышение противоопухолевого эффекта можно получить при комбинации лучевой терапии с фазовоспецифическими противоопухолевыми препаратами. В настоящее время для радиомодификации с успехом используется комбинация фторуранила и цисплатина. Известны радиомодифицирующие свойства гемцитабина, интерферонов.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время возможности лекарственной терапии заметно расширились. Помощь стала доступна многим онкологическим больным, которые ещё недавно получали лишь симптоматическое лечение. Однако успехи лекарственной терапии не означают, что применение противоопухолевых препаратов может полностью заменить хирургическое лечение или лучевую терапию. Лекарственная терапия дополняет эти методы, расширяет возможности комплексного лечения, что особенно важно при распространении опухоли за пределы первичного очага. При некоторых опухолях её применение позволяет добиться излечения больных.

Показания к назначению лекарственной терапии разрабатываются с учётом чувствительности опухоли, стадии заболевания и факторов прогноза. При планировании комплексного радикального лечения лекарственная терапия может использоваться до применения локального воздействия (неoadъювантная терапия), после применения локального воздействия (адъювантная терапия) или в обоих случаях.

Основные задачи неoadъювантной терапии:

- раннее начало системного воздействия;
- уменьшение размеров опухоли;
- изучение лекарственного патоморфоза (важно для определения чувствительности опухоли к цитостатикам и оценки целесообразности продолжения терапии теми же препаратами).

Как правило, неoadъювантная лекарственная терапия назначается при местно распространённых опухолях, когда в первом этапе невозможно выполнение хирургического вмешательства.

Основная задача адъювантной терапии — воздействие на клинически недиагностируемые микрометастазы.

Разработан ряд базовых положений для назначения адъювантной терапии:

- чёткое определение стадии процесса и гистогенеза опухоли;
- адъювантную терапию целесообразно проводить при опухолях, для лечения которых существуют высокоактивные препараты; только тогда можно реально улучшить прогноз и, самое главное, увеличить длительность безрецидивного периода и продолжительность жизни.

Адъювантная терапия не является профилактической и должна назначаться в лечебных дозах с применением повторных курсов и соблюдением общепринятых интервалов.

В настоящее время для ряда опухолей практически доказана необходимость адъювантной терапии: рак молочной железы, рак яичников, злокачественные опухоли яичка, рак толстой кишки, остеогенная саркома и др.

Лекарственная терапия — основной метод лечения злокачественных опухолей в стадии генерализации. В зависимости от чувствительности опухоли к тем или иным препаратам может использоваться химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия или их сочетание.

При решении вопроса о назначении лекарственной терапии необходимо учитывать противопоказания, которые могут быть связаны как с опухолевым процессом, так и с сопутствующими заболеваниями.

К абсолютным противопоказаниям к назначению лекарственной терапии относят:

- тяжёлое общее состояние больного;
- угнетение кроветворения;
- гнойные процессы и распад опухоли;
- инфекционные заболевания;
- кровохарканье;
- инфаркт миокарда;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- выраженная сердечно сосудистая недостаточность;
- тяжёлое нарушение функции печени и почек;
- тяжёлый сахарный диабет.

Недооценка этих факторов может не только снизить эффективность лечения, но и нанести больному непоправимый вред.

При наличии относительных противопоказаний (чаще — хронические сопутствующие заболевания) противоопухолевые препараты могут назначаться вне стадии обострения на фоне лечения этих заболеваний.

Основные принципы лекарственной терапии включают:

- выбор активных при данной опухоли препаратов;
- назначение адекватных доз препаратов и соблюдение режимов их введения;
- коррекция доз и режимов введения препаратов с учётом индивидуальных клинических ситуаций (при этом необходимо учитывать, что уменьшение доз и несоблюдение интервалов между курсами приводит к снижению лечебного эффекта).

В большинстве случаев расчет доз препаратов проводится в мг на м² поверхности тела больного. Существуют специальные таблицы соотношения роста и веса, позволяющие определить поверхность тела больного.

Пути введения противоопухолевых препаратов различны. Предпочтение отдаётся системному введению (внутривенно, внутримышечно, подкожно). Ряд препаратов имеет таблетированную и ректальную формы. Метод регионарной терапии (внутриартериальная, эндолимфатическая и др.) даёт возможность обеспечить высокую концентрацию препарата в опухолевом очаге и ограничить его поступление к другим органам для снижения токсичности. Кроме того,

существует локальная терапия, при которой препараты вводят в полость (при плеврите, асците) или внутривульварно (при поверхностных опухолях мочевого пузыря).

Современная лекарственная терапия, особенно химиотерапия, как правило, предусматривает одновременное использование нескольких препаратов — полихимиотерапия.

При составлении комбинации противоопухолевых препаратов не обходимо учитывать основные принципы полихимиотерапии:

- активность каждого препарата при данной опухоли;
- сочетание препаратов различного механизма действия;
- различные спектры токсичности препаратов;
- отсутствие перекрёстной резистентности опухоли к препаратам.

Оценка объективного эффекта лекарственной терапии наиболее часто проводится по критериям, принятым ВОЗ. Однако в последние годы, особенно при проведении научных исследований, предпочтение отдаётся критериям оценки *RECIST* (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* — критерии оценки ответа при солидных опухолях).

- полный ответ — регрессия всех очагов опухоли;
- частичный ответ — уменьшение не менее чем на 30% суммы наибольших диаметров опухолевых очагов;
- прогрессирование заболевания — увеличение более чем на 20% суммы размеров опухолевых очагов или появление хотя бы одного нового очага;
- стабилизация заболевания — состояние между частичным ответом и прогрессированием заболевания.

Продолжительность ремиссии оценивается от даты её регистрации до прогрессирования.

При некоторых опухолях существуют дополнительные критерии эффективности лечения. Так, при раке яичников, опухолях яичка важное значение придается изменению концентрации опухолевых маркеров (СА 125 для рака яичников, лактатдегидрогеназы, α -фетопротеина, р ХГЧ для опухолей яичка, ПСА для рака предстательной железы).

Основная задача лекарственной терапии — достижение полной ремиссии, увеличение длительности полной ремиссии. Для большинства опухолей отмечается корреляция между полнотой эффекта и отдалёнными результатами.

К высокочувствительным опухолям относится лимфогранулематоз, хорионкарцинома, опухоли яичка, рак яичников, рак предстательной железы, мелкоклеточный рак лёгкого.

Лечение часто успешно при злокачественных лимфомах, раке молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки. Менее чувствительны плоскоклеточный рак головы и шеи, немелкоклеточный рак лёгкого.

Резистентными остаются рак почки, рак шейки матки, рак пищевода, рак желудка, рак печени, поджелудочной железы, меланома. Выделяют несколько причин возникновения резистентности:

- клеточная резистентность;
- резистентность, обусловленная быстрым ростом опухоли;
- фармакокинетическая и физиологическая резистентность.

Наибольшее внимание уделяется клеточной резистентности, которая зависит от экспрессии ряда специфических белков, приводящих к нейтрализации противоопухолевого препарата (например, белков, ассоциированных с множественной лекарственной устойчивостью. — *MRP*, *Pgp* 170 и др.). Она может быть также связана с нарушением апоптоза клетки при мутации некоторых генов (*p53*), уменьшении экспрессии *CD95* и др.

Фармакокинетическая резистентность может быть связана с недостаточной концентрацией препарата в клетке, плохой васкуляризацией опухоли, высоким внутриопухолевым давлением. Кроме того, при лечении агрессивных быстро растущих опухолей вводимая терапевтическая доза препарата часто недостаточна для реализации эффекта, а увеличение дозы может вызвать серьёзные токсические реакции. Ведётся активный поиск биомаркёров и разработка методов их определения для оценки биологических особенностей опухоли с целью индивидуализации плана лечения.

В последние годы наряду с противоопухолевыми средствами в онкологии всё шире используются препараты, улучшающие переносимость лечения. Это, в первую очередь, препараты, уменьшающие или полностью устраняющие токсические реакции. К ним относятся антиэметики (препараты, купирующие тошноту), колониестимулирующие факторы (применяются при угнетении кроветворения) и др. Использование этих средств позволяет поддерживать качество жизни больных и сохранить их социальный статус.

Лекарственная терапия занимает прочное место в современной клинической онкологии, её использование оправдано при многих злокачественных новообразованиях. Установлена высокая эффективность самостоятельной лекарственной терапии при ряде опухолей. Однако в большинстве случаев химиотерапия используется в совокупности с другими методами. Показания к применению лекарственной терапии в комплексном лечении определяются чувствительностью той или иной опухоли к воздействию цитостатиков и гормональных препаратов. При высокочувствительных опухолях лекарственная терапия нередко играет ведущую роль и должна быть обязательно включена в план лечебных мероприятий. При опухолях, для которых пока не создано высокоактивных препаратов, роль лекарственной терапии не столь велика. Тем не менее она может оказать положительное влияние

и способствовать увеличению продолжительности жизни больных. Тактика лечения онкологических больных должна строиться с учётом возможности применения противоопухолевых препаратов. Большие надежды возлагают на создание новых препаратов.

Лучевая терапия

Лучевая терапия чаще подразумевает локальное и регионарное воздействие ионизирующего излучения на очаги опухоли с целью не обратимого повреждения злокачественных клеток; также существуют методики тотального, субтотального и зонального облучения, но их применяют реже. Ионизирующая радиация занимает ведущее место среди методов консервативного лечения злокачественных новообразований. В ряде случаев, в частности на ранних стадиях рака кожи, губы, гортани, бронхов, пищевода, шейки матки, возможно полное излечение больного с помощью только лучевой терапии.

Для понимания принципов лучевой терапии в онкологии необходимо чётко представлять основы радиационной физики и возможности современной радиотерапевтической аппаратуры, а также биологию клетки и особенности роста опухоли.

Виды ионизирующего излучения

Под ионизирующим излучением понимают испускание электромагнитных волн (фотонное, квантовое излучение) или элементарных частиц (корпускулярное излучение), обладающих энергией, достаточной для того, чтобы при взаимодействии с молекулами среды происходило выбивание электрона с орбиты атома. При этом нейтральные молекулы мишени превращаются в электрически заряженные частицы — ионы.

- Корпускулярное излучение — поток электронов, позитронов или тяжёлых заряженных частиц.
- Электромагнитное излучение (улучи) испускают распадающиеся ядра естественных и искусственных радиоактивных веществ (радий, радонуклиды), оно также возникает при столкновении заряженных частиц с атомами тормозящего вещества, например, в рентгеновских трубках (рентгеновское излучение), линейных ускорителях, бетатронах, циклотронах и др. Рентгеновские лучи отличаются от лучей длинной волны, что отражается на ряде параметров пространственного распределения дозы излучения в тканях.

Глубина проникновения в ткани и плотность ионизации зависят от массы частицы и её заряда.

- При ионизирующем излучении глубина проникновения в ткани значительна, а плотность невелика. В большинстве радиотерапевтических аппара

тов для наружного облучения источником у лучей служит ^{60}Co . Доза от источника к объекту облучения падает пропорционально квадрату расстояния. Максимальную дозу облучения получают ткани на глубине 0,5 см от поверхности кожи.

- В последние 20 лет стандартным радиотерапевтическим оборудованием стали линейные ускорители, позволяющие получать рентгеновское излучение с энергией 4—20 мегавольт. Максимальная доза при использовании мегавольтного излучения современных ускорителей поглощается на глубине 1,5—3,5 см от поверхности кожи, которая получает до 30% максимального уровня.
- Пространственное распределение энергии потока электронов существенно отличается от воздействия фотонов. Набор пучков фотонов и электронов различных энергий создаёт условия для большого манёвра при облучении опухолей, залегающих на различной глубине от поверхности кожи.
- Из других корпускулярных излучений в клинических целях чаще всего используют нейтроны и протоны. Протонный пучок применяют для прицельного облучения небольших, глубоко расположенных мишеней (гипофиз, очаги в сетчатке), а также при лечении особо радиорезистентных новообразований или рецидивов. Облучение нейтронами эффективно при рецидивных злокачественных процессах.

Основные принципы радиобиологии

Лучевая терапия основана на способности ионизирующего излучения повреждать жизненно важные структуры, прежде всего ДНК. В результате клетки теряют способность к делению и погибают. Различают летальные, сублетальные и потенциально летальные виды повреждений. В диапазоне энергий и доз, используемых в клинике, преобладают сублетальные повреждения. В противном случае (при подведении летальных доз) здоровые ткани, попавшие в зону облучения, также получали бы летальные повреждения и не восстанавливались (именно так образуются лучевые язвы). Окружающие опухоль здоровые ткани, в первую очередь соединительная, могут обеспечить резорбцию погибших опухолевых клеток и замещение образовавшегося дефекта рубцом (репарация). По этой причине стремятся к избирательному уничтожению опухолевых клеток и сохранению окружающих их тканей.

При воздействии излучения на биологические объекты происходит ионизация, запуская цепь физических и химических реакций. При этом одну из основных ролей играет радиоллиз воды. Цепная реакция завершается выходом свободных радикалов, одинаково токсичных для злокачественных и нормальных клеток. Как в опухоли, так и в окружающих тканях развиваются противоположные процес-

сы — повреждение и восстановление. Успех лучевой терапии возможен лишь тогда, когда в опухоли преобладают процессы повреждения, а в окружающих её тканях — восстановления. Реакцию любой ткани на воздействие ионизирующего излучения определяют многие факторы, среди которых основными являются способность к репарации (восстановлению суб- и потенциально летальных повреждений), репопуляция, оксигенация и фаза жизненного цикла клеток в момент их облучения. Терапевтический интервал — различие в степени повреждения и восстановления опухолевой и здоровой тканей при равных уровнях поглощённых ими лоз.

В силу определённой автономии опухоли её нейрогуморальные связи с организмом носителем ослаблены, поэтому по способности к внутриклеточному восстановлению ЗН уступают здоровым тканям. Так, восстановление здоровой ткани включает миграцию клеток из не облучённых участков, а также пролиферацию выживших после облучения элементов. В опухоли возможна лишь собственная репопуляция выживших клеток. С этим связана степень её лучевого повреждения. Неконтролируемое размножение злокачественных клеток значительно опережает репопуляцию в здоровых тканях. Вместе с тем опухоль формируют молодые, высокорadioчувствительные незрелые клетки, в отличие от дифференцированных структур здоровых тканей. Чем более анаплазирована опухоль, тем более она radioчувствительна.

Существуют методы наружного и внутреннего облучения. При методе наружного (дистанционного) облучения источник находится вне организма. Для осуществления этого метода используют рентгенотерапевтические аппараты, у терапевтические установки, ускорители электронов и тяжёлых заряженных частиц. Разновидностью наружного является такое облучение, при котором источник соприкасается с тканью или отдалён от неё на расстоянии 1–2 см (аппликационный метод). При контактном облучении радиоактивные препараты вводят в зону патологического очага для создания там максимальной концентрации дозы (внутриклеточной и внутриполостной методы). Примером внутреннего облучения может служить лечение радиоактивным йодом. Для внутреннего и внутриклеточного облучения применяют радионуклиды со смешанным α излучением и γ излучением либо только (3 излучатели. Вследствие короткого (несколько миллиметров) пробега этих частиц в тканях обеспечивается строго локальное облучение. Радионуклиды применяют в истинных и коллоидных растворах (^{198}Au , ^{131}I , ^{32}P). Для контактной лучевой терапии используют источники (^{226}Ra , ^{137}Cs , ^{60}Co , ^{192}Ir , ^{252}Cf , ^{198}Au , ^{90}Y) в форме нитей, зёрен, бус, гранул, игл, проволоки.

Радиоактивный йод является β излучателем с длиной пробега частиц в тканях 2–4 мм. Дифференцированный рак щитовидной железы

и его метастазы, как правило, сохраняют йоднакопительную функцию материнской ткани и поэтому поглощают весь радиоактивный йод, введенный перорально. После тотальной тиреоидэктомии радиоактивный йод поглощают только метастазы, после чего они разрушаются, не повреждая окружающие здоровые ткани.

Дозировка поглощенной энергии

Для измерения интенсивности ионизирующего излучения пользуются экспозиционной (рентген) и поглощенной (грей, Гр, 1 Гр равен 100 рад) дозами.

Доза, при подведении которой можно рассчитывать на тотальное разрушение опухоли, называется канцерцидной. В среднем она составляет 60—80 Гр, хотя в зависимости от радиочувствительности отдельных опухолей может варьировать в пределах от 30 до 100 и даже более 120 Гр (табл. 5 1).

Таблица 5 1. Относительная радиочувствительность некоторых опухолей и тканей

Виды опухоли	Относительная радиочувствительность	Вид ткани
Лимфома, лейкемия, семинома, дисгерминома	Высокая	Лимфоидная ткань, костный мозг, эпителий фолликулов яичников
Плоскоклеточный рак гортани, глотки, мочевого пузыря, кожи и шейки матки, аденокарциномы ЖКТ	Относительно высокая	Эпителий ротоглотки. Сальных желез, мочевого пузыря, хрусталика, желез желудка, толстой кишки. Молочной железы
Сосудистые и соединительнотканые элементы всех опухолей	Средняя	Интерстициальная соединительная ткань, нейроглиальная ткань, богатая сосудами, растущая хрящевая и костная ткань
Опухоли слюнной железы. гематомы, рак почек, поджелудочной железы, хондросаркома, остеогенная саркома	Относительно низкая	Взрослая хрящевая и костная ткань, эпителии слюнной железы, почек, печени. хондроциты и остециты
Рабдомиосаркома, лейомиосаркома, ганглионейрофибросаркома	Низкая	Мышечная и нервная ткань

С точки зрения клинической радиобиологии, предпочтительнее однократное подведение канцерцидной дозы, однако при этом появляется опасность необратимого повреждения здоровых тканей. В связи с этим общую дозу фракционируют и проводят облучение с разными интервалами. При внутреннем и внутритканевом облучении превалирует непрерывное воздействие, хотя новейшая радиотерапевтическая техника позволяет в случаях контактного облучения дробить суммарную дозу на фракции. При дистанционном облучении раньше чаще всего использовали дробление дозы по 2 Гр 5 раз в неделю — классическое фракционирование.

- Особый интерес представляет внутрисполостная лучевая терапия (брахитерапия). Градиент дозы позволяет сочетать её с наружным облучением. Таким способом можно значительно увеличить подводящую непосредственно к опухоли дозу ионизирующего излучения без повреждения окружающих здоровых тканей. Создание аппаратов для внутрисполостного облучения, работающих по принципу брахитерапии (*afterloading*), привело к крупнейшим достижениям в лечении рака женских половых органов, рака пищевода, плоскоклеточного рака прямой кишки, а также опухолей трахеи и бронхов. К сожалению, в нашей стране внутрисполостную лучевую терапию в комплексном лечении злокачественных опухолей пока используют ограниченно (преимущественно в онкогинекологии, редко — при раке пищевода и прямой кишки). Вместе с тем потребность в сочетанном лучевом лечении опухолей трахеи и бронхов чрезвычайно широка.
- Учитывая низкую устойчивость органов грудной клетки к ионизирующему излучению при раке трахеи и бронхов, суммарная доза при наружном облучении, как правило, не превышает 60 Гр, что при высоко и умеренно дифференцированном плоскоклеточном, аденогенном и аденокистозном типах рака не обеспечивает стойкого локального излечения и в большинстве случаев позволяет достичь лишь паллиативного эффекта. Вместе с тем осложнённое течение местно распространённого рака (пневмонит, обусловленный выраженным стенозом трахеи и крупных бронхов, а также кровотечение из опухоли) в ряде случаев препятствует реализации дистанционного облучения. Накоплен большой опыт использования эндобронхиальной лучевой терапии у неоперабельных больных немелкоклеточным раком лёгкого. У 1/3 пациентов удаётся достичь стойкого паллиативного эффекта. Данный метод лечения не сопровождается тяжёлыми лучевыми реакциями и какими-либо осложнениями. В последние годы идеология эндобронхиальной лучевой терапии существенно изменилась: от паллиативного облучения до радикального воздействия, включающего многократные эндобронхиальные сеансы и дистанционное облучение с использованием не

традиционных вариантов фракционирования дозы в сочетании с лазерной реканализацией просвета бронха.

— Показания к эндобронхиальной лучевой терапии:

- местно распространённый рак трахеи с поражением одного или двух главных бронхов;
- прогрессирование и рецидивы опухоли после хирургического, лучевого и комбинированного лечения;
- ранний рак у неоперабельных пациентов;
- выявление опухоли по линии резекции;
- первично множественный рак органов дыхания;
- рецидивы рака органов дыхания.

— Противопоказания к эндобронхиальной лучевой терапии:

- некомпенсированные заболевания сердечно сосудистой системы;
- хронические заболевания лёгких с симптомами лёгочной недостаточности;
- тяжёлые поражения паренхиматозных органов и ЦНС;
- проращение опухоли в соседние органы с признаками распада, кровотечения и формирования свища.

— Возможные осложнения эндобронхиальной лучевой терапии включают стеноз дыхательных путей, профузное кровотечение, образование свищей, медиастинит.

Достижения современной лучевой терапии легли в основу новой доктрины, главные положения которой сегодня можно сформулировать следующим образом.

- При раннем раке некоторых локализаций лучевая терапия рассматривается в качестве органосохраняющей альтернативы традиционному хирургическому лечению.
- При резектабельных местно распространённых новообразованиях увеличение эффективности органосохраняющего лечения может быть обеспечено за счёт лучевого воздействия (профилактика рецидивов).
- Возможность перевода нерезектабельной опухоли в резектабельную путём использования комплекса противоопухолевых воздействий, включая модифицированную лучевую терапию, весьма проблематична.
- При генерализованных формах расширяется сфера использования паллиативной и симптоматической лучевой терапии в комплексе с другими воздействиями для повышения качества жизни пациента.

Повышение эффективности лучевой терапии

Для повышения эффективности лучевой терапии разработан ряд методов радиомодификации, обеспечивающих избирательную защиту

здоровых тканей или усиление степени повреждения злокачественной опухоли.

- Зависимость степени лучевого повреждения тканей от их кислородного насыщения (кислородный эффект) легла в основу использования гипербарической оксигенации и электронакцепторных соединений в качестве радиосенсибилизаторов опухоли, а гипоксии — в качестве протектора для защиты здоровых тканей. Для радиосенсибилизации используют некоторые противоопухолевые препараты. К универсальным радиосенсибилизаторам относят гипертермию, которая повышает степень оксигенации за счёт усиления кровотока и тормозит процессы постлучевого восстановления опухоли, а также гипергликемию.
- Нестандартное фракционирование дозы — один из самых частых способов радиомодификации. При адекватно подобранном варианте дробления дозы без каких-либо дополнительных затрат удаётся добиться существенного повышения повреждения опухоли с одной временной защитой окружающих тканей. Различают три основных варианта нетрадиционного дробления дозы.

Гиперфракционирование предполагает увеличение количества фракций по сравнению с классическим режимом, например подведение в день нескольких фракций по 1 Гр с интервалом 5 ч.

При гипофракционировании, напротив, общее количество фракций по сравнению с классическим режимом уменьшают. Например, подводят по 4 Гр 3 раза в неделю с интервалом 48 ч либо по 5 Гр 2 раза в неделю с интервалом 72 ч.

Динамическими называют режимы дробления дозы, при которых подведение укрупнённых фракций чередуется с классическим фракционированием либо подведением меньших, чем 2 Гр, доз несколько раз в день.

При опухолях, характеризующихся быстрым темпом роста, высоким пролиферативным пулом, выраженной радиочувствительностью, необходимо подведение укрупнённых разовых доз. При таких режимах возникает опасность повреждения здоровых тканей. Во избежание этого целесообразно прибегнуть к дневному дроблению укрупнённых доз на отдельные фракции, интервалы между которыми выбирают с учётом времени восстановления суб- и потенциально летальных повреждений здоровых тканей (в среднем 4–6 ч).

Лучевую терапию в сочетании с гипертермией с успехом используют при лечении опухолей различных локализаций (меланомы, рака прямой кишки, молочной железы, головы и шеи, сарком мягких тканей и т.д.). В большинстве исследований термолучевое лечение в 1,5–2 раза чаще приводит к местному излечению, чем только лучевая терапия. При нагреве до 39–40 °С усиливается кровоток, тем самым

улучшая оксигенацию опухоли. Если температура в опухоли достигает 42—47 °С, можно рассчитывать на ингибицию репарации, т.е. полностью или частично блокируется восстановление суб- и потенциально летальных повреждений. В зависимости от поставленных задач гипертермию используют до либо после облучения, а иногда и до и после или между двумя сеансами лучевой терапии.

Клиническое применение облучения в условиях гипоксии подтвердило данные о преимущественной защите здоровых тканей и возможности повышения очаговой дозы без увеличения риска осложнений. Гипоксирадитерапия позволяет повысить суммарную дозу при дистанционной лучевой терапии на 20—40%. Общая гипоксия в условиях наркоза позволяет без осложнений подводить интраоперационно 25 Гр однократно.

Показания и противопоказания к лучевой терапии

Радикальную лучевую терапию проводят при многих злокачественных опухолях, диагностированных на ранних стадиях (рак кожи, горлани, шейки матки и др.) либо обладающих высокой радиочувствительностью (злокачественные лимфомы, сeминомы). Она включает облучение первичного очага и регионарных зон. На область возможного субклинического распространения опухоли подводят дозы 40—50 Гр, а к очагам явного опухолевого роста — радикальные (канцеридные) дозы 60—80 Гр. Наружное облучение нередко дополняют внутримолостным или внутритканевым облучением. В этом случае метод называется сочетанной лучевой терапией.

В задачи паллиативной лучевой терапии входят торможение роста опухоли и сокращение её объёма. В этих случаях используют дозы 40—50 Гр. За счёт резорбции опухоли снижается интоксикация, исчезают либо уменьшаются боли, полностью или частично восстанавливаются функции поражённых или сдавленных растущей опухолью органов. Паллиативная лучевая терапия устраняет боли при поражении костей, сдавлении спинного или головного мозга. Дозы в этих случаях не превышают 20—30 Гр.

В редких случаях, как альтернативу химиотерапии, используют системную лучевую терапию: тотальную (облучение всего тела) и полутотальную или субтотальную (облучение больших объёмов, например верхней или нижней половины тела при генерализации опухоли).

Абсолютные противопоказания к лучевой терапии:

- декомпенсация функции жизненно важных органов и систем;
- анемия, лейкопения, тромбоцитопения, не поддающиеся коррекции;
- сепсис;
- распад опухоли с угрозой кровотечения;
- опухолевая кахексия.

Предлучевая подготовка

Успех лучевой терапии примерно на 50% зависит от радиочувствительности опухоли, на 25% — от аппаратного оснащения и на 25% — от выбора рационального плана лечения и точности его воспроизведения от сеанса к сеансу.

Среди множества факторов, определяющих радиочувствительность, принято выделять репарацию, репопуляцию, оксигенацию, реоксигенацию и продвижение клеток по фазам цикла. Из-за гетерогенности в одном и том же новообразовании разные участки неодинаково реагируют на облучение. Судить об изначальной радиочувствительности каждой конкретной опухоли весьма сложно.

Одно из основных условий успеха лучевой терапии — тщательно составленный индивидуальный план лечения, включающий определение объёма облучения, локализации мишени, уровня поглощённых доз (в опухоли и здоровых тканях). Планирование лучевой терапии включает клиническую топометрию, дозиметрию и последующий контроль за воспроизведением намеченного плана от сеанса к сеансу.

- Под мишенью в лучевой терапии понимают объём тканей, которые должны быть облучены за курс лучевой терапии в запланированной поглощённой дозе. Мишень включает саму опухоль, а также зоны субклинического роста и регионарного метастазирования.
- Под дозными полями (изодозным распределением) в лучевой терапии понимают распределение поглощённой энергии и ионизирующего излучения в теле больного. Обычно это распределение представляют в виде изолиний (линии, соединяющие точки с одинаковой поглощённой дозой) на поперечном «срезе» больного. В настоящее время с помощью компьютеров дозные поля рассчитывают во всём облучённом объёме.

Конформная лучевая терапия (конгруэнтная) характеризуется геометрическим распределением дозы в точном соответствии с поверхностью опухоли. При этом используют возможности симулятора полей, сформированных при КТ. Современное оборудование позволяет концентрировать дозу облучения в 1–2 см снаружи от границы опухоли. Фигурные дозные поля огибают мишень с минимальным отклонением в непоражённые ткани. Жизненно важные структуры оказываются защищёнными. Точная и надёжная фиксация больного обеспечивает сохранение границ при повторных сеансах. Кроме того, появилась возможность коррекции границ в процессе облучения с точностью до нескольких миллиметров (бустерный метод). Поскольку поля тесно прилегают к опухоли, доза облучения может быть избирательно увеличена. Недавно появились аппараты, которые могут в пределах объёма до 3 см, определённых методом стереотаксиса, реализовать мак

симальную дозу облучения. Этот метод с использованием трёхмерных полей облучения и специальных коллиматоров линейных ускорителей стали называть стереотаксической радиохирургией.

Интраоперационная лучевая терапия — технически сложный метод лечения с использованием однократной высокой дозы ионизирующего облучения и обеспечением доступа к мишени хирургическим способом. Быстрое развитие метода связано с появлением ускорителей электронов высоких энергий. Преимущество пучков ускоренных электронов перед другими видами излучения заключается в возможности концентрации дозы на заданной глубине с резким её падением за границами мишени. Интраоперационную лучевую терапию с позиции лучевого компонента комбинированного лечения применяют в нескольких вариантах:

- облучение ложа опухоли после радикальной операции (вариант послеоперационной лучевой терапии);
- облучение опухоли перед её удалением;
- облучение остаточной опухоли после нерадикальной операции;
- облучение нерезектабельной опухоли.

Для проведения интраоперационной лучевой терапии обычно используют отечественный циклический ускоритель «Микротрон М», который генерирует набор электронных пучков с энергией от 6 до 19 МэВ. Формирование полей облучения производят без использования тубусов за счёт набора диафрагм и блоков.

При рецидивах сарком мягких тканей конечностей за счёт сочетания лучевой терапии в пред- и послеоперационном периодах с интраоперационным облучением ложа опухоли доказана возможность сохранения функционирующей конечности даже у больных, оперированных по поводу повторных рецидивов после неоднократных попыток комбинированного лечения. Покровные ткани с изменённой трофикой широко иссекают вместе с опухолью. Затем проводят интраоперационную лучевую терапию и пластическое закрытие обширных дефектов. Пересаженная кожа даёт возможность проведения послеоперационного наружного облучения. При сроках наблюдения до 5 лет частота рецидивов уменьшается на 20%, а выживаемость возрастает вдвое по сравнению с результатами хирургического лечения.

Расширение радиотерапевтического интервала возможно по нескольким направлениям:

- нетрадиционное фракционирование дозы с использованием химиопрепаратов в качестве радиосенсибилизаторов;
- ультразвуковая гипертермия в качестве радиосенсибилизатора при интраоперационной лучевой терапии;
- общая газовая гипоксия в качестве радиопротектора в условиях интраоперационной лучевой терапии для повышения её однократной дозы и адекватного снижения дозы дистанционного компонента облучения.

Эффективность лучевой терапии

Отдалённые результаты лучевой терапии зависят не только от типа опухоли, но и от её распространённости (табл. 5 2).

Таблица 5 2. Частота полных ремиссий (за период наблюдения 5 лет и более) после лучевой терапии

Заболевание	Метод лечения	
	только лучевая терапия	в сочетании с другими воздействиями
Злокачественные опухоли но соглотки без метастазов	65 80	90
Злокачественные опухоли носоглотки с метастазами в лимфатические узлы шеи	55.5 75	90
Рак кожи I — II стадий	96 97	
Рак шейки матки I стадии	100	
Рак шейки матки II стадии	85	
Рак шейки матки III стадии	68 72	
Лимфогранулематоз I — ПА стадий	70 80	
Лимфогранулематоз I— ПВ стадий		70 80
Рак гортани I—II стадий	80 85	
Рак гортани III стадии		74 (голос сохранён у 91%)
Рак щитовидной железы с множественными метастазами в лёгких		76.6

Подобно другим методам лечения лучевая терапия может сопровождаться различными реакциями и осложнениями. Главные факторы, от которых они зависят, — это разовая и суммарная дозы, объём облучения, индивидуальные особенности организма, а также состояние тканей в зоне облучения. В течение всего курса лучевой терапии необходимо систематическое наблюдение за состоянием больного, скоростью и степенью регрессии опухоли, развитием общих и местных реакций и осложнений. При адекватном планировании лечения общие реакции выражены слабо и после завершения лучевой терапии быстро исчезают. Лишь при облучении больших объёмов, особенно в области таза, брюшной и грудной полости, и подведении относительно высоких суммарных доз могут возникнуть тошнота, рвота, головные боли, нарушение сна, изменение картины периферической крови (лейко и

тромбоцитопении). Местные лучевые реакции чаще всего выражаются в мукозитах и эпидерматитах разной степени тяжести.

Комбинированное лечение

В случае предоперационного воздействия комбинированное лечение направлено на клинические и субклинические зоны опухолевого роста, а в случае послеоперационного — на отдельные злокачественные клетки либо их комплексы, сохранившие жизнеспособность. В задачи предоперационного облучения входит снижение злокачественного потенциала новообразований за счёт гибели анаплазированных, хорошо оксигенированных, наиболее радиочувствительных опухолевых клеток и изменение биологических свойств злокачественных элементов, сохранивших жизнеспособность после сублетальных и потенциально летальных повреждений.

При незначительных поражениях с низкой степенью риска субклинических очагов, когда необходимо не уменьшение объёма, а подавление злокачественного потенциала опухоли, ранее рекомендовали интенсивно концентрированный курс (по 4 Гр ежедневно в течение 5 дней). По мере накопления клинического материала стало очевидным, что доза 20 Гр явно недостаточна для сколько нибудь значительного повреждения опухоли и стойкого подавления субклинических метастазов. В то же время применение высоких доз перед гастрэктомией, пневмонэктомией, экстирпацией прямой кишки нежелательно из-за увеличения риска интра- и послеоперационных осложнений. В такой ситуации более выгодно увеличение количества укрупнённых фракций при условии их дневного дробления, либо использование схем динамического фракционирования дозы, обеспечивающих хороший противоопухолевый эффект с минимальным воздействием на здоровые ткани. Такие схемы лечения обеспечивают и относительно небольшую длительность предоперационного интервала.

Поскольку в задачи предоперационного облучения не входит полное разрушение очага рака, существенное значение приобретает судьба остаточной опухоли. После подведения предоперационных уровней доз (30—50 Гр) опухолевые клетки, сохранившие жизнеспособность, через небольшой промежуток времени начинают снова размножаться. Рождается новая генерация злокачественных элементов, по существу не испытывавшая на себе влияния ионизирующего излучения. Естественный отбор способствует репопуляции наиболее радиорезистентных клеток, поэтому операция должна опередить возобновление роста. Этот процесс регистрируют, как правило, на 3-й неделе после завершения предоперационного облучения (колебания зависят от величины доз и методик их дробления).

Однократное предоперационное облучение проводят накануне либо непосредственно перед операцией. После облучения по интенсивно концентрированной методике оперируют в сроки до 5 дней. Использование схемы динамического фракционирования требует 2 недельного предоперационного интервала. Для стихания лучевых реакций после облучения по классической методике в дозе 40 Гр необходим интервал в 3–4 нед.

Целью комбинированной терапии с использованием лучевого и лекарственного воздействий является не снижение доз, а, скорее, повышение эффективности каждого из методов. Преимущество такого вида лечения — суммирование либо потенцирование повреждающего действия на злокачественную клетку. Некоторые цитотоксические препараты могут повышать чувствительность опухоли к облучению. Используют как синхронное проведение обоих методов, так и последовательное их применение в зависимости от характера опухоли и конкретной клинической ситуации.

Таким образом, применение комбинированных методов (операция и облучение) позволило за последние годы существенно расширить диапазон органосохраняющего лечения. Наибольшее распространение они получили при раке молочной железы, прямой кишки и злокачественных новообразованиях опорно двигательного аппарата. Появление новых технологий существенно расширяет границы радикального воздействия на опухоль с сохранением функции поражённого органа и повышением качества жизни онкологических больных.

Симптоматическая терапия

К симптоматической терапии (паллиативной помощи) прибегают в ситуации, когда возможности противоопухолевого лечения ограничены или исчерпаны. Существует несколько организационных форм оказания паллиативной помощи больным с неизлечимыми злокачественными опухолями: хоспис стационар, хоспис на дому, отделения паллиативной помощи, лечебно консультативные центры амбулаторной помощи, кабинеты противоболевой терапии, патронажная служба на дому, а также клиники боли. В России амбулаторную паллиативную помощь оказывают в кабинетах противоболевой терапии (их более 20), стационарную — в хосписах и отделениях паллиативной помощи (более 30, в Москве 8), на дому — самостоятельными патронажными службами и выездными бригадами вышеуказанных подразделений.

Основные направления паллиативной помощи в настоящее время включают обезболивание, коррекцию психоэмоционального состояния, детоксикацию, паллиативные инструментальные и хирургические вмешательства, не связанные с уменьшением/удалением опухолевой

массы, с использованием в ряде случаев по показаниям физических факторов воздействия (трахеостомия, гастростомия, энтеростомия, нефростомия, эпицистостомия, некрэктомия, лапароскопическая торакотомия).

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Яркие клинические проявления онкологических заболеваний органов дыхания (в первую очередь рака лёгких) обусловлены местным распространением злокачественных новообразований в трахее, бронхах, лёгких, в сочетании с метастатическим поражением лимфатических узлов, плевры, средостения. Опухоль нарушает функции дыхания и способствует развитию тяжёлых осложнений (ателектаз, пневмония и др.). Кроме болевого синдрома особое место занимают осложнения, связанные с деструкцией опухоли, или метастазов с возможным развитием аррозии кровеносных сосудов и патологических переломов костей.

Одышка

Одышка рано или поздно возникает у большинства больных раком лёгкого. Оклюзия трахеи и главных бронхов проявляется внезапной декомпенсацией дыхания. В том случае, если рак растёт преимущественно экзофитно, удаление эндобронхиального компонента опухоли приводит к резкому улучшению состояния больного. Особенно эффективна лазерная деструкция при неполной закупорке бронха и обтурационном пневмоните, связанном со скоплением в месте сужения некротических тканей, застойного секрета и сгустков крови.

- Если инфильтративный рост опухоли постепенно приводит к сдавлению трахеи (или главного бронха), вызывая тяжёлую одышку, необходимы следующие мероприятия.
 - Назначение глюкокортикоидов перорально или внутримышечно. Эти препараты снимают бронхоспазм, уменьшают отёк в первичном очаге опухоли и в массивных медиастинальных метастазах и к тому же тормозят распространение карциноматозного лимфатического узла. Оправдано использование дексаметазона в дозе 8 мг/сут, однако оптимальную дозу подбирают индивидуально.
 - Назначение бронходилататоров (например, теофиллина, ингаляций сальбутамола).
 - Профилактика и лечение инфекций.
 - Паллиативная лучевая терапия иногда даёт хороший временный эффект при центральном раке.
 - Назначение атропина. Препарат снижает секрецию бронхов и обладает слабым седативным действием.

- При отсутствии специфической причины, поддающейся лечению, показано назначение следующих лекарственных средств.
 - Умеренные дозы морфина (внутрь), кодеин, бензодиазепины, на пример диазепам.
 - Комбинация хлорпромазина в низких дозах и атропина показана, если другие виды лечения не приносят ощутимого облегчения.
 - Бронхолитические средства назначают в ситуации обратимой бронхиальной обструкции пациентам с хроническим бронхитом, бронхиальной астмой и курильщикам (например, сальбутамол в форме дозируемого аэрозоля или ингаляций по 2,5–5 мг в течение 10–15 мин каждые 4–6 ч).
 - Антихолинэргические лекарства (скополамин или атропин в инъекциях) подавляют продукцию секрета и эффективны при терминальном нарушении дренажа трахеи и бронхов. Из побочных эффектов этих препаратов следует отметить седацию различной степени интенсивности.
 - Глюкокортикоиды дают бронхолитический эффект, опосредованно облегчая одышку и кашель. Для стойкого терапевтического эффекта лечение целесообразно начинать с больших доз (преднизолон 60–120 мг/сут или дексаметазон 12–24 мг/сут) с учётом существующих индивидуальных противопоказаний и условием постепенного уменьшения дозы препарата в течение нескольких дней до пороговой.
- У терминальных больных для купирования одышки применяют преимущественно наркотические анальгетики. Они снижают возбуждение и страх, остроту и тяжесть субъективного восприятия нехватки воздуха, а также боль, связанную с движениями грудной стенки, улучшают работу сердца.
- Оксигенотерапию (из кислородного баллона, либо из концентратора) обычно проводят с помощью лёгких масок. Применение трансназальных катетеров менее желательно. Действие газа в значительной мере психогенное. Иногда оправдано добавление в ингаляционную смесь закиси азота. Если одышка связана с пневмонией, то кислород лучше назначать только в период резкого усиления одышки. Обычно ингаляции не повышают парциальное давление кислорода в крови, но несколько успокаивают больного.

Кашель

Упорный и мучительный кашель может носить постоянный характер. Во время приступа кашля падение систолического давления иногда вызывает коллаптоидное состояние с потерей сознания, а запредельное увеличение центрального венозного давления — головную боль, кровоизлияния в сетчатку и конъюнктиву. Стенотический

«лающий» приступообразный кашель может вызвать дисфонию, боль в груди и мышцах, патологические переломы ребер, пневмоторакс, провоцировать рвоту, непроизвольное мочеиспускание, кровотечение. Кроме того, изнурительный кашель и сопровождающая его бессонница значительно астенизируют пациента, отягощая его социальный статус.

Лечение заключается в назначении противокашлевых средств, со держащих кодеин.

Кровохарканье

Кровохарканье наблюдают приблизительно у 50% больных центральным раком лёгкого, реже — при периферических опухолях или лёгочных метастазах. Этот симптом вызывает боязнь массивного кровотечения. Опасность действительно существует, но пациента и членов его семьи необходимо успокоить, поскольку фатальное кровотечение наступает крайне редко.

Лечение. Транексамовая кислота в достаточно высоких дозах. Паллиативная лучевая терапия может снизить выраженность этого симптома. Следует помнить, что выраженное кровохарканье служит противопоказанием к лучевой терапии, так как может возникнуть профузное кровотечение в связи с быстрым распадом опухоли, инфильтрирующей стенку крупного сосуда.

Инфекционные поражения лёгких

Вторичные гнойные осложнения при распространённом раке лёгкого наблюдают у 30—40% больных. Особенно часто они проявляются в терминальной стадии заболевания и в 20% случаев служат причиной смерти. При центральном раке лёгкого нагноения в ателектазе и обтурационный пневмонит при окклюзии просвета бронха развиваются уже на ранних стадиях роста опухоли.

Кроме локальных факторов, развитию инфекции способствуют недостаточность защитных сил организма, иммунологические нарушения, диспротеинемия, анемия, гиповитаминоз, нарушение барьерной функции лимфатической системы, последствия хирургического и консервативного противоопухолевого лечения. По многим причинам нет возможности бесконечно искать очаг инфекции и выявлять её бактериальный профиль.

В терминальном периоде развивается интеркуррентная вирусная и бактериальная инфекции. Широко распространены анаэробные бактерии. Характерно развитие грибковых поражений слизистых оболочек (кандидоз, аспергиллёз) на фоне антибиотикотерапии. Реже возникают глубокие микозы.

Адекватная терапия существенно улучшает качество жизни больного. При лечении вторичных инфекций на фоне рака лёгкого очень часто оказывается эффективным применение фторхинолонов.

При малейшем подозрении на гнойный плеврит (эмпиему плевры) показана плевральная пункция. В случае выделения густых гнойных масс с некротическими включениями устанавливают дренаж с широким просветом. Это позволяет ежедневно промывать полость гноя растворами антисептиков. Обычно после этого состояние больного резко улучшается.

После стабилизации гнойного процесса в грудной клетке можно перевести больного на амбулаторное лечение, особенно если родственники способны помочь персоналу поликлиники.

Если, несмотря на антибиотикотерапию, у больного сохраняется высокая температура тела, следует заподозрить онкогенную лихорадку, при которой может быть эффективен регулярный приём нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Лучевой пневмонит

Лучевой пневмонит принято условно разделять на острый и хронический. Величина поражения и степень выраженности пневмонита зависят от объёма облучённой зоны, величины разовой и суммарной очаговой дозы, а также количества фракций. Предшествующая или одновременная химиотерапия некоторыми препаратами может существенно повысить риск пневмонита. Острый лучевой пневмонит развивается в пределах нескольких недель после лечения, но может быть отсроченным на многие месяцы. Выраженность симптомов (одышка, кашель) варьирует от умеренной до мучительной. Острый лучевой пневмонит удаётся купировать глюкокортикоидами в умеренной дозе (преднизолон 40–60 мг/сут) и в течение 3–4 нед. Острый пневмонит может прогрессировать до стадии хронического фиброза, который развивается за время от 6 мес до 2 лет. Лёгочный фиброз может вызывать одышку и дыхательную недостаточность.

Тромбоэмболию лёгочной артерии

Тромбоэмболию лёгочной артерии наблюдают приблизительно у 10% больных с распространёнными злокачественными новообразованиями лёгкого. Эмболия основной ветви лёгочной артерии вызывает острую одышку, боль в груди и кровохарканье. Большие или множественные эмболы могут привести к острому сердечно-сосудистому коллапсу и внезапной смерти. При небольшом единичном эмболе наблюдают только проходящую одышку и тахипноэ без других проявлений. Множественные мелкие эмболы вызывают прогрессирующую одышку без боли и кровохарканья.

Лечение эмболии ветвей лёгочной артерии у больных с распространёнными злокачественными опухолями лёгкого требует осторожной оценки потенциальных выгод и возможных осложнений. Тромболитическая терапия противопоказана из за риска кровотечения из опухоли, особенно при метастазах в головном мозге. Стандартную терапию гепарином натрия (в течение 5–10 дней) с последующим пероральным приёмом антикоагулянтов (в течение 3 мес или более) проводят пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни более нескольких месяцев. У больных с более коротким жизненным прогнозом достаточно ограничиться гепаринизацией, позволяющей устранить острую одышку и боль в груди. Риск кровотечения снижается при использовании низкомолекулярного гепарина натрия с 12 часовыми интервалами введения. В последние дни или недели жизни больного проводят симптоматическое лечение боли и одышки.

Сдавление и прорастание крупных сосудов

Чаще всего из осложнений данной группы наблюдают сдавление верхней полой вены. У 70% больных это происходит при мелкоклеточном раке лёгкого. Симптомы обычно нарастают быстро. Медиастиноскопия или медиастинотомия связаны с опасностью кровотечения, поэтому достаточно иметь цитологическое подтверждение диагноза. Временный эффект даёт лечение глюкокортикоидами, диуретиками, антикоагулянтами. В тяжёлых случаях применяют лучевую терапию.

Плевральный выпот

Гидроторакс возникает вследствие повышения проницаемости капилляров в результате опухолевой инфильтрации плевры или других причин воспаления (инфекция, инфаркт, облучение). Небольшой выпот у ослабленных больных редко проявляется клинически. Массивный гидроторакс вызывает одышку, непродуктивный кашель и боль в груди. Выраженность одышки зависит от объёма и скорости накопления выпота. Характерными признаками плеврального выпота являются уменьшение экскурсии грудной клетки, укорочение звука при перкуссии, уменьшение объёма дыхания и ослабление голосового дрожания.

Удаление жидкости в 97% случаев сопровождается рецидивом плеврита и возвратом симптомов. Для достижения плевродеза вводят цитостатики, радионуклиды, склерозирующие средства (тальк), антибиотики (тетрациклин).

Дренирование плевральной полости (удаление не более 1 л жидкости одномоментно) рекомендовано лишь при установленной связи одышки с наличием жидкости в плевральной полости. В качестве

дренажа используют широкий катетер. Перед плевродезом выпот удаляют полностью. После введения склерозирующего препарата больного в течение 90 мин поворачивают с целью равномерного орошения жидкостью всех отделов плевры. Дренаж удаляют через сутки. Паллиативный эффект наблюдают у 95% больных.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В терминальной стадии болезни отягощают состояние больных и в значительной степени ухудшают результаты проводимого противоболевого лечения осложнения со стороны ЖКТ: диспепсия, синдром сдавления желудка, тошнота и рвота, задержка стула (реже диарея), кишечная непроходимость, асцит, поражение слизистой оболочки полости рта.

Диспепсия

Причинами диспепсии могут быть как рост опухоли, так и сдавление желудка или пищевода извне, побочные эффекты некоторых лекарств, астенизация, сопутствующая патология. Эффективность лечения диспепсии зависит от правильности определения её причин. Тщательный сбор анамнеза позволяет выявить преобладающие симптомы и назначить адекватную терапию. Предпочтение следует отдавать пероральному приёму препаратов. При повышенной секреторной функции желудка эффективным средством служат антациды: алгелдрат + магния гидроксид и др. Активно угнетают желудочную секрецию блокаторы H₂, рецепторов (циметидин, ранитидин), а также омепразол. Больным, принимающим НПВС, для предупреждения диспепсии желателно с профилактической целью использовать аналоги простагландина E (мизопростол). При нарушении моторики желудка лучше назначать прокинетиические лекарственные средства, избирательно стимулирующие гастродуоденальную моторику — метоклопрамид или домперидон. При метеоризме назначают антифлатуленты (активированный уголь, лигнин гидролизный).

Тошнота и рвота

Тошнота и рвота при прогрессирующем раке возникают у каждого второго больного вследствие действия психогенных или вестибулярных раздражителей, побочных действий лекарств, метаболических расстройств, механических раздражений слизистой оболочки или стенок желудка или вагусной стимуляции. Важно идентифицировать наиболее вероятные из них у каждого больного, чтобы в зависимости от ситуации назначить соответствующие лекарственные препараты. При тошноте и рвоте, связанных с лекарственной или лучевой терапией.

назначают галоперидол (в дозе 1,5–3 мг) или прохлорперазин (по 5–10 мг) через 8 ч, при таких дозах побочное действие наблюдают редко. Высокоэффективны блокаторы 5-HT₃ серотониновых рецепторов (ондансетрон и тропisetрон), выбор режима дозирования которых определяется эметогенным (вызывающим тошноту и рвоту) воздействием противопухоловой терапии.

Запор

Запор (констипация) — редкое (менее 3 раз в неделю) и затруднённое опорожнение кишки — частый симптом при прогрессирующем раке (65%). Механизм развития запора связан с дискинезией толстой кишки и/или нарушением акта дефекации. Этому способствуют анорексия, дегидратация, гиподинамия, побочные действия лекарств, болезненность при дефекации, непроходимость кишки, паралич и психологические проблемы у стеснительных пациентов.

Лечение запора необходимо начинать с анамнестического установления привычного режима опорожнения кишки и приёма пациентом слабительных. Для выяснения состояния прямой кишки обязательно её пальцевое исследование. При определении лечебной тактики необходимо помнить, что более физиологичным является не усиление двигательной активности кишки, а увеличение объёма и размягчение её содержимого. Пациенту следует увеличить количество потребляемой жидкости и клетчатки (фрукты, овощи, злаковые). Если ранее не использовали противодиарейные средства, можно успешно применять сеннозиды А и В или бисакодил в таблетках. Приём опиоидов требует одновременного назначения слабительных (лучше комбинации стимулятора моторики и размягчителя каловых масс). При длительном запоре и неэффективности пероральных слабительных назначают свечи с глицеролом и бисакодилом, а если это не помогает — прибегают к помощи клизм. Начинают с введения гипертонического раствора натрия фосфата или натрия хлорида, при необходимости вечером делают клизму с растительным маслом, а утром с гипертоническим раствором. В особо упорных случаях показана мануальная эвакуация содержимого ампулы прямой кишки.

Диарея

Диарея обычно связана с ускоренным пассажем содержимого по кишке, что приводит к замедленному всасыванию жидкости из её просвета. Частый жидкий или водянистый стул отмечают у 7–10% больных злокачественными опухолями. Диарея может быть вызвана разными причинами: действием лекарств (слабительные, антибиотики, антациды, НПВС), обструкцией просвета кишки опухолью или каловыми массами, нарушением всасывания из кишки (опухоль под

желудочной железы, резекция тонкой кишки, гастрэктомия) или противоопухолевой лучевой терапией.

Лечение диареи включает назначение лоперамида. Кроме того, при спастических болях назначают холиноблокаторы, а с целью улучшения метаболизма жиров — панкреатические ферменты. При диарее, вызванной лучевой терапией, иногда эффективны лечебные клизмы с настоями вяжущих трав.

Кишечная непроходимость

Кишечная непроходимость у больных генерализованными ЗН в зависимости от ситуации может быть механической или/и функциональной, высокой или/и низкой, одного или нескольких отделов кишки, частичной или полной, динамической или постоянной. Основными патогенетическими факторами могут быть: непосредственно опухоль, левый процесс, последствия противоопухолевого лечения, сопутствующая астенизация, неопухолевые процессы (например, ущемление кишки) либо комбинация этих факторов. Хирургическое лечение кишечной непроходимости у больных генерализованными ЗН возможно только при отсутствии диссеминации по брюшной полости, удовлетворительных общем состоянии и физической активности пациента и его уверенности в пользе операции. Хирургическое лечение показано при карциноматозе брюшины и массивном асците, быстро накапливающемся после лапароцентеза. Основная цель — обеспечить покой и удобство неоперабельных больных и членов их семей. Исходя из этого, следует избегать болезненных и инвазивных процедур. При боли в животе и кишечной колике назначают опиоиды (бупренорфин, морфин) и гиосцина бутилбромид (скополамин) по 60–120 мг/сут. Облегчению при тошноте и рвоте способствуют метоклопрамид 60–160 мг/сут или октреотид 300–600 мкг/сут, галоперидол 5–10 мг/сут. При запоре назначают дексаметазон, при диарее — вазелиновое масло с эмульсией магния гидроксида. Необходимость энтерального кормления через назогастральный зонд и внутривенного введения жидкости таким больным возникает крайне редко. Пациентам рекомендуют пить и есть, пусть в минимальных количествах, свои любимые напитки и блюда в любое удобное для них время. При кишечных коликах не назначают прокинетики, лекарственные препараты, отменяют осмотические и стимулирующие функцию кишки слабительные средства. Если кишечную колику не купирует введение опиоидов, назначают гиосцина бутилбромид (скополамин) подкожно. Необходимо устранить тошноту и попытаться уменьшить рвоту хотя бы до 1–2 раз в день. При этом выбор противорвотного средства зависит от наличия у пациента кишечной колики. Если колика есть, то назначают

гиосцина бутилбромид (скополамин), если нет — рекомендуют такую последовательность назначений:

- метоклопрамид подкожно (помогает дифференцировать функциональную и механическую непроходимость);
- при отсутствии эффекта назначают гиосцина бутилбромид (скополамин) с учётом его антисекреторных свойств или октреотид (300—600 мкг/сут), не обладающий антихолинергическим действием;
- при постоянной тошноте, чаще токсического происхождения, добавляют галоперидол 5—10 мг/сут;
- в случае неудачи терапии можно назначить левомепромазин 50—150 мг/сут, при этом каждый второй больной испытывает седативный эффект.

Если существенную роль в этиологии кишечной непроходимости играет запор, может быть эффективной высокая фосфатная клизма. Из слабительных средств назначают стимуляторы функции толстой кишки.

Асцит

Асцит обусловлен портальной гипертензией при поражении печени, а также гипоальбуминемией и водно-электролитными расстройствами. Его наблюдают при запущенном раке в 15% случаев. Патогенез асцита обусловлен метастатическим поражением брюшной полости, опухолевой инфильтрацией поддиафрагмальных лимфатических путей, повышением перитонеальной проницаемости, вторичным гиперальдостеронизмом или портальной гипертензией на фоне метастатического поражения печени. Асцит характеризуется увеличением объёма живота, дискомфортом и/или болью в животе, синдромом сдавления желудка, рефлюкс эзофагитом, тошнотой и рвотой, лимфемией нижних конечностей, одышкой. Лечение асцита следующее: интраперитонеальная химиотерапия (по возможности), мочегонные средства, лапаропентез. Лечение злокачественного асцита диуретиками предусматривает совместное применение спиронолактона в дозе 100—200 мг 1 раз в сутки и фуросемида в дозе 40—80 мг 1 раз в сутки в течение 1—2 нед под контролем состояния пациента и содержания иона калия в крови. При отсутствии эффекта через несколько дней дозу спиронолактона можно увеличить в 1,5—2 раза. При достижении удовлетворительного результата дозы спиронолактона и фуросемида необходимо уменьшить. Неудовлетворительные результаты диуретической терапии чаще всего связаны с непереносимостью желудком спиронолактона, а также недостаточными продолжительностью проводимой терапии и дозами спиронолактона и фуросемида в резистентных случаях.

Лапароцентез показан при массивном асците и болях в животе, обусловленных высоким давлением в брюшной полости. Для дренирования лучше использовать периферический или центральный венозный катетер, который позволяет удалить максимально возможное количество жидкости с минимальными осложнениями. Процедуру можно повторить, если мочегонные средства недостаточно эффективно предотвращают накопление жидкости.

Икота

Икоту вызывают персистирующие спазмы диафрагмы. У онкологических больных икота бывает следствием лучевой терапии в любой зоне патогенетической рефлекторной цепи или растяжения желудка и наиболее часто наблюдается у мужчин. Если причина икоты установлена, необходимо назначение специфического лечения. Растяжение желудка может быть частично устранено его опорожнением с одновременным использованием антацидов и метоклопрамида (по 10 мг под кожу 2 раза в день) и изменением режима питания. Альтернативой считают приём внутрь растительных масел, стимулирующих функцию желудка и отхождение газов за счёт релаксации гладких мышц кишки. Иногда для купирования упорной икоты используют хлорпромазин, однако он оказывает депрессивное действие, особенно проявляющееся при длительном приёме препарата. Как средство скорой помощи он может быть использован внутривенно однократно в дозе 25 мг. Для рефлекторного купирования икоты можно предложить сосание кусочка сахара, льда или корочки хлеба, питьё жидкости или лёгкую «шоковую» терапию в виде резкого отвращения, сигнала и т.д.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Боль — интегративная функция многих систем организма для защиты от неблагоприятного воздействия внешней среды, направленная на предупреждение вероятного повреждающего воздействия. Международная Ассоциация по изучению боли (IASP) выработала следующее определение: «Боль — неприятное ощущение или эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». У онкологических больных этот феномен достаточно часто проявляется в форме хронического болевого синдрома. В этом случае боль уже не носит защитной функции, предопределённой ей природой в ходе эволюции, а сама становится болезнью, отягощающей жизнь онкологического больного, и представляет не только медицинскую, но и социальную проблему. Качество жизни и результаты любого вида лечения в онкологии невозможно оценить без учёта динамики хронического болевого синдрома.

Классификация

- Патогенетическая классификация.
 - Ноцицептивная боль связана с раздражением (раздражением) болевых рецепторов. В зависимости от локализации последних ноцицептивная боль может быть висцеральной или соматической. Основные причины висцеральных болей — перерастяжение капсулы паренхиматозных органов, обтурация или сдавление извне полых органов, канцероматоз серозных оболочек. Соматические боли возникают при опухолевом поражении кожи, подкожной клетчатки, надкостницы, суставов, при мышечном спазме, метаболических нарушениях в кости.
 - Нейропатическая боль связана с поражением или дисфункцией нервной системы на периферическом или центральном уровне. В онкологии нейропатическая боль чаще всего связана с прямым повреждением периферических нервов или спинного мозга вследствие их прорастания или сдавления опухолями.
 - Психогенная боль не связана с раздражением болевых рецепторов или поражением нервной системы и возникает как реакция на индивидуально значимое эмоциональное воздействие (тяжёлый стресс).
- По временному параметру различают острую и хроническую (более 3~6 мес) боль.
- Этиологическая классификация онкологических болевых синдромов.
 - Боли, вызванные самой опухолью (поражение костей, мягких тканей, кожи, внутренних органов окклюзия сосудов, органов ЖКТ и др.).
 - Боли при осложнениях ЗН (патологический перелом, некроз, изъязвление, воспаление, инфицирование тканей и органов, тромбозы).
 - Боли при паранеопластическом синдроме (артро-, невро- и миопатии).
 - Боли при последствиях астенизации (пролежни, трофические язвы, запоры).
 - Боли, обусловленные противоопухолевым лечением:
 - при осложнениях хирургического лечения рака (фантомная боль, боли при спайках, рубцах, анастомозитах, отеках);
 - при осложнениях химиотерапии (стоматит, полиневропатия, генерализованная миалгия, асептический некроз, артралгии);
 - при осложнениях лучевой терапии (поражение кожи, костей, фиброз, плексит, неврит, миелопатия).

Диагностика

Для установления тяжести болевого синдрома необходимо изучить анамнез (давность, интенсивность, локализация, тип, факторы, усиливающие или уменьшающие боль; время возникновения боли в течение дня, применявшиеся ранее анальгетики и их эффективность). При клиническом обследовании важно изучить физический, неврологический и психический статус.

Оценку интенсивности хронического болевого синдрома проводят с помощью специальных шкал либо анкетных тестов (например, Макгилловского болевого опросника). Наиболее простой и удобной для клинического применения является 5-балльная вербальная шкала, которая заполняется врачом со слов больного: 0 баллов — боли нет, 1 балл — слабая боль, 2 балла — боль умеренная, 3 балла — боль сильная, 4 балла — нестерпимая, сильнейшая боль. Часто применяют и визуальную аналоговую шкалу, по которой пациент оценивает выраженность боли от 0 до 100%.

Лечение

Для рационального купирования болевых синдромов у онкологических больных, согласно рекомендациям ВОЗ, принято выделять три степени фармакотерапии. При слабой боли (первая ступень) применяют неопиоидные анальгетики, при усилении боли их дополняют «мягкими» опиоидными анальгетиками (вторая ступень), при неэффективности этой комбинации назначают сильнодействующие опиоидные анальгетики в комплексе с адъювантной терапией (третья ступень). Некоторые исследователи последнее время всё чаще выделяют четвертую ступень, когда при неэффективности или плохой переносимости препаратов третьей ступени необходимо применение инвазивных методов анальгезии. В целом такая тактика позволяет достичь удовлетворительного обезболивания в 85–90% случаев.

- Неопиоидные анальгетики:
 - НПВС: ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин, диклофенак, кетопрофен, лорноксикам;
 - производные парааминофенола (парацетамол);
 - производные пиразолона (метамизол натрия).
- «Мягкие» опиоидные анальгетики:
 - ненаркотические анальгетики: трамадол, буторфанол, налбуфин;
 - наркотические анальгетики: кодеин, тримеперидин, пропониол, фенилэтоксиэтилпиперидин.
- Сильнодействующие опиоидные анальгетики:
 - бупренорфин;
 - морфин;
 - фентанил.

В России зарегистрирован и рекомендован к применению широкий перечень неопиоидных, опиоидных и комбинированных анальгетиков в различных неинвазивных и удобных для лечения хронического болевого синдрома формах (табл. 5 3).

Таблица 5 3. Неопиоидные, опиоидные и комбинированные анальгетики, применяемые в онкологической практике

№ п/п	Международное и торговые названия	Форма выпуска	Максимальная суточная доза
1. Неопиоидные анальгетики			
1.1. НПВС			
	Ацетилсалициловая кислота	Таблетки 100 мг, 325 мг, 500 мг; таблетки шипучие	4000 мг
	Диклофенак	Таблетки 25 мг, 50 мг; ретардированная форма таблеток 100 мг, суппозитории ректальные 50 мг, 100 мг, раствор для инъекций (ампулы) 75 мг/3 мл, гель для наружного применения 1%	150 200 мг
	Ибупрофен	Таблетки 200 мг; ретардированная форма таблеток 800 мг	1600 мг
	Кетопрофен	Капсулы 50 мг, 320 мг, таблетки форте 100 мг, ретардированная форма таблеток 150 мг, суппозитории 100 мг, 160 мг, раствор для инъекций (ампулы) 100 мг/2 мл, 160 мг/2 мл, лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора 100 мг (с растворителем), спрей 15%, гель для наружного применения 2,5%, 5%, крем 5%	300 мг
	Кеторолак	Раствор для инъекций (ампулы) 30 мг/1 мл, таблетки 10 мг	90 мг (внутри мышечно) 40 мг (внутрь)
	Лорноксикам	Таблетки 4 мг, 8 мг; таблетки рапид 8 мг, лиофилизированный порошок для инъекций с растворителем 8 мг	32 мг
1.2. Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2			
	Мелоксикам	Суппозитории 7,5 мг, 15 мг; таблетки 7,5 и 15 мг, раствор для инъекций (ампулы) 15 мг/1,5 мл	15 мг

Продолжение табл. 5 3

	Нимесулид	Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь 100 мг — 2 г. таблетки 50. 100 мг. суспензия для приёма внутрь 50 мг/5 мл — 60 мл. гель 1 г 20 г	200 мг
	Целекоксиб	Капсулы 100. 200 Мг	400 мг
1.3. Производные пиразолона			
	Метамизол натрия	Таблетки 500 мг, раствор для инъекций (ампулы) 25%, 50% 1 мл. 2 мл	4000 мг
1.4. Производные параацетаминофенола			
	Парацетамол	Таблетки 500 мг, таблетки растворимые 500 мг, сироп 2.4% (120 мг/5 мл)	4000 мг
2. Опиоидные анальгетики			
2.1. Ненаркотические опиоидные анальгетики			
	Буторфанол	Раствор для инъекций (ампулы) 2 мг/1 мл	8 мг
	Налбуфин	Раствор для инъекций (ампулы) 10 мг/мл — 1 мл, 10 мл	2,4 мг
	Трамадол	Капсулы 50 мг. капли для приёма внутрь 100 мг/1 мл. раствор для инъекций (ампулы) 50 мг/1 мл. 100 мг/1 мл, суппозитории 100 мг, ретардированная форма таблеток 100 мг, 150 мг. 200 мг	400 мг
2.2. Наркотические опиоидные анальгетики			
	Бупренорфин	Раствор для инъекций (ампулы) 0,3 мг/1 мл. таблетки сублингвальные 0.2 мг. трансдермальная терапевтическая система 35 мкг/ч. 52.5 мкг/ч и 70 мкг/ч	3.2 мг
	Кодеин	Порошок (флаконы 5 мл) 300 мг. ретардированная форма таблеток 60. 90, 120 мг	120 мг
	Морфин для парентерального введения	Раствор для инъекций (ампулы) 1% 1 мл	50 мг (при длительном лечении доза может быть увеличена)
	Морфин для энтерального введения	Таблетки 10. 30. 60, 100 мг. капсулы 30, 60. 120. 200 мг. капсулы с микрогранулами длительного высвобождения 10, 30. 60. 100 мг. суппозитории 30. 60. 100. 200 мг	500 мг и более при длительном лечении

Морфин + кодеин + наротин + паверин + тебаин	Раствор для инъекций (ампулы) 1%, 2% 1 мл	100 мг
Пропионилфенил этоксиэтилпиперидин	Таблетки буккальные 20 мг, раствор для инъекций (ампулы) 1% 1 мл	240 мг
Тримеперидин	Раствор для инъекций 1% (ампулы) 1 мл, 2% (ампулы, шприц тубик) 1 мл, таблетки 25 мг	160 мг в/м. 200 мг внутрь
Фентанил	Раствор для инъекций (ампулы) 0,005% 1мл, 2 мл, трансдермальная терапевтическая система 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч	300 мг и более

2.3. Антагонисты опиоидных рецепторов

Налоксон	Раствор для инъекций (ампулы) 0,4 мг/1 мл	10 мг

3. Комбинированные препараты (неопиоидный + опиоидный компоненты)

Парацетамол + трамадол	Таблетки: парацетамол 325 мг. трамадол 37,5 мг	8 таблеток
Парацетамол + кофеин + кодеина фосфат	Капсулы, таблетки, таблетки растворимые: парацетамол 500 мг. кодеина фосфат 8 мг, кофеин 30 мг	8 таблеток

- Первая ступень — слабая боль.
 - На первом этапе обычно используют метамизол натрия, парацетамол. НПВС, а также комплексные препараты на их основе. НПВС различных групп, в том числе избирательные ингибиторы циклооксигеназы 2, являются препаратами выбора у этой категории больных. При применении всех этих лекарственных средств у ослабленных онкологических больных, многие из которых относятся к старшей возрастной группе, следует учитывать их возможные побочные эффекты и взаимодействие между собой.
 - Если лекарственные средства из группы НПВС недостаточно эффективны, не следует сразу переключаться на наркотические анальгетики. При необходимости назначения более сильнодействующего средства нужно выбрать препарат следующей ступени по градации анальгетиков, предложенной ВОЗ.
- Вторая ступень — умеренная боль.
 - Неэффективность применяемой фармакотерапии на первой ступени является показанием к переходу на более высокую ступень, т.е. подключение на следующем этапе слабых опиоидов. Это могут быть ненаркотические опиоиды — трамадол, буторфанол и

налбуфин или наркотический анальгетик — кодеин. Из них только трамадол и кодеин имеют неинвазивные формы выпуска для их длительного применения у онкологических больных.

Комбинированное применение по такой схеме существенно повышает эффективность каждого лекарственного средства в отдельности.

- Третья ступень — сильная и нестерпимая боль. Препарат выбора в этой группе больных — морфин в сочетании с неопиоидами первой ступени. В качестве альтернативы рассматривают бупренорфин или фентанил (в виде трансдермальных терапевтических систем) в сочетании с неопиоидами первой ступени.

Особенности лечения нейропатических болей

При нейропатических болях традиционные анальгетики, в том числе опиоидные, недостаточно эффективны; для их купирования препаратами первой линии служат антиконвульсанты, антидепрессанты, а также местные анестетики.

У большинства онкологических пациентов болевой синдром имеет сочетанный характер: соматический и/или висцеральный болевой синдром с нейропатическим компонентом. Противоболевая терапия у таких больных должна включать соответствующие препараты разных групп.

Дополнительная (адьювантная) лекарственная терапия

Возбуждение и страх в сочетании с болью способствуют усилению боли и углублению психических расстройств. Порочный круг разрывают нейролептиками (галоперидол, дроперидол), транквилизаторами (диазепам) и антидепрессантами (амитриптилин, мапротилин, кломипрамин, имипрамин) — табл. 5 4.

- Системная противоопухолевая терапия обладает слабым локальным обезболивающим эффектом, а назначение химиопрепаратов связано с дополнительной токсичностью, что неприемлемо у тяжёлых больных, поэтому к данному методу лечения прибегают редко. Тем не менее при некоторых гистологических формах генерализованных ЗН можно достигнуть удовлетворительного обезболивания. Это относится к мелкоклеточному раку легкого, иногда к анаплазированным формам рака молочной железы.
- Глюкокортикоиды наиболее эффективны при отёке тканей головного мозга и повышении внутричерепного давления, а также при сдавлении периферических нервных стволов, кровеносных и лимфатических сосудов. Комбинации глюкокортикоидов с анальгетиками эффективны при сопутствующих воспалительных процессах и отёках тканей.

Таблица 5 4. Препараты для адъювантной терапии болевых синдромов

Симптом	Лекарственный препарат	Доза
Спутанность сознания	Галоперидол	По 1–2 мг 2–3 раза в сутки
Тошнота, рвота	Галоперидол Прохлорперазин Метоклопрамид	По 1–2 мг 2–3 раза в сутки По 5 мг 2–3 раза в сутки По 10–20 мг 2–3 раза в сутки
Тошнота + тревога, бессонница	Левомепромазин Хлорпромазин	По 5–50 мг вечером По 25–50 мг вечером
Мышечные спазмы	Диазепам Толперизон Тизанидин Габапентин	По 5–10 мг 2–3 раза в сутки По 50–150 мг 2–3 раза в сутки По 2–4 мг 2 раза в сутки По 300–600 мг 2–3 раза в сутки
Спазмы в животе	Лоперамид	По 2 мг 2–4 раза в сутки
Депрессия	Амитриптилин Сертралин	По 25–50 мг вечером По 25–50 мг утром
Потеря аппетита	Преднизолон	По 10 мг 1 раз в сутки
Боли в костях	Клодроновая кислота Преднизолон	По 400–800 мг 2 раза в сутки С 40 до 20 мг 1 раз в сутки
Боль, вызванная метастазами в печени	Преднизолон	С 40 до 20 мг 1 раз в сутки

- При раке молочной железы анальгетического эффекта можно ДОСТИГНУТЬ с помощью назначения тамоксифена, а также новых ингибиторов ароматазы (анастрозол, летрозол).
- При раке предстательной железы обезболивающий эффект достаточно выражен при угнетении функции яичек с помощью аналогов лютеинизирующего релизинг гормона.
- Локальное облучение уменьшенными дозами обычно используют при болезненных единичных отдалённых метастазах. Схему лучевой терапии (дозу и фракционирование) подбирают в зависимости от общего состояния больного, типа опухоли и локализации болезненного метастаза. Вопрос этот решают на консилиуме с участием радиолога и онкоортопеда.

Основные принципы купирования болевого синдрома в онкологической практике

Для достижения адекватного обезболивания у неизлечимых онкологических больных, особенно в терминальной стадии, необходимо придерживаться простых принципов борьбы с хроническим болевым синдромом.

- Назначение опиоидных и неопиоидных анальгетиков «по восходящей» — от слабых к сильным. В упрощенном варианте: парацетамол, метамизол натрия. НПВС — трамадол, кодеин — пропионилфенил этоксиэтилпиперидина гидрохлорид — бупренорфин — морфин, фентанил.
- Строгое соблюдение режима приёма и дозы препарата.
- Максимально долгое использование пероральных ЛС, особенно в амбулаторных условиях.
- Профилактика побочного действия опиоидных и неопиоидных анальгетиков.

Если предпринятое лечение хронического болевого синдрома не эффективно, необходимо обратиться к специалисту по паллиативной помощи или в Центр по лечению онкологической боли. Боль у каждого онкологического больного должна быть устранена или облегчена! Всегда можно достичь удовлетворительного результата при внимательной оценке причин хронического болевого синдрома и правильного выбора разнообразных анальгетических и вспомогательных средств.

ВИЛОГОДОИ
ВАНТОН
II часть

Глава 9

ОПУХОЛИ ВИЗУАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

9.1. ОПУХОЛИ КОЖИ

Предраковые заболевания кожи

МКБ 10. L81 Лентиго; **L81.3** Кофейные пятна; **L82** Себорейный кератоз; **L85** Утолщения эпидермиса; **L85.1** Приобретённый ладонно подошвенный кератоз; **L85.8** Кератоакантома, кожный рог; **L85.9** Неуточнённые утолщения эпидермиса; **L91.0** Гипертрофический рубец (келоид); **Q82.1** Пигментная ксеродерма; **Q82.5** Врождённый неопухольный невус (родимое пятно, бородавчатый); **Q82.8** Наследственный кератоз ладоней и подошв; **D22** Меланоформный невус (волосистой, голубой, пигментный, без уточнения).

ФАКУЛЬТАТИВНЫЕ ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Кератома (себорейная кератома, старческая кератома, базально клеточная папиллома). В зрелом и пожилом возрасте на коже могут появляться доброкачественные эпителиальные образования — кератомы, количество которых может достигать нескольких десятков, а иногда и сотен. Вначале на коже появляется жёлтое пятно, почти не возвышающееся над поверхностью, в дальнейшем превращающееся в бляшковидное образование до 1,5 см в диаметре, тёмно серого, коричневого или чёрного цвета с гладкой или шероховатой поверхностью. Иногда с самого начала кератома имеет тёмную окраску (коричневую или черную), и тогда её бывает сложно отличить от меланомы. Характерная особенность себорейной кератомы — образование на её поверхности беловатых точек, имеющих вид «жемчужин», чего никогда не наблюдают при меланоме. Нередко поверхность кератомы покрыта коркой, представляющей собой наслоение роговых масс. Эту корку легко снять путём натиранья мажевых повязок (например, с касторовым маслом), после чего обнажается бородавчатая поверхность и можно получить материал для цитологического исследования (отпечаток). Микроскопически кератома характеризуется разрастанием многослойного плоского эпителия с

выраженными явлениями акантоза, гиперкератоза и паракератоза. Лечение заключается в электродеструкции и криодеструкции.

- Старческий кератоз (себорейная бородавка, себорейная кератома, старческая бородавка) не относят к новообразованиям. Кожный очаг развивается очень медленно. Сначала появляется ограниченное пятно желтоватого или коричневого цвета, которое постепенно достигает диаметра 4–6 см. Постепенно поверхность опухоли покрывается желтоватыми корками. Как правило, болеют лица старше 50–55 лет, однако старческий кератоз может возникать и в более молодом возрасте. Локализуется на коже лица, облысевшей коже волосистой части головы, реже — на туловище. Лечение: иссечение, электрокоагуляция, криодеструкция, воздействие лазера, мази с ретинолом и др.
- Кератоакантома чаще локализуется на лице, ушных раковинах, красной кайме губ. Представляет собой полусферические узелки (от 0,5 до 2 см в диаметре), неспаивающиеся с подлежащими тканями, с углублением в центре, покрытым гиперкератической пленкой. Опухоль безболезненна, подвижна. Приблизительно в течение 1 мес кератоакантома достигает максимальной величины, стадия стабилизации продолжается 2–3 нед, после чего наступает период регресса. В этот период кератоакантома уплощается, роговые массы отторгаются, границы опухоли становятся менее четкими. Лечение — иссечение с обязательным гистологическим исследованием.
- Кожный рог — образование конусовидной формы, возвышающееся над уровнем кожи (от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров), с плотной гиперкератической поверхностью и мягкотканым основанием. Локализуется на коже лица, веках, ушных раковинах, волосистой части головы, на красной кайме губ, реже на коже туловища и конечностей. Чаще болеют женщины. В 10–12% случаев возможна злокачественная трансформация. Лечение преимущественно хирургическое. Допустима лучевая терапия с использованием близкофокусной рентгенотерапии.
- К факультативным предраковым заболеваниям кожи также относят псориаз, глубокие микозы кожи, красный плоский лишай, атеромы, дермоидные и эпидермальные кисты, папилломы (бородавки). Злокачественную трансформацию при этих заболеваниях наблюдают редко, а своевременное лечение эффективно предупреждает развитие рака кожи.

ОБЛИГАТНЫЕ ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пигментная ксеродерма

Пигментная ксеродерма, или злокачественный эфелидоз, — наследственный фотодерматоз (тип наследования — аутосомно рецес

сивный), развивающийся в результате дефекта репарации ДНК. Это типичный актинический дерматоз, характеризующийся повышенной чувствительностью кожи к солнечным лучам. Пигментная ксеродерма возникает в раннем детском возрасте и проявляется при первом воздействии солнечных лучей. Кожа лица становится красной и отёчной. Через некоторое время эритема сменяется рассеянными по всему лицу и открытым частям тела округлыми пигментированными пятнами. Одновременно кожа становится сухой, теряет свою эластичность. В дальнейшем появляются очаги атрофии кожи белесоватого цвета, сливающиеся друг с другом. Через атрофичную кожу просвечиваются расширенные капилляры — телеангиэктазии, что придаёт лицу эри темный вид. Постепенно на атрофичной коже, которая очень ранима, возникают язвы, гиперкератозные и бородавчатые разрастания, превращающиеся в дальнейшем в рак. Следует подчеркнуть, что рак, возникший на почве типичной ксеродермы, протекает медленно, не метастазирует и чувствителен к лучевой терапии. Профилактика малигнизации пигментной ксеродермы: фотозащитные мази, которыми покрывают открытые участки тела.

Болезнь Боуэна

Болезнь Боуэна характеризуется медленным развитием преимущественно одиночных, реже множественных плоских очагов поражения неправильных или округлых очертаний, покрытых серозно кровянистыми корками. Характерная особенность — неравномерный рост очага поражения по периферии, его «пестрота» за счёт чередования участков эрозии, поверхностной атрофии, очагов гиперкератоза и слегка возвышающейся краевой зоны. В ряде случаев эрозии покрываются чешуйко корками, сопровождаются мокнутием, что придаёт очагу поражения сходство с экземой. Выделяют 2 формы болезни Боуэна: одна возникает на открытых местах, подверженных инсоляции, другая — на закрытых участках кожного покрова. В зависимости от преобладания той или иной симптоматики заболевание подразделяют на экземоподобную, гиперкератотическую и бородавчатую формы. Локализация очагов различна, чаще они располагаются на коже туловища, верхних конечностей, в области промежности и наружных половых органов. На слизистых оболочках их чаще обнаруживают в области рта, гени талий, прямой кишки и т.д. Заболевание чаще возникает в пожилом и старческом возрасте, одинаково часто у мужчин и женщин. Частота трансформации болезни Боуэна в плоскоклеточный рак составляет от 11 до 80%. При злокачественной трансформации болезни Боуэна в пределах бляшки формируется плотная узловатость, которая в дальнейшем часто изъязвляется. Лечение зависит от расположения патологического процесса и его величины. При небольших очагах на коже

используют криодеструкцию, аппликации мази с проспидия хлоридом (30%). Небольшие очаги в складках кожи чаще удаляют хирургически или с помощью углекислого лазера. При локализации на слизистых оболочках иногда проводят близкофокусную рентгенотерапию. Существуют сообщения о благоприятных результатах при лечении ароматическими ретиноидами (ацитретин в течение 1–2 мес в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки).

Болезнь Педжета

Болезнь Педжета чаще развивается в области соска грудной железы. Симптоматика напоминает таковую при микробной экземе. Очаг поражения обычно имеет неровные очертания, мацерированную поверхность с корочковыми наслоениями. Заболевание характеризуется медленным прогрессированием.

Болезнь Педжета также может развиваться на любых участках кожи, где присутствуют апокриновые потовые железы (в подмышечных, паховых складках, промежности, на вульве, мужских половых органах и др.). Наиболее часто заболевание возникает в пожилом и старческом возрасте.

При всех формах болезни Педжета высок риск инвазивного роста и трансформации в плоскоклеточный рак. При гистологическом исследовании в эпидермисе обнаруживают клетки Педжета, располагающиеся преимущественно в базальном слое. Эти клетки отличаются большими размерами, светлой цитоплазмой, крупным ядром. Они сдавливают эпидермоциты, в результате чего последние дегенерируют.

Лечение аналогично таковому плоскоклеточного рака. Чаще всего применяют комбинированную терапию — широкое хирургическое иссечение с назначением цитостатических препаратов (блеомицин, проспидия хлорид) и лучевой терапией. В начатых стадиях используют аппликации мази с проспидия хлоридом или декеолином, а также лазеротерапию или криодеструкцию. Необходимо тщательное обследование всех пациентов, поскольку болезнь Педжета нередко сочетается с раком других органов.

Эритроплазия Кейра

Эритроплазия Кейра чаще локализуется на головке полового члена у мужчин, реже на крайней плоти. Болеют в основном мужчины, не подвергшиеся обрезанию. Очаги поражения при болезни Кейра имеют четкие границы, ярко красный или вишнево-бордовый насыщенный цвет, блестящую или бархатистую поверхность. Размеры подвержены значительным колебаниям. Заболевание обычно развивается медленно, постепенно. В процессе развития эритроплазия Кейра нередко ин-

фицируется, при этом на поверхности появляются участки нагноения или белесоватый натёт, легко снимаемый шпателем. Очаги поражения легко подвергаются травматизации. при этом часто возникает кровотечение. Злокачественную трансформацию эритроплазии Кейра наблюдают приблизительно у 30% больных, в таких случаях наблюдают инвазивный рост, появляется мясистый гранулирующий узел, изъязвление, покрывающиеся гнойными или кровянистыми корочками.

Лечение зависит от локализации патологического процесса, его величины, выраженности инфильтрации и наличия изъязвления. При поражении крайней плоти наиболее эффективно проведение обрезания. При локализации на головке очаги небольших размеров подвергают криодеструкции под местной анестезией. Эффективны аппликации мази с проспидия хлоридом (30%) ежедневно в течение 3 нед. При инвазивной форме болезни Кейра назначают блеомицин или другие цитостатические препараты по схеме лечения плоскоклеточного рака в сочетании с близкофокусной рентгенотерапией.

Меланоз Дюбрея и лентигозная меланоцитарная дисплазия

Меланоз Дюбрея (лентиго, старческое лентиго, меланотическая веснушка Хатчинсона) — своеобразные участки пигментации кожи у людей среднего и пожилого возраста. В отличие от невусов, которые появляются в самых различных местах, включая низ живота, ягодичные области, подошвы, лентиго локализуется на открытых участках кожи — лице, шее, кистях рук. Лентиго, возникающее на голове и шее, как правило, имеют большую площадь (2–3 см в диаметре) и менее интенсивную окраску. Лентиго, возникающие на туловище и конечностях, отличаются меньшими размерами (0,5–1,5 см) и более тёмной окраской, в связи с чем клинически их не всегда можно отличить от невуса. Отличительные признаки лентиго включают неравномерность окраски (пигментации) пятна и неровность краёв (по типу географической карты). Такие пигментные образования постепенно могут достигать весьма значительных размеров — до 5–10 см в диаметре. При злокачественной трансформации почти во всех случаях развивается меланома.

Термином «лентигозная меланоцитарная дисплазия» обозначают пролиферацию эпидермальных меланоцитов с выраженной атипией, со склонностью к проникновению в вышележащие слои эпидермиса и дерму. Лентигозная меланоцитарная дисплазия фактически представляет один из вариантов меланоза Дюбрея. Выделяют 3 стадии развития лентигозной меланоцитарной дисплазии.

- I стадия (эфелида) — отмечаются увеличение количества меланоцитов.
- II стадия (лентиго) — более выраженная пролиферация меланоцитов и нарастание признаков их атипии.

- III стадия (выраженная дисплазия, близкая к инвазивной меланоме) — тенденция к вращению атипичных меланоцитов в выше расположенные слои эпидермиса и в сосочковый слой дермы.

Отличительная особенность всех пигментных пятен типа лентиго — лимфоцитарная инфильтрация подлежащей дермы. На самых начальных этапах развития лентигозной меланоцитарной дисплазии, когда ещё незаметно значительного увеличения количества меланоцитов, отсутствуют заметные признаки их атипии и анаплазии. лимфоцитарная инфильтрация и ангиоматоз в дерме указывают на уже существующий очаг пролиферации меланоцитов.

Невусы

В базальном слое эпидермиса располагаются меланоциты (отростчатые клетки, синтезирующие меланин). Длинные отростки меланоцитов проникают в шиповатый слой. По ним транспортируются меланосомы, содержимое которых (меланин) выделяется из меланоцитов и захватывается кератиноцитами. Меланин защищает подлежащие структуры от воздействия УФ излучения. Приобретение загара свидетельствует об усилении выработки меланина под влиянием инсоляции. В коже человека содержится пигмент 2 типов — эумеланин (чёрный пигмент) и феомеланин (красный пигмент). Эумеланин — фотопротектор, феомеланин, наоборот, может способствовать УФ повреждению кожи вследствие образования свободных радикалов в ответ на облучение. Улиц с каштановыми (рыжими) волосами, светлыми глазами и кожей в дерме и волосах обнаруживается преимущественно феомеланин. Их покровы отличаются сниженной способностью вырабатывать эумеланин. Они плохо загорают и склонны к солнечным ожогам.

Невусы — скопление пигментных клеток. Иногда они образуются ещё во внутриутробный период развития и могут иметь большие размеры (гигантские врождённые невусы). В большинстве случаев невусы появляются в возрасте 2 лет и вначале представляют собой пигментное пятно величиной с булавочную головку. У взрослых размеры невусов обычно составляют 0,4—1,5 см в диаметре, форма — круглая или овальная. После полового созревания все невусы прекращают свой рост. В зрелом возрасте (у женщин нередко в период беременности) появляются лишь единичные невусы, не превышающие 0,3—0,5 см без тенденции к росту.

У взрослых лиц европеоидной расы в среднем можно обнаружить 10—20 невусов. Тем не менее у некоторых субъектов их количество достигает 200 и более. К 40—50 годам невусы теряют пигмент, бледнеют, некоторые фиброзируются и приобретают вид папилломатозных мясистых образований, схожих с папилломами.

Из практических соображений все невусы разделяют на меланомо неопасные и меланомоопасные.

- К группе меланомонеопасных невусов относят внутридермальный пигментный невус, фиброэпителиальный невус, папилломатозный невус, «монгольское» пятно, галлонеvus (невус Сеттона) и некоторые другие образования кожи (себорейную кератому, гемангиому, телеангиэктатическую гранулему, лентикулярную дерматофибром, гистиоцитому).
- В группу меланомоопасных невусов и поражений кожи входят пограничный пигментный невус, синий невус, невус Ота, гигантский пигментный невус и ограниченный предраковый меланоз Дюбрея (см. выше), диспластический невус.
 - Пограничный пигментный невус имеет вид плоского узелка размерами от нескольких миллиметров до 4—5 см. но чаще всего его диаметр составляет 1 см. Поверхность невуса сухая, гладкая, редко неровная, всегда лишенная волосного покрова. Консистенция не отличается от окружающей кожи. Окраска невуса различная — от светло коричневого, синюшно фиолетового до чёрного. Существует также кокардный пограничный невус, характеризующийся постепенно усиливающейся пигментацией по периферии в виде концентрических колец.
 - Синий невус — полусферическое образование, выступающее над уровнем кожи, с чёткой границей. Поверхность невуса мягкая, без волос, имеет вид туго натянутой кожи. Цвет голубой или синий, реже коричневый. Размеры обычно не превышают 1 см в диаметре. Синий невус чаще возникает на лице, стопе, подошве, ягодицах, голени. Обычно образование бывает единичным.
 - ~ Невус Ота, или чёрно синюшный глазоверхнечелюстной невус, как правило, располагается на лице (область иннервации I и II ветвей тройничного нерва). Он состоит из одного большого или множества сливающихся друг с другом пятен чёрно синюшного цвета, располагающихся в области щеки, верхней челюсти, скуловой дуги. Всегда присутствует пигментация в различных отделах глаза: конъюнктиве, склере, радужной оболочке.
 - Гигантский волосаной пигментный невус обычно располагается на конечностях и туловище. Невус относительно быстро, по мере роста ребёнка, увеличивается в размерах и достигает 10—40 см и более. Поверхность его неровная, бородавчатая с трещинами. Часто отмечают явления гипертрихоза.
 - Диспластические невусы развиваются при диспластическом синдроме и озлокащеляются в 100% случаев. Основные клинические признаки диспластических невусов следующие.

Большой размер по сравнению с обычными невусами (диаметр более 0,5 см).

Неправильная (овоидная) форма.

Размытый край, неясные очертания без чётких границ.

Плоская поверхность.

Широкие вариации окраски (различные оттенки чёрного, рыжего, розового цветов), неравномерная пигментация (центр невуса одного цвета, края — другого).

Более 50% первичных меланом кожи развиваются на фоне предшествующих пигментных невусов. Частота малигнизации невусов на ходится в прямой зависимости от их размеров. При невусе диаметром более 2 см риск озлокачествления составляет 5—20%. При наличии у индивида более 20 невусов риск возникновения меланомы повышается в 3 раза.

Злокачественные опухоли кожи

В структуре онкологической заболеваемости ЗН кожи занимают третье место. В последние годы в России отмечают неуклонный рост заболеваемости раком кожи, в 2005 г. она составила более 30. смертность — 3,3 на 100 000 населения.

В зависимости от гистогенеза выделяют 2 группы ЗН кожи: эпителиальные, к которым относят базалиому и плоскоклеточный рак, и неэпителиальные — меланому.

БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ

Базально клеточный рак кожи (базалиома) — опухоль из базального слоя эпителия кожи.

Базально клеточный рак кожи занимает промежуточное положение между доброкачественными и ЗН. Характерная особенность базалиомы — местно деструктирующий рост при отсутствии лимфогенных и гематогенных метастазов.

Клиническая картина

Базалиома преимущественно локализуется на открытых участках кожных покровов — на лице, шее, волосистой части головы. Основные формы базалиомы — узелковая (кистозная), узелково язвенная, плоская (склерозирующая), поверхностная. Приблизительно в 10% случаев наблюдают пигментную базалиому, которую визуальнo трудно отличить от меланомы.

- Узелковая базалиома имеют вид экзофитного округлого образования розового цвета с легко кровоточащей поверхностью 0,5–3 см в диаметре.

- Плоская базалиома представлена слегка возвышающимся бляшко-видным образованием телесного цвета с приподнятыми валикообразными краями, с перламутровым блеском.
- Поверхностные базалиомы имеют вид розового пятна с приподнятыми краями и блестящей поверхностью, локализуются чаще на туловище, нередко бывают множественными. В отличие от других форм течение поверхностных базалиом значительно более доброкачественное: местно деструктивный рост не характерен, они могут существовать десятилетиями, лишь медленно увеличиваясь по площади.

Диагностика

Диагностика обычно базируется на цитологическом исследовании соскоба или (при узелковых базалиомах) пунктата опухоли. Достоверность метода при правильном заборе материала приближается к 100%. Для получения материала кровянистые корки или роговые массы необходимо предварительно удалить путём наложения мазевой повязки на 1–2 сут.

Лечение

При опухолях небольших размеров проводят фотодинамическую терапию, хирургическое удаление с захватом 0,5–1 см прилегающей к опухоли неизменённой кожи. При местно деструктивном росте необходимо выполнение пластических операций, иногда в сочетании с лучевой терапией. Все больные подлежат тщательному обследованию для исключения синхронных ЗН внутренних органов.

Прогноз

Прогноз при адекватном лечении базалиомы благоприятный. До 90% больных удаётся излечить (при локализованных формах — почти 100%). Прогноз менее благоприятный при обширных базалиомах с поражением костей черепа. В этих случаях возможно прорастание в полость черепа. После обширных резекций остаются дефекты, которые укрывают кожно мышечными лоскутами. Нередко возникают рецидивы.

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ

Плоскоклеточный рак, в отличие от базалиомы, — истинно злокачественная опухоль, возникающая из базальных клеток эпидермиса. Обычно развивается в пожилом возрасте.

МКБ 10. C44.0 Злокачественное новообразование кожи губы (исключая красную кайму); C44.2 Злокачественное новообразование кожи уха и наружного слухового прохода; C44.3 Злокачественное новооб-

разование кожи неуточнённых частей лица; **C44.4** Злокачественное новообразование кожи волосистой части головы и шеи; **C44.5** Злокачественное новообразование кожи туловища, включая анальный отдел и периаанальную область; **C44.6** Злокачественное новообразование кожи верхней конечности, включая плечевой пояс; **C44.7** Злокачественное новообразование кожи нижней конечности, включая область тазобедренного сустава; **C44.8** Злокачественное новообразование с поражением кожи, выходящее за пределы одной из описанных локализаций; **C.44.9** Злокачественное новообразование с поражением кожи.

Клиническая картина

Опухоль часто появляется на фоне рубцов после ожогов, ранений, но может возникать и на неизменённой коже. Первичный очаг имеет вид экзофитного образования округлой формы с гладкой поверхностью или папилломатозного разрастания в виде цветной капусты. Рак, возникший на фоне рубцов, имеет вид язвы с утолщёнными, подрытыми краями, с наличием сукровичного или гнойного отделяемого с характерным запахом.

Диагностика плоскоклеточного рака основывается на результатах цитологического исследования соскоба. В сомнительных случаях проводят инцизионную биопсию. Необходимо исключить системную красную волчанку, туберкулёз кожи, сифилис, лимфомы и доброкачественные опухоли.

Классификация

TNM классификация

- Первичная опухоль (Т): • ТХ — недостаточно данных для оценки первичного очага; • Т0 — признаков первичной опухоли нет; • Т_{is} — рак *in situ*: • Т1 — наибольший размер опухоли до 2 см; • Т2 — наибольший размер опухоли 2–5 см; • Т3 — наибольший размер опухоли более 5 см; • Т4 — опухоль любых размеров, прорастающая глубокие анатомические структуры (хрящи, кости, мышцы).
- Регионарные лимфатические узлы (N): • NX — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов; • N0 — метастазов нет; • N1 — метастазы в регионарных лимфатических узлах.
- Отдалённые метастазы (M): • MX — недостаточно данных для оценки отдалённого метастазирования; • M0 — отдалённых метастазов нет; • M1 — наличие отдалённых метастазов.

Стадии рака кожи: 0 стадия — TisN0M0; I стадия — T1N0M0, II стадия — T2–3N0M0; III стадия — T4N0M0, T(любое)1–4PM0; IV стадия — T(любое)T4(любое)M1.

Лечение

При раннем раке кожи небольших размеров показана близкофокусная рентгенотерапия, крио или лазерная деструкция опухоли. В крупных онкологических центрах с успехом применяют фотодинамическую терапию или мазевые аппликации (с демекोलцином 0,5%, с проспидия хлоридом 30% или 50%). Профилактическая лимфодиссекция не показана. При распространённости Т3 показана сочетанная лучевая терапия или широкое хирургическое иссечение опухоли, иногда в комбинации с облучением. При поражении лимфатических узлов производят регионарную лимфодиссекцию, которую в случаях сомнения в радикальности операции или при рецидивах дополняют лучевой терапией.

Прогноз

После полной ремиссии при I—II стадиях рака кожи 85—90% больных живут более 5 лет без рецидива. После комбинированного лечения больных раком III—IV стадией этот показатель в среднем не превышает 60%.

МЕЛАНОМА

Меланома кожи — чрезвычайно злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов (пигментных клеток, продуцирующих специфический белок — меланин).

Для меланомы характерно скопление меланина в клетках опухоли, однако иногда наблюдают и беспигментные меланомы.

МКБ 10: C43.0 Злокачественная меланома губы без уточнения; **C43.1** Злокачественная меланома век, включая спайку; **C44.2** Злокачественная меланома уха и наружного слухового прохода; **C43.3** Злокачественная меланома неуточнённых частей лица; **C43.4** Злокачественная меланома волосистой части головы и шеи; **C43.5** Злокачественная меланома туловища, включая анальный край и перианальную область; **C43.6** Злокачественная меланома верхней конечности, включая область плечевого пояса; **C43.7** Злокачественная меланома нижней конечности, включая область тазобедренного сустава; **C43.8** Злокачественная меланома кожи, выходящая за пределы одной из описанных локализаций; **C43.9** Злокачественная меланома кожи без уточнения; **C51.0** Злокачественная меланома вульвы; **C60.0** Злокачественная меланома полового члена; **C63.2** Злокачественная меланома мошонки.

Эпидемиология

На меланому приходится приблизительно 10% всех ЗН кожи. Наиболее часто её наблюдают у белого населения солнечных стран — в Австралии, Италии, Болгарии, США. В России в 1995 г. заболева

емость меланомой составила 3,3, а в 2005 г. — 5,1 случая на 100 000 населения. Стандартизованный показатель смертности превышает 1,4. Наиболее высок он в Хабаровском крае, Нижегородской и Ульяновской областях. Умерли от меланомы кожи в 2005 г. 3023 больных, что составило более 1% в общей структуре смертности от ЗН. Летальность в течение 1 года после подтверждения диагноза понемногу снижается, но всё ещё достигает 14,1% (2005 г.). У каждого десятого больного меланомой выявляют в IV стадии, несмотря на визуальную доступность опухоли!

Обычно опухоль возникает в возрасте 30—50 лет, у женщин чаще, как правило, на открытых частях тела, особенно голенях. В пожилом возрасте частота меланомы среди мужчин и женщин одинакова.

Этиология

Все известные этиологические факторы меланомы кожи можно разделить на экзогенные и эндогенные.

- Экзогенные факторы.

- Одним из наиболее важных экзогенных этиологических факторов меланомы считают воздействие УФ излучения (в частности, УФ спектра солнечных лучей). В то время как для развития базально клеточного и плоскоклеточного рака кожи важное значение имеет хроническое повреждение кожи УФ излучением, риск развития меланомы в наибольшей степени повышается при периодическом (возможно, даже однократном) интенсивном воздействии солнечных лучей. Это положение подтверждается тем, что меланома кожи чаще возникает на защищенных одеждой участках тела. Установлено, что меланомой кожи чаще заболевают люди, большую часть времени находящиеся в помещении, но периодически подвергающиеся интенсивному УФ воздействию (отдых на открытом воздухе под солнцем). Предполагают, что увеличение заболеваемости меланомой в определённой степени связано с разрушением озонового слоя, находящегося в стратосфере и задерживающего большую часть УФ лучей.

- Важный и весьма частый этиологический фактор меланомы кожи — травма пигментных невусов (ушибы, ссадины и порезы).

- Существуют сообщения о возможной этиологической роли лучей флуоресцентных осветительных приборов, химических канцерогенов, в частности красителей волос, а также ионизирующей радиации и сильных электромагнитных полей.

- Эндогенные факторы.

- На частоту возникновения меланомы кожи влияют этнические факторы. Опухоль более распространена среди людей со светлой кожей, у представителей негроидной расы она возникает реже.

Наиболее часто меланома возникает у лиц с малым количеством пигмента в тканях (т.е. со светлыми кожей, волосами, глазами), что сочетается с повышенной чувствительностью к УФ лучам. С учётом цвета кожи и волос, риск развития меланомы повышается в 1,6 раза у блондинов, в 2 раза — у людей со светлой кожей и в 3 раза — у рыжеволосых.

Существует наследственная предрасположенность к развитию меланом. В частности, риск развития опухоли повышен в семьях, члены которых страдают так называемым синдромом атипичного (диспластического) родимого пятна (*AMS — Atypical Mole Syndrome*). Заболевание характеризуется появлением на коже в течение жизни более 50 атипичных родинок (диспластических невусов), которые отличаются от обычных приобретённых невусов тем, что имеют некоторые характеристики меланомы. Атипичные невусы часто подвергаются злокачественной трансформации. Заболевание наследуется по аутосомно доминантному типу. Наследственная меланома, в отличие от спорадической, обычно развивается в более молодом возрасте.

- В последние годы всё большее значение в возникновении меланом кожи придают иммунным факторам организма. Иммунодепрессия и иммунодефицитные состояния организма повышают риск заболевания. Кроме того, определённое значение имеют эндокринные факторы. В частности, установлено, что беременность может оказывать стимулирующее действие на малигнизацию пигментных невусов.

Клиническая картина

Выделяют 3 основных типа опухоли: меланому с поверхностным распространением, узловую меланому и лентигинозную меланому.

- Поверхностно распространяющаяся меланома — самая частая форма (70—75% случаев). Обычно развивается из невусов, характеризуется длительным нарастанием изменений на протяжении нескольких лет с последующей быстрой трансформацией за 1—2 мес. Чаще поражает людей средних лет и располагается у мужчин на спине, у женщин — на голених. Опухоль имеет небольшие размеры, не правильную форму с неровными краями. Окраска её варьирует, но чаще наблюдают коричневые и тёмно коричневые меланомы с незначительными синеватыми (пегими) вкраплениями. Возможен как вертикальный, так и горизонтальный рост опухоли. Этот вид меланомы имеет тенденцию к изъязвлению и кровотечению. Прогноз, как правило, благоприятный.
- Узловую (нодулярную) меланому наблюдают в 15—30% случаев. Это более агрессивная форма. Развивается на объективно неповреждённой коже.

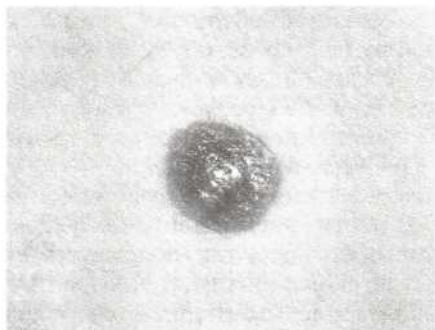


Рис. 9 1. Невоклеточная меланома кожи, пигментная, неизъязвленная: В центре лоскута — бляшковидное образование диаметром 0.8 см.

ной коже без видимых причин, чаще в пожилом возрасте. Обычно имеет вид тёмно синего узелка или папулы, но может быть куполообразной или полиповидной. Эти меланомы растут быстро (рост вертикальный), поражая подлежащие слои. Приблизительно 5% узловых меланом не имеют пигмента. Прогноз крайне неблагоприятный.

- Лентиго меланому (меланотические веснушки, злокачественное лентиго) выявляют в 4-10% случаев. Опухоль обычно развивается на 7-м десятилетии жизни. На коже появляются узелки в виде пятен тёмно синего, тёмно коричневого или светло коричневого цвета.



Рис. 9 2. Узловая пигментная, эпителиоклеточная меланома с изъязвлением.

диаметром 1,5–3 мм. Чаще поражаются лицо, шея и другие открытые участки тела (может локализоваться на тыле кистей и стоп). Эти меланомы могут развиваться из доброкачественных меланотических веснушек Хатчинсона. Опухоль растёт радиально в верхних слоях дермы очень медленно (20 лет и более до начала инвазии в глубже лежащие слои кожи). Прогноз благоприятный. Также выделяют акроленгитому меланому (периферическую лентигу меланому), которая чаще возникает у лиц негроидной расы и европейцев из южных стран. Опухоль локализуется на ладонях, подошвах, в ногтевом ложе и на слизистых оболочках, имеет неровные края, чёрную окраску (но может быть и беспигментной). Растёт медленно в радиальном направлении в верхних слоях кожи. Возможен вертикальный рост. Прогноз зависит от глубины инфильтрирующего роста опухоли. Меланомы слизистых оболочек отличаются высокой агрессивностью и тенденцией к раннему метастазированию. Прогностически они гораздо хуже меланом кожи кисти и стопы.

Необходимо учитывать некоторые особенности клинической картины при различных локализациях меланом кожи.

- Подногтевые меланомы могут протекать под маской паронихий, гнойных заболеваний пальцев, появляющихся на фоне пигментации проксимальной складки ногтя (симптом Хатчинсона).
- Меланомы слизистых оболочек могут быть различного цвета или неокрашенными. Локализуются в конъюнктиве, носовой полости, влагалище, ротовой полости, слизистой оболочке прямой кишки.
- Гигантские невусы волосистой части головы очень редко подвергаются озлокачествлению.



Рис. 9 3. Лентигу меланому с очагами регрессии.

Наиболее частые субъективные симптомы меланомы — чувство зуда или жжения в области первичной опухоли, её мокнутие или кровоточивость, рост очага поражения, как по плоскости, так и над окружающими тканями. Развитие меланомы из невуса обычно протекает следующим образом: родимое пятно после предшествующей травмы или без видимых причин начинает увеличиваться, изменять окраску и превращается в экзофитную опухоль.

Меланомы кожи имеют разные величину, форму, поверхность, консистенцию и окраску.

- Величина опухоли может быть небольшой. В ранних стадиях диаметр опухоли обычно не превышает 1–2 см, в поздних стадиях возможно образование крупных опухолевых узлов.
- Меланома может выглядеть как плоское пигментное пятно, образовывать лёгкое выпячивание, приобретать вид папилломатозных разрастаний, иметь грибовидную форму, располагаться на ножке, на широком основании и т.д. Возможны опухоли круглой, овальной, полигональной или любой неправильной формы. Чаще обнаруживают одиночную опухоль. Иногда вблизи неё образуются дополнительные очаги, которые или сливаются с первичным образованием (мультицентричная форма), или располагаются попеременно с участками здоровой на вид кожи.
- Поверхность меланомы бывает гладкой, блестящей, даже зеркальной. Позже возникают неровности, мелкие изъязвления, кровоточивость при малейшей травме. По мере роста опухоли нередко наблюдают инфильтрацию подлежащих тканей и распад опухолевого узла с образованием поверхности, напоминающей цветную капусту. Иногда опухоль покрыта истончённой кожей без признаков изъязвления. В редких случаях заболевание начинается в виде ограниченной красноты, вскоре превращающейся в незаживающую язву, заполненную опухолевыми разрастаниями.
- Консистенция пигментной злокачественной опухоли различная — мягкая, плотная или жёсткая. Нередко одна и та же опухоль представлена участками разной консистенции.
- В зависимости от количества меланина злокачественные пигментные опухоли приобретают ту или иную окраску. Они могут быть коричневыми, багровыми, синевато-чёрными или аспидно-чёрными (как чёрная тушь). Нередко встречаются беспигментные меланомы. Пигментация новообразования может быть равномерной или неравномерной, при этом опухоль кажется более пигментированной в центре, чем по краям, имеет типичный чёрный ободок вокруг основания или, наконец, характеризуется пёстрой окраской в случаях, когда пигмент в виде мелких пятнышек неравномерно рассеян по её поверхности.

- Развиваясь на фоне пигментного пятна, меланома может локализоваться в его центре или исходить из периферических участков, образуя эксцентрично растущую, асимметрично расположенную опухоль. В период малигнизации доброкачественных невусов и на протяжении развития уже возникшей злокачественной меланомы нередко отмечается изменение её окраски. Это один из тревожных признаков, указывающих на неблагоприятное течение процесса. Изменение окраски может проявляться в виде потемнения или, наоборот, просветления тона пигментного образования. Кроме того, из первично пигментированных меланом могут в дальнейшем возникнуть беспигментные рецидивы опухоли и метастазы, которые иногда в поздней стадии развития приобретают тёмный цвет. С другой стороны, при некоторых беспигментных опухолях могут возникать вторичные опухолевые образования (рецидивы и метастазы), содержащие пигмент. Для обоих случаев типична высокая злокачественность процесса. Наиболее частыми первыми (но не самыми ранними) симптомами малигнизации невусов являются его рост по плоскости и над окружающей кожей, а также кровоточивость с поверхности невуса. Самыми ранними и прогностически неблагоприятными признаками малигнизации принято считать рост невуса по плоскости, появление асимметрии его краев, шелушение поверхности невуса, изменение его окраски и появление чувства зуда, жжения в области невуса.

В широкой практике полезно помнить так называемое «правило злокачественности ABCD», суммирующее наиболее типичные признаки меланомы.

- А (*Asymmetry*) — асимметрия: одна сторона не выглядит похожей на другую.
- В (*Border irregularity*) — неровный край.
- С (*Color*) — цвет: чёрный или намного темнее, чем у больных с другими пигментными образованиями, часто с включением участков красного, белого или синего цвета.
- D (*Diameter*) — диаметр: более 6 мм.
- Некоторые авторы добавляют признак Е (*Elevation*) — поднятие опухоли над окружающей кожей.

Для лучшего запоминания признаков меланомы полезно иметь в виду также правило «ФИГАРО»: Форма — выпуклая; Изменения — размеров, ускоренный рост; Границы — неправильные, края изрезанные; Асимметрия — одна половина образования не похожа на другую; Размер — диаметр более 6 мм (поперечник карандаша); Окраска — неравномерная, беспорядочные чёрные, серые, розовые пятна.

Наибольшей диагностической ценностью обладают следующие симптомы меланомы.

- Исчезновение кожного рисунка на поверхности невуса.
- Формирование блестящей, глянцевой поверхности невуса.
- Появление асимметрии или неправильности очертаний (фестончатости) краёв невуса, т.е. изменение его формы.
- Горизонтальный рост невуса.
- Появление чувства зуда или жжения в области невуса.
- Шелушение поверхности невуса с образованием сухих «корочек».
- Отсутствие или выпадение волосяного покрова на поверхности невуса.
- Частичное (неравномерное) или полное изменение окраски невуса (появление участков так называемой связанной депигментации).
- Появление мелких узелков на поверхности невуса, вертикальный рост над окружающими тканями.
- Изменение консистенции невуса, определяемое пальпаторно. т.е. его размягчение.
- Изъязвление эпидермиса над невусом.
- Явление воспаления в области невуса и в окружающих его тканях.
- Мокнутие, кровоточивость поверхности невуса.
- Возникновение дочерних образований (сателлитов). Сателлиты — это мелкие множественные высыпания на коже около первичного очага или на некотором расстоянии от него в виде пятен, сохранивших окраску первичной опухоли.

Классификация

Уровни инвазии меланомы по Кларку.

- **I** — меланома *in situ*. Все клетки опухоли расположены на базальной мембране в пределах эпидермиса.
- **II** — сосочковый уровень. Базальная мембрана нарушена, опухоль прорастает в сосочковый слой дермы, опухолевые клетки большей частью не затрагивают сетчатый слой, возможно лишь незначительное количество опухолевых клеток в этом слое.
- **III** — сосочково ретикулярный слой. Опухоль широко распространяется в пределах сосочкового слоя, оттесняя сетчатый слой, возможно небольшое количество опухолевых клеток в ретикулярной дерме, но нет внедрения опухолевого узла в сетчатый слой.
- **IV** — ретикулярный уровень. Опухоль проникает в сетчатый слой кожи, злокачественные клетки могут быть найдены между пучками коллагеновых волокон.
- **V** — подкожный уровень. Опухоль прорастает в подкожно жировую клетчатку.

TNM классификация меланомы приведена в табл. 9 1.

Таблица 9 1. TNM классификация меланомы кожи

T	Толщина	Изъязвление
T1	Менее 1 мм	a — присутствует b — отсутствует
T2	1–2 мм	a — присутствует b — отсутствует
T3	2–4 мм	a — присутствует b — отсутствует
T4	Более 4 мм	a — присутствует b — отсутствует
N	Количество метастазов	Характер поражения
N1	1 лимфатический узел	a — микрометастазы b — макрометастазы
N2	2–3 лимфатических узла	a — микрометастазы b — макрометастазы c — транзиторные метастазы/сателлиты без поражения лимфатических узлов
N3	4 или более, или транзиторные метастазы/сателлиты с поражением лимфатических узлов	
M	Локализация метастазов	Активность лактатдегидрогеназы в крови
M1a	Кожа, подкожная клетчатка, лимфатические узлы не регионарного коллектора	В пределах нормы
M1b	Легкие	В пределах нормы
M1c	Другие висцеральные метастазы Любые отдалённые метастазы	В пределах нормы Повышена

Диагностика

- **Дерматоскопия, или эпилюминесценция**, — поверхностная микроскопия — вспомогательный метод диагностики ранних форм первичных меланом кожи. Принцип метода состоит в исследовании эпидермиса под 10–40 кратным увеличением. Дерматоскопия позволяет выявить в пигментных образованиях пигментные штрихи, точки, «молочную вуаль» и другие признаки, характерные для ранней меланомы кожи.
- **Индикация опухоли радиоактивным фосфором**. Интенсивное избирательное накопление радиоактивного фосфора в ткани растущей злокачественной опухоли связано с тем, что фосфор входит в состав

нуклеиновых кислот, поэтому его обмен в опухолевой ткани повышен. Результаты теста обладают ограниченным диагностическим значением. В редких случаях исследование позволяет оценить результаты проведённого лечения, выявить субклиническое распространение опухоли.

- УЗИ применяют для оценки местного распространения первичных меланом кожи, особенно их нодулярных форм. Эхографию внутренних органов используют для исключения отдалённых метастазов.
- **Цитологическую диагностику** широко применяют в отечественной практике для диагностики меланомы кожи при наличии изъязвления. Вместе с тем этот метод недостаточно достоверен, поэтому не следует подтверждать/отвергать диагноз меланомы только по результатам этого исследования.
- **Биопсия.** Ранее считали, что биопсия при меланоме как метод диагностики недопустима из-за высокого риска провокации метастазирования, в том числе имплантационного. В настоящее время доказано, что биопсия с **последующим лечением меланомы** не влияет на 5 и 10 летнюю выживаемость.
 - Эксцизионную биопсию рекомендуют при первичных очагах менее 1,5 см в диаметре с локализацией в анатомических областях, где резекция блока тканей не повлечёт за собой косметического дефекта. Если диагноз злокачественной меланомы подтверждается, в последующем проводят повторное иссечение места биопсии (величина отступа от края определяется толщиной опухоли). При проведении радикального хирургического лечения в течение 1 нед после эксцизионной биопсии она не сказывается отрицательно на прогнозе заболевания. В крайних случаях срок может быть увеличен до 3 нед.
 - Инцизионную биопсию проводят при пигментных образованиях больших размеров или если дефект тканей сопровождается обезображиванием больного. Биопсию проводят с обязательным захватом границы здоровой и опухолевой ткани. При подтверждении меланомы проводят радикальную операцию с последующим пластическим замещением дефекта.
 - Основные принципы проведения биопсии:
 - При использовании местной анестезии не следует вводить анестетик в пигментное новообразование или под него.
 - Иссечение следует проводить в форме эллипса, расположенного по длинной оси возможного последующего широкого иссечения ткани (при верификации диагноза меланомы), и в то же время — по направлению проекции лимфатического дренажа (регионарных лимфатических узлов). Круговое иссечение не

допустимо (затрудняет измерение толщины опухоли и патогистологическое исследование).

Образование удаляют, отступая от края на 2 мм, как при иссечении доброкачественной опухоли.

Пункционную биопсию регионарных лимфатических узлов при уже подтвержденной меланоме проводят только при подозрении на регионарное метастазирование.

Лечение

Лечение при локальных поражениях

Необходимо широкое иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей с краями резекции от границы опухоли: 0,5 см для меланомы *in situ*; 1 см при толщине опухоли 1–2 мм; 2 см при толщине опухоли более 2 мм. При локализации узловой меланомы на пальцах кистей или стоп необходимо провести экзартикуляцию пальцев, иногда с частью плюсневых или пястных костей. Ампутация конечности при меланоме кожи нецелесообразна. Не рекомендуют рутинное выполнение избирательной лимфадэктомии или проведение лучевой терапии на регионарные лимфатические узлы.

Стандартная адъювантная терапия для пациентов с высоким риском рецидива заболевания пока детально не разработана. Иммуноterapia высокими дозами интерферона приводит только к значимому увеличению безрецидивной выживаемости, но не общей выживаемости больных. Целесообразность адъювантной иммунотерапии другими цитокинами (в том числе ИЛ 2), вакцинотерапии и иммунохимиотерапии пока не доказана (практикуют исключительно в рамках клинических испытаний).

Вопрос о целесообразности лучевой терапии рассматривают при неадекватной резекции краёв опухоли и невозможности выполнения повторной резекции у больных меланомой кожи головы и шеи.

Лечение локально регионарных поражений

Радикальную лимфодиссекцию при поражении регионарных лимфатических узлов выполняют всем больным меланомой. При выявлении транзиторных метастазов или нерезектабельных формах опухоли конечности используют изолированную регионарную перфузионную терапию с включением мелфалана и фактора некроза опухоли. После регрессии опухоли иногда появляется возможность провести радикальное расширенное хирургическое вмешательство. В качестве альтернативы можно использовать лучевую терапию.

Адъювантная иммуноterapia с использованием ИЛ 2, вакциноterapia и иммунохимиотерапия рекомендуются только в рамках научных исследований в крупных онкологических центрах.

Лечение отдалённых метастазов

Показания к операции при меланоме с отдалёнными метастазами:

- Облегчение симптомов, связанных с ростом опухоли (например, желудочно кишечная непроходимость, вызванная метастазированием в брюшную полость и др.).
- Удаление солитарного метастаза (при условии, что отсутствуют признаки поражения других органов).
- «Циторедуктивные» операции, выполняемые с целью уменьшить опухолевую массу в попытке восстановить чувствительность опухоли к химио или иммунотерапии.
- Необходимость получения клеток опухоли для приготовления ауто логичных вакцин.

Паллиативную химиотерапию отдельными препаратами (дакарбазином, темозоломидом, фотемустинном и др.) проводят больным с хорошим соматическим статусом. В остальных случаях ограничиваются поддерживающим лечением. Вопрос о проведении паллиативной лучевой терапии рассматривают при наличии симптомов поражения головного мозга или локализованного поражения костей.

Дальнейшее наблюдение

Осмотры рекомендуют проводить каждые 3 мес в течение первых 2 лет и далее каждые 6—12 мес. Обследование обычно включает:

- локальный контроль (при каждом посещении);
- пальпацию всех доступных групп лимфатических узлов (при каждом посещении);
- рентгенографию органов грудной клетки (1 раз в год, при метастатической форме меланомы — 1 раз в 6 мес).
- УЗИ брюшной полости (1 раз в 6 мес при T1b, T2—4 и метастатической меланоме).

Прогноз

Толщина опухоли, глубина инвазии, изъязвление, сателлиты, локализация и радикальность лечения имеют определяющее прогностическое значение.

- Самыми неблагоприятными в плане метастазирования и рецидивов считают меланомы верхней части спины, заднелатеральной верхней области плеча, области шеи сбоку и сзади, а также затылочной области.
- Неблагоприятный прогноз отмечается при сателлитных очагах и метастазировании. После радикального лечения поверхностных меланом (менее 1,5 мм инвазии) 5 летняя и 10 летняя выживаемость достигает 95%. При поражении лимфатических узлов 5 летняя выживаемость не превышает 40%. В целом при I—II уровне инвазии

5 летняя выживаемость составляет 95–100%, при III уровне — 80%, при IV уровне — 60–70%, при V уровне — 30–50%.

Профилактика

Необходимо выявлять лиц с повышенным риском развития рака и меланомы кожи. В группе риска рекомендуют:

- ограничить пребывание на солнце, применять солнцезащитные кремы;
- не допускать травм пигментных пятен;
- удалять невусы в зонах, подверженных травме (трение одежды, бретелей, обуви);
- внимательное наблюдение за невусами, особенно на подошве, стопе, в ногтевом ложе;
- устранение профессиональных вредностей;
- своевременное лечение предраковых заболеваний кожи.

9.2. РАК ГУБЫ

Рак губы — злокачественная опухоль из элементов покровного эпителия красной каймы губ.

МКБ 10. C00.0 C00.9 Злокачественные новообразования губы.

Красная кайма губ — широкая переходная зона между слизистой оболочкой полости рта и кожей, покрытая многослойным плоским эпителием с тонким слоем ороговения. Верхняя губа поражается раком редко. Это объясняется анатомо-физиологическими особенностями губ (недостаточная смазка жиром) и неодинаковой подверженностью канцерогенным факторам.

Эпидемиология

В 2005 г. в России выявлено 3090 больных раком губы, что на 30% меньше, чем в 1993 г. Диагноз подтверждён морфологически в 96,8% случаев. Около 21% новообразований выявлены при профилактических осмотрах, 83% — в I–II стадиях. Удельный вес рака губы в структуре онкологической заболеваемости населения России не превышает 1,5%.

Более 76% случаев поражений губы возникает у мужчин. В целом в 2005 г. заболеваемость раком губы в России составила 2,83 случая на 100 000 населения. Стандартизованная заболеваемость у мужчин — 3,62 случая на 100 000 населения, у женщин — в 10 раз меньше. Пик приходится на возрастную группу старше 70 лет (более 30 случаев на 100 000 населения).

Этиология и патогенез

Рак губы чаще встречаются у сельских жителей, особенно в южных районах. Довольно часто эта опухоль возникает у лиц, по роду занятий связанных с воздействием атмосферных факторов: инсоляцией, резкими сменами температуры и влажности. Существенную роль играет курение (особенно трубки), алкоголь, несоблюдение гигиены рта, вирусные инфекции. Все эти факторы нарушают процессы ороговения. Очаговые дискератозы и папилломы обычно относят к облигатному предраку. Они проявляются гиперкератозом или лейкоплакией. Эритроплакии относят к деструктивным формам дискератоза, которые проявляются трещинами и язвами на красной кайме губы. Большой тенденцией к злокачественной трансформации обладают также диффузный дискератоз и кератоакантома. К факультативному предраку относят хейлит, хронические язвы, трещины и эрозивные формы плоского лишая.

Классификация

TN M-классификация

- Первичная опухоль.
 - T_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
 - $T0$ — первичная опухоль не определяется.
 - T_i — неинвазивный рак (*carcinoma in situ*).
 - $T1$ — опухоль до 2 см в наибольшем измерении.
 - $T2$ — опухоль до 4 см в наибольшем измерении.
 - $T3$ — опухоль более 4 см в наибольшем измерении.
 - $T4a$ — опухоль прорастает кортикальную пластинку нижней челюсти, глубокие (наружные) мышцы языка, гайморову пазуху, кожу.
 - $T4b$ — опухоль прорастает в крылонёбную ямку, боковую стенку глотки или основание черепа, или затрагивает внутреннюю сонную артерию.
- T — регионарные лимфатические узлы.
 - ~ N_x — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
 - $N0$ — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
 - $N1$ — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении.
 - $N2$ — метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении или мета

стазы в лимфатические узлы шеи 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.

N2b — метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении.

N2c — метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении.

N3 — метастаз в лимфатических узлах более 6 см в наибольшем измерении.

- M — отдалённые метастазы.

M_x — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.

MO — нет признаков отдалённых метастазов.

M1 — имеются отдалённые метастазы.

- Группировка по стадиям.

Стадия 0 — T_{is}.

Стадия I T1N0M0.

Стадия II T2N0M0.

Стадия III T1 2N1M0, T3N0 1M0.

Стадия IVA T1 3N2M0.

Стадия T4a N0 N2M0.

Стадия IVb T4b любая NM0, любая T при N3M0.

Стадия IVc любая T, любая N при M1.

Клиническая картина

На красной кайме нижней губы в стороне от средней линии возникает небольшое образование или участок уплотнения, выступающий над поверхностью (рис. 9 4). В центре образования формируется эрозия или язва с зернистой поверхностью и валикообразным краем. Образование отличается плотной консистенцией и постепенно увеличивается в размерах, приобретает неправильную форму. Границы образования нечёткие. Нередко опухоль растёт на фоне лейкоплакии, папилломы или трещины, кровоточит. Особое внимание обращают на последовательность появления изменений в области губы. Экзофитный рак чаще возникает из папилломы или бородавчатой формы продуктивного диффузного дискератоза. При экзофитном росте опухоль плотной консистенции часто покрыта плоскими чешуйками. Эндофитный рост характеризуется язвой с неровными плотными краями, часто появляется на фоне деструктивного дискератоза, быстро инфильтрирует мягкие ткани губы и склонен к метастазированию. Характерная гистологическая форма опухоли — плоскоклеточный рак, чаще ороговевающий.

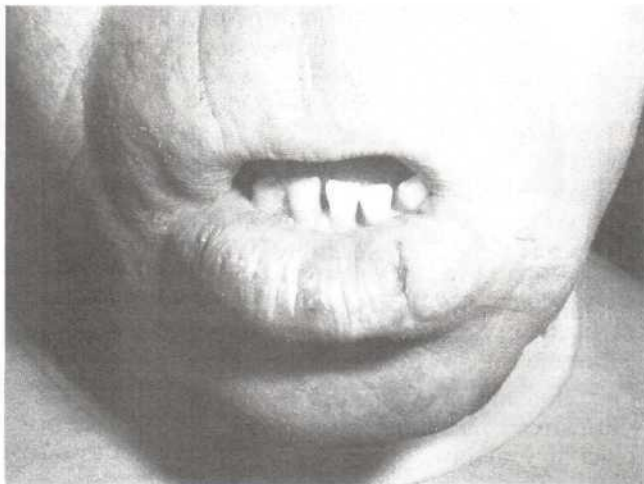


Рис. 9 4. Рак губы.

Диагностика

Уточняют профессию больного и контакты с вредными веществами.
Обследование:

- осмотр и пальцевое исследование губы, щёчно десневого кармана, слизистой оболочки альвеолярных отростков челюстей;
- пальпация подчелюстной области и шеи с обеих сторон;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- УЗИ губы, шеи, органов брюшной полости (по показаниям);
- рентгенография нижней челюсти, ортопантомография (по показаниям);
- мазки отпечатки для цитологического исследования (при изъязвлении) или биопсия зоны поражения;
- цитологическая пункция лимфатических узлов шеи при их увеличении.

Дифференциальная диагностика

Необходимо исключить:

- паракератоз и акантоз;
- венерические заболевания;
- лейкоплакию;
- ограниченный гиперкератоз;

- хейлит Манганотти;
- папиллому;
- кератоакантому;
- кожный рог;
- эрозивно язвенную форму системной красной волчанки и красного плоского лишая;
- постлучевой хейлит.

Лечение

При раннем раке небольших размеров эффективна близкофокусная рентгенотерапия, криогенное воздействие или фотодинамическая терапия. Обычно лечение рака губы начинают с лучевой терапии первичного очага и регионарной зоны в дозе 40–50 Гр с последующей резекцией губы и шейной лимфаденэктомией. При этом нужно учитывать, что опухолевая инвазия распространяется значительно дальше, чем это может быть оценено визуально.

Лучевую терапию (близкофокусная, дистанционная, брахитерапия, аппликационная, сочетанная) до суммарной очаговой дозы 70 Гр в качестве единственного метода лечения проводят при небольших поверхностных опухолях, соответствующих T1—2N0M0. При инфильтративно растущих формах рака (T3—4) используют комбинированное лечение (лучевая или химиолучевая терапия и операция). В отношении опухолей, врастающих в ткани дна полости рта или в нижнюю челюсть, требуется проведение сложного хирургического вмешательства, включающего частичное или полное удаление губы, резекцию тканей дна полости рта и частичную резекцию нижней челюсти. После таких операций многие больные нуждаются в замещении удалённых тканей или им оформляют оростому. При наличии пальпируемых шейных метастазов после лучевой терапии необходима радикальная шейная диссекция с обязательным удалением клетчатки подчелюстной и подбородочной областей. При двустороннем поражении лимфатических узлов шеи хирургический этап лечения разбивают на два этапа. Вторым этапом выполняют шейную лимфодиссекцию с противоположной стороны через 2–3 нед после первой операции. Для профилактики затёка слюны в верхние дыхательные пути накладывают трахеостому.

- При I–II стадиях (T1–2N0M0) проводят дистанционную, брахитерапию или сочетанную лучевую терапию в дозе 40–70 Гр. Поля облучения включают подчелюстную регионарную зону. При недостаточной эффективности лечения после достижения 40 Гр выполняют резекцию губы.

- **При III IVA стадиях** (T1—2N1—3MO). Принципы и тактика лечения первичного очага такие же, как при I — II стадии, но в случае недостаточной регрессии метастазов выполняют радикальную шейную диссекцию.
- **При III—IVB стадии** (T3—4N1—3MO) лечение комплексное: неoadъювантная полихимиотерапия, предоперационная дистанционная лучевая или брахитерапия, широкое иссечение опухоли, при необходимости — с пластикой дефекта. При этом обязательно облучают регионарные зоны шеи и подчелюстной области в дозе 40—50 Гр с обеих сторон. Дальнейшая тактика в отношении метастазов в лимфатических узлах шеи зависит от эффективности проведённого лечения: продолжение лучевой терапии до суммарной дозы 70 Гр или радикальная шейная диссекция.
- **При IVC стадии** показана паллиативная химиолучевая терапия.

Исходы, прогноз, диспансерное наблюдение

Наблюдение за группой повышенного риска и излеченными больными осуществляют по общим правилам. Кроме осмотра и пальпации губы необходимо обращать внимание на состояние лимфатических узлов шеи. После излечения проводят комплекс стандартных исследований.

Результаты лечения зависят от стадии заболевания. При I — II стадиях 90% больных живут более 5 лет. После комбинированного лечения этот показатель составляет не более 50%.

Профилактика

Первичная. Рекомендуют защищать лицо от прямых солнечных лучей (носить шляпу с широкими полями), отказаться от курения сигарет и трубки, изменить условия работы, соблюдать гигиену полости рта, не употреблять крепких спиртных напитков. Ежегодные диспансерные осмотры лиц, склонных к дискератозам губ, хейлиту.

Вторичная. Регулярно лечить зубы у стоматолога. Провести лечение дискератозов и хейлитов, в том числе и хирургическое (консервативная терапия обычно малоэффективна). Активное выявление и лечение предраковых заболеваний у сельскохозяйственных рабочих, моряков и на предприятиях, связанных с вредными производствами.

9.3. РАК ЯЗЫКА

Рак языка — злокачественная опухоль преимущественно из элементов плоского эпителия.

МКБ 10. C01.9, C002.0—C002.9 Злокачественные новообразования языка.

Эпидемиология

В 2005 г. в России выявлено 1585 первичных больных раком языка. Это составляет 0.45% от всех ЗН.

Средний возраст больных — 60 лет, но рак языка может возникать и у больных моложе 30 лет. Соотношение мужчин и женщин — 3:1.

Боковая поверхность средней трети языка по частоте поражения стоит на первом месте, затем следует корень, спинка и кончик. Следует помнить о различном происхождении рака передних 2/3 языка (из эктодермы) и задней 1/3 (энтодерма). С этим связаны особенности дифференцировки, клинического течения, радиочувствительности и стадирования.

Классификация

Гистологическая

Чаще речь идёт о плоскоклеточном раке различной степени ороговения. В задних отделах языка чаще возникают неороговевающие формы.

TN M-классификация

- Первичная опухоль.
 - T_c — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
 - T_0 — первичная опухоль не определяется.
 - T_{is} — неинвазивный рак (*carcinoma in situ*).
 - T_1 — опухоль до 2 см в наибольшем измерении.
 - T_2 — опухоль более 2 и до 4 см в наибольшем измерении.
 - T_3 — опухоль более 4 см в наибольшем измерении.
 - T_{4a} — опухоль прорастает кортикальную пластинку нижней челюсти, гайморову пазуху, кожу.
 - T_{4b} — опухоль прорастает в крылонёбную ямку, боковую стенку глотки или основание черепа, или внутреннюю сонную артерию.
- Регионарные метастатические узлы. Регионарными являются подчелюстно-подчелюстные, поверхностные и глубокие шейные, а также надключичные лимфатические узлы.
 - N_X — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
 - N_0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
 - N_1 — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении.

N2 — метастазы в одном гомолатеральном лимфатическом узле более 3, но менее 6 см, или поражение нескольких лимфатических узлов на стороне поражения не более 6 см в наибольшем измерении, или метастазы в лимфатические узлы шеи с обеих сторон, или с противоположной стороны не более 6 см в наибольшем измерении.

N2a — метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения более 3, но менее 6 см в наибольшем измерении.

N2b — метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения не более 6 см в наибольшем измерении.

N2c — метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны не более 6 см в наибольшем измерении.

N3 — метастаз в лимфатических узлах более 6 см в наибольшем измерении.

- Отдалённые метастазы.

MX — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.

MO — нет признаков отдалённых метастазов.

M1 — имеются отдалённые метастазы.

- Группировка по стадиям.

"0 стадия T_{is}N0M0.

I стадия T1N0M0.

II стадия T2N0M0.

— III стадия T3N0M0.

□ T1N1M0.

□ T2N1M0.

□ T3N1M0

IVA стадия T1N2M0.

T2N2M0.

□ T3N2M0.

T4a N0M0.

T4a N1M0.

□ T4a N2M0.

IVB стадия T4b, любая NM0, любая TN3M0.

IVC стадия любая T, любая NM1.

Клиническая картина

На поверхности языка появляется безболезненное, постепенно увеличивающееся, не поддающееся медикаментозному лечению изъязвление. Боли возникают относительно поздно, обычно их связывают с ангиной, заболеванием зубов и дёсен. Опухоль склонна к быстро

му инфильтративному росту. В ранних стадиях возникает уплотнение слизистой оболочки, подлежащих тканей, поверхностные язвы, папиллярные образования, белесоватые пятна. Заболевание может проявиться только метастазами в регионарных зонах. Характерно, что у 10% больных при первых обращениях к врачу местные поражения слизистой оболочки не выявляют — необходим тщательный осмотр полости рта и консультация стоматолога.

В поздних стадиях возникают боли разной интенсивности, локализованные или иррадирующие в ухо, височную, затылочную область. Усиливается саливация в результате раздражения слизистой оболочки продуктами распада, возникает зловонный запах изо рта (распад, инфицирование опухоли).

Отдалённые метастазы наблюдают в 1—5% наблюдений (поражают лёгкие, реже печень, головной мозг).

Диагностика

Физикальное обследование

- Осмотр и пальцевое исследование языка, дна полости рта, миндалин.
- Пальпация подчелюстной области и шеи с обеих сторон.

Инструментальные методы исследования

- УЗИ языка, шеи, органов брюшной полости.
- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.
- Рентгенография нижней челюсти, ортопантомография (по показаниям).
- Биопсия опухоли или мазки отпечатки для цитологического исследования.
- Пункция лимфатических узлов шеи для цитологического исследования.
- КТ или МРТ лицевого отдела черепа (по показаниям).
- Сканирование костей (по показаниям).
- Полноценное эндоскопическое исследование, обычно при общей анестезии, проводится после выполнения остальных диагностических процедур и позволяет оценить распространенность опухоли по площади (поверхности) органа, провести биопсию. Необходимо тщательно осмотреть все отделы из за возможности первично множественных опухолей (до 15% случаев). После выполнения эндоскопии целесообразно сразу провести пальпацию, что позволяет оценить глубину прорастания опухоли в отсутствие мышечного напряжения.

Дифференциальная диагностика

При поражении передних отделов языка больные обращаются к врачу раньше. Рак отличается быстрым ростом. Для подтверждения диагноза нередко достаточно цитологического исследования соскоба с поверхности опухоли. Необходимо исключить следующие заболевания слизистой оболочки языка:

- лейкоплакия;
- эритроплакия;
- дисплазия эпителия.

Неэпителиальные опухоли языка (фибромы, миомы, липомы, гемангиомы, лимфангиомы) встречаются крайне редко, чаще у детей. Они покрыты неизменённой слизистой оболочкой. Однако рост может привести к значительному увеличению размеров языка, а иногда и к изъязвлению.

Лечение

Рак языка может быть излечен с использованием комбинированных методов, включающих лучевую терапию, операцию, криогенное воздействие или фотодинамическую терапию. При локально распространённых поражениях необходимо использовать реконструктивно-пластические операции для компенсации нарушений функции органа.

Обычно лечение рака языка начинается с предоперационной лучевой терапии, включающей первичный очаг и зоны регионарного метастазирования, дозой 40—50 Гр с последующей частичной резекцией языка. При этом нужно учитывать, что опухолевая инвазия распространяется значительно дальше, чем это может быть оценено визуально.

Лучевую терапию (дистанционная, брахитерапия или сочетанная) суммарной очаговой дозой 70 Гр в качестве единственного метода лечения проводят при небольших поверхностных поражениях, соответствующих T1—2. При больших инфильтративно растущих формах рака (T3—4) используют комбинированное лечение (лучевая или химиолучевая терапия и операция). В отношении опухолей, врастающих в ткани дна полости рта или в нижнюю челюсть, требуется проведение сложного хирургического вмешательства, включающего частичное или полное удаление языка, резекцию тканей дна полости рта и частичную резекцию нижней челюсти. После таких операций многие больные нуждаются в замещении удалённых тканей или им формируют оростому. При наличии пальпируемых шейных метастазов после лучевой терапии необходима радикальная шейная диссекция с обязательным удалением клетчатки подчелюстной и подбородочной областей. При двустороннем поражении лимфатических узлов шеи хирургичес

кий этап лечения разбивается на 2 этапа. Вторым этапом выполняют шейную лимфодиссекцию с противоположной стороны через 2–3 нед после первой операции. Для профилактики затёка слюны в верхние дыхательные пути накладывают трахеостому.

Лечение в зависимости от стадии заболевания

- **I–II** стадии (T1–2N0M0). Дистанционная, брахитерапия или сочетанная. суммарная очаговая доза 40–70 Гр, включая подчелюстную зону регионарного метастазирования. При недостаточной эффективности лечения после 40 Гр выполняют резекцию языка, гемиглосэктомию.
- **III–IVA** стадии (T1–2N1–3M0). Принципы и тактика лечения первичного очага такие же, как при I–II стадиях, но в случае недостаточной регрессии метастазов выполняют радикальную шейную диссекцию.
- **III–IVB** стадии (T3–4N1–3M0). Лечение комплексное: неоадъювантная полихимиотерапия, предоперационная дистанционная лучевая или брахитерапия, широкое иссечение опухоли, при необходимости — с пластикой дефекта. Обязательное облучение зоны регионарного метастазирования шеи и подчелюстной области суммарной очаговой дозой 40–50 Гр с обеих сторон. Дальнейшая тактика в отношении метастазов в лимфатических узлах шеи зависит от эффективности проведённого лечения: продолжение лучевой терапии до суммарной очаговой дозы 70 Гр или радикальная шейная диссекция.
- **IVC** стадия — паллиативная химиолучевая терапия.

Исходы, прогноз, диспансерное наблюдение

Сроки наблюдения:

- 1-й год после лечения 1 раз в 3 мес;
- 2–3-й годы после лечения 1 раз в 4 мес;
- 4–5-й годы после лечения 1 раз в 6 мес;
- 6-й и последующие годы после лечения 1 раз в год.

Полная ремиссия после лучевой терапии или хирургического вмешательства примерно одинакова для опухолей в стадии T1 (80%) и T2 (60%), а при T3–4 после комбинированного и комплексного лечения она не превышает 35%. Метастазы в лимфатических узлах — наиболее важный прогностический фактор. Поражение регионарных зон вдвое снижает выживаемость.

Профилактика

Первичная. Необходимо настаивать на отказе от курения и злоупотребления крепкими алкогольными напитками. Важно своевременное

выявление и лечение предопухолевых поражений слизистой полости рта. Рекомендуют диету, богатую витаминами.

Вторичная. Ежегодные осмотры стоматолога, распознавание и лечение лейкоплакий, папилломатоза, дискератозов.

9.4. РАК ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА

В эту группу относят ЗН, исходящие из плоского неороговевающего эпителия слизистой оболочки дна полости рта, щёк, твёрдого и мягкого нёба, альвеолярного отростка верхней и нижней челюстей. Полость рта выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием, в толще которого расположены малые слюнные железы. Железистый рак из последних (чаще на слизистой оболочке нёба) развивается очень редко. Граница между полостью рта и ротоглоткой проходит по нёбно язычным дужкам, нёбному язычку и желобовидным сосочкам корня языка.

МКБ 10. Злокачественные новообразования полости рта **C03—06, C09, C46.2.**

Эпидемиология

Рак органов полости рта чаще всего встречаются в Индии и Пакистане, некоторых районах Средней Азии. В 2005 г. в России выявлен 2531 случай рака слизистой оболочки полости рта. Заболеваемость составляет 2,25 случая на 100 000 населения. Соотношение мужчин и женщин — 3:1. Средний возраст больных — 60 лет.

Этиология и патогенез

Большое значение имеет употребление крепких алкогольных напитков, жевание бетеля и употребление наса (смесь табака, золы, извести и растительных масел). При отсутствии ухода за зубами возникают условия для развития инфекции, чаще возникают предраковые поражения слизистой оболочки.

Классификация

Гистологическая

Преобладает плоскоклеточный ороговевающий рак.

TNM-классификация

- Первичная опухоль.

ТХ — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

- Т0 — первичная опухоль не определяется.
- Т_{is} — неинвазивный рак (*carcinoma in situ*).
- Т1 — опухоль до 2 см в наибольшем измерении.
- Т2 — опухоль до 4 см в наибольшем измерении.
- Т3 — опухоль более 4 см в наибольшем измерении.
- Т4а — опухоль прорастает кортикальную пластинку нижней челюсти, глубокие (наружные) мышцы языка, гайморову пазуху, кожу.
- Т4б — опухоль прорастает в крылонёбную ямку, боковую стенку глотки или основание черепа, или затрагивает внутреннюю сонную артерию.
- Регионарные лимфатические узлы. Регионарными являются подбодородочно подчелюстные, поверхностные и глубокие шейные, а также надключичные лимфатические узлы.
 - NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
 - N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
 - N1 — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении.
 - N2 — метастазы в одном гомолатеральном лимфатическом узле более 3, но менее 6 см или поражение нескольких лимфатических узлов на стороне поражения не более 6 см в наибольшем измерении, или метастазы в лимфатические узлы шеи с обеих сторон, или с противоположной стороны не более 6 см в наибольшем измерении.
 - N2a — метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения более 3, но менее 6 см в наибольшем измерении.
 - N2b — метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения не более 6 см в наибольшем измерении.
 - N2c — метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны не более 6 см в наибольшем измерении.
 - N3 — метастаз в лимфатические узлы более 6 см в наибольшем измерении.
- Отдалённые метастазы.
 - MX — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
 - M0 — нет признаков отдалённых метастазов.
 - M1 — имеются отдалённые метастазы.
- Группировка по стадиям.
 - 0 стадия T1N0M0.
 - I стадия T1N0M0.
 - II стадия T2N0M0.

III стадия T3N0M0.

T1N1M0.

T2N1M0.

T3N1M0.

IVA стадия T1N2M0.

T2N2M0.

T3N2M0.

T4a NOMO.

T4a N1M0.

T4a N2M0.

IVB стадия T4b. любая NM0, любая TN3M0.

IVC стадия любая T, любая NM1.

Клиническая картина

Начато заболевания обычно бессимптомно. Поэтому обращение к врачу с болезненным образованием (уплотнением, язвой) в полости рта должно настораживать. Необходимо выяснить скорость роста образования и изменение его характера. Рекомендуют консультацию стоматолога.

Диагностика

Физикальное обследование. Осмотр и пальцевое исследование дна полости рта, пальпация подчелюстной области и шеи с обеих сторон, лабораторные исследования проводят в объёме, как и при раке языка.

Дифференциальная диагностика

Необходимо обратить внимание на стойкость изменений слизистой оболочки полости рта. При осмотре используют ларингоскопическое зеркало или специальный осветитель, а также шпатель. У всех больных обязательно тщательно пальпируют зоны регионарных лимфатических узлов. В диагностике наиболее важную роль играет цитологическое исследование отпечатков и соскобов с изъязвленной поверхности опухоли и пунктата из увеличенных лимфатических узлов. Необходимо исключить лейкоплакию и эритроплакию.

Лечение

Сочетанные и комбинированные методы — основа лечения. Хирургический метод, как правило, сочетают с лучевой терапией или лекарственным лечением, тем не менее радикальная операция в значительной степени определяет результаты.

Воздействие на опухоль подразделяют на 2 этапа: лечение первичного очага и лечение регионарных метастазов.

Лучевая терапия — наружное и внутреннее облучение, контактная терапия источниками нейтронов (^{252}Cf).

Во время хирургического этапа блок тканей органов полости рта и нижней челюсти удаляют на 4–5 см отступая от края опухоли, оставляя часть языка подшивают к слизистой оболочке, восстанавливая целостность полости рта. Линию швов укрывают жевательной мышцей и последнюю фиксируют к окружающим тканям, затем ушивают подкожную клетчатку и кожу. Костные фрагменты нижней челюсти фиксируют назубными шинами. Питание больного осуществляют через носопищеводный зонд.

В зависимости от вариантов распространения опухоли и её локализации можно производить:

- электрорезекцию дна полости рта с одновременным удалением в едином блоке части языка;
- одномоментную краевую резекцию альвеолярного отростка нижней челюсти;
- сквозную резекцию нижней челюсти;
- иссечение клетчатки и лимфатических узлов шеи в едином блоке.

При местно распространённом раке в переднем отделе дна полости рта выполняют различные виды резекций: краевую, клиновидную без нарушения и с нарушением нижней челюсти и сквозную резекцию. Операции без рассечения нижней челюсти более косметичны, но чаще дают гнойно некротические осложнения в ране.

В последние годы при раке органов полости рта I–II стадии в передних отделах успешно применяют криогенное воздействие. Его используют в плане комбинированного и самостоятельного лечения. При наличии регионарных метастазов криогенное воздействие производят на первичном очаге одновременно с шейной лимфодиссекцией.

Лечение рака полости рта в зависимости от стадии заболевания

- **I–II** стадии (T1–2N0M0). Дистанционная, брахитерапия или сочетанная, суммарная очаговая доза 40–70 Гр, включая подчелюстную зону регионарного метастазирования. При недостаточной эффективности лечения после 40 Гр выполняют резекцию мягких тканей полости рта.
- **III–IVA** стадии (T1–2N1–3M0). Принципы и тактика лечения первичного очага такие же, как при I–II стадиях, но в случае недостаточной регрессии метастазов выполняют радикальную шейную диссекцию.
- **III–IVB** стадии (T3–4N1–3M0). Лечение комплексное: неоадьювантная полихимиотерапия, предоперационная дистанционная лучевая или брахитерапия, широкое иссечение опухоли, при необходимом

ти — с пластикой дефекта. Обязательное облучение зоны регионарного метастазирования шеи и подчелюстной области суммарной очаговой дозой 40—50 Гр с обеих сторон. Дальнейшая тактика в отношении метастазов в лимфатических узлах шеи зависит от эффективности проведённого лечения: продолжение лучевой терапии до суммарной очаговой дозы 70 Гр или радикальная шейная диссекция.

- IVC стадия — паллиативная химиолучевая терапия.

Исходы, прогноз, диспансерное наблюдение

В целом стойкой ремиссии достигают у 40% больных. Результат лечения зависит в основном от распространённости рака — 5 летняя выживаемость при T1 составляет 85%, при T2 — 75%, при T3 — 60% и при T4 — 30%. К показателям неблагоприятного прогноза следует отнести прорастание опухоли в язык, нижнюю челюсть, мышцы дна полости рта.

Сроки наблюдения:

- 1й год после лечения 1 раз в 3 мес;
- 2 3 й годы после лечения 1 раз в 4 мес;
- 4 5 й годы после лечения 1 раз в 6 мес;
- 6 й и последующие годы после лечения 1 раз в год.

Профилактика

Исключение курения, крепкого алкоголя. Уход за зубами и полостью рта в основном совпадают с таковыми при профилактике рака языка.

9.5. РАК ГОРТАНИ

Рак гортани — злокачественная опухоль из элементов неороговевающего эпителия гортани.

МКБ 10. C32.0—C32.9 Злокачественные новообразования гортани.

Эпидемиология

Рак гортани в 2005 г. составил 3% всех ЗН. Среди ЗН ЛОР органов его встречают наиболее часто (50—60%). В структуре онкологической заболеваемости у мужчин рак гортани занимает 5е место. Стандартизованная заболеваемость раком гортани у мужчин в 2005 г. составила 7,39 случая на 100 000 человек.

Рак гортани встречаются преимущественно у мужчин 40—60 лет, составляющих 80—95% больных. Наиболее часто опухоль локализуется в вестибулярном отделе гортани. У большинства больных выявляют III стадию опухоли (в 63,7% случаев). Запущенный рак гортани IV стадии в 2005 г. выявлен у 16,8% первичных больных.

Этиология и патогенез

У подавляющего числа больных в анамнезе имеется длительный период курения, употребления алкоголя, работы в условиях повышенной запылённости и высокой температуры. Особое значение имеет пыль, содержащая радиоактивные или вредные химические вещества, металлическая пыль. В промышленных городах рак гортани отмечают в 1,5—2 раза чаще, чем в сельской местности.

Классификация

TN M-классификация

Клинически обосновано разделение гортани на три отдела: надсвязочный, связочный и подсвязочный.

Регионарными являются лимфатические узлы шеи.

- Т — первичная опухоль.
 - ТХ — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
 - ТО — первичная опухоль не определяется.
 - Т_к — неинвазивный рак (*carcinoma in situ*).
- Надсвязочная часть.
 - Т1 — опухоль ограничена одной анатомической областью надсвязочной части, подвижность голосовых связок сохранена.
 - Т2 — опухоль поражает слизистую оболочку или несколько анатомических частей надсвязочной или связочной областей, или область вне надсвязочной части (слизистую оболочку корня языка, язычно надгортанное углубление, медиальную стенку грушевидного синуса) без фиксации гортани.
 - Т3 — опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок и/или распространением на заперстневидное пространство, преднадгортанную ткань, окологлоточное пространство, щитовидный хрящ.
 - Т4а — опухоль прорастает щитовидный хрящ и/или распространяется на мягкие ткани шеи, щитовидную железу и/или пищевод, мышцы корня языка.
 - Т4б — опухоль поражает предпозвоночное пространство, средостение, прорастает сонную артерию.

- Связочная часть.
 - T1 — опухоль ограничена голосовыми связками(ой) (без нарушения подвижности), может быть вовлечена передняя или задняя комиссуры.
 - 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.
 - T4a — опухоль распространяется на щитовидный хрящ и/или прилежащие области: трахею, мягкие ткани шеи, щитовидную железу, глотку, мышцы языка, пищевод.
 - T4b — опухоль распространяется на превертебральное пространство, средостение, сонную артерию.
- Подсвязочная часть.
 - T1 — опухоль ограничена подсвязочной частью.
 - T2 — опухоль распространяется на голосовые связки со свободной или ограниченной подвижностью.
 - T3 — опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок.
 - T4a — опухоль распространяется на перстневидный или щитовидный хрящ и/или на прилежащие к гортани ткани: трахею, мягкие ткани шеи, щитовидную железу, пищевод.
 - T4b — опухоль поражает превертебральное пространство, средостение, прорастает сонную артерию.
- N — регионарные лимфатические узлы.
 - NX — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.
 - N0 — нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов.
 - N1 — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см в наибольшем измерении.
 - N2 — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения более 3 см, но менее 6 см в наибольшем измерении или метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, или метастазы в лимфатических узлах шеи 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.
 - N2b — метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении.
 - N2c — метастазы в лимфатических узлах шеи 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 расценивают как узлы на стороне поражения.

• M — отдалённые метастазы.

— MX — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.

— MO — нет признаков отдалённых метастазов.

— M1 — имеются отдалённые метастазы.

Морфологическая классификация (pTNM)

pT, pN, pM категории соответствуют T, N и M категориям. В материале, полученном при частичной шейной лимфодиссекции, должно находиться не менее 6 лимфатических узлов. В материале, полученном при радикальной лимфодиссекции, должно содержаться не менее 10 лимфатических узлов для морфологического исследования.

Гистологическая классификация

Гистопатологическая дифференцировка (G).

• GX — степень дифференцировки не может быть установлена.

• G1 — высокая степень дифференцировки.

• G2 — средняя степень дифференцировки.

• G3 — низкая степень дифференцировки.

• G4 — недифференцированные опухоли.

Группировка рака гортани по стадиям приведена в табл. 9 2.

Таблица 9 2. Группировка стадий

Стадия 0	T _{is}	N0	MO
Стадия I	T1	N0	MO
Стадия II	T2	N0	MO
Стадия III	T1	N1	MO
	T2	N1	MO
	T3	N0, N1	MO
Стадия IVa	T1, T2, T3	N2	MO
	T4a	N0, N1, N2	MO
Стадия IVb	Любая T4b	Любая N	MO
Стадия IVc	Любая T	Любая N	M1

Клиническая картина

Облигатный предрак

Лейкоплакия

Высокой частотой озлокачествления обладают лейкоплакия и лейкокератоз. Среди других форм предрака они составляют 8—33%.

Лейкоплакия имеет вид ограниченного пятна белесовато дымчатой окраски, размером от 2 до 10 мм, почти не возвышается над поверхностью слизистой оболочки. Эти образования располагаются чаще на слизистой оболочке голосовых или вестибулярных связок, реже — на надгортаннике и очень редко — в нижнем отделе гортани. Обычно встречаются единичные очаги лейкоплакии, но наблюдают и множественные поражения в виде островков, не сливающихся между собой.

Лейкокератоз имеет вид бляшки серовато белого цвета с неровной ворсинчатой поверхностью. Чаще он локализуется в области голосовых складок и передней комиссуры.

Чётко выраженных клинических симптомов начала малигнизации лейкоплакии выявить не удаётся. Очаг поражения начинает возвышаться над поверхностью слизистой оболочки, нарастают признаки ороговения и появляется поверхностное изъязвление. При подозрении на рак показана биопсия.

Пахидермия

Пахидермия — образование бляшковидной или складчато фестончатой формы, представляет собой ограниченные выросты слизистой оболочки гортани, внешне напоминающие бугорки, грануляции. Её окраска разнообразна: от бледно сероватой до интенсивно жёлтой и розовой; цвет во многом зависит от степени ороговения поверхностных слоев эпителия. Пахидермии бывают одиночными или множественными, различными по величине и протяжённости. Как правило, пахидермия слизистой оболочки гортани развивается на фоне воспалительного процесса. Окружающая её слизистая оболочка обычно рыхлая, цианотичной окраски.

Папиллома

Папиллома гортани имеет вид сосочкового разрастания. К предраку относят только папилломы взрослых, у которых они составляют 35–50% всех доброкачественных новообразований гортани.

Папилломы могут быть единичными или множественными, с различной степенью ороговения и склонностью к рецидивированию после их удаления.

Неороговевающие (мягкие) папилломы почти всегда располагаются на слегка утолщённой слизистой оболочке розового цвета и представляют собой сосочкового вида образования округлой формы розового или красного цвета с гладкой или крупнозернистой поверхностью, напоминающей ягоду ежевики.

Ороговевающие (твёрдые) папилломы светло розового или беловато жёлтого оттенка часто сопровождаются воспалительными или рубцовыми изменениями слизистой оболочки гортани, на которой они возникают. Их форма округлая, ножка овально широкая, а сама папиллома напоминает шляпку гриба, приплюснутую сверху.

Рак гортани

Типичная морфологическая форма — плоскоклеточный ороговевающий рак (76% больных), рак с тенденцией к ороговлению у 18%, а неороговевающий — только у 6%.

при локализации опухоли в вестибулярном отделе их встречают значительно чаще, чем в других отделах. Распространённость N1 отмечают у 45% из них, а N2 — у 55%.

Рак гортани у большинства больных представляется в виде бугристости экзофитного характера с чёткими границами; у небольшого числа больных определяют инфильтрат, эрозии, покрытые некротическим налётом, узелки и в виде шероховатости с зазубренным краем. При раке вестибулярного отдела уже на ранних стадиях наблюдают эрозивное разрушение опухоли.

Поражение надсвязочного отдела протекает особенно агрессивно. Опухоль быстро распространяется на окружающие органы, обладает высокой потенцией к регионарному метастазированию. Это связано с хорошо развитой лимфатической системой надсвязочного отдела и её многочисленными анастомозами с лимфатическими сосудами глотки. Рак связочного отдела протекает наиболее благоприятно. Бедность лимфатическими сосудами объясняет редкое метастазирование опухолей этой локализации. Рак подсвязочного отдела встречается сравнительно редко. Опухоли этой области, как правило, отличаются эндофитной формой роста, радиорезистентны, метастазируют преимущественно в предларингеальные и предтрахеальные лимфатические узлы.

Для клинического течения рака гортани и прогноза заболевания большое значение имеет форма роста опухоли. Различают экзофитную, эндофитную и смешанные формы роста. Для экзофитной формы характерны бугристая и сосочковая поверхность, чёткие границы, преимущественный рост в просвет гортани. Эндофитная опухоль имеет вид инфильтрата, нередко с изъязвлениями, без чётко определяемых границ опухоли с преимущественным её ростом в толщу подлежащих тканей.

Клинические проявления рака гортани зависят от пораженного отдела. При локализации опухоли в надсвязочном отделе вначале больные отмечают дискомфорт при глотании, который по мере появления ригидности надгортанника вследствие его инфильтрации сменяется ощущением инородного тела. С прогрессированием заболевания возникает боль при глотании, её интенсивность постепенно нарастает. На поздних стадиях боль иррадирует в уши. Больной ограничивает приём пищи, что приводит к резкому снижению массы тела. Похудение

(ло 20 кг) в этих случаях — не проявление раковой кахексии, а следствие воздержания от приёма пищи; после устранения болезненности в результате лечения (лучевая терапия или радикальная операция) масса тела больного быстро увеличивается.

Ригидность надгортанника, обусловленная опухолевой инфильтрацией и присоединением перифокального воспаления, препятствует плотному прикрытию просвета гортани во время глотания и вызывает поперхивание, а затем дисфагию и мучительный кашель вследствие попадания в трахею вначале жидкой, а затем и полужидкой или твёрдой пищи.

Явления стеноза гортани при раке вестибулярного отдела наблюдаются крайне редко. Даже если опухоль нависает над просветом гортани, между её задненижней поверхностью и областью черпаловидных хрящей остаётся достаточное пространство для прохождения воздуха.

Опухоли гортанного желудочка обладают высокой степенью злокачественности. Для рака этой локализации характерна высокая частота метастазирования.

Рак связочного отдела гортани отличает ряд клинических особенностей. Охриплость, возникающая даже при небольшой опухоли, заставляет больного обратиться к врачу вскоре после появления этого симптома. На ранних стадиях она обусловлена нарушением плотного смыкания голосовых складок вследствие механического препятствия, которым служит экзофитная опухоль небольших размеров. В более поздний период к охриплости присоединяется затруднённое дыхание. Оно связано с выраженным экзофитным компонентом опухоли, стенозирующим просвет гортани, и с неподвижностью одной или обеих её половин. Данный симптом отмечаю! также при распределении опухоли в подсвязочный отдел.

Опухоли подсвязочного отдела составляют 2% всех случаев рака гортани и отличаются эндофитной формой роста. Распространяясь к голосовой связке или инфильтруя её, они приводят к охриплости. Довольно рано они сужают просвет гортани, вызывая затруднение дыхания на вдохе. Одним из направлений роста опухоли данной локализации является её распространение на первые кольца трахеи. У 23,4% больных раком гортани при первичном обращении отмечают поражение двух или трёх отделов гортани.

Диагностика

Диагностическое исследование начинают с непрямой ларингоскопии, фиброларингоскопии, рентгеновского исследования, которые дополняют КТ, цитологическим и гистологическим исследованиями.

Фиброларингоскопия

Фиброларингоскопия имеет существенные преимущества перед прямой и непрямой ларингоскопией: лёгкость и безопасность введения инструмента в гортань, большую разрешающую способность оптики, исключаящую наличие «слепых» зон. Возможность производить прицельную биопсию, получение изображения гортани в увеличенном виде на дисплее, а также высококачественные фотоснимки.

Рентгеновское исследование

Рентгенография может дополнить данные непрямой ларингоскопии информацией о состоянии надгортанника, преднадгортанникового пространства и области черпаловидных хрящей, что имеет немалое значение для планирования лечения.

На томограммах гортани в прямой проекции хорошо различимы голосовые складки, подскладочный отдел и просвет гортанных желучков, вестибулярные и черпалонадгортанные складки; чётко определяются оба грушевидных синуса гортани.

Компьютерная томография

Разрешающая способность КТ в 10 раз выше, чем обычной.

Для решения вопроса о возможности органосохраняющих операций большое значение имеет прорастание опухоли в преднадгортанниковое и околосовязочное пространство, которые могут быть детально исследованы только с помощью КТ.

Гистологическое исследование

Рак гортани любой стадии до начала лечения должен быть подтверждён гистологическим исследованием, которое служит заключительным этапом диагностики. Только в исключительных случаях, когда биопсия рискованна или невозможна, при наличии характерной ларингоскопической и рентгенологической картин, установленной опытным специалистом, а также чётких данных цитологического исследования, можно приступить к специальному лечению.

В тех случаях, когда повторная биопсия (при условии её правильного проведения) не выявляет опухоли, а клиническая картина характерна для рака, необходимо прибегнуть к интраоперационной диагностике.

Диагностика метастазов

Основными методами диагностики регионарных метастазов рака гортани служат пальпация и цитологическое исследование. Пальпация должна быть применена у каждого больного при подозрении на рак гортани. Необходимым её условием является исследование всех возможных зон регионарного метастазирования: верхних, средних и ниж

них узлов глубокой ярёмной цепи, надключичных, преларингеальных и зачелюстной областей. Известно, что для каждой локализации злокачественной опухоли существуют анатомические зоны, в которых метастазирование происходит наиболее часто. Такой зоной при раке гортани служит область впадения общей лицевой вены во внутреннюю ярёмную вену.

Особые диагностические трудности возникают при пальпации не больших неплотных регионарных образований, когда необходимо дифференцировать ранние стадии метастазирования, лимфаденит или гиперплазию лимфатических узлов. В этих случаях показано цитологическое исследование под контролем УЗИ. Цитологическое исследование, проведённое по поводу метастазов рака гортани, сохраняющих подвижность и (у значительной части больных) имеющих ограниченные размеры, позволяет поставить правильный диагноз во всех случаях (у 8,5% — после повторной пункции).

Дифференциальная диагностика

В первую очередь необходимо исключить облигатный предрак гортани: лейкоплакию, пахидермию и папиллому. Эти образования часто располагаются на слизистой оболочке голосовых связок. Они резко возвышаются над поверхностью, иногда изъязвляются, но обычно не ограничивают подвижность голосовых связок. При биопсии подтверждают метаплазию плоского эпителия. Необходимо исключить также инфекционные гранулёмы (склерома, туберкулёз, сифилис). Кисты (ретенционные, врождённые, лимфатические) развиваются чаще на язычной поверхности надгортанника в толще желудочковых или голосовых связок. Ретенционные кисты имеют вид небольших пузырьков с желтоватым содержимым. Довольно часто встречаются фибромы гортани, реже лимфангиомы и гемангиомы.

Лечение

За 2005 г. в Российской Федерации специальное лечение рака гортани проведено у 57% выявленных первичных больных. Оперированы, в том числе в плане комбинированного и комплексного лечения, 54,6% лиц этой группы. Только лучевая терапия проведена в 38,2%. только симптоматическое лечение — в 43% случаев.

Цели лечения. Особенностью лечения рака гортани является стремление не только излечить больного, но и восстановить дыхательную, голосовую и защитную функции органа. На ранних стадиях рака гортани полного выздоровления можно добиться с помощью только лучевого метода, только хирургического вмешательства или их сочетанием.

Лучевая терапия. Объём облучения определяют в соответствии с первичной локализацией опухоли и распространённостью процесса. Ввиду выраженной тенденции к метастазированию рака верхнего (надсвязочного) и нижнего (подсвязочного) отделов гортани всегда одновременно с первичным очагом облучению подвергают зоны регионарного метастазирования на шее с обеих сторон. Такова же тактика при раке истинных голосовых связок III стадии, поэтому нижней границей полей облучения служит ключица. Верхняя граница соответствует горизонтальной ветви нижней челюсти. Только при надсвязочной локализации опухоли верхнюю границу поля поднимают на 1,5–2 см выше. Высота таких полей — 10–12 см. При раке истинных голосовых связок I–II стадии допускают использование полей высотой 8 см. Ширина полей, как правило, 6 см.

Хирургическое и комбинированное лечение

Рак связочного отдела гортани

При раке связочного отдела гортани, если опухоль не распространяется на переднюю комиссуру и черпаловидный хрящ, выполняют боковую резекцию гортани. Если опухоль распространяется на переднюю комиссуру, производят переднебоковую резекцию. Важно отметить, что резекция гортани без облучения даёт аналогичные результаты. Однако после лучевой терапии без операции сохраняется высокое качество голоса.

Рак среднего отдела гортани

При раке среднего отдела гортани T3–T4 на первом этапе проводят химиолучевое или лучевое лечение, на заключительном — ларингэктомию. В последние годы разработаны методики экономных операций при раке T3, однако их выполняют по строгим показаниям. Излечение рака T3 только облучением возможно у 5–20% больных.

Показанием к резекции гортани при T3 с эндопротезированием служит:

- поражение с одной стороны с переходом на переднюю комиссуру и другую сторону более чем на 1/3 при сохранении черпаловидных хрящей;
- поражение трёх отделов гортани с одной стороны с инфильтрацией подсвязочного отдела, требующее резекции перстневидного хряща.

Для того чтобы избежать рубцового стеноза гортани, её просвет формируют на трубчатом протезе, приготовленном на основе винилпирролидона и акрилатов, пропитанных антисептиком, или из медицинского силикона. Через 3–4 нед после формирования рубцового каркаса на месте резецированной гортани протез удаляют.

Рак надсвязочного отдела гортани

При распространённости T1 и T2 лечение следует начинать с лучевой терапии, а при T3 и T4 начинают с неоадьювантной химиотерапии. После 2 курсов химиотерапии проводят лучевую терапию в предоперационной дозе.

Окончательную тактику лечения определяют после достижения дозы 40 Гр. Если остаточная опухоль имеет небольшие размеры, больному выполняют резекцию гортани, при больших размерах — ларингэктомию. Опухоли, локализующиеся в области передней комиссуры, подкомиссуральной области, гортанного желудочка, черпаловидного хряща, являются радиорезистентными; поражение этих отделов гортани — веский аргумент в пользу операции.

Рак подсвязочного отдела гортани

При раке гортани T1 и T2 лечение начинают с лучевой терапии; результаты оценивают после предоперационной дозы 40 Гр, при резорбции опухоли менее 50% оперируют. При поражении T3 и T4 лечение начинают с ларингэктомии с резекцией 5–6 колец трахеи. Лучевую терапию проводят после операции.

Основным методом лечения рецидивов рака гортани является операция в объёме от резекции до ларингэктомии.

Лечение регионарных метастазов

Зоны регионарного метастазирования включают в поле облучения при пред или послеоперационной лучевой терапии по поводу рака гортани. При отсутствии пальпируемых и определяемых при УЗИ метастазов лимфодиссекцию выполняют при эндофитном росте опухоли с разрушением хрящей гортани, при распространении опухолей на гортаноглотку, щитовидную железу и трахею. При наличии регионарных метастазов выполняют фасциально футлярное иссечение лимфатических узлов и клетчатки шеи; при прорастании опухоли во внутреннюю яремную вену или грудиноключичнососцевидную мышцу резецируют эти анатомические структуры (операция Крайля).

При обнаружении у больного раком гортани единичных метастазов в лёгких и печени решают вопрос о возможности их удаления.

Трахеостома не служит препятствием к проведению лучевой терапии, её включают в поле облучения. Химиотерапия показана больным распространённым раком надсвязочного отдела гортани с поражением корня языка, гортаноглотки, мягких тканей шеи. При раке подсвязочного и связочного отделов химиотерапия малоэффективна.

Неоадьювантная химиотерапия состоит из двух идентичных курсов с дневными перерывами между ними. Каждый блок включает:

- 1й день — цисплатин в дозе 75 мг/м^2 на фоне гипергидратации и форсированного диуреза;
- на 2—5е сутки фторурацил в дозе 750 мг/м^2 .

Исходы, прогноз, диспансерное наблюдение

После консервативного и хирургического лечения больные нуждаются в длительном наблюдении:

- первые полгода — ежемесячно;
- вторые полгода — через 1,5 2 мес;
- второй год — через 3—4 мес;
- третий—пятый годы — через 4—6 мес.

На прогноз влияют локализация опухоли, стадия, форма роста, степень дифференцировки, радиочувствительность.

После радикального лечения 92% больных раком гортани T1N0M0 живут 5 лет, при T2N0M0 — 80%, при T3N0M0 67%. Результаты органосохраняющих резекций, выполненных по строгим показаниям, не хуже, чем после ларингэктомии.

Реабилитация голосовой функции после ларингэктомии. Потеря голосовой функции после ларингэктомии служит частой причиной отказа больных от этой операции. Логопедический метод восстановления голоса имеет ряд недостатков: трудности с освоением методики заглатывания воздуха в пищевод и его выталкивания при фонации, небольшой объём пищевода (180 200 мл) в качестве резервуара для воздуха, гипертонус или спазм сжимателей глотки. Голос хорошего качества может быть достигнут у 45 60% больных. Этих недостатков лишён хирургический метод реабилитации голоса после ларингэктомии. Он основан на принципах создания шунта между трахеей и пищеводом с внедрением голосового протеза.

Каждая операция по поводу рака гортани должна заканчиваться реабилитацией голосовой функции. При использовании различных типов голосовых протезов различий в качестве восстановленного голоса не отмечено. В среднем после ларингэктомии у 93% больных при помощи протезов голосовая функция может быть реабилитирована.

Профилактика

Первичная профилактика. Основной путь — предотвращение загрязнения воздуха канцерогенами, особенно на производстве. Необходима утилизация пыли, дыма и газов, внедрение автоматизированных линий. Исключение контакта с радиоактивными веществами, озеленение городов, правильная их планировка — основа профилактики рака

гортани. Лучшей мерой индивидуальной профилактики служит отказ от курения сигарет.

Вторичная профилактика. Своевременное выявление и лечение облитеративного предрака гортани.

9.6. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак молочной железы — злокачественное новообразование, развивающееся из клеток эпителия протоков и/или долек паренхимы железы.

МКБ 10. C50.0—C50.9. Злокачественное новообразование молочной железы.

Рак молочной железы занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин. От врача общей практики не требуют сразу установления точного диагноза, но необходимо обращать внимание на состояние молочных желёз у женщин при первичном или диспансерном осмотре. При подозрении на опухоль врач обязан направить пациентку к специалисту для углублённого обследования. К сожалению, при различных видах профилактических осмотров медицинские работники активно выявляют менее 20% больных раком молочной железы.

Эпидемиология

Самые высокие стандартизованные показатели заболеваемости за регистрированы в США, где рак молочной железы в 2005 г. составил 32% от всех впервые диагностированных случаев рака у женщин. Риск развития инвазивного рака в течение жизни составляет 12,6% (1 из 8 женщин).

Показатели в Западной Европе значительно ниже, самые высокие зарегистрированы во Франции (86 случаев на 100 000 населения). Самую низкую заболеваемость раком молочной железы регистрируют в странах Африки (Алжир — 10 случаев на 100 000 населения) и Азии (Таиланд — 14,6 случаев на 100 000 населения).

В России в структуре заболеваемости ЗН у женщин рак молочной железы вышел на первое место и в 2005 г. составил 19,8%. При этом стандартизованный показатель заболеваемости с 1995 по 2005 гг. вырос с 33,7 до 40,9 случаев на 100 000 населения. Несмотря на улучшение результатов диагностики и лечения, смертность от рака молочной железы в России не снижается вследствие выявления заболевания в поздние сроки. В 2005 г. рак молочной железы I—II стадий диагностирован у 61,8% больных, III стадии — у 25,9%, IV стадии — 11,5%.

Заболеваемость раком молочной железы увеличивается с возрастом, начиная с 40 и достигая пика в 60–65 лет.

Этиология и патогенез

Генетические факторы. Доказана наследственная предрасположенность к раку молочной железы. Исходя из этого, выделяют:

- спорадический рак (около 68%); нет случаев рака молочной железы у обоих родителей в 2 поколениях;
- семейный рак молочной железы (около 23%). Отмечают случаи рака молочной железы у одного или нескольких кровных родственников;
- генетическое предрасположение к раку в результате наличия мутаций генов *BRCA1/BRCA2* (около 9%). Отмечают случаи рака молочной железы у кровных родственников, а также ассоциированный рак (первичная множественность — поражение яичников, толстой кишки).

Гормональное влияние. Гормоны играют важную роль в развитии и функционировании молочной железы. Развитие ткани молочной железы начинается с появлением менструального цикла, а окончательная дифференцировка ткани происходит во время беременности, поэтому считают, что между этими событиями воздействие на ткань железы различных факторов (радиация, эстрогены) может оказывать наиболее повреждающее действие.

Применение заместительной гормонотерапии с целью лечения патологического климакса и остеопороза также привело к увеличению риска развития рака молочной железы. Существуют также теории влияния избытка пролактина, дефицита мелатонина, надпочечниковых андрогенов, тиреоидной недостаточности на онкогенез рака молочной железы. К настоящему времени ни одна из них не доказана и не отвергнута.

Ионизирующая радиация. Женщины, которым многократно проводили рентгенологическое обследование грудной клетки в связи с туберкулезом или проводили лучевую терапию на средостение, болели раком молочной железы значительно чаще. В Японии отмечали также увеличение частоты заболевания раком молочной железы среди выживших после атомных бомбардировок. Наибольший риск отмечен при облучении молочной железы в возрасте между 10 и 20 годами, что опять же указывает на высокую «уязвимость» к канцерогенным факторам не закончившей дифференцировку ткани железы.

Фактор питания. Многочисленные исследования установили связь между употреблением животных жиров и возникновением рака молочной железы, однако механизм влияния диеты на развитие рака не ясен. Повышение риска возникновения рака молочной железы может быть обусловлено повышением синтеза эстрогенов в жировой клетчатке у женщин с избыточной массой тела.

Учёт всех факторов, которые могут способствовать развитию рака молочной железы, вряд ли возможен и целесообразен, а отсутствие их не гарантирует от заболевания, поэтому в практической работе для оценки риска заболевания принято учитывать наиболее важные факторы:

- женский пол;
- раннее менархе (до 12 лет);
- позднее наступление менопаузы (после 55 лет);
- поздние первые роды (после 30 лет) и нерожавшие женщины;
- возраст старше 50 лет;
- атипическая гиперплазия ткани молочной железы;
- наличие семейного рака молочной железы (особенно рака у прямых родственников в пременопаузе);
- мутации генов *BRCA 1*, *BRCA 2*;
- рак молочной железы в анамнезе.

Классификация

Гистологическая

Гистологические типы опухолей молочной железы.

- Неинфильтрирующие.
 - Внутрипротоковый рак *in situ*.
 - Дольковый рак *in situ*.
- Инфильтрирующие.
 - Инфильтрирующий протоковый рак.
 - Инфильтрирующий протоковый рак с преобладанием внутрипротокового компонента.
 - Инфильтрирующий дольковый рак,
 - Слизистый (медулярный) рак.
 - Папиллярный рак.
 - Тубулярный рак.
 - Аденокистозный рак.
 - Секреторный рак.
 - Апокринный рак.
 - Рак с метаплазией:
 - плоскоклеточного типа;
 - веретночелюстчатого типа;
 - хондроидного и остеоидного типа;
 - смешанного типа.
- Болезнь Педжета (рак соска).
- Саркома.
- Лимфома (первичная).
- Метастазы опухолей других органов.

Степень дифференцировки ткани опухоли (G).

- GX — степень дифференцировки нельзя установить.
- G1 — высокая степень дифференцировки ткани.
- G2 — умеренная степень дифференцировки ткани.
- G3 — низкая степень дифференцировки ткани.
- G4 — недифференцированная опухоль.

TNM-классификация

Классификация TNM (Международный противораковый союз, 2003 г.).

- T — первичная опухоль.
 - Tis — рак *in situ*.
 - Tis (DCIS) — протоковый рак *in situ*.
 - Tis (LCIS) — дольковый рак *in situ*.
 - Tis (Paget) — рак Педжета (соска) без признаков опухоли (при наличии опухоли оценку проводят по её размеру).
 - T1 mic — микроинвазия (до 0,1 см в наибольшем измерении)
 - T1a — опухоль до 0,5 см в наибольшем измерении.
 - T1b — опухоль до 1 см в наибольшем измерении.
 - T1c — опухоль до 2 см в наибольшем измерении.
 - T2 — опухоль 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.
 - T4a — распространение на грудную стенку.
 - T4b — отёк (включая симптом «лимонной корочки») или изъязвление кожи молочной железы, или сателлиты в коже данной железы.
 - T4c — признаки, перечисленные в 4a и 4b.
 - T4d — воспалительная форма рака.
- N — регионарные лимфатические узлы.
 - NX — недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов.
 - NO — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.
 - N1 — метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (на стороне поражения).
 - N2 — метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные, либо клинически определяемые метастазы во внутригрудные лимфатические узлы при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов.
 - N2a — метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные.

N2b — клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов.

N3 — метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения либо клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов, либо метастазы в надключичные лимфатические узлы на стороне поражения (не зависимо от состояния подмышечных и внутригрудных лимфатических узлов).

N3a — метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения.

N3b — метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов.

N3c — метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения.

Группировка рака молочной железы по стадиям приведена в табл. 9 3.

Таблица 9 3. Группировка по стадиям

Стадия 0	T _{is}	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия III A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Стадия III B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Стадия III C	Любая T	N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

Клиническая картина

Узловая форма

Локальный рост в виде узла встречаются наиболее часто. Пальпаторно выявляют плотное, округлое, бугристое безболезненное образование с нечёткими контурами, нередко ограниченно подвижное из-за инфильтрации окружающих тканей. В случае расположения под соском и малых размерах опухоли первыми симптомами могут быть отклонение соска в сторону, его фиксация или втяжение. Иногда над опухолью узлом происходит фиксация кожи (симптом площадки) или её втяжение (симптом умбиликации). Указанные явления происходят за счёт вовлечения в процесс связок Купера. Лимфатический отёк кожи («лимонная корка») — поздний симптом заболевания.

Увеличение или уплотнение подмышечных лимфатических узлов даже при небольшой подвижной опухоли с чёткими контурами должно вызвать подозрение на рак молочной железы.

При УЗИ характерно превышение высоты образования над шириной, неровные края, наличие акустической тени, неоднородная внутренняя структура.

При маммографии выявляют солидное образование с неровными, лучистыми (спикулообразными) краями, часто содержащее микрокальцинаты (рис. 9 5). Можно определять «дорожку» к соску или

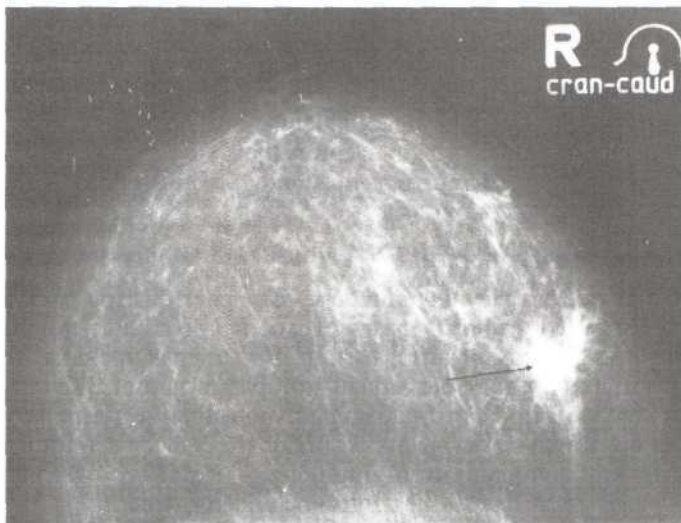


Рис. 9 5. Маммографическая картина при раке молочной железы.

грудной мышце, инфильтрацию кожи, увеличенные подмышечные лимфатические узлы повышенной плотности и округлой формы. Выявление скоплений микрокальцинатов по ходу протоков к соску может свидетельствовать о продолженном внутритротоковом росте опухоли.

Отёчная форма

Отёчную форму характеризует диффузное утолщение и гиперемия кожи. Эхографическим признаком отёка железы может быть утолщение кожи. Рентгенологически можно определить опухолевый узел и типичные изменения мягких тканей в виде поперечной тяжистости, скоплений микрокальцинатов. Если при биопсии кожи выявляют раковые эмболы и отсутствует локализованная опухолевая масса, то при клинической классификации применяют категорию T4d (воспалительный рак), а при наличии опухоли, отёка железы и отсутствии раковых эмболов в коже — T4b.

Рожистоподобный рак

Эту форму рака молочной железы сопровождает выраженная гиперемия кожи с неровными языкообразными краями, внешне напоминающими рожистое воспаление. Гиперемия может распространяться на грудную стенку. Чаше всего заболевание протекает остро, с высокой (до 40 °C) температурой тела. Течение злокачественное, опухоль быстро метастазирует в лимфатические узлы и отдалённые органы.

УЗИ и маммография малоэффективны. Данные УЗИ могут быть интерпретированы как характерные и для воспалительного процесса, а маммография затруднена в связи с невозможностью проведения полноценной компрессии железы. При дифференциальной диагностике с воспалительными заболеваниями молочной железы в любом сомнительном случае необходима биопсия ткани образования (предпочтительнее трепан биопсия).

Маститоподобная форма

Молочная железа увеличена в объёме за счёт быстро растущей опухоли без чётких контуров. Кожа железы над опухолью покрыта розовыми пятнами (раковый лимфангит) или гиперемирована. В глубине пальпируют инфильтрат без признаков размягчения. Железа ограничена в подвижности. Часто наблюдают повышение температуры тела, хотя и не обязательно до высоких цифр. Не бывает лейкоцитоза. При тонкоигольной аспирационной биопсии — гнойного отделяемого нет или получают гнойно-геморрагическое содержимое.

В дифференциальной диагностике наиболее эффективна сцинтимаммография. УЗИ не информативно, маммография затруднена из-за

технических проблем (невозможность компрессии железы) и высокой плотности ткани.

Рак Педжета

Локализованный рак соска и ареолы считают наиболее благоприятной формой рака молочной железы. Клинически проявляется в виде явлений мацерации (экземы) и изъязвления соска. Больных нередко длительно наблюдают дерматологи. При медицинских осмотрах наличие корочки ошибочно расценивают как высохший секрет из протоков. При прогрессирующем заболевании сосок разрушается и на его месте возникает язвенная поверхность.

Довольно часто рак Педжета сочетается с инвазивной протоковой формой рака. В такой ситуации больная выявляет узел в железе, но не обращает внимания на изменения соска.

При поражении соска и ареолы УЗИ неинформативно. При маммографии можно выявить микрокальцинаты или перестройку структуры ткани железы под соском.

Скрытый (окультный) рак

Первый клинический признак — увеличение поражённых метастазами подмышечных лимфатических узлов без определяемой клинически опухоли в самой железе. Зачастую больных долго лечат от лимфаденита «инфекционной» природы и они попадают к онкологу уже при появлении отдалённых метастазов.

При наличии увеличения подмышечных лимфатических узлов показано проведение УЗИ и маммографии, тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатических узлов под контролем УЗИ. Использование маммографии, КТ, МРТ, сцинтимаммографии позволяет выявить локализацию первичной опухоли.

При отсутствии данных за первичную опухоль в молочной железе показано выполнение хирургической биопсии подмышечных лимфатических узлов для проведения гистологического и гистохимического анализов.

Диагностика

Анамнез

Учитывая, что многие заболевания молочной железы имеют дисгормональный характер и тесным образом связаны с деятельностью различных органов, участвующих в выработке и метаболизме гормонов, сбор анамнеза не следует ограничивать только длительностью и характеристикой процессов в самой железе. При опросе необходимо выяснить наличие в семейном анамнезе рака молочной железы, харак

тер менструальной функции, акушерский анамнез, длительность лактации, наличие заболеваний матки и яичников, состояние нервной, пищеварительной систем, щитовидной железы, приём гормональных препаратов. Следует оценить изменение симптомов в зависимости от фазы менструального цикла, физической нагрузки или психологических стрессов.

Физикальное обследование

Осмотр проводят в хорошо освещённом помещении с опущенными, а затем поднятыми руками. При этом отмечают наличие асимметрии, деформации контура, отёк или гиперемия кожи молочной железы. Можно заметить расширение подкожной венозной сети, деформацию ареолы, изменение положения соска.

Консистенция молочной железы зависит от соотношения железистой, жировой и соединительной ткани, меняется в зависимости от фазы менструального цикла, поэтому оптимальным для обследования считают период с 7 по 14 й дни цикла. При наличии жалоб целесообразно начинать осмотр с противоположной (здоровой) железы, чтобы явные клинические находки не отвлекли врача от детального обследования обеих желёз. Пальпацию проводят обязательно в положении и стоя, и лёжа. Вначале проводят поверхностную пальпацию, а затем более глубокую. При поверхностной пальпации определяют консистенцию ткани железы, наличие уплотнённых участков или опухолей, взаимоотношение их с окружающими тканями. При поверхностных опухолях возможно определение симптомов «площадки» и «умбиликации». При глубокой пальпации необходимо определить плотность опухоли, её размеры, форму, характеристику (чёткость) краёв, спаянность с окружающими структурами, наличие в ткани железы других узлов и уплотнений. При втянутых сосках необходимо обратить внимание на изъязвление и мацерацию.

Обязательный элемент обследования — пальпация лимфатических узлов (рис. 9 6). Необходимо тщательное исследование регионарных зон (подмышечных и надключичных с обеих сторон) с целью выявления уплотнения одного или нескольких лимфатических узлов, связь их между собой и с окружающими тканями, что может указывать на поражение метастазами.

Целесообразно провести пальпацию щитовидной железы, поскольку значительная часть дисгормональных состояний связана с нарушениями её функции.

Ультразвуковое исследование

Чувствительность метода УЗИ в диагностике заболеваний молочной железы составляет 98,4%, а специфичность — 59%. Его преимуд

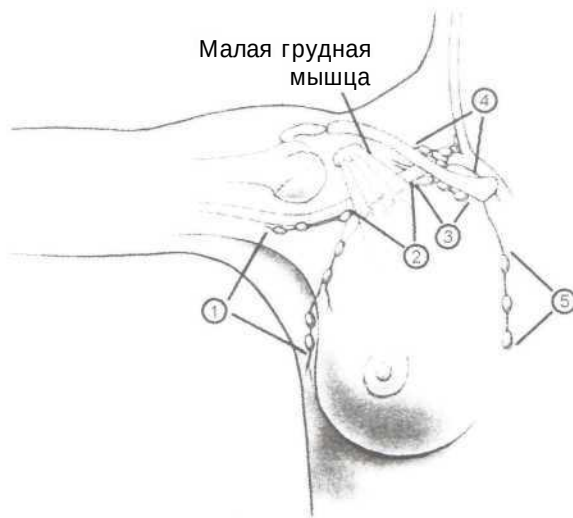


Рис. 9 6. Лимфатические узлы молочной железы. 1 — подмышечные, 2 — субпекторальные, 3 — подключичные. 4 — надключичные, 5 — па rasterнальные.

шества: возможность использования у молодых женщин, отсутствие вредного влияния на организм. Однако УЗИ не может служить методом скрининга рака, поскольку не выявляет микрокальцинаты и перестройку структуры ткани железы, характерных для рака *in situ*. При наличии патологических образований оценивают края и форму, акустический эффект позади образования, внутреннюю эхоструктуру, эхогенность, эффект компрессии, отношение высоты образования к ширине. Необходимо также обследовать регионарные лимфатические узлы.

Маммография

Рентгенологическое исследование на специально разработанных аппаратах — основной метод ранней диагностики рака молочной железы. Для повышения качества изображения и снижения лучевой нагрузки используют усиливающие экраны, компрессию железы. Стандартно выполняют снимки каждой железы в двух проекциях — вертикальной и косой (45°). При необходимости уточнения диагноза используют нестандартные укладки (рис. 9 6), местную компрессию, контрастные методы (дуктография).

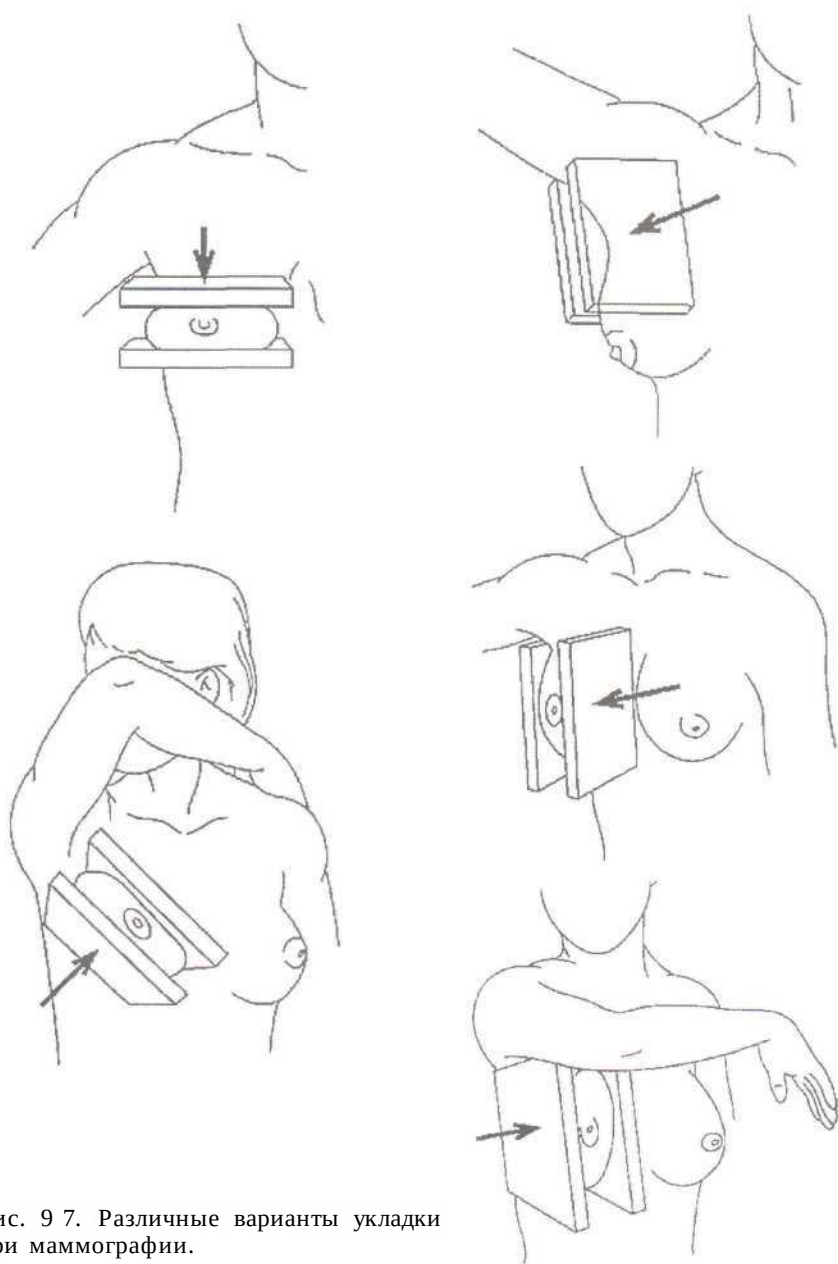


Рис. 9 7. Различные варианты укладки при маммографии.

В интерпретации маммограмм учитывают:

- асимметрию плотности и васкуляризации симметричных участков желёз;
- нарушения архитектоники железы;
- наличие опухолевидных образований: локализация, размер, плотность, форма, контуры;
- наличие микрокальцинатов;
- структуру и степень развития железистой ткани с учётом возраста и гормонального статуса;
- состояние кожи, соска и ретромаммарного пространства;
- наличие патологически изменённых лимфатических узлов.

Наиболее частая находка — микрокальцинаты и округлые образования различной плотности (чаще кисты, реже — солидные опухоли). Локальное скопление обызвествлений наиболее характерно для рака *in situ*, в то время как округлые образования и локальная перестройка структуры, асимметрия плотности и гиперваскуляризация характерны для инвазивного рака.

Рентгеноконтрастное исследование протоков молочной железы (дуктография) чрезвычайно важно в дифференциальной диагностике внутрипротоковых папиллом и рака молочной железы, а также позволяет уточнить локализацию поражённого участка. Пневмоцистографию в настоящее время применяют реже, так как изучение состояния стенок кисты и выявление в ней разрастаний возможно с помощью современных ультразвуковых аппаратов.

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография

КТ и МРТ — вспомогательные методы в диагностике первичных опухолей молочной железы, но они чрезвычайно важны в диагностике распространённых процессов, когда необходимо найти первичную опухоль при скрытом раке, оценить состояние внутригрудных лимфатических узлов, исключить метастатическое поражение печени, лёгких, скелета.

Тонкоигольная аспирационная биопсия

Тонкоигольная аспирационная биопсия — наиболее простой способ получения материала для цитологического исследования в амбулаторных условиях, не требует анестезии. При наличии кист данная процедура может служить лечебным мероприятием.

Трепан-биопсия

Использование специальной иглы позволяет получить необходимое количество ткани для гистологического изучения характера патологического процесса, включая дифференциальную диагностику инвазив

ного рака и поражений *in situ*, степень дифференцировки опухоли, наличие в ней рецепторов эстрогенов, прогестеронов. Этот метод также применяют амбулаторно, однако он уже требует местной анестезии. При непальпируемых опухолях, микрокальцинатах введение иглы проводят под контролем УЗИ или маммографии (стереотаксическая биопсия).

Биопсия

Хирургическую, или эксцизионную, биопсию следует выполнять при подозрении на рак молочной железы, если при тонкоигольной аспирационной биопсии и трепан биопсии не удалось подтвердить (исключить) ЗН. При непальпируемых патологических образованиях, требующих биопсии, для ориентира хирурга участок, подлежащий удалению, маркируют, подводя к нему иглу с мандреном фиксатором под контролем УЗИ или маммографии. В таких случаях чаще требуется госпитализация больной, как правило, общая анестезия, срочное гистологическое исследование удалённого препарата и при необходимости расширение объёма операции вплоть до мастэктомии. Возможное расширение объёма операции при раке требуется обсудить с больной и получить её письменное согласие до выполнения биопсии.

Цитологическое и иммуноцитологическое исследование

Цитологическое исследование пунктата позволяет верифицировать рак молочной железы путём выявления злокачественных элементов рака или диагностировать доброкачественные изменения, определяя степень пролиферации и дисплазии эпителиальных клеток железы.

Цитологическое исследование выделений из соска обязательно только при наличии кровянистых или обильных серозных выделений из одного протока.

Иммуноцитохимическое исследование позволяет определять рецепторы стероидных гормонов — эстрогенов и прогестерона, а также другие факторы прогноза — *C erbB 2*, *p53*, *Ki 67*.

Гистологическое и гистохимическое исследование

Кроме ответа на вопрос о наличии злокачественной опухоли и её характеристиках, при неопухолевых заболеваниях гистологическое исследование даёт подробную характеристику о состоянии ткани молочной железы и риске развития рака. Относительный риск малигнизации повышен при некоторых патологических изменениях ткани молочных желёз.

- Незначительно повышен при:
 - склерозирующем аденозе;
 - «цветущей» гиперплазии без атипии;
 - внутрипротоковой папилломе без атипии.

- Умеренно повышен при дольковой или протоковой атипичной гиперплазии эпителия, а также склерозирующем аденозе с атипичной гиперплазией эпителия.

Иммуногистохимическим методом выявляют дополнительные биологические факторы прогноза, которые влияют на течение заболевания и выбор тактики лечения рака молочной железы. К ним относятся: рецепторы стероидных гормонов (рецепторы к эстрогенам и прогестерону), индекс пролиферативной активности $Ki\ 67$, онкоген $p53$, онкопротейн *Her2/new* (*C erbB 2*) (см. главу 4 «Диагностика онкологических заболеваний»).

Опухолевые маркеры

Регулярное использование сывороточных опухолевых ассоциированных маркеров (РЭА, СА 15.3) оказалось малоинформативным. Однако определение СА 15.3 может быть целесообразным для мониторинга больных с установленным диагнозом. Повышение уровня этого маркера в крови после проведенного комплексного лечения может свидетельствовать о прогрессировании заболевания.

Дифференциальная диагностика

Обычно трудности возникают при ранних стадиях рака молочной железы. В этот период заболевания небольшой узел в железе необходимо отличать от фиброаденомы и уплотнений ткани при мастопатии. В пользу ЗН указывают кожные симптомы рака молочной железы, изменения соска, ограничение подвижности опухоли, её неровная поверхность и увеличенные плотные лимфатические узлы. Особое внимание следует обращать на возраст больной и особенности анамнеза (в возрасте старше 50 лет менее 5% впервые выявленных опухолей являются доброкачественными).

Очаг рака молочной железы может проявиться на фоне зоны дисгормональной пролиферации. В таких случаях повторные попытки цитологической пункции даже под рентгеновским или ультразвуковым контролем могут не дать адекватного материала для уверенной диагностики. При сомнениях в диагнозе показана хирургическая биопсия. Значительно реже трудности возникают при раке ареолы и соска (табл. 9 4).

Таблица 9 4. Различия в симптоматике экземы соска и рака Педжета

Клинические признаки	Рак Педжета	Экзема соска
Возраст	40 70 лет	Молодой
Локализация	Односторонняя	Чаще двусторонняя
Течение	Медленное прогрессирование	Чередование обострений и ремиссий

Окончание табл. 9 4

Края очага поражения	Чёткие, валикообразные	Постепенный переход в окружающую ткань
Воспаление	Слабое	Выраженное
Консистенция поражённого участка	Эластическая	Мягкая
Состояние соска	Часто западает, деформирован, иногда разрушается	Сохраняет форму
Узел в молочной железе	У 40 50% больных	Отсутствует
Увеличение подмышечных лимфатических узлов	Возможно	Отсутствует

Среди заболеваний, которые можно легко принять за рак, следует иметь в виду галактоцеле и кисты с явлениями воспаления. В таких случаях вопросы разрешает с помощью УЗИ и тонкоигольной аспирационной биопсии. Листовидная (филлоидная) опухоль похожа на фиброаденому, однако характеризуется преобладанием соединительнотканного компонента. Эту опухоль отличает относительно быстрый (по сравнению с обычной фиброаденомой) рост, чёткие полициклические контуры, она достигает больших размеров. Несмотря на длительный анамнез, следует помнить о непредсказуемом течении листовидной опухоли, склонности к рецидивированию и возможности злокачественной трансформации. Липома молочной железы имеет относительно мягкую консистенцию и крупнодольчатое строение. Не следует забывать о добавочных молочных железах. Они располагаются на границе с молочной железой, увеличиваются и уменьшаются в зависимости от менструального цикла.

Особые трудности возникают в диагностике инфильтративно-отёчных форм рака молочной железы. Если маститоподобное состояние железы возникает вне связи с лактацией, в пожилом возрасте или симптомы воспаления нерезко выражены, необходимо морфологическое подтверждение диагноза. При необычной инфильтрации молочной железы следует также исключить редкие заболевания: актиномикоз, туберкулёз и сифилис.

Лечение

Хирургическое лечение. Операция — ведущий метод в лечении больных раком молочной железы. С развитием лучевой и химиотерапии, разработкой новых технологий диагностики опухоли на ранних ста

днях удалось добиться улучшения отдалённых результатов лечения, и появились основания для пересмотра необходимого объёма операции при этом заболевании.

Мастэктомия

Мастэктомия остаётся методом выбора при лечении большого числа больных раком молочной железы из-за распространённости процесса или противопоказаний к органосохраняющим операциям.

Радикальную мастэктомию (операция Холстеда) в настоящее время выполняют только при прорастании опухоли в большую грудную мышцу. При этом используют различные виды разрезов кожи в зависимости от локализации и размеров опухоли, требований к закрытию раневого дефекта. Кожные лоскуты отсепааровывают кверху до ключицы, медиально до грудины, книзу до верхней трети прямой мышцы живота, латерально — до широчайшей мышцы спины. Удаляют единым блоком молочную железу, большую и малую грудные мышцы и жировую клетчатку подмышечно подлопаточной области с лимфатическими узлами.

Модифицированная радикальная мастэктомия (операция Пейти) отличается сохранением большой грудной мышцы, но при этом удаляют малую грудную мышцу для облегчения доступа к лимфатическим узлам II—III уровней. Сохранение большой грудной мышцы снижает инвалидизацию больных, улучшает условия для последующего протезирования или реконструкции молочной железы.

Операция Маддена предусматривает сохранение как большой, так и малой грудной мышцы. При этом необходимо выполнение в полном объёме подключично подмышечной лимфаденэктомии и удаление межмышечной клетчатки. Эту операцию в настоящее время считают оптимальным вариантом радикальной мастэктомии при узловых формах рака молочной железы, так как она носит щадящий характер и не увеличивает частоту местных рецидивов по сравнению с операциями Холстеда и Пейти.

Простая мастэктомия (абляция) показана при распространённом раке с распадом и кровотечением (санационная операция). Цель её — только улучшение качества жизни. В этом случае железу удаляют без фасции большой грудной мышцы. Подмышечную лимфодиссекцию не выполняют, так как это повышает риск осложнений.

Органосохраняющие резекции

Под туморэктимией (лампэктимией) понимают удаление только первичного очага без обширного иссечения неизменённых тканей с гистологическим подтверждением полного удаления опухоли (оценка краёв резекции). Остальные виды операций предполагают удаление не менее 2 см здоровой ткани по краям от опухоли.

Органосохраняющие операции обязательно дополняют лучевой терапией. Объём удаляемой ткани определяется размерами опухоли, её гистологической характеристикой и результатами интраоперационного исследования, подтверждающими отсутствие опухоли по краю резекции. В тех случаях, когда необходимо удалить более 1/3 части железы, большинство хирургов онкологов считают целесообразным проводить мастэктомию и реконструкцию железы, особенно при локализации в верхневнутреннем квадранте, где нарушение формы наиболее заметно.

Как самостоятельный метод хирургического лечения лампэктомию применяют только у пожилых больных при карциномах *in situ* и не больших опухолях, выявленных при скрининговой маммографии.

Реконструктивные операции при раке молочной железы

Реконструкция молочной железы может быть проведена как одно временно с радикальной операцией на железе, так и в отсроченном варианте.

Общеизвестные методики одномоментной и отсроченной реконструкции после радикальных мастэктомий заключаются в перемещении кожно мышечного лоскута спины, передней брюшной стенки, ягодицы или имплантации протеза.

Возможность выполнения реконструктивных операций с хорошими результатами способствует быстрому восстановлению психосоматического статуса больных.

Радикальная секторальная резекция

Сам термин определяет, что удаляемый объём ткани соответствует сектору ткани молочной железы (как правило, несколько долей) с опухолью и магистральными протоками.

Подмышечная лимфодиссекция

При лимфодиссекции преследуют не только лечебные, но и диагностические цели — определение показаний к адъювантной химиотерапии и прогноза заболевания. Для исследования следует удалить и гистологически изучить не менее 10 лимфатических узлов.

Для уменьшения осложнений, связанных с лимфаденэктомией, предложена методика выявления и удаления для анализа первого от опухоли лимфатического узла — «исследование сигнального лимфатического узла».

Химиотерапия. Хирургическое удаление опухоли — только один из компонентов комплексного лечения рака молочной железы. У большинства больных после операции, а при распространённом процессе и до неё требуется проведение химиотерапии.

Современные схемы лечения позволяют добиться выраженного клинического эффекта у 50—80% больных диссеминированным раком молочной железы.

В настоящее время препаратами выбора первой линии химиотерапии у большинства больных служат комбинации с антрациклинами.

В 1990-е годы в клиническую практику вошли новые препараты: паклитаксел, допатаксел, винорелбин, капецитабин, гемцитабин. Высокая противоопухолевая активность препаратов нового класса привела к разработке режимов комбинированной химиотерапии с использованием этих препаратов и антрапиклинов.

В 1999 г. начато использование препарата трастузумаб, который относят к классу моноклональных АТ и который открывает, по сути, новый метод биологической терапии опухолей с гиперэкспрессией *Her 2/neu*.

Адьювантная химиотерапия. Термин «адьювантная терапия» обозначает комплекс дополнительных лечебных мероприятий, направленных на уничтожение скрытых метастазов после радикального удаления первичного очага опухоли. С её помощью удаётся увеличить выживаемость больных и продлить безрецидивный период. При этом важно, чтобы в случае развития рецидива в дальнейшем опухоль оставалась чувствительной к цитостатикам, иначе увеличение безрецидивного периода будет сопровождаться снижением общей выживаемости.

Неоадьювантная химиотерапия нацелена не только на подавление или уничтожение возможно существующих микрометастазов, но и на уменьшение размеров первичной опухоли. Считают, что в ряде случаев появляется возможность перевода местно распространённой опухоли в резектабельную форму. Кроме того, раннее начало системного лечения снижает вероятность развития резистентности к цитостатикам, которые спонтанно возникают при росте опухоли. Определение степени лекарственного патоморфоза позволяет своевременно решить вопрос о необходимости перехода к более агрессивным схемам лечения.

Противопоказания к химиотерапии: кахексия, интоксикация, метастазы в печень при высоких значениях билирубина, метастазы в головной мозг (только при тяжёлом состоянии больной).

Гормонотерапия рака молочной железы

Выявление наличия в ткани опухоли рецепторов эстрогена и прогестерона привело к синтезу антагонистов эстрогенов, ингибиторов ароматазы, аналогов гонадотропин рилизинг гормона, что, в свою очередь, привело к дальнейшему прогрессу в использовании средств гормонального воздействия на рак молочной железы. В основе всех методов гормонотерапии рака молочной железы лежит попытка воспрепятствовать воздействию эстрогенов на опухолевые клетки.

Источником эстрогенов у женщины в пременопаузе служат яичники, а также андростендион, продуцируемый корой надпочечников, который при реакции ароматизации превращается в эстрогены. Контроль функции яичников осуществляет гонадотропин, продукцию которого контролирует релизинг гормон, продуцируемый гипоталамусом.

Снизить содержание эстрогенов в организме женщины в пременопаузе можно путём выключения функции яичников. У женщин в менопаузе для снижения уровня эстрогенов используют ингибиторы ароматазы, препятствующие конверсии андрогенов в эстрогены.

Антиэстрогены только блокируют рецепторы эстрогенов в опухолях. Их использование возможно в любой возрастной группе.

Выключение функции яичников может быть выполнено разными методами: путём овариэктомии, облучением яичников или при помощи агонистов гонадотропин релизинг гормона (гозерелин). Выключение функции яичников вне зависимости от метода одинаково эффективно и даёт около 30% ремиссий у больных в пременопаузе.

Антагонисты эстрогенов. Антиэстрогены блокируют рецепторы эстрогенов в опухолях. Стандартом лечения при гормонотерапии рака молочной железы у женщин в менопаузе пока остаётся тамоксифен. У больных 50 лет и старше тамоксифен сокращает ежегодно риск возникновения рецидива заболевания на 29%, а смертность на 20%. В пременопаузе наиболее целесообразно назначение тамоксифена после выключения функции яичников. К группе антиэстрогенов относят также торемифен и ралоксифен.

Ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол, эксеместан). Ароматазу относят к группе ферментов, содержащих цитохром P₄₅₀, она отвечает за превращение андрогенов (ароматизация в жировой клетчатке) в эстрогены. Ингибирование ароматазы приводит к снижению уровня эстрогенов и в случае гормоночувствительности к регрессии опухоли или замедлению её роста. В настоящее время препараты этого класса вытесняют антиэстрогены не только в лечебном, но и в адъювантном режиме.

Прогестины. Механизм противоопухолевого действия прогестинов пока менее ясен. Препараты используют в качестве «третьей линии» (после тамоксифена и ингибиторов ароматазы). Медроксипрогестерон назначают в дозе до 300—1000 мг/сут.

Лучевая терапия рака — один из основных методов при комбинированном лечении рака молочной железы. Технические возможности позволяют подвести необходимую дозу излучения, как к первичному очагу, так и регионарному лимфатическому коллектору и вызвать тем самым полное или достаточно глубокое повреждение опухолевых структур в зонах воздействия. Органосохраняющие операции обязательно дополняются послеоперационной лучевой терапией.

Схемы лечения рака молочной железы

Для выбора адекватной схемы лечения рака молочной железы выделяют:

- неинвазивный рак (*in situ*);
- ранний рак (T1—2N0M0);
- резектабельный рак с поражением лимфатических узлов (T1—2N1M0);
- местно распространённый (первично нерезектабельный) рак (T3—4N0 2M0);
- диффузные формы (отёчно инфильтративный, рожистоподобный рак);
- скрытый (оккультный) рак (T0N1—3M0—1).

Неинвазивный протоковый рак (*in situ*)

Частота выявления протокового рака *in situ* значительно увеличилась после внедрения маммографического скрининга (имеются различные гистологические подтипы неинвазивного рака, отличающиеся своими биологическими характеристиками).

Стандартная схема лечения — туморэктомия с дистанционной гамматерапией или простая мастэктомия. Мастэктомия — метод выбора при выявлении неинвазивного роста по краю резекции после экономной операции, при распространённом внутрипротоковом росте и если рак возник на фоне диффузно расположенных микроальцинатов. Лимфаденэктомия не показана, хотя биопсия сигнального лимфатического узла оправдана с диагностической целью.

В случае развития рецидива после органосохраняющей операции мастэктомия даёт такие же отдалённые результаты, как и выполненная первично.

Антиэстрогены назначают для профилактики рецидива и снижения риска развития опухоли противоположной железы.

Неинвазивный дольковый рак (*in situ*)

Неинвазивный дольковый рак (*in situ*) встречаются редко, обычно диагностируют только после биопсии, выполненной по поводу каких-либо изменений в молочной железе. Часто отмечают мультифокальность и двустороннее поражение молочных желёз. При этом вероятность развития инвазивного рака составляет около 25%. Поражение лимфатических узлов встречается крайне редко. Мнения о необходимом объёме лечения неинвазивного долькового рака (*in situ*) противоречивы и колеблются от лампэктомии с последующим наблюдением до двусторонней подмышечной мастэктомии. Лучевая терапия не используется в лечении.

Ранний рак (T1 2N0M0)

Минимальное хирургическое вмешательство при распространённости T1N0M0 — туморэктомия с исследованием сигнального узла либо с полноценной подмышечной лимфодиссекцией при его пора-

жении. При раке T2N0M0 — показана квадрантэктомия. После операции назначают дистанционную гамма терапию на оставшуюся ткань молочной железы.

Максимальный объём для любого вида опухолей этой группы — модифицированная мастэктомия. Послеоперационная дистанционная гамма терапия после мастэктомии не показана, так как не оказывает влияния на общую выживаемость и длительность безрецидивного периода жизни. При гормоночувствительных опухолях адъювантно назначают гормонотерапию: исключение функции яичников и/или антиэстрогены.

В последнее время существует тенденция назначения адъювантной химиотерапии всем больным с размером опухоли более 1 см при рецептор негативных опухолях, а также больным моложе 40 лет.

Первично резектабельный рак с поражением лимфатических узлов (T1 2N1M0)

Лечение этой группы больных должно быть комплексным. Объём операции зависит от размера, типа роста опухоли, наличия противопоказаний к органосохраняющему лечению. При больших размерах опухоли возможно проведение неoadъювантной химиотерапии или лучевой терапии. На втором этапе выполняют радикальную мастэктомию либо органосохраняющую операцию с лимфаденэктомией.

Химиотерапия остаётся «золотым стандартом» в лечении всех больных раком молочной железы репродуктивного возраста с метастазами в лимфатических узлах (N+). Женщинам всех возрастов с негативными рецепторами эстрогенов и прогестерона показано применение адъювантной химиотерапии — как правило, 6 циклов. При наличии рецепторов эстрогенов и прогестерона обязательной является также гормонотерапия: в пременопаузе — исключение функции яичников и назначение антиэстрогенов, а в менопаузе показано лечение антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы.

После экономных операций на сохранённую молочную железу и регионарные зоны (парастермальную, надключичную) назначают дистанционную гамма терапию. Облучение грудной стенки показано при поражении более 4 лимфатических узлов.

Местно распространённый рак (T3N1 2M0)

Назначают 4 курса неoadъювантной химиотерапии или дистанционную гамма терапию по методике обычного фракционирования. У пожилых больных целесообразно использование ингибиторов ароматазы в неoadъювантном режиме. В случае уменьшения первичного очага выполняют операцию Маддена или Пейти (иногда даже возможно выполнение квадрантэктомии). Если опухоль прорастает фасцию большой грудной мышцы, показана мастэктомия по Холстеду.

В послеоперационном периоде проводят 4–6 курсов адьювантной химиотерапии. Схему химиотерапии при необходимости изменяют (в зависимости от лечебного патоморфоза). При опухолях с позитивными рецепторами эстрогенов и прогестерона назначают гормонотерапию.

При местно распространённых опухолях, прорастающих кожу, осложнившихся распадом или кровотечением, при наличии отдалённых метастазов, объём операции следует ограничить простой «санитарной» мастэктомией. Назначают лечебную полихимиотерапию, гормонотерапию или дистанционную гамма терапию (с учётом общих противопоказаний).

Отёчно инфильтративные формы рака

Применяют только комплексное лечение, включающее предоперационные курсы химиотерапии, лучевую терапию в режиме классического или динамического фракционирования дозы. В случае выраженного эффекта предоперационной химиотерапии (исчезновение отёка, уменьшение опухоли и метастатических узлов более чем на одну треть) и отсутствии метастатического конгломерата в регионарных зонах возможно выполнение мастэктомии с последующим продолжением химиогормонотерапии.

Скрытый рак (метастазы чаще подмышечные, без выявленного первичного очага)

Лечение таких больных нужно начинать с системной неоадьювантной химиотерапии. При эффективности лечения и при последующем выявлении первичного очага показана мастэктомия или экономная операция с дистанционной гамма терапией на сохранённую молочную железу. При отсутствии первичного очага проводят дистанционную гамма терапию на обе молочные железы и регионарные зоны. Мастэктомия в таких ситуациях не влияет на исход лечения и может быть выполнена в дальнейшем при проявлении (прогрессировании) первичного очага.

При выявлении рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли больным показана гормонотерапия.

Рак молочной железы у беременных

Диагностика рака молочной железы у беременных достаточно трудна из-за физиологических изменений (увеличение, нагрубание молочных желёз). В такой ситуации трудно пропальпировать небольшие опухоли. Маммографию, КТ, скинтимаммографию не выполняют из-за опасности лучевого поражения плода. Основным методом диагностики и дифференциальной диагностики служат УЗИ и тонкоигольная аспирационная биопсия с цитологическим исследованием. Мнение о влиянии беременности и родов на прогноз рака молочной железы в

последнее время пересмотрено, основной причиной неудовлетворительных результатов является поздняя диагностика.

На ранних стадиях лечение рака молочной железы не отличается от общепринятого. Из-за опасности поражения плода лучевую терапию не применяют, но она может быть назначена после родов. Химиотерапию можно назначать со второго триместра. Метод выбора — операции Маддена и Пейти. В последнем триместре при раннем раке могут выполнять и органосохраняющие операции. При выявлении рака на последнем месяце беременности операцию откладывают и лечение начинают после родов. У больных с III–IV стадиями заболевания ставят вопрос о прерывании беременности.

Кормление ребенка грудью при проведении химиотерапии противопоказано.

Рак молочной железы у пожилых

Больные старческого возраста страдают, как правило, целым рядом тяжёлых соматических заболеваний, которые могут служить противопоказанием к операции или лучевой терапии. Стандартом оперативного вмешательства по-прежнему является мастэктомия, либо экономная резекция с лимфодиссекцией и дистанционной гамма-терапией, а также гормонотерапия. Некоторые онкологи считают нецелесообразной лимфодиссекцию при размерах опухоли менее 3 см и отсутствии клинических признаков поражения лимфатических узлов.

Лучевую терапию как самостоятельный метод нередко используют у женщин старше 80 лет. Лечение проводят в режиме обычного фракционирования (разовая доза — 2 Гр).

Больным с позитивными рецепторами эстрогенов и прогестерона опухоли показана гормонотерапия, которая в случаях отказа от операции остаётся единственным методом лечения.

Лечение рецидивов и метастазов

У каждой второй больной раком молочной железы на том или ином этапе заболевания возникают рецидивы или отдалённые метастазы.

Под рецидивом понимают рост опухоли в зоне выполненной операции. В случае возобновления роста после органосохраняющего лечения показана мастэктомия и адъювантная терапия. Вопрос о лучевой терапии решают в зависимости от размера и локализации рецидива. Тактика лечения аналогична лечению местно распространённого рака.

Цель терапии в этой ситуации — достижение, по возможности, клинической ремиссии и поддержание её в течение максимально возможного периода. Это достигают применением всех доступных в настоящее время методов лекарственной терапии как гормонального, так и цитостатического характера, а также использованием по показаниям паллиативной лучевой терапии и хирургических вмешательств.

При медленном течении заболевания с поздним появлением единичных метастазов в мягких тканях, костях или лёгких у женщин с позитивными рецепторами эстрогенов и прогестерона опухоли лечение может быть начато с гормонотерапии антиэстрогенами ингибиторами ароматазы (у больных в постменопаузе), либо у больных после выключения функции яичников (овариоэктомия или использование аналогов гонадотропин рилизинг гормона) и последующим приёмом антиэстрогенов.

При более агрессивном течении заболевания, наличии множественных висцеральных метастазов у больных с негативными рецепторами эстрогенов и прогестерона в опухоли, особенно у больных молодого возраста, лечение начинают с полихимиотерапии, нередко в сочетании с гормонотерапией.

Метастазы в костях

Среди онкологических больных с метастазами в костях доля больных раком молочной железы составляет 50—70%. Наиболее часто поражается позвоночник — 69%, кости таза — 41%, бедренная кость — 25%, кости черепа — 15%. У большинства больных наблюдают сочетанное поражение нескольких органов. Для диагностики метастазов в скелете используют радиоизотопное сканирование, поскольку рентгенография часто бывает ложноотрицательной (для определения метастазов на рентгенограммах необходимо разрушение 40^50% костной ткани). Наиболее надёжный биохимический маркёр костного метастазирования — щелочная фосфатаза.

В лечении приоритет отдают эндокринной терапии, поскольку метастазирование в кости чаще возникает при опухолях с позитивными рецепторами эстрогенов и прогестерона. Выраженным анальгетическим эффектом обладают прогестины. При опухолях с негативными рецепторами эстрогенов и прогестеронов назначают полихимиотерапию. Локальное облучение используют в комбинации с химиотерапией.

При множественном поражении скелета показаны бисфосфонаты. Эти препараты не обладают истинным противоопухолевым действием, но тормозят активность остеокластов, тем самым снижая интенсивность болевого синдрома и вероятность патологических переломов, а также предупреждают развитие гипокальциемии. К бисфосфонатам относят: клодоновую кислоту, памидроновую кислоту, золедроновую кислоту. При лечении бисфосфонатами могут возникнуть осложнения со стороны ЖКТ. При длительном приёме снижается минерализация костей.

Особенности лечения больных с компрессией метастазами спинного мозга, с поражением головного мозга, метастатическими плевритами рассмотрены в соответствующих разделах учебника.

Прогноз, дальнейшее наблюдение

В современных онкологических центрах 5 летняя выживаемость при I стадии рака составляет 96%, при ПА — 90%, при ИВ — 80%. при ША 87%, при ПIV 67%.

Медицинская реабилитация включает в себя профилактику осложнений, связанных с лечением, восстановление функции верхней конечности. После оперативного лечения уже в ранние сроки назначают лечебную физкультуру. С целью профилактики лимфостаза и инфекционных осложнений рекомендуют максимально ограничить травматические воздействия на руку со стороны операции: не рекомендуют измерять артериальное давление, проводить забор крови для анализов, делать инъекции.

Большое значение для психологической реабилитации женщины является её скорейшее возвращение к обычному ритму жизни и занятости после окончания лечения. С этой точки зрения оформление групп инвалидности играет отрицательную роль. Своевременная диагностика и проведение органосохраняющей операции позволяет больной полностью восстановиться и вернуться к работе уже в ближайшем периоде. В большинстве случаев, однако, больные раком молочной железы нуждаются в проведении длительного лечения, особенно при необходимости химиотерапии, что требует и освидетельствования в медико социальной экспертной комиссии. При определении утраты трудоспособности учитывают не только объём и длительность лечения, наличие функциональных нарушений, но и клинико трудовой прогноз.

Диспансерное наблюдение за больными после проведения специального лечения проводят с целью своевременной диагностики рецидива заболевания или возникновения первичной опухоли в противоположной железе. В первый год клинический осмотр проводят каждые 3 мес, во второй — каждые 6 мес. а затем раз в год.

Маммографию проводят ежегодно. При проведении органосохраняющей операции первый снимок оперированной железы выполняют через 6 мес (зарегистрировать рубцовые изменения структуры ткани).

Углублённое обследование для поиска доклинических отдалённых метастазов признано нецелесообразным, поскольку их раннее выявление не влияет на продолжительность жизни, но вызывает дополнительный психологический стресс у пациентов, особенно при неспецифических изменениях (находках). При подозрении на отдалённые метастазы проводят дообследование для определения тактики лечения (остеосцинтиграфия, УЗИ печени, КТ лёгких, головного мозга).

Профилактика

Первичная профилактика рака молочной железы во многом связана с экологическими и социальными аспектами. Нормализацию семейной жизни, детородной функции, грудное вскармливание следует относить к первичной профилактике. Вторичная профилактика заключается в выявлении и лечении нарушений эндокринной системы, патологии женских половых органов, нарушений функции печени, где в норме инактивируются эстрогены. Если первичную профилактику рака молочной железы в большей степени относят к трудно корректируемой социальной сфере, то вторичная профилактика является прерогативой лечебной медицинской практики.

Для женщин с высоким риском рака молочной железы (несколько кровных родственниц страдали раком молочной железы, выявление мутаций *BRCA1*, *BRCA2*) к числу профилактических мероприятий относятся: назначение антиэстрогенов, овариэктомия и даже профилактическая двусторонняя мастэктомия с протезированием молочных желез.

Скрининг на рак молочной железы. Под скринингом понимают регулярное профилактическое обследование лиц с повышенным риском рака молочной железы. По результатам опроса в группу риска попадает около 20% женщин. Однако они составляют не более 30% от числа заболевших раком молочной железы. Таким образом, отсутствие факторов риска не может исключить возможность развития злокачественного новообразования.

Цель скрининга — выявление опухоли на ранних стадиях.

Единственный метод ранней диагностики — маммография.

При неблагоприятном семейном анамнезе в отношении рака молочной железы маммографию рекомендуют проводить ежегодно с возраста 35 лет. Всем остальным женщинам маммографию проводят ежегодно с 50 лет. Это относится к женщинам, не имеющим патологических изменений на маммограммах (поданным предыдущих обследований). Женщины старше 75 лет должны самостоятельно принимать решение об участии в маммографическом скрининге, поскольку риск смерти от рака, выявленного при регулярном клиническом обследовании, в этом возрасте снижается.

Скрининг на рак молочной железы имеет и отрицательные свойства. Умеренное увеличение выживаемости благодаря маммографическому скринингу сопровождается значительным увеличением числа ложно положительных результатов маммографии, что приводит к неоправданным биопсиям молочной железы, повышению средней стоимости обследования и стрессу для здоровых женщин.

Профилактические осмотры. Частью системы диспансеризации населения служит проведение регулярных профилактических осмотров. Для онкологии наибольшее значение имеет выявление визуальных форм злокачественных новообразований, в том числе и молочной железы из-за её доступности для клинического осмотра.

На начальном этапе программа скрининга рака молочной железы, профилактический клинический осмотр имеет большее значение, чем внедрение маммографии, поскольку может использоваться независимо от места проживания пациентки, не требует финансовых затрат, позволяет выявлять патологические изменения размером от 1 см и своевременно направлять женщин для углублённого обследования в специализированные центры.

Клинический осмотр должен проводить каждый врач при первичном осмотре пациентки. Врач должен обратить внимание пациентки на методику обследования, порекомендовать провести самообследование дома в этот же день, чтобы запомнить нормальное строение молочных желёз.

Самообследование молочной железы. Самообследование молочной железы — простой, не требующий затрат и специального оборудования метод диагностики патологических состояний молочной железы. Более 80% случаев опухоли в молочной железе женщины обнаруживают самостоятельно. Лучший способ освоения методики самообследования — обучение женщин медицинским работником во время клинического осмотра (женщина может проводить самообследование по любой методике, главное, чтобы она делала его регулярно и каждый раз одним и тем же способом).

Глава 10

ОПУХОЛИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

10.1. ОПУХОЛИ КОСТЕЙ

Первичные злокачественные опухоли костей

Первичные злокачественные опухоли костей — группа ЗН, развивающихся из тканей скелета. К вторичным ЗН костей относят опухоли, развивающиеся в результате злокачественной трансформации диспластических процессов или доброкачественных опухолей (костно хрящевого экзостоза, множественного хондроматоза костей, деформирующего остеоза и др.).

МКБ 10. C40 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей: **C40.0** лопатки и длинных костей верхней конечности; **C40.1** коротких костей верхней конечности; **C40.2** длинных костей нижней конечности; **C40.3** коротких костей нижней конечности; **C40.8** костей и суставных хрящей конечностей за пределами одной и более вышеуказанных локализаций; **C40.9** костей и суставных хрящей конечности неуточненной локализации. **C41** Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей других и неуточнённых локализаций (исключены ЛОР органы и конечности): **C41.0** костей черепа и лица; **C41.1** нижней челюсти; **C41.2** позвоночного столба; **C41.3** рёбер, грудины и ключицы; **C41.4** костей таза, крестца и копчика; **C41.8** костей и суставных хрящей за пределами одной и более вышеуказанных локализаций; **C41.9** костей и суставных хрящей неуточненной локализации. Исключены опухоли костного мозга без дополнительного уточнения и поражения синовиальной оболочки.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Первичные ЗН костей наблюдают редко. Среди взрослого населения России в 2005 г. стандартизованный показатель заболеваемости у мужчин составил 1,5 на 100 000 населения, у женщин — 0,9 на 100 000 населения. Доброкачественные опухоли костей наблюдают в 2—2,5 раза реже. В отличие от большинства других распространённых ЗН (рак молочной железы, желудка, лёгкого), злокачественные опу

холи костей чаще возникают у лиц молодого возраста (в среднем 28–32 года). Чаще поражаются длинные трубчатые кости и кости таза. Более половины всех очагов локализуется в метаэпифизах костей, формирующих коленный сустав. В России каждый пятый первичный больной 3Н скелета обращается с IV стадией процесса, поэтому проблема ранней диагностики остаётся актуальной.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Гистологическая классификация

Широко распространена и рекомендована к практическому применению классификация онкологических заболеваний скелета клиники Мэйо (1978 г.) — она компактна, отражает гистогенез новообразований и даёт представление о частоте отдельных опухолей (табл. 10 1). Современная морфологическая классификация опухолей костей приведена в табл. 10 2.

Таблица 10 1. Онкологические заболевания скелета*

Гистогенез	Доброкачественные	Злокачественные
Гематопозитический (41.4%)		Миелома, ретикулосаркома, злокачественная лимфома**
Хондрогенный (20.9%)	Остеохондрома Хондрома Хондромиксоидная фиброма	Первичная хондросаркома Вторичная хондросаркома Мезенхимальная хондросаркома
Остеогенный (19.3%)	Остеоид остеоцита Доброкачественная остеобластома	Остеосаркома Паростеальная остеогенная саркома
Неизвестный (9.8%)	Гигантоклеточная опухоль	Опухоль Юинга
	(Фиброзная) гистиоцитом а	Злокачественная гигантоклеточная опухоль Адамантиноча (Фиброзная) гистиоцитом а
Фиброгенный (3,8%)	Фиброма Десмопластическая фиброма	Фибросаркома
Из ното хорды (3,1%)		Хордома
Сосудистый (1,6%)	Гемангиома	Гемангиоэндотелиома, гемангиопериниома
Липогенный (<0,5%)	Липома	
Нейрогенный (<0,5%)	Неврилеммома	

* В скобках приведена частота опухоли (% всех новообразований скелета) по данным клиники Мэйо.

** В соответствии с рекомендациями Американского объединённого онкологического комитета (2002) злокачественные лимфомы и миеломную болезнь не относят к первичным опухолям костей.

Таблица 10 2. Морфологическая классификация костных поражений ВОЗ (2002 г.)

Хрящевые опухоли
Остеохондрома
Хондрома (рис. 10 2)
Энхондрома
Периостальная хондрома
Множественный хондроматоз
Хондробластома
Хондромиксоидная фиброма
Хондросаркома (рис. 10 1)
Центральная, первичная и вторичная
Периферическая
Дедифференцированная
Мезенхимальная
Светлоклеточная
Остеогенные опухоли
Остсоид остеома
Остеобластома
Остеосаркома
Классическая (типичная)
Хондробластическая
Фибробластическая
Остеобластическая
Телангиэктатическая
Мелко клеточная
Высокодифференцированная центральная
Вторичная (возникает на фоне дисплазии, болезни Педжета кости)
Паростеальная (медленно растет из кортикального слоя снаружы, прогноз более благоприятен)
Периостальная (с частичной хрящевой дифференцировкой в виде напластования на поверхности кости, обычно большеберцовой)
Низкодифференцированная поверхностная
Фибробластические опухоли
Десмопластическая фиброма
Фибросаркома
Фиброгистиоцитарные опухоли
Доброкачественная фиброзная гистиоцитома
Злокачественная фиброзная гистиоцитома
Саркома Юинга/примитивная нейроэктодермальная опухоль
Саркома Юинга
Опухоли гематопоэтической системы
Плазмоцитоклеточная миелома
Злокачественная лимфома БДУ

Окончание табл. 10 2

Гигантоклеточная опухоль	
Гигантоклеточная опухоль	
Озлокачествление в гигантоклеточной опухоли	
Опухоли из нотохорды	
Хордома	
Прочие опухоли	
Адамантинома	
Метастатические поражения	
Прочие поражения	
Аневризмальная киста кости	
Простая киста	
Фиброзная дисплазия	
Остеофиброзная дисплазия	
Гистиоцитоз с клетками Лангерханса (гистиоцитоз X)	
Болезнь Эрдгайм—Честера	
Гамартома	
Поражения суставов	
Синовиальный хондроматоз	



Рис. 10 1. Хондросаркома.



Рис. 10 2. Хондрома.

TN M-классификация

В настоящее время TNM классификацию используют при всех ЗН костей, кроме злокачественной лимфомы и множественной миеломы. При этом необходимо указывать нозологическую форму опухоли (гистогенез) и степень дифференцировки (G).

- Первичная опухоль (T): TX — оценить первичный очаг невозможно; TO — нет признаков первичной опухоли; T1 — опухоль не более 8 см в наибольшем измерении; T2 — опухоль более 8 см в наибольшем измерении; T3 — нарушение непрерывности опухоли в зоне первичного очага.
- Регионарные метастазы (N): NX — оценить поражение регионарных зон невозможно; NO — метастазы в лимфатические узлы отсутствуют; N1 — поражение регионарных лимфатических узлов.
- Отдалённые метастазы (M): MX — оценить отдалённое метастазирование невозможно; MO — отдалённых метастазов нет; M1 — отдалённые метастазы присутствуют: M1a — поражение лёгких, M1b — поражение других органов.

Группировка опухолей костей по стадиям приведена в табл. 10 3.

Таблица 10 3. Группировка опухолей костей по стадиям

Стадия	TNM
Стадия 1А	T1N0M0G 1 2
Стадия 1В	T2N0M0G 1 2
Стадия 1А	T1N0M0G 3 4
Стадия 1В	T2N0M0G 3 4
Стадия III	T3N0M0G любое
Стадия 1VА	T любое N0M1a, G любое
Стадия 1VВ	T любое N 1M любое, G любое

Примечание: Саркому Юинга всегда относят к G4.

ЭТИОЛОГИЯ

Предрасполагают к развитию ЗН костей некоторые дизэмбриональные нарушения, воздействие лучевых и химических факторов. В эксперименте у животных ЗН костей возникали после воздействия радиоактивного стронция. К предопухолевым состояниям относят костно хрящевые экзостозы и деформирующий остеоз (болезнь Педжета).

Большинство типов остеосаркомы содержат клональные хромосомные aberrации. Структурные изменения представлены обычно в виде характерных комплексов в зонах 1p11 13, 1q11 12, 1q21 22 и др. При наиболее агрессивных остеосаркомах обычно отмечают амплификацию *CDK4* и *MDM2*. В каждом втором случае остеосаркомы регистрируют повышенную экспрессию генов *MET* и *FOS*. Существенную помощь в классификации и дифференциальной диагностике могут оказать исследования на молекулярном и генетическом уровне при саркоме Юинга и низкодифференцированных саркомах [транслокация хромосом t(11;22) и (q24;q 12)].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основной и наиболее частый клинический симптом ЗН костей — боль (у 70% пациентов). Характерны упорные, прогрессирующие, усиливающиеся по ночам боли, которые плохо и на короткое время купируются после приёма ненаркотических анальгетиков. Нередко проводимая до установления правильного диагноза физиотерапия, как правило, усиливает боли или несколько снижает их интенсивность на короткий промежуток времени. Боль может быть различной интенсивности. Чем агрессивнее ЗН и чем быстрее её рост, тем более выражен болевой синдром.

Следующие по частоте симптомы — наличие опухолевидного образования и ограничение подвижности в близлежащем суставе. Их наблюдают преимущественно при медленно растущих опухолях с не

выраженным болевым синдромом. Ограничение подвижности в суставе возможно при локализации опухоли вблизи сустава, что наиболее характерно для вторичной хондросаркомы, развивающейся из костнохрящевого экзостоза. Ограничение подвижности в суставе может быть связано и с выраженным болевым синдромом.

ДИАГНОСТИКА

- Важнейший метод диагностики ЗН кости — рентгенологические исследования, которые начинают со стандартной рентгенографии в 2 проекциях. При болях в области коленного сустава и отсутствии изменений на рентгенограммах необходимо провести рентгенографию таза с тазобедренными суставами (при поражении области тазобедренного сустава боли нередко иррадируют в коленный сустав). Основные рентгенологические симптомы ЗН — очаги деструкции кости, которые могут быть литическими, пластическими или смешанными. При анализе рентгенограмм следует обратить внимание на локализацию очага деструкции, наличие истончения или разрушения кортикального слоя и зоны склероза вокруг очага деструкции, характер и выраженность периостальной реакции. Для ЗН костей характерен очаг деструкции без чётких границ, разрушающий кортикальный слой. Зона склероза вокруг очага деструкции, как правило, отсутствует. Нередко наблюдают реакцию надкостницы в виде игольчатого или луковичного периостита или козырёк Кодмена. Патологические переломы возникают у 10—15% больных (при литических очагах деструкции), следует помнить, что они могут возникать при доброкачественных опухолях и неопухолевых заболеваниях (солитарная костная киста, остеопороз). При наличии лишь подозрения на очаг деструкции кости показано повторное рентгенологическое исследование через 2–4 нед.
- Остеосцинтиграфия основана на визуализации процесса интенсивного обмена минеральных соединений в костях. Патологические очаги характеризуются ускоренным обновлением составных элементов. Первоначально в качестве радиоактивной метки использовали препараты ^{89}Tc , в последние годы чаще применяют препараты $^{99\text{m}}\text{Tc}$. После внутривенного введения радиофармпрепарат концентрируется в костях. Интенсивность накопления радиометки отражает активность злокачественного процесса. Остеосцинтиграфию чаще применяют для выявления внутри и внекостных скрытых очагов распространения ЗН, а также при дифференциальной диагностике метастатических очагов в скелете.
- КТ во многих случаях позволяет более точно определить границы распространения опухоли, а также уточнить взаимоотношение первичного очага и окружающих мягких тканей.

- В некоторых случаях для уточнения расположения сосудисто нервного пучка (в частности, при планировании органосохраняющих операций) проводят флебографию и/или ангиографию.
- Для подтверждения диагноза ЗН костей необходимы данные гистологического исследования.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику ЗН костей часто приходится проводить с гигантоклеточными опухолями и аневризмальными кистами костей.

- Гигантоклеточная опухоль (остеобластокластома) — доброкачественная, но местно агрессивная опухоль, состоящая из пластов овальных одноядерных клеток с включением одноклеточных остеокластоподобных гигантских клеток. Гигантоклеточная опухоль обычно локализуется в метаэпифизах длинных трубчатых костей, особенно в области коленного сустава; мультицентричный рост для неё не характерен. При рентгенографии выявляют центральный ячеистый очаг деструкции в метаэпифизарных отделах длинных трубчатых костей со слабо выраженной зоной склероза (рис. 10 3). При быстром росте и значительных размерах опухоли возникает истончение



Рис. 10 3. Гигантоклеточная ОПУХОЛЬ.

кортикального слоя. В редких случаях гигантоклеточная опухоль содержит геморрагические полости и напоминает костную аневризмальную кисту. Лечение хирургическое.

- Аневризмальную костную кисту относят к опухолеподобным состояниям. Это кистозное образование содержит перегородки, инфильтрированные фибробластами. Обычно её выявляют как случайную рентгенологическую находку. Довольно часто эта патология сопровождает рост доброкачественных новообразований костей. При рентгенологическом исследовании выявляют ассиметричный участок разрежения кости с чёткими контурами. Возможен патологический перелом, после репарации которого происходит самоизлечение кисты.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения: радикальное удаление первичной опухоли с прилежащей здоровой костью, мягкотканым компонентом (с соблюдением футлярности и зональности), профилактика рецидивов и метастазов.

В большинстве случаев при первичных ЗН костей необходимо комбинированное лечение с использованием химиотерапии и/или лучевой терапии и хирургических вмешательств. Важно учитывать степень чувствительности различных типов ЗН к лучевой и химиотерапии. В частности, опухоли из хрящевой ткани нечувствительны к ионизирующему излучению и химиопрепаратам, поэтому единственный эффективный метод лечения при этих ЗН — радикальная операция. Напротив, при опухолях Юинга и лимфомах костей основное значение имеют лучевая и химиотерапия, а хирургические вмешательства играют вспомогательную роль.

Хирургическое лечение

Объём операции зависит от гистологической структуры ЗН, его размера, локализации и общего состояния больного. Любой тип вмешательства должен быть выполнен радикально и абластично. Установлено, что при инфильтративном росте опухоли её отдельные клетки не выходят за пределы мышечно-фасциального футляра до тех пор, пока опухоль не разрушит фасцию. Поэтому ЗН следует удалять с мышечно-фасциальным влагалищем, в котором происходит её рост (принцип футлярности). В зоне, где граница «футляра» технически недоступна, опухоль удаляют со значительным слоем окружающих её мышц (принцип зональности). Органосохраняющая резекция по радикальности и абластичности выполнения не должна уступать соответствующей ампутации/экзартикуляции. В области плечевого пояса радикальной органосохраняющей операцией считают межлопаточную грудную резекцию; в области тазового пояса — межподвздошно

брюшную резекцию; на конечностях — резекцию суставного конца или тотальное удаление длинной трубчатой кости. Чрезвычайно сложную проблему представляют радикальные резекции грудной стенки. На сегодняшний день только использование микрохирургической техники в сочетании с эндопротезированием позволяет замещать практически любые дефекты грудной стенки.

При резекции кости линия её пересечения должна отстоять от краёв опухоли на расстоянии не менее длины опухоли (при литических очагах деструкции) или половины длины опухоли (при пластических очагах деструкции). При распространении опухоли на большую часть трубчатой кости производят её тотальное удаление. При органосохраняющих операциях в большинстве случаев необходимо пластическое замещение дефекта кости, возникающего после её резекции. В нашей стране наиболее распространённый метод замещения дефекта — эндопротезирование по К.М. Сивашу. Не потеряли своего значения методики алло и аутопластического замещения дефектов. При правильном планировании оперативного лечения органосохраняющие операции можно произвести у 75% больных.

Лучевая терапия

Выбор метода лучевой терапии в основном определяется морфологическим строением ЗН с учётом различий в радиочувствительности. Лучевые методы используются только в сочетании с химиотерапией или в качестве предоперационной подготовки в суммарной очаговой дозе до 40—50 Гр.

Химиотерапия

При ЗН костей чаще всего проводят полихимиотерапию с использованием препаратов, взаимно потенцирующих действие друг друга. Применяют как системную, так и регионарную химиотерапию. Последний метод более эффективен, так как позволяет создать в опухоли высокую концентрацию препарата. Регионарную химиотерапию осуществляют через катетер, введённый в артерию. К регионарной химиотерапии прибегают только при солитарном поражении и в предоперационном плане. При генерализации процесса показана системная химиотерапия. За последние десятилетия значительный успех достигнут в комбинированном и комплексном лечении опухоли Юинга и остеогенной саркомы.

• Опухоль Юинга

При локализованной форме на первом этапе рекомендуют проведение до 6 циклов химиотерапии по схеме VAC (винкристин + циклофосфамид + дактиномицин), VACA (винкристин + циклофосфамид + дактиномицин + доксорубицин), VAIA (вин

кристин + ифосфамид + дактиномицин + доксорубин), *EVAIA* (винкрестин + ифосфамид + дактиномицин + доксорубин + этопозид), *VIDE* (винкрестин + ифосфамид + этопозид + доксорубин). В дальнейшем проводят локальное лечение (операцию и/или лучевую терапию), затем, после оценки патоморфоза опухоли, химиотерапию по схеме *VAC* (винкрестин + циклофосфамид + дактиномицин) или *VAI* (винкрестин + ифосфамид + дактиномицин). В целом после операции проводят до 8 курсов лечения.

При генерализованной форме саркомы Юинга в зависимости от локализации метастазов лечение может быть дополнено локальным воздействием на очаги опухоли. При распространенных и больших локализованных поражениях (особенно нерезектабельных) в качестве консолидации полученной ремиссии показана высокодозная полихимиотерапия с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток крови. Такой вариант лечения несколько снижает риск прогрессирования в прогностически неблагоприятных группах. Наиболее эффективна схема терапии, включающая винкрестин, ифосфамид, доксорубин и этопозид. Если после 4 курсов эффект незначительный, при поражении конечности лечение дополняют лучевой терапией (1,6 Гр 2 раза в день, 5 дней в неделю, суммарно до 54,8 Гр). Если опухоль резектабельна, после 6 курсов химиотерапии выполняют радикальную операцию. В случае патоморфоза опухоли III или IV степени проводят послеоперационную химиотерапию (8 циклов *VAC* или *VAI*). При патоморфозе менее III степени, проводят 1–2 курса лечения по схеме *VAC* или *VAI*, после чего выделяют периферические стволовые клетки крови. В последующем после высокодозной полихимиотерапии (бусульфан + мелфалан) проводят аутотрансплантацию периферических стволовых клеток крови. Если опухоль нерезектабельна, то после 6 курсов *VIDE*, выделяют периферические стволовые клетки крови, затем проводят лучевую терапию до суммарной дозы 54,8 Гр и 1–2 курса химиотерапии по схеме *VAI*; в дальнейшем проводят высокодозную химиотерапию и выполняют аутотрансплантацию стволовых клеток крови. С целью консолидации полной или частичной ремиссии лечение дополняют облучением отдаленных метастазов.

- При остеогенной саркоме эффективны доксорубин, цисплатин, метотрексат (в высоких дозах), ифосфамид. При локализованных формах лечение обычно начинают с 4 курсов химиотерапии (цисплатин + доксорубин), после чего проводят хирургическое лечение и оценивают опухолевый патоморфоз. При патоморфозе III–IV степени проводят 4–6 курсов химиотерапии цисплатином + док

сорубицином. При слабом патоморфозе для химиотерапии применяют метотрексат в высоких дозах и ифосфамид. У части больных при остеосаркоме конечности возможно проведение интраартериальной химиотерапии (чаще всего используют цисплатин) в сочетании с системным введением доксорубина.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

В течение 1 года после радикального лечения проводят осмотр и рентгенографию легких каждые 3 мес, на 2 м году — раз в полгода, в последующем — раз в год. 95% локальных рецидивов возникают в сроки до 2 лет после операции. Повторное лечение рецидивов обычно связано с менее благоприятным прогнозом.

ПРОГНОЗ

После радикального комбинированного лечения отдалённые результаты зависят от типа ЗН.

- **Остеосаркома:** 5 летняя выживаемость составляет в среднем 60—70%.
- **Хондросаркома:** в зависимости от степени анаплазии опухоли 5 и 10 летняя выживаемость варьируют от 83 и 77% (при I степени злокачественности) до 11 и 0% (при дедифференцированной хондросаркоме) соответственно.
- **Опухоль Юинга:** 5 летняя выживаемость составляет в среднем 60%.

После паллиативного лечения медиана выживаемости варьирует в широких пределах и составляет около 12 мес. В целом в России 27,4% взрослых первичных больных саркомами костей умирают в течение года.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика сарком скелета основывается на ограничении поступления в организм радионуклидов и на отказе от ионизирующего облучения при доброкачественных поражениях скелета. Вторичная профилактика заключается в своевременной диагностике и лечении предопухолевых поражений костей: быстрорастущих экзостозах и остеохондропатии.

Метастатические поражения костей

Кости занимают 3-е место по частоте поражения метастазами рака. Первичный очаг, как правило, локализуется в молочной железе, лёгком, предстательной и щитовидной железе, а также в почке. Метастазы локализуются преимущественно в осевых отделах скелета, чаще в телах позвонков, что связано с особенностями их кровоснабжения, несколько реже в рёбрах и костях таза.

Клинические проявления. Основные признаки метастатического поражения скелета — боль, патологические переломы и гиперкальциемия. Боль как первый симптом отмечают 70% больных с метастазами в костях. Возникновение болей связано главным образом с растяжением надкостницы опухолью. Патологические переломы более характерны для метастазов рака молочной железы и почки в связи с преимущественно литическим характером поражения костей. При раке лёгкого патологические переломы наблюдают реже в связи с быстрым течением заболевания и малой продолжительностью жизни, недостаточной для полного развития очага деструкции. Гиперкальциемию отмечают у 10% больных с метастазами в костях.

Диагностика. Обнаружение метастазов в костях при рентгенологическом исследовании возможно, если литический очаг превышает 1 см в диаметре (рис. 10 4). При остеосцинтиграфии можно использовать меченые бисфосфонаты, которые поглощаются здоровой костью, но не злокачественной опухолью. КГ отличается большей специфичностью, чем изотопное исследование и позволяет выявлять остеобластические и литические метастазы. Раннее выявление метастатических узлов (до развития реакции со стороны костной ткани) возможно с помощью МРТ.

Лечение. При солитарных метастазах показано хирургическое лечение, которое проводят так же, как и при первичных ЗН скелета. При множественных метастазах с патологическими переломами кости (или угрозой таковых) и/или выраженным болевым синдромом показана паллиативная операция, направленная только на улучшение качества жизни пациента (резекция с эндопротезированием, внедрение штифтов и пластин, вплоть до ампутации конечности). Также проводят лучевую терапию или системную химиотерапию (при условии, если опухоль чувствительна к таким воздействиям). При высоком риске перелома лечение необходимо начинать со стабилизации поражённого костного фрагмента.



Рис 10 4 Метастатическое поражение плечевой кости.

Прогноз после паллиативного лечения метастазов в костях, особенно при синхронном поражении внутренних органов, неблагоприятный. После радикального лечения солитарных метастазов иногда больные живут многие годы.

10.2. САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Саркомы мягких тканей — группа различных по своим клиническим и морфологическим признакам ЗН, происходящих из любых не эпителиальных внескелетных тканей за исключением ретикулоэндотелиальной системы, глии и тканей, поддерживающих специфические органы и внутренности.

Клиническое и морфологическое понятие «мягкие ткани», помимо костей, исключает лимфоидную ткань, кожу, паренхиматозные органы, ЦНС, ганглии и параганглиозные структуры. В отдельные группы выделяют опухоли забрюшинного пространства, средостения и глазницы. Из стромы любого внутреннего органа также может развиваться саркома, однако эти опухоли не относят к поражениям мягких тканей (рассматриваются при описании онкологических заболеваний соответствующих органов и систем).

МКБ 10. C49 Злокачественное новообразование (саркома) мягких тканей: **C49.0** головы, лица и шеи; **C49.1** верхней конечности и плечевого пояса; **C49.2** нижней конечности и тазобедренной области; **C49.4** грудной стенки и диафрагмы; **C49.5** брюшной стенки; **C49.6** туловища неуточнённой локализации; **C49.8** выходящих за пределы одной и более вышеуказанных областей; **C49.9** неуточнённой локализации. В отдельные группы выделяют следующие новообразования: **C45** Мезотелиома; **C46** Саркома Капоши; **C47** Злокачественное новообразование периферических нервов и вегетативной нервной системы; **C48** Злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины.

Эпидемиология

На саркомы мягких тканей приходится приблизительно 1% всех ЗН человека. В США в 2003 г. было зарегистрировано 11 120 заболевших, что составило 0,8% вновь выявленных злокачественных опухолей человека. В России на протяжении многих лет заболеваемость сохраняется на уровне 2,13 и 1,83 случая на 100 000 населения среди мужчин и женщин соответственно. Кумулятивный риск развития ЗН мягких тканей и у мужчин, и у женщин составляет 0,16%. Приблизительно треть заболевших составляют лица моложе 30 лет. В детском возрасте саркомы мягких тканей по частоте занимают пятое место среди всех ЗН.

Этиология

Риск развития сарком мягких тканей незначительно повышен при некоторых генетических нарушениях, в частности при синдроме баэльно-клеточных невусов, туберозном склерозе, синдроме Вернера, кишечном полипозе, синдроме Гарднера. При болезни Реклингхаузена приблизительно в 15% случаев развивается нейрофибросаркома.

Описаны случаи возникновения сарком в зоне облучения, например после комбинированного лечения рака молочной железы (с латентным периодом приблизительно 15 лет после адъювантной лучевой терапии), а также в отдалённые сроки после лучевой терапии по поводу лимфогранулематоза. Роль инородных тел и имплантатов в этиологии сарком окончательно не доказана.

Классификация

Гистологическая классификация

Выделяют опухоли и опухолеподобные образования фиброзной, жировой, мышечной, лимфоидной, синовиальной тканей, мезотелия, кровеносных сосудов, периферических нервов, симпатических ганглиев, параганглиозных структур, плюрипотентной мезенхимы и эмбриональных структур. К дополнительным группам отнесены опухоли возможного экстраганального зародышевого происхождения, опухоли неясного гистогенеза и неопухолевые или сомнительные опухолевые поражения. Практически каждая нозологическая форма опухоли мягких тканей имеет доброкачественные и злокачественные аналоги. Злокачественную трансформацию доброкачественной опухоли наблюдают очень редко.

Наиболее часто выявляют рабдомиосаркомы, фибросаркомы (рис. 10 5), липосаркомы, несколько реже злокачественные гистиоцитомы, саркомы мягких тканей неясного генеза. Синовиальные саркомы, лейомиосаркомы, злокачественные шванномы, ангиосаркомы и прочие типы наблюдают редко.

Международная морфологическая классификация сарком мягких тканей (ВОЗ, 2002)

- Опухоли жировой ткани.

Промежуточные (местно агрессивные): атипичный липоматоз/высокодифференцированная липосаркома.

- Злокачественные: недифференцированная липосаркома; миксоидная липосаркома; круглоклеточная липосаркома; полиморфная липосаркома; липосаркома смешанного типа; липосаркома без признаков дифференцировки.

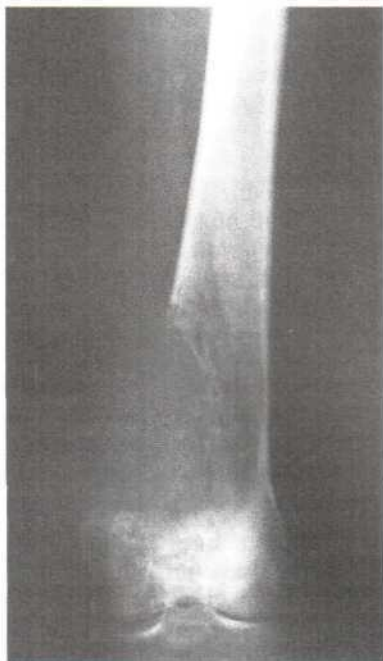


Рис. 10 5. Фибросаркома.

- Фибробластические/миофибропластические опухоли.
 - Промежуточные (местно агрессивные): поверхностный фиброматоз (подошвенный/ладонный); фиброматоз десмоидного типа; липофиброматоз.
 - Промежуточные (редко метастазирующие): солитарная фиброзная опухоль и гемангиоперицитома (включая липоматозную гемангиоперицитома); воспалительная миофибропластическая опухоль; миофибропластическая саркома низкой степени; миксоидная фибропластическая саркома; инфантильная фибросаркома.
 - Злокачественные: зрелая фибросаркома; миксофибросаркома; медленно растущая фибромиксоидная саркома; гиалинизирующая веретёноклеточная опухоль; склерозирующая эпителиоидная фибросаркома.
- Фиброгистиоцитарные опухоли.
 - Промежуточные (местно агрессивные): плеоморфная фиброгистиоцитарная опухоль; гигантоклеточная опухоль мягких тканей.
 - Злокачественные; плеоморфная «А/ТТ⁺/недифференцированная плеоморфная саркома; гигантоклеточная «М/У/»/недифференцированная плеоморфная саркома с гигантскими клетками; воспалительная «А/7У»/недифференцированная плеоморфная саркома с преобладанием воспаления.
- Гладкомышечные опухоли: лейомиосаркома (включая кожную).
- Перичитарные (периваскулярные) опухоли: гломусная опухоль (ее варианты)/злокачественная гломусная опухоль; миоперицитома.
- Опухоли скелетной мускулатуры.
 - Злокачественные: эмбриональная рабдомиосаркома (веретёноклеточная, анапластическая); альвеолярная рабдомиосаркома (солидная, анапластическая); плеоморфная рабдомиосаркома.
- Сосудистые опухоли.
 - Промежуточные (местно агрессивные): гемангиоэндотелиома типа Капоши.

- Промежуточные (редко метастазирующие): ретиформная гемангиоэндотелиома; папиллярная внутрилимфатическая ангиоэндотелиома; смешанная гемангиоэндотелиома; саркома Капоши.
- Злокачественные: эпителиоидная гемангиоэндотелиома, ангиосаркома мягких тканей.
- Костно хрящевые опухоли: мезенхимальная хондросаркома, внескелетная остеосаркома.
- Опухоли неясного генеза.
 - Промежуточные (редко метастазирующие): ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома; осифицирующая фибромиксоидная опухоль (атипичная/злокачественная); смешанная опухоль/миоэпителиома/парахондрома.
 - Злокачественные: синовиальная саркома; эпителиоидная саркома; альвеолярная мягкотканная саркома; светлоклеточная саркома мягких тканей; внескелетная миксоидная хондросаркома (хордоидного типа); примитивная нейроэктодермальная опухоль (*PNET*); внескелетная саркома Юинга; десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль; внепочечная рабдоидная опухоль; злокачественная мезенхимомма; новообразования с периваскулярной эпителиоидно клеточной дифференцировкой (*PEComa*).

Каждая из представленных гистологических форм отличается не только по морфологическим признакам и гистогенезу, но и имеет особое клиническое течение. Такое многообразие морфологических форм этих новообразований вызывает значительные трудности при установлении гистологического диагноза. Нередки случаи, особенно при низкой дифференцировке злокачественных клеток, когда практически невозможно определить исходную ткань опухолей. Важную роль в дифференциальной диагностике ЗН мягких тканей играет иммуногистохимическое исследование. Оно позволяет типировать опухоль и уточнить её гистогенез. Следует помнить, что даже при получении точного гистологического заключения нельзя с уверенностью прогнозировать клиническое течение ЗН.

TN M-классификация

- Первичная опухоль (Т).
 - TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
 - TO — первичная опухоль не выявлена.
 - T1 — опухоль до 5 см в наибольшем измерении.
 - T1a — поверхностная опухоль (локализуется выше поверхностной фасции без инвазии фасции).
 - T1b — глубокая опухоль (локализуется ниже поверхностной фасции или прорастают фасцию).

- T2 — опухоль более 5 см в наибольшем измерении.
 T2a — поверхностная опухоль.
 T2b — глубокая опухоль.
- Регионарные лимфатические узлы (N).
 NX — недостаточно данных для определения состояния регионарных лимфатических узлов.
 N0 — гистологических данных о метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов нет.
 N1 — гистологическое подтверждение поражения регионарных лимфатических узлов.
 - Отдалённые метастазы (M).
 MX — недостаточно данных для определения наличия отдалённых метастазов.
 M0 — отдалённые метастазы отсутствуют.
 M1 — отдалённые метастазы присутствуют.
 - После определения гистологического типа опухоли оценивается степень дифференцировки (G) с учётом критериев клеточного полиморфизма, митотической активности, частоты некрозов и др.
 Группировка по стадиям представлена в табл. 10 4.

Таблица 10 4. Стадии сарком мягких тканей

Стадия	Степень дифференцировки	Первичная опухоль	Региональные лимфатические узлы	Отдалённые метастазы
IA	G1, G2	T1a, T1b	N0	M0
IB	G1, G2	T2a	N0	M0
IIA	G1, G2	T2b	N0	M0
IIB	G3, G4	T1a, T1b	N0	M0
III	G3, G4	T2a	N0	M0
III	G3, G4	T2b	N0	M0
IV	Любая	Любая	N1M0 или N0M1	

Клиническая картина

В большинстве случаев первый и единственный симптом заболевания, заставляющий пациента обратиться к врачу, — наличие объемного образования той или иной локализации. Чаще саркомы мягких тканей располагаются в области нижних конечностей и таза (40%), верхних конечностей и плечевого пояса (20%), а также в забрюшинном пространстве (20%), реже в области туловища (10%), головы и шеи (10%).

Вероятность обнаружения опухоли зависит от её локализации и глубины расположения в тканях. Даже относительно большие (до 15 см

в диаметре) глубокие опухоли в проксимальных отделах конечностей (особенно в области бедра или ягодицы) часто остаются незамеченными пациентами, в то время как поверхностные опухоли в области предплечья обычно становятся очевидными при диаметре менее 3 см. а на кистях рук — 0,5 см.

Наиболее характерный признак, отличающий саркому от доброкачественной опухоли и неопухолевых заболеваний, — скорость роста и ограничение её подвижности, которое может варьировать от едва уловимой фиксации до полного сращения с подлежащими тканями. Этот симптом обусловлен инфильтративным характером роста ЗН. На ощупь опухоль обычно имеет плотноэластическую консистенцию, но может быть и мягкой. Одинаково часто выявляют опухоли с бугристой или гладкой поверхностью. Консистенция сарком мягких тканей варьирует от хрящевой плотности до мягкоэластичной. Наряду с участками плотной консистенции встречаются очаги размягчения и флюктуации.

Изменения кожи над опухолью в виде багрово-цианотичной окраски, инфильтрации, повышения местной температуры, изъязвления и расширения подкожных вен относятся к относительно поздним симптомам и в большей степени характерны для быстро растущих ЗН. Прорастание кожи опухолью обычно наблюдают при поверхностном её расположении и при рецидивах. По мере роста опухоли и её распространения на окружающие органы и ткани могут присоединиться и другие симптомы — неврологические нарушения (при сдавлении нервов), сосудистые расстройства (при сдавлении магистральных кровеносных сосудов), боли в костях (при поражении надкостницы и кортикального слоя), нарушения функций смежных суставов (при вовлечении в опухолевый процесс суставной капсулы) и др.

По клиническому течению саркомы мягких тканей условно подразделяют на три группы. К первой относят опухоли с низкой способностью к метастазированию, отличающиеся склонностью к инфильтративному росту и рецидивам, которые могут возникать неоднократно на протяжении десятилетий. Метастазирование этих ЗН наблюдают относительно редко. Ко второй группе относят ЗН, склонные к раннему метастазированию. В третью группу включают опухоли, характеризующиеся сочетанием признаков первых двух групп.

Местное распространение опухоли происходит преимущественно по межфасциальным пространствам, вдоль нервов и сосудов. Наиболее частый путь метастазирования сарком мягких тканей — гематогенный. В 70–80% случаев метастазы локализуются в лёгких, реже в костях и печени. Лимфогенный путь метастазирования менее характерен, тем не менее поражение регионарных лимфатических узлов наблюдают в 15% случаев, а при некоторых морфологических формах, например

при липосаркомах, — в 30%. Следует учитывать, что далеко не всегда увеличение регионарных лимфатических узлов у больного с саркомой мягких тканей свидетельствует о метастатическом поражении. Во многих случаях оно связано с реактивной гиперплазией, поэтому необходимо цитологическое исследование пункционного материала из увеличенных лимфатических узлов, а в некоторых случаях более предпочтительно гистологическое подтверждение.

Для сарком мягких тканей характерна высокая частота местных рецидивов, что связано с отсутствием истинной капсулы (в результате компрессии опухолевых и нормальных клеток формируется псевдокапсула), склонностью к инфильтративному росту и мультицентричностью опухолевых зачатков.

Диагностика и дифференциальная диагностика

- Рентгенологическое исследование включает обзорные снимки, прицельные «мягкие» рентгенограммы, томограммы, рентгенограммы органов грудной клетки. Обычная рентгенограмма позволяет обнаружить тень опухоли и наличие в ней кальцинатов, выявить изменения в костях, деформацию прилежащих к опухоли фасциальных перемычек. Специальные «мягкие» снимки и томограммы позволяют определить интенсивность тени опухоли, её гомогенность, характер контуров.
- УЗИ мягких тканей — высокоинформативный метод диагностики как первичного очага, так и поражения регионарных зон. Он позволяет получить объёмное представление о распространённости опухоли: определить её границы, глубину залегания, связь с костью и сосудисто-нервным пучком, структуру, особенности роста.
- КТ (области локализации первичной опухоли и органов грудной полости) позволяет получить чёткое изображение опухоли и уточнить её взаимоотношение с подлежащими и окружающими тканями.
- Для верификации диагноза ЗН мягких тканей необходимы морфологические исследования (цитологическая пункция, трепанобиопсия под контролем УЗИ, интраоперационная биопсия). У 95% больных при цитологическом исследовании удаётся подтвердить злокачественную природу опухоли, в 88% случаев можно оценить степень её дифференцировки, в 75% — определить гистологический подтип. Тем не менее во многих случаях лечебную тактику следует строить только на результатах гистологического исследования опухоли.

Дифференциальную диагностику проводят с доброкачественными опухолями, посттравматическими осложнениями (гематома, бурсит, миозит и др.), воспалительными процессами (характерны острое начало, лихорадочная реакция, боль, гиперемия кожи), метастазами рака.

туберкулёзной гранулёмой, аневризмой (при локализации опухоли на шее, в подмышечной ямке, в паховой и подколенной областях).

Лечение

Цели лечения. Устранение первичной опухоли, профилактика рецидивов и метастазов.

Лечение больных саркомами мягких тканей следует проводить исключительно в специализированных онкологических учреждениях.

Хирургический метод остаётся ведущим в лечении сарком мягких тканей. Лучевую и химиотерапию применяют с учётом степени чувствительности уточнённого подтипа ЗН к химиопрепаратам или ионизирующему излучению.

Хирургическое лечение

Во время операции обязательно соблюдают принципы футлярное™ и зональности. В ряде случаев опухоль растёт в пределах мышечно фасциального футляра, и должна быть удалена вместе с ним, т.е. с мышцей и покрывающей её фасцией (принцип футлярности). Последнее возможно лишь при немногих локализациях опухоли, в частности в лопаточной области. В месте, где нельзя соблюсти принцип футлярности, необходимо удалять целую зону здоровых на вид тканей, окружающих опухоль (принцип зональности). Это необходимо в связи с тем, что на некотором удалении от основного опухолевого узла в «здоровых» тканях могут находиться микроскопических размеров узелки опухолевой ткани, которые, как правило, и становятся источником рецидива. Объём удаляемой «здоровой» ткани зависит от степени злокачественности конкретной опухоли. Нередко злокачественные новообразования распространяются на магистральные сосуды и нервы, но в подавляющем большинстве случаев опухоль не прорастает, а отодвигает их. Для радикального удаления опухоли, прилежащей к сосудам, при стремлении сохранить конечность, первым и основным этапом операции должно быть выделение сосудисто нервного пучка на всём протяжении. При предлежании ЗН к кости его удаляют с надкостницей или производят плоскостную, сегментарную резекцию кости.

Лучевая терапия

Лучевая терапия в комбинации с операцией позволяет снизить частоту локальных рецидивов до 3–19%. Лучевую терапию проводят до и/или после хирургического вмешательства, а иногда во время операции. Как самостоятельный метод лечения её применяют редко, главным образом в качестве паллиативного воздействия при неоперабельных ЗН и метастазах.

Дооперационная лучевая терапия теоретически обладает рядом преимуществ: инактивация клеток опухоли снижает вероятность обсеменения раны во время радикальной резекции; уменьшается вероятность выхода в сосудистое русло наиболее активных клеток в результате операционной травмы; удаётся достичь тотального повреждения субклинических очагов опухоли; снижается вероятность рецидива из микроскопических остатков опухоли в зоне магистральных сосудов и нервов. Проведение дооперационной лучевой терапии возможно только при получении точного гистологического подтверждения диагноза. Следует учитывать, что она повышает риск послеоперационных осложнений.

Для эффективного воздействия на операционное поле достаточно суммарной очаговой дозы 40—50 Гр. В облучаемую область обязательно включают пограничные ткани на расстоянии 4—5 см от пальпируемых границ опухоли (при очагах инфильтративного роста, не имеющих чётких границ, зону облучения увеличивают, решая этот вопрос индивидуально в каждом конкретном случае). Интервал между дооперационной лучевой терапией и операцией обычно составляет не более 2,5—3 нед. При меньшем сроке резекция затруднена из-за отёка и реактивных изменений окружающих тканей, а на 3—4 й неделе возобновляется рост сохранившихся злокачественных клеток.

Послеоперационную лучевую терапию применяют существенно чаще. Её преимущества заключаются в возможности точного определения характера роста и размеров первичного очага (во время операции) и минимальной задержке радикальной резекции. К недостаткам послеоперационной лучевой терапии следует отнести необходимость в увеличении размеров полей облучения после широкой эксцизии опухоли и отодвигании сроков облучения в связи с послеоперационными осложнениями со стороны раны.

Лучевую терапию обычно начинают через 2¹/₃ нед при наличии окрепшего послеоперационного рубца. Суммарная доза облучения составляет в среднем 60—70 Гр.

Интраоперационная лучевая терапия: одномоментное подведение к ложу опухоли лучевой дозы, достаточной для подавления роста субклинических очагов (10—20 Гр) в случае радикального вмешательства, либо в сочетании с пред- или послеоперационным облучением для наращивания дозы облучения без превышения пределов толерантности нормальных тканей за счёт прицельного планирования полей.

Химиотерапия

Адьювантная химиотерапия современными препаратами позволяет увеличить выживаемость больных, преимущественно при саркомах мягких тканей низкой степени дифференцировки, чувствительных к

цитостатикам. Иногда химиотерапию назначают в качестве паллиативного метода лечения при генерализованных саркомах мягких тканей.

Набор эффективных химиопрепаратов при ЗН мягких тканей весьма ограничен и включает доксорубин, ифосфамид, дакарбазин. Монохимиотерапия циклофосфамидом, митомицином, цисплатином, карбоплатином, винкристином, гемцитабином малоэффективна, хотя при сочетании данных препаратов у отдельных больных можно достичь удовлетворительного противоопухолевого эффекта.

С конца 1990-х годов активно изучают возможности таргетной терапии. В частности, удовлетворительные результаты получены при применении иматиниба у больных саркомами мягких тканей, экспрессирующими белок *С KIT*. В настоящее время проводят исследования эффективности других таргетных средств и антиангиогенных препаратов.

Лечение метастазов в лёгких

При одиночных метастазах опухоли в лёгких показано их хирургическое удаление. Торакотомию (иногда двустороннюю) проводят при отсутствии рецидива заболевания после наблюдения в интервале 12–18 мес. Это позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость радикально оперированных больных с 25 до 40%. При появлении новых метастазов выполняют повторные вмешательства.

Дальнейшее наблюдение

Основные задачи динамического наблюдения заключаются в своевременном выявлении рецидива опухоли и отдалённых метастазов, своевременном проведении реабилитационных мероприятий, оценке отдалённых результатов лечения.

В первый год обследование проводят каждые 3 мес, далее в течение 2 лет 1 раз в 6 мес, затем 1 раз в год. Контрольные осмотры включают опрос, физикальное исследование, общеклинические анализы. УЗИ (зоны послеоперационного рубца, мягких тканей, регионарных зон, брюшной полости), рентгенографию лёгких, по показаниям — КТ зоны операции, грудной клетки.

Прогноз

Выживаемость пациентов с саркомами мягких тканей после радикального лечения представлена в табл. 10.5. В целом, прогноз при ЗН мягких тканей неблагоприятный, что связано с их склонностью к раннему метастазированию. При IV стадии сарком мягких тканей 5-летняя выживаемость не превышает 20%.

Таблица 10 5. 5 летняя выживаемость при саркомах мягких тканей конечностей и туловища после радикального лечения

Стадия	Без локального рецидива	Без рецидива и метастазов	В целом
I	88%	86%	90%
II	82%	72%	81%
III	83%	52%	56%

Профилактика

Специфические методы профилактики не разработаны. Следует избегать ионизирующего облучения.

Глава 11

ОПУХОЛИ ЭНДОКРИННЫХ ОРГАНОВ

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак щитовидной железы — злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов железистого эпителия щитовидной железы.

МКБ 10. C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы.

Эпидемиология

Рак щитовидной железы составляет 90% всех злокачественных новообразований этого органа. Значительно реже диагностируют саркому, лимфому, фибросаркому, эпидермоидный рак, метастатический рак, на долю которых приходится 1 2% всех злокачественных новообразований щитовидной железы.

В 2005 г. в России заболеваемость раком щитовидной железы составила 5,79 случая на 100 000 населения. За последние 20 лет этот показатель увеличился в 2 раза (главным образом из-за увеличения у лиц молодого и среднего возраста). Это заболевание среди онкологических больных 20—29 лет бывает одним из основных. Злокачественные новообразования щитовидной железы значительно чаще развиваются у лиц женского пола (в 6 раз чаще).

Благодаря относительной доступности органа для обследования в 2005 г. на I — II стадии рак щитовидной железы был выявлен у 73,7% больных, а на III стадии — у 16,4%. Смертность от прогрессирования этого злокачественного новообразования в течение года после подтверждения диагноза за последние 10 лет снизилась с 14,4 до 7,4%.

Этиология и патогенез

- Главными предрасполагающими факторами считают: длительная стимуляция ткани железы из-за повышенного уровня содержания тиреотропного гормона; йодный дефицит; ионизирующее облучение

ние, особенно в молодом возрасте; наличие аутоимунных процессов.

- Некоторые карциномы щитовидной железы имеют наследственный характер, например:
 - папиллярный рак (* 188550. мутация гена *D10S170*, 10ql I—ql2);
 - фолликулярный рак (188470);
 - медуллярный рак (#155240. мутация онкогена *RET*, 10ql1.2) — генетически обусловленный медуллярный рак щитовидной железы может быть самостоятельным заболеванием, либо составной частью синдрома множественной эндокринной неоплазии.
- Лучевое воздействие.
 - Рентгеновское облучение головы и шеи терапевтическими дозами увеличивает частоту рака щитовидной железы в 5–10 раз. Облучение проводят по поводу различных заболеваний (например, увеличение вилочковой железы у ребёнка, врождённые гемангиомы головы и шеи, болезнь Ходжкина).
 - Латентный период между облучением и появлением опухоли зависит от возраста, в котором больному проводили лучевую терапию:
 - у облучённых в детском возрасте опухоль наблюдали через 10–12 лет;
 - у облучённых в подростковом возрасте опухоль наблюдали через 20–25 лет;
 - если железа была облучена у взрослого, латентный период до образования опухоли — около 30 лет

Классификация

Гистологическая

- Папиллярный вариант — наиболее частая форма рака щитовидной железы (в 65–75% случаев). У женщин заболевание развивается в 6 раз чаще, преимущественно у лиц молодого возраста (средний возраст 40,4 года). Течение опухоли длительное. При этой форме опухоли отмечают множественные зачатки, высокую частоту регионарного метастазирования (до 40% случаев). Регионарные метастазы могут быть первым и даже единственным клиническим проявлением папиллярного рака, причём нередко они опережают рост первичной опухоли. Размеры злокачественного новообразования могут варьировать от микроскопических (склерозирующая микрокарцинома) до опухоли, занимающей всю железу. Первичный очаг состоит из сосочковых образований, выстланных кубическим или цилиндрическим эпителием. Наряду с папиллярными струк-

турами часто отмечают фолликулярные, а в некоторых случаях солидные клеточные поля, часто определяют псаммомные тельца. Фолликулярные структуры в ткани опухоли при папиллярном раке не влияют на клиническое течение заболевания, но появление солидных структур с полиморфизмом и увеличением числа митозов служит признаком высокой злокачественности опухоли.

- Фолликулярный рак обнаруживают у 10% больных. Средний возраст пациентов составляет 46 лет, женщины болеют этой формой рака в 9 раз чаще. Клиническое течение болезни длительное. Опухоль характеризуется гематогенным метастазированием (чаще в лёгкие и кости), однако регионарные метастазы развиваются редко. Микроскопически определяют фолликулы, трабекулярные структуры, солидные поля; папиллярные структуры отсутствуют. Опухоль часто прорастает в кровеносные сосуды.
- Медуллярный тип диагностируют в 7% случаев. Средний возраст больных составляет 46 лет, женщины болеют этой формой рака чаще в 1,5 раза. Опухоль протекает более агрессивно, чем высоко дифференцированная аденокарцинома. Различают спорадическую форму и синдром множественной эндокринной неоплазии по второму типу, при котором медуллярный рак щитовидной железы сочетается с феохромоцитомой надпочечников и аденомой околощитовидной железы (синдром Синила). Медуллярный рак сопровождается повышением содержания тирокальцитонина в крови, который в десятки раз выше нормы. Иногда это увеличение концентрации тирокальцитонина проявляется после пробы с пентагастрином. При этой форме опухоли диарею, вызванную воздействием гуморальных факторов, секретируемых опухолью, наблюдают у 5,6% больных. Регионарные метастазы развиваются у 50% больных, отдаленные — у 3%. При микроскопии определяют поля и очаги опухолевых клеток, окруженные фиброзной стромой, содержащей аморфные массы амилоида.
- Недифференцированный (анapластический) рак характеризуется особенно агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. Среди больных преобладают лица старше 50 лет. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. Регионарные метастазы отмечают у 50%, а отдаленные — у 20% больных.

TNM-классификация

- T — первичная опухоль.
 - TX — недостаточно данных для оценки первичного очага.
 - TO — первичную опухоль невозможно определить.
 - T1 — опухоль равна 2 см или менее в наибольшем измерении, ограничена тканью щитовидной железы.

- T2 — опухоль варьирует от 2 см до 4 см в наибольшем измерении, ограничена тканью щитовидной железы.
 - T3 — опухоль более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная щитовидной железой или опухоль любого размера с минимальным распространением на окружающие ткани (например, грудина щитовидную мышцу или на мягкие ткани).
 - T4a — опухоль, распространяющаяся за капсулу щитовидной железы и поражающая мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв.
 - T4b — опухоль поражает превертебральную фасцию, сосуды средостения или окружает сонную артерию.
Все анапластические карциномы классифицируются как опухоли T4:
 - T4a — анапластическая карцинома в центре щитовидной железы, возможно хирургическое удаление;
 - T4b — анапластическая карцинома распространяется за пределы щитовидной железы, хирургическое удаление невозможно.
 - N — регионарные лимфатические узлы (шейные лимфатические узлы и лимфатические узлы верхнего средостения).
 - NX — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.
 - NO — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
 - N1 — лимфатические узлы поражены метастазами.
 - N1a — метастазы в претрахеальных и паратрахеальных лимфатических узлах, включая преларингеальные.
 - N1b — метастазы определяются на стороне поражения, с обеих сторон, с противоположной стороны и/или в верхнем средостении.
 - M — отдалённые метастазы.
 - MX — недостаточно данных для оценки отдалённых метастазов.
 - MO — нет признаков отдалённых метастазов.
 - M1 — определяются отдалённые метастазы.
- pT, pN, pM — PTNM соответствует символам T, N и M. pNO — при гистологическом исследовании хирургического препарата, включающего 6 или больше лимфатических узлов метастазов не обнаружено.
- Группировку по стадиям рекомендуют проводить отдельно для папиллярного, фолликулярного, медуллярного и недифференцированного рака (табл. 11 1, 11 2 и 11 3).

Таблица 11 1. Классификация папиллярного и фолликулярного рака по стадиям у больных до 45 лет

Стадия	T	N	M
Стадия I	Любое T	Любое N	MO
Стадия II	Любое T	Любое N	M1

Таблица 11 2. Классификация папиллярного, фолликулярного и медулярного рака по стадиям у больных старше 45 лет

Стадия	T	N	M
Стадия I	T1	N0	MO
Стадия II	T2	N0	MO
Стадия III	T3	N0	MO
	T1. T2. T3	N1a	MO
Стадия IVA	T1. T2. T3	N1b	MO
Стадия IVB	T4a	Любое N1	MO
	T4b	Любое N	MO
Стадия IVC	Любое T	Любое N	M1

Таблица 11 3. Классификация анапластического недифференцированного рака по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия IVA	T4a	Любое N	MO
Стадия IVB	T4b	Любое N	MO
Стадия IVC	Любое T	Любое N	M1

Клиническая картина

Скрытый рак щитовидной железы может проявиться клинически регионарными метастазами в яремной области, паратрахеальной зоне и передневерхнем отделе средостения. Первичную опухоль щитовидной железы определяют при этой форме рака только с помощью УЗИ или при микроскопическом исследовании. Хотя скрытый очаг может иметь различное гистологическое строение, у 80% больных оно представлено папиллярным раком.

Клинические признаки болезни можно разделить на 3 группы.

- Симптомы, связанные с развитием опухоли в щитовидной железе.
- Симптомы, возникающие в связи с прорастанием опухоли в окружающие железу ткани.
- Симптомы, обусловленные регионарным и отдалённым метастазированием.

К первой группе симптомов относят быстрый рост узла, появление плотной консистенции и бугристости, неравномерного уплотне-

ния. При распространении опухоли за пределы щитовидной железы в окружающие её ткани появляется изменение голоса (в результате сдавления и паралича возвратного нерва), затруднение дыхания и глотания (вследствие давления опухоли), расширение вен на передней поверхности груди (сдавление или прорастание вен средостения).

Третья группа симптомов связана с регионарными и отдалёнными метастазами. При лимфогенных метастазах в области шеи наиболее часто поражаются глубокая яремная цепь, паратрахеальные зоны, реже лимфатические узлы бокового треугольника шеи. передневерхнем отделе средостения. Многообразна симптоматика отдалённых (гематогенных) метастазов.

- Наиболее часто отдалённые метастазы появляются в лёгких (20% случаев). При фолликулярном раке метастазы в этом органе выявляются у 22% больных, при папиллярном — у 8%, папиллярно-фолликулярном — у 17%, медуллярном — у 35%. Метастазы в лёгких имеют округлую форму и локализуются в нижних отделах органа: нередко они проявляются на рентгенограмме множественными мелкоочаговыми тенями, напоминающими туберкулезные диссемины.
- Метастазы в кости имеют остеолитический характер и локализуются, как правило, в плоских костях (череп, грудина, ребра, таз, позвоночник). Реже рак щитовидной железы метастазирует в плевру, печень, головной мозг и почки.

Диагностика

Основная задача диагностики состоит в дифференцировании доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы. На ранних стадиях злокачественной опухоли клиническая картина слабо выражена, и её трудно отличить от доброкачественных поражений.

При расспросе больного обращают внимание на наличие в анамнезе облучения средостения в детстве (по поводу гиперплазии тимуса) или миндалины (при гиперплазии миндалины), выясняют, не было ли у родственников медуллярного рака (наследственные синдромы).

При физикальном обследовании следует обращать внимание на единственный узел в щитовидной железе, особенно у мужчин. При пальпации обращают внимание на консистенцию (плотный узел), подвижность (инфильтрация окружающих тканей), быстрый рост опухоли, увеличение регионарных лимфатических узлов. При обследовании других органов возможно обнаружение узловых образований в лёгких, поражений костей. При раке щитовидной железы необходимо исследовать органы, в которых отмечают наиболее частое развитие пер

вично множественных злокачественных новообразований: молочные железы, матка и яичники.

- В настоящее время одним из основных методов диагностики и обязательным при подозрении на злокачественное новообразование щитовидной железы служит УЗИ.

УЗИ даёт информацию о размерах, форме щитовидной железы и наличии узлов в её паренхиме, но недостаточно эффективно для дифференцировки доброкачественных и злокачественных узлов образований. Профилактическое выполнение УЗИ позволяет выявить непальпируемые образования у бессимптомных пациентов.

УЗИ проводят в сочетании с пункцией органа для установления морфологического диагноза. Благодаря УЗИ, можно оценить изменения в ткани в различные сроки после операции, выявить рецидив и регионарные метастазы на ранней стадии.

- Цитологическое исследование (материала, полученного при аспирационной тонкоигльной биопсии до операции или при срочном цитологическом исследовании отпечатков с поверхности опухоли во время операции) входит в комплекс обязательных диагностических методов при подозрении на рак щитовидной железы. Показанием к цитологическому исследованию служит обнаружение узловых образований в щитовидной железе во время скрининга, наличие очагов, подозрительных на рак (в самой железе, зонах метастазирования).
- Учитывая, что при парезе голосовой связки не всегда отмечаются нарушения фонации, требуется проведение непрямой ларингоскопии всем больным с подозрением на рак щитовидной железы.
- При рентгенографии органов грудной клетки обращают внимание на отклонение трахеи, её сужение, наличие метастазов в лёгких.
- КТ позволяет определить наличие прорастания опухоли в трахею, оценить состояние шейных лимфатических узлов. Обязательным является выполнение КТ при дисфагии (выявление прорастания пищевода) и ретростернальном расположении опухоли для оценки взаимосвязи со структурами средостения, поражения средостенных лимфатических узлов.
- МРТ более информативна для оценки резидуальной или рецидивной опухоли, поскольку в режиме T2 позволяет отличить опухольную ткань от фиброза.
- Метастазы в костях при раке щитовидной железы могут оставаться рентгенонегативными на протяжении от 1,5 до 12 мес и их выявляют на ранних стадиях с помощью остеосцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$.
- Исследование функций щитовидной железы при подозрении на рак не имеет большой ценности, так как большинство злокачественных

опухолей железы не обладает гормональной активностью. Титр АТ к ткани щитовидной железы увеличен при тиреоидите Хашимото, однако рак щитовидной железы может сочетаться с тиреоидитом, поэтому выявление антитиреоидных АТ не исключает онкологического диагноза.

- При подозрении на медуллярный рак щитовидной железы показано определение базального или стимулированного уровня кальцитонина и генетическое тестирование (обнаружение мутации *RET* протоонкогена) для исключения семейного медуллярного рака или синдрома множественной эндокринной неоплазии 2 го типа.
- При гистологическом исследовании опухолей щитовидной железы необходимо учитывать разнообразие морфологического строения этого органа. Выделяют 3 вида клеток.
 - А клетки (фолликулярные) вырабатывают тироксин.
 - В клетки, обладающие высокой метаболической активностью и продуцирующие биогенные моноамины (серотонин).
 - С клетки (парафолликулярные) синтезируют тирокальцитонин, регулирующий содержание кальция в крови.

Чаще выявляют опухоли, гистохимические свойства которых соответствуют А клеткам (низкая активность сукцинатдегидрогеназы). Самую малочисленную группу образуют опухоли, гистологическая характеристика которых соответствует В клеткам (высокая активность сукцинатдегидрогеназы). Третья группа опухолей гистохимически соответствует С клеткам (низкая активность сукцинатдегидрогеназы, высокая активность неспецифической эстеразы, наличие в строении амилоида).

Дифференциальная диагностика

Любой узел в щитовидной железе следует рассматривать с точки зрения потенциальной возможности рака. Дифференциальную диагностику рака щитовидной железы проводят с зобом, аденомой и аутоиммунными тиреоидитами. Необходимо учитывать скорость роста объёмного образования. При наличии шаровидной формы, эластической консистенции узла, а также повышении титра АТ к тиреоглобулину нельзя исключить рак щитовидной железы. Особенно важно обнаружение увеличенных шейных лимфатических узлов. Во всех этих случаях необходимо углубленное комплексное обследование больного. Довольно часто необходимо исключать туберкулезный лимфаденит, системные заболевания, в том числе лимфомы. При отсутствии возможности дифференциальной диагностики стандартными методами, включая цитологическое исследование, показано хирургическое вмешательство.

Лечение

Хирургическое лечение

Основным методом лечения дифференцированных форм рака служит операция.

- Необходимость полного удаления щитовидной железы (тиреоидэктомии) обусловлена высоким риском первичной множественности очагов опухоли. После резекции щитовидной железы невозможно провести лечение отдалённых метастазов радиоактивным йодом, исключена также возможность контроля появления рецидивов опухоли с помощью теста с тиреоглобулином. Операцию проводят через широкий доступ, позволяющий провести тщательную ревизию щитовидной железы и зон регионарного лимфатического оттока, включая околотрахеальную клетчатку. Железу необходимо удалять экстрафасциально с перевязкой щитовидных артерий, выделением возвратного нерва и околощитовидных желез. При удалении пар щитовидных желёз используют их аутоотрансплантацию в мышцы шеи или предплечья.
- Экономные операции (гемитиреоидэктомия с перешейком) показаны при локализации опухоли в одной доле и если морфологическое строение опухоли соответствует высокодифференцированному раку.

Многие годы для удаления метастазов рака щитовидной железы, расположенных глубоко за грудиной, использовали Т образную стернотомию. В настоящее время эту операцию выполняют с помощью видеохирургической техники с сохранением онкологической радикальности без рассечения грудины.

Для окраски околощитовидных желез с целью их обнаружения используют 1% раствор метилтиониния хлорида. При этом щитовидная железа окрашивается в бледно голубой цвет, а околощитовидные железы — в различные оттенки зелёного. Околощитовидные железы находятся обычно у места входа возвратного нерва в гортань и у нижнего полюса железы на уровне пересечения возвратного нерва с нижней щитовидной артерией. Эти железы в 12,7% располагаются под капсулой щитовидной железы, а в 2% — в толще её. Окраска щитовидной железы может быть выполнена индигокармином. После введения этого препарата в ткань железы она окрашивается в синий цвет и на её фоне хорошо виден возвратный нерв.

Для сохранения функции околощитовидных желез перевязку нижней щитовидной артерии производят у собственной капсулы щитовидной железы для сохранения питающей эти железы сосудистой ножки. Операцию проводят через широкий доступ, позволяющий провести тщательную ревизию щитовидной железы и зон регионарного лимфа

тического оттока, включая околотрахеальную клетчатку. Увеличенные лимфатические узлы необходимо направить на срочное морфологическое исследование. При обнаружении регионарных метастазов операцией выбора служит фасциально футлярная шейная диссекция по щитовидному варианту. При этой операции единым блоком удаляют клетчатку с лимфатическими узлами внутренней яремной цепи, бокового треугольника шеи, включая заакцессорную область. Границами данного вмешательства служат: латерально — передний край трапециевидной мышцы, медиально — гортань и трахея, сверху — задняя часть двубрюшной мышцы, снизу — ключица, сзади — лестничные мышцы шеи. При наличии паратрахеальных метастазов удаляют клетчатку этой области и области передневерхнего отдела средостения.

Операцию Крайля при дифференцированных опухолях щитовидной железы в настоящее время проводят редко. В дополнение к вышеописанному объёму вмешательства на шее при этой операции удаляют грудино ключично сосцевидную мышцу, внутреннюю яремную вену и пересекают добавочный нерв. Показание к операции Крайля при раке щитовидной железы — обширное регионарное метастазирование с прорастанием внутренней яремной вены и грудино ключично сосцевидной мышцы. При двустороннем регионарном метастазировании возможно одномоментное оперативное вмешательство на щитовидной железе и лимфатической системе с одной стороны и поэтапное отсроченное удаление клетчатки шеи со второй стороны. Нежелательно проводить одновременную перевязку обеих внутренних яремных вен, поскольку это может быть причиной нарушения мозгового кровообращения.

Основной причиной нерадикальных операций при раке щитовидной железы бывают диагностические и тактические ошибки и связанная с ними гиподиагностика. В этих случаях диагноз «аденомы» после гистологического исследования приходится заменять на «рак», и возникает вопрос о необходимости повторной операции. Если в щитовидной железе определяют остаточную опухоль, выполняют повторную операцию.

Выделяют метаболические и технические осложнения тиреоидэктомии.

- **Метаболические осложнения:**

- гипокальциемия наблюдается в 5% случаев; профилактика — сохранение или аутоотрансплантация паращитовидных желёз; при развитии гипокальциемии проводится заместительная терапия препаратами кальция и витамином D;
- тиреотоксический криз может развиваться у пациентов с гипертиреозом до операции; проводится симптоматическая терапия: (3 адrenoблокаторы, редко — миорелаксанты).

- Технические осложнения:
 - повреждение верхнего гортанного нерва (до 5% случаев): отмечается повышение тона, нестабильность голоса, дисфагия, аспирация (попёрхивание); при ларингоскопии — провисание или смещение голосовой связки;
 - повреждение возвратного нерва (1—2% случаев); в случае двустороннего повреждения необходима интубация или трахеостомия;
 - кровотечение;
 - обструкция дыхательных путей:
 - сдавление гематомой;
 - отёк гортани;
 - двустороннее повреждение возвратных гортанных нервов;
 - трахеомалация;
 - лимфорея;
 - пневмоторакс.

Абляция ткани щитовидной железы с помощью ^{131}I

- Адювантное назначение радиоактивного йода проводится после тиреоидэктомии для полного уничтожения оставшейся ткани щитовидной железы. Данную терапию следует отличать от лечения радиоактивным йодом существующих региональных или отдалённых метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы.
- Потенциальным результатом использования ^{131}I является:
 - уничтожение опухолевых клеток при их (возможном) наличии в краях резекции;
 - выявление микрометастазов в лимфатических узлах при сканировании, которое облегчается после деструкции оставшейся ткани железы;
 - возможность использования уровня тироглобулина для контроля за состоянием больного.

Терапия ^{131}I

Лечение радиоактивным йодом высокодифференцированного рака щитовидной железы проводится в случае обнаружения отдалённых метастазов при сканировании (исключение йода из диеты до начала лечения за 10—30 дней может усилить накопление изотопа в опухолевых клетках). До начала терапии необходимо исключить беременность.

К побочным действиям ^{131}I относятся пневмониты и фиброз лёгких, поражение слюнных желез, тошнота, рвота. Большие кумулятивные дозы связаны с риском развития рака мочевого пузыря и молочной железы. Поскольку накопление препарата в клетках происходит в течение 3 сут, в этот период целесообразно увеличить приём жидкости для уменьшения повреждающего действия на слизистую оболочку мо

чевого пузыря. Острый миелолейкоз отмечается в 5 случаях на 1000 при использовании высоких доз радиоактивного йода.

На 4–10 й день после лечения проводится сканирование всего тела для документирования накопления ^{131}I опухолевыми клетками. Примерно в 10% случаев при этом выявляются также очаги, не обнаруженные при первичном диагностическом сканировании.

Лучевая терапия. Показанием к послеоперационному облучению служат сомнения в радикальности оперативного вмешательства и не дифференцированный характер опухоли. Используют лучевую терапию в суммарной очаговой дозе до 50 Гр с возможностью подведения на отдельные участки (остатки опухоли) до 70 Гр. Дистанционная мегавольтная лучевая терапия больным с отдалёнными метастазами рака щитовидной железы показана в случаях отсутствия или слабого накопления ^{131}I при одиночных, а иногда и при множественных метастазах в костях, лимфатических узлах средостения и других областях.

Химиотерапия высокодифференцированного рака проводится при больших опухолях, которые невозможно удалить хирургически и если они не накапливают ^{131}I после дистанционной лучевой терапии, а также при невозможности проведения дополнительной дистанционной гамма терапии. Используется монотерапия доксорубицином, либо его комбинации с другими препаратами.

Заместительную гормонотерапию тиреоидными лекарственными средствами следует использовать после операции на щитовидной железе у всех больных, с учётом объёма вмешательства, возраста и общего состояния больного (от 0,05 до 0,3 г левотироксина натрия в сутки). Правильность подбора суточной дозы контролируют по содержанию гормонов в крови. При этом необходимо обеспечить подавление избыточного выделения тиреотропного гормона гипофиза. Целью терапии левотироксином натрия является достижение полного угнетения выработки гипофизом тиреотропного гормона, что должно подтверждаться его отсутствием в сыворотке крови. Длительное применение препарата может оказывать отрицательное влияние на костную ткань и сердце. В связи с этим длительное использование супрессивных доз рекомендуется только для пациентов с высоким риском рецидива при фолликулярном раке. Пациенты с медуллярным раком щитовидной железы нуждаются в заместительной терапии левотироксином натрия после тиреоидэктомии, однако супрессивные дозы не показаны, поскольку С клетки независимы от влияния тиреотропного гормона.

Исходы, прогноз, диспансерное наблюдение

Исходы. В целом после тиреоидэктомии по поводу рака щитовидной железы I и II стадий 5 лет и более живут без рецидива и метаста

зов 94,1% больных, при выполнении гемитиреоидэктомии с перешей ком у аналогичной группы больных — 93,4%.

Прогноз при злокачественных новообразованиях щитовидной железы определяют степень дифференцировки опухоли, её первичная распространённость и адекватность проведённого лечения. При высокодифференцированных формах опухоли: папиллярном и фолликулярном раке достигают излечения более чем 80–90% больных со сроками наблюдения 10–15 лет. В то же время при недифференцированном и плоскоклеточном раке этого органа описаны лишь единичные благоприятные исходы. Несмотря на использование современных методов комбинированного и комплексного лечения, большинство больных с этими злокачественными опухолями живут менее 1 года от момента установления диагноза. Несомненное прогностическое значение имеют возраст и пол больного. В молодом возрасте отмечают преимущественно высокодифференцированные опухоли с благоприятным прогнозом и медленным прогрессированием. Описаны достоверные случаи излечения папиллярного рака щитовидной железы со сроками наблюдения более 20 лет от момента его выявления.

Диспансерное наблюдение. Рецидив высокодифференцированного рака может возникнуть и через десятилетия после первичного лечения. Пациенты подлежат диспансерному наблюдению онколога и эндокринолога (для коррекции дозы левотироксина натрия). Кроме клинического осмотра проводятся УЗИ шеи, рентгенография органов грудной клетки, измерения уровня тироглобулина в сыворотке крови.

Профилактика

Первичная профилактика. Первичная профилактика сводится к исключению из пищевого рациона зобогенных веществ. В районах эндемического зоба проводят йодирование поваренной соли (массовая профилактика). Йодированная соль рекомендована также в качестве подкормки для скота, поскольку это приводит к повышению содержания йода в мясе молочных продуктах. В некоторых группах населения проводят профилактику препаратами, содержащими калия йодид. Эффективно регулярное употребление морских водорослей и морепродуктов, богатых йодом. Следует принимать меры для улучшения качества питьевой воды. Существенную роль играют также меры по снижению радиоактивного фона и ограничению попадания радионуклидов в пищу.

Вторичная профилактика. Больным с диагностированной мутацией онкогена *RET* обычно рекомендовано хирургическое лечение. Генетическое тестирование должно быть проведено вскоре после рождения всем детям в семьях с синдромом множественной эндокринной

неоплазии 2Б (учитывая более раннее возникновение и агрессивное течение заболевания) и не позже 6 лет при синдроме множественной эндокринной неоплазии 2А. Операция может быть выполнена уже в возрасте 2 лет. Перед оперативным лечением должно быть подтверждено наличие мутации, проведено обследование на предмет наличия также и феохромоцитомы, определён базальный уровень кальцитонина. выполнено УЗИ шеи. Показано выполнение профилактической тиреоидэктомии с лимфаденэктомией центрального компартмента у пациентов с наличием очаговых изменений по данным УЗИ, повышении уровня кальцитонина в сыворотке крови и в возрасте старше 10 лет.

Глава 12

ОПУХОЛИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ

12.1. РАК ЛЁГКОГО

Рак лёгкого — собирательное понятие, включающее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли.

Эти новообразования развиваются из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, желез бронхиол и лёгочных альвеол. К отличительным признакам рака лёгкого относят многообразие клинических форм, склонность к раннему рецидиву, лимфогенному и гематогенному метастазированию.

МКБ 10. С34.0 С34.9 Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак лёгкого — наиболее распространённое злокачественное новообразование. С начала XX века заболеваемость населения выросла в несколько десятков раз. Особенно выражен её рост в индустриально развитых странах, где в структуре онкологической заболеваемости рак лёгкого занимает первое место. Более чем в 20 странах рак лёгкого служит одной из главных причин смертности от злокачественных новообразований у мужчин. Рост заболеваемости данным злокачественным новообразованием свидетельствует об увеличении вредного воздействия современной индустрии на организм человека, что особенно заметно в странах Европы и Северной Америки.

В России заболеваемость раком лёгкого за последние 20 лет увеличилась более чем в 2 раза. Ежегодно рак лёгкого диагностируют у 63 000 пациентов (43,4 случая на 100 000 населения). Заболевание занимает первое место (15%) в структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями. У мужчин рак лёгкого развивается в 8,7 раза чаще, чем у женщин.

ЭТИОЛОГИЯ

Развитие рака лёгкого связано с факторами окружающей среды, условиями производства, вредными привычками и индивидуальным стилем жизни.

Канцерогенное действие на лёгочную ткань оказывают многие химические вещества: полициклические ароматические углеводороды, входящие в состав продуктов термической обработки угля и нефти (смолы, коксы, газы и другие вещества), некоторые простые органические вещества (хлорметиловые эфиры, винилхлорид и другие), металлы и их соединения (мышьяк, хром, кадмий).

Канцерогенные вещества попадают в окружающую воздушную среду в результате работы двигателей внутреннего сгорания и промышленных выбросов в атмосферу. Особенно много бензпирена образуется при форсированной работе двигателей (разгон и торможение автотранспорта, взлёт и посадка реактивных самолётов).

Ещё в начале XX века было установлено, что частая заболеваемость раком лёгкого у шахтёров Саксонии связана с высоким содержанием радиоактивных примесей в руде. Влияние ионизирующей радиации на развитие рака лёгкого обнаружено при обследовании шахтёров урановых рудников в США.

Повышена заболеваемость данным злокачественным новообразованием у рабочих сталелитейной, деревообрабатывающей, металлургической промышленности, керамического, асбестоцементного и фосфатного производства, а также у лиц, контактирующих с соединениями хрома, каменной пылью, занятых в работе с никелем и алюминием, у шофёров. Тем не менее, рост заболеваемости раком лёгкого обусловлен не только промышленным загрязнением и профессиональными вредностями, но и их сочетанием с курением, поскольку увеличение частоты этой онкологической патологии во всех странах напрямую зависит от потребления сигарет и числа курящих. Курящие рабочие в урановых рудниках, асбестовой промышленности заболевают раком лёгкого гораздо чаще, чем некурящие. У курящих более 2 пачек сигарет в сутки риск в 25 раз выше. Рост заболеваемости среди женщин также связывают с распространением курения среди них, однако нельзя исключить влияние возросшего применения гормональных препаратов.

Значительно увеличивается частота возникновения рака лёгкого из рупца у лиц, перенёвших воспалительные заболевания лёгких.

Основные факторы риска развития рака лёгкого приведены ниже.

- Генетические факторы.

Три и более случаев развития рака лёгкого в семье (у ближайших родственников).

- Первичная множественность опухолей (наличие злокачественной опухоли в анамнезе).
- Модифицируемые факторы.
 - Экзогенные:
 - курение,
 - загрязнение окружающей среды канцерогенными веществами, профессиональные вредности.
 - Эндогенные:
 - возраст старше 50 лет,
 - хронические лёгочные заболевания (туберкулёз, пневмония, бронхит, локализованный пневмофиброз и др.),
 - эндокринные заболевания.

На основании этих факторов следует проводить профилактику рака лёгкого — одно из главенствующих направлений в борьбе с этим заболеванием.

Совокупные неблагоприятные воздействия вызывают фоновые предраковые изменения слизистой оболочки бронхов, играющие важную роль в патогенезе центрального рака лёгкого.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Клинико-анатомическая классификация

- Центральная форма, возникающая в крупных бронхах (главном, промежуточном, долевым, сегментарном и субсегментарном).
 - Экзофитный (эндобронхиальный) рак, растущий в просвет бронха.
 - Эндофитный (экзобронхиальный) рак с преимущественным ростом опухоли в толщу лёгочной паренхимы.
 - Разветвлённый (перибронхиальный) рак с муфтообразным перибронхиальным ростом опухоли вокруг бронхов. На практике чаще наблюдают смешанный характер роста опухоли с преобладанием того или иного компонента.
 - Периферическая форма развивается из эпителия более мелких бронхов или локализуется в паренхиме лёгкого.
 - Узловой.
 - Пневмониеподобный.
 - Рак Пенкоуста (рак верхушки лёгкого).
 - Медиастинальная форма — множественное метастатическое поражение средостенных лимфатических узлов без установленной локализации первичной опухоли в лёгком.
 - Диссеминированная форма (первичный канцероматоз) — множественное поражение лёгких без установленной локализации первичной опухоли в других органах.
- Рак чаще возникает в правом лёгком (56%), преимущественно в верхней доле.

Гистологическая классификация

Для рака лёгкого характерно большое разнообразие гистологической структуры. В настоящее время принята Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 1999).

- Плоскоклеточный (эпидермоидный, веретеночлеточный) рак.
- Мелкоклеточный рак.
 - Овсяноклеточный.
 - Рак из клеток промежуточного типа.
 - Комбинированный овсяноклеточный рак.
- Железистый рак (аденокарцинома).
 - Ацинарная аденокарцинома.
 - Папиллярная аденокарцинома.
 - Бронхиолоальвеолярный рак.
 - Солидный рак с образованием слизи.
- Крупноклеточный рак.
 - Гигантоклеточный.
 - Светлоклеточный.
- Железисто плоскоклеточный (диморфный) рак.
- Рак бронхиальных желёз.
 - Аденокистозный рак.
 - Мукоэпидермоидный рак.
 - Другие типы.
- Другие.

Характерными признаками бронхиолоальвеолярного рака, отмечаемого в 3,6% всех наблюдений, считают незначительную способность ракового эпителия к разрушению тканей (в связи с чем сохраняются межальвеолярные сосуды и перегородки), слабость межклеточных связей, способность клеток опухоли к отторжению в просвет альвеол и миграцию с образованием новых очагов роста (аэрогенное метастазирование). Выделяют локализованную (одноузловую) и пневмониюподобную) и распространенную (многоузловую, диссеминированную) формы этой злокачественной опухоли. Для неё характерен более благоприятный прогноз после хирургического лечения.

С клинической точки зрения рак лёгкого различают по темпу роста и прогнозу. Медленнее всего прогрессирует дифференцированный плоскоклеточный или железистый рак, быстрее — недифференцированный рак (мелкоклеточный, крупноклеточный). Недифференцированные формы заболевания характеризуются бурным развитием, быстрым и обильным лимфогенным, а также ранним гематогенным метастазированием.

У мужчин чаще отмечают плоскоклеточный рак (в 68% случаев), редко — аденокарциному (9%). У женщин аденокарцинома возникает в 4 раза чаще (до 40% случаев). При центральном раке лёгкого

в большинстве случаев обнаруживают плоскоклеточную и недифференцированную формы, а аденокарциному в 4 раза чаще отмечают при периферическом раке. У лиц в возрасте моложе 40 лет чаще диагностируют недифференцированный рак.

Рак лёгкого метастазирует по лимфатическим путям и гематогенно.

- Лимфогенное метастазирование во внутригрудные лимфатические узлы происходит по путям лимфооттока. Существуют закономерность и последовательность лимфогенного регионарного метастазирования рака лёгкого. В некоторых ситуациях (наличие ранее перенесённых воспалительных заболеваний) последовательность метастазирования нарушается, т.е. возможно метастазирование опухоли в лимфатические узлы последующего этапа, минуя первоначальные группы узлов («скачущий» вариант метастазирования), или поражение лимфатических узлов, расположенных против тока лимфы (ретроградное метастазирование).
- Гематогенные метастазы рака лёгкого локализуются чаще в печени, головном мозге, костях и надпочечниках. Быстрое и массивное метастазирование особенно характерно для мелкоклеточного рака лёгкого и малодифференцированной аденокарциномы.

TNM-классификация

В настоящее время принята Международная классификация рака лёгкого по системе TNM (2002).

- T — первичная опухоль.
 - TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли, о наличии которой судят только на основании обнаружения раковых клеток в мокроте или смыве из бронхов, а рентгенологически и бронхоскопически опухоль не обнаруживают.
 - T0 — первичную опухоль определить не удаётся.
 - Tis — внутриэпителиальный (преинвазивный) рак (*carcinoma in situ*).
 - T1 — микроинвазивный рак, или опухоль размером до 3 см в наибольшем измерении, окружённая лёгочной тканью или висцеральной плеврой, без поражения последней и бронхоскопических признаков инвазии проксимальнее долевого бронха.
 - T2 — опухоль размером более 3 см в наибольшем измерении или распространяющаяся на главный бронх не менее чем на 2 см от кия бифуркации трахеи (*carina trachealis*), или прорастающая в висцеральную плевро, или сопровождающаяся ателектазом, но не всего лёгкого.
 - T3 — опухоль любого размера, непосредственно распространяющаяся на грудную стенку, диафрагму, медиастинальную плевро, перикард или опухоль, распространяющаяся на главный бронх

менее чем на 2 см от килia бифуркации трахеи, но без вовлечения последнего, или опухоль с ателектазом всего лёгкого.

- T4 — опухоль любого размера, непосредственно распространяющаяся на средостение, сердце (миокард), магистральные сосуды (аорта, общий ствол лёгочной артерии, верхняя полая вена), трахею, пищевод, тела позвонков, киль трахеи или опухоль со злокачественным цитологически подтверждённым плевральным выпотом.
- N — регионарные лимфатические узлы.
 - NX — регионарные лимфатические узлы невозможно оценить.
 - NO — нет метастазов во внутригрудных лимфатических узлах.
 - N1 — метастатическое поражение ипсилатеральных пульмональных, бронхопульмональных и/или лимфатических узлов корня лёгкого, включая их вовлечение при непосредственном распространении самой опухоли.
 - N2 — метастатическое поражение ипсилатеральных средостенных лимфатических узлов.
 - N3 — поражение контралатеральных средостенных и/или корневых лимфатических узлов, прескаленных и/или надключичных на стороне поражения или противоположной стороне.
- M — отдалённые метастазы.
 - MX — отдалённые метастазы невозможно оценить.
 - MO — нет отдалённых метастазов.
 - M1 — отдалённые метастазы имеются.
- G — гистопатологическая градация (обычно определяют в послеоперационном периоде).
 - GX — степень дифференцировки клеток не может быть оценена.
 - G1 — высокая степень дифференцировки.
 - G2 — умеренная степень дифференцировки.
 - G3 — низкодифференцированная опухоль.
 - G4 — недифференцированная опухоль.

Соотношение стадий рака лёгкого показателям TNM классификации (1997, 2002*) приведено в табл. 12 1.

Таблица 12 1. Классификация по стадиям рака лёгкого

Стадия	T	N	M
Скрытый рак	Tx	N0	MO
0	Tis	N0	MO
IA	T1	N0	MO
IB	T2	N0	MO
IIA	T1	N1	MO

Окончание табл. 12 I

II B	T2	N1	MO
	T3	N0	MO
III A	T1	N2	MO
	T2	N2	MO
	T3	N 1 2	MO
III B	T любое	N3	MO
	T4	N любое	MO
IV	T любое	N любое	M1

* Согласно последней классификации, при T4 отмечают отдельный (2 й) опухолевый узел в той же доле лёгкого, при M1 обнаруживают одиночные опухолевые узлы в разных долях (ипсилатерально и контралатерально), а при N0 в ходе гистологического исследования лимфаденэктомического операционного препарата следует изучать 6 лимфатических узлов и более.

Клиническая картина

Клиническая картина болезни зависит от клинико анатомической формы и гистологической структуры опухоли, локализации, размеров и типа роста патологического образования, характера метастазирования, сопутствующих воспалительных изменений в бронхах и лёгочной ткани.

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ РАК

Симптомы центрального рака лёгкого по патогенетическому механизму можно разделить на три группы.

- Первичные (местные), обусловленные развитием в просвете бронха первичного опухолевого узла (кашель, кровохарканье, одышка и боли в грудной клетке), как правило, возникают рано.
- Вторичные признаки, которые развиваются в результате сопутствующих бронхогенному раку воспалительных осложнений либо обусловлены регионарным или отдалённым метастазированием, а также вовлечением соседних органов, обычно бывают более поздними и появляются при относительно распространённом опухолевом процессе.
- Общие (слабость, повышенная утомляемость, похудание, снижение трудоспособности и другие симптомы) признаки бывают следствием влияния на организм опухоли и сопутствующих воспалительных осложнений.

Характер симптомов, время их проявления и степень выраженности зависят от исходной локализации опухоли, формы её роста (эн

добронхиаальный или перибронхиаальный) и распространённости патологического процесса. Чем крупнее поражённый бронх, особенно при экзофитном (эндобронхиаальном) росте опухоли, тем ярче бывают начальные симптомы болезни и тяжелее осложнения, обусловленные стенозом бронха(ов).

- Наиболее характерной чертой центрального рака лёгкого служат признаки обтурационного пневмонита, который протекает быстро, рецидивирует, а также развивается на фоне сегментарного или долевого ателектаза со специфической рентгенологической симптоматикой. У мужчин в возрасте старше 50 лет, особенно курящих, появление рецидивирующего пневмонита подозрительно в отношении рака лёгкого.
- Кровохарканье, возникающее у 50% больных, проявляется в виде прожилок крови алого цвета в мокроте (реже мокрота диффузно окрашена кровью). Мокрота в виде «малинового» желе характерна для поздних стадий болезни.
- Боли в грудной клетке различной интенсивности на стороне поражения беспокоят 60% больных, хотя у 10% пациентов боли могут возникать с противоположной стороны.
- Кашель, который возникает рефлекторно на ранних этапах болезни, появляется у 80–90% больных. Вначале кашель сухой, временами надсадный. При прогрессировании болезни (с нарастанием обтурации бронха) кашель, первоначально имеющий сухой и временами надсадный характер, начинает сопровождаться выделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты.
- Интенсивность одышки, беспокоящей 30–40% больных, напрямую связана с размером просвета поражённого бронха. Она нередко обусловлена сдавлением крупных вен и артерий лёгкого, сосудов средостения, плевральным выпотом, т.е. гемодинамическими причинами.

Физикальное обследование

Физикальное обследование (осмотр, перкуссия, аускультация) имеет при раке лёгкого второстепенное значение, особенно для диагностики болезни на ранних этапах заболевания. В поздних стадиях появляются симптомы распространения болезни за пределы поражённого лёгкого с вовлечением плевры, возвратного и диафрагмального нервов, а также признаки метастазирования в отдалённые органы. Эти симптомы имеют не столько диагностическое, сколько прогностическое значение, и в таких случаях физикальное исследование может сыграть ведущую роль, заменив более сложные методики.

- При осмотре больного можно обнаружить асимметрию грудной клетки и отставание одной из её половин при дыхании, а также

увеличение надключичных лимфатических узлов, расширение вен шеи и грудной стенки.

- С помощью пальпации можно выявить увеличение печени и периферических лимфатических узлов. Пренебрежение этим простым методом обследования зачастую приводит к диагностическим и тактическим ошибкам: например, при незамеченном увеличении периферических узлов нередко вместо функции последних назначают сложные, иногда инвазивные методы обследования.
- Перкуссия позволяет определить ателектаз лёгкого, заподозрить наличие жидкости в плевральной полости.
- При аускультации (один из ведущих методов клинического обследования) обнаруживают ослабленное дыхание, хрипы стенотического характера. Аускультация полезна при оценке динамики развития рака лёгкого и диагностики осложнений.

При осмотре и физикальном обследовании довольно отчётливо можно определить симптомы ателектаза доли или всего лёгкого, поражения внутригрудных лимфатических узлов метастазами, но при сегментарном ателектазе и отсутствии метастазов признаки болезни слабо выражены и не характерны для рака лёгкого.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ РАК

Эта форма рака лёгкого долгое время прогрессирует без клинических симптомов, и, как правило, болезнь диагностируют довольно поздно. Первые признаки обнаруживают при появлении давления опухоли на рядом расположенные структуры и органы или прорастании их. Наиболее характерными симптомами периферического рака лёгкого считают одышку и боли в грудной клетке.

- Выраженность одышки зависит от размера опухоли, степени сдавления анатомических структур средостения, особенно крупных вен, бронхов и трахеи. Одышку наблюдают приблизительно у 50% больных, причём только у 10% из них заболевание бывает ещё в ранних стадиях.
- Боли в грудной клетке, беспокоящие 20—50% больных, имеют постоянный или перемежающийся характер, не связаны с актом дыхания, бывают обычно локализованы на стороне поражения. Чаще они возникают при локализации новообразования в плащевой зоне лёгкого, особенно при прорастании висцеральной плевры и грудной стенки.

Прорастание опухолью бронха сопровождается кашлем и кровохарканьем, хотя эти симптомы в отличие от центрального рака не считают ранними. Часто беспокоят признаки общего воздействия опухоли на организм: слабость, повышение температуры тела, быстрая утомляемость, снижение трудоспособности и др.

В поздних стадиях заболевания, при распространении патологического процесса на крупный бронх и сужении его просвета, клиническая картина периферического рака становится похожей на таковую центральной формы болезни и результаты физикального обследования одинаковы при обеих формах рака лёгкого. Вместе с тем, в отличие от центрального рака, при рентгенологическом исследовании на фоне ателектаза выявляют тень самой периферической опухоли. При периферическом раке опухоль нередко распространяется по плевре с развитием плеврального выпота.

- «Полостная» форма периферического рака бывает результатом некроза и расплавления тканей в центре опухоли. Пациента беспокоят признаки воспалительного процесса (кашель, необильное отхождение мокроты, кровохарканье, повышение температуры тела). Деструкцию опухоли чаще наблюдают у лиц мужского пола, в возрасте старше 50 лет, при больших размерах опухолевого узла.
- Рак верхушки лёгкого — разновидность периферического рака. Клиническая картина болезни в этих случаях бывает обусловлена прорастанием опухолью купола плевры, плечевого сплетения, поперечных отростков и дужек нижних шейных позвонков, а также симпатического ствола. Возникают боли в плечевом суставе и плече, прогрессирующая атрофия мышц дистальных отделов предплечья и синдром Бернара Хорнера (миоз, птоз, энофтальм). Данный симптом комплекс описал Пенкоуст в 1924 г. при различных опухолевых процессах, локализующихся в верхней апертуре грудной клетки.

АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ

Атипичные клинико анатомические формы рака лёгкого обнаруживают реже.

- При медиастинальной форме рака лёгкого возникают множественные метастазы в лимфатические узлы средостения, но при этом первичную опухоль в лёгком всеми доступными клиническими методами выявить не удаётся. Рентгенологически определяют опухоль средостения с клиническими признаками сдавления его органов и сосудов: синдром сдавления верхней полой вены (отёчность лица и шеи, расширение вен передней поверхности грудной стенки и шеи, цианоз), охриплость, афония, поперхивание жидкой пищей и др.
- Для первичного карциноматоза характерны множественные узлы в лёгких, но первичный узел рака бывает неизвестен. Больных беспокоит одышка и общие симптомы болезни, а рентгенологическая картина напоминает милиарный туберкулёз лёгких и другие диссеминированные заболевания.

При раке лёгкого возможны паранеопластические синдромы, обусловленные гиперпродукцией гормонов [синдром секреции адрено

кортикотропного, антидиуретического, паратиреоидного гормонов, эстрогенов, серотонина], и в большей степени они характерны для мелкоклеточного рака. Гормоноподобные субстанции — своеобразные маркёры малигнизации. Их можно обнаружить с помощью радиоиммунологических методов. Чаше опухоль секретирует адренокортикотропный гормон или его метаболитические предшественники. Концентрация глюкокортикоидов в крови и моче таких больных часто бывает выше, чем при синдроме Кушинга, и её труднее снизить с помощью лекарственных средств.

Около 3–5% больных раком лёгкого беспокоят артралгический и ревматоидный синдромы, гинекомастия, невриты, дерматомиозиты, сосудистые тромбозы. Рак лёгкого первоначально часто может проявляться своеобразным синдромом — гипертрофической лёгочной остеоартропатией Мари Бамбергера, заключающейся в утолщении и склерозе длинных трубчатых костей голеней и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлости суставов (локтевых, голеностопных), колбовидном утолщении концевых фаланг пальцев кистей («барабанные палочки»). Эти проявления часто исчезают после излечения больного.

Рак лёгкого может сопровождаться также тромбофлебитом, различными вариантами нейропатии и миопатии, своеобразными дерматозами, нарушениями липидного обмена.

Некоторые авторы язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (которая иногда возникает у больных данным злокачественным новообразованием) также считают паранеопластическим синдромом.

Диагностика

При диагностике рака лёгкого, помимо тщательного анализа особенностей течения заболевания и патогенетического подхода в интерпретации основных клинических симптомов, основную роль отводят специальным методам исследования. В зависимости от клинико-анатомической формы болезни существуют некоторые различия в назначении обязательных и дополнительных методов исследования.

Обязательные методы исследования, проводимые с целью первичной диагностики, приведены ниже.

- Общеклиническое обследование.
- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Рентгенография в двух проекциях (прямой и боковой).

— Контрастное исследование пищевода для оценки состояния бифуркационных лимфатических узлов.

—Томо(зоно)графия:

в прямой проекции в срезе бифуркации трахеи для оценки состояния трахеи, главных и промежуточного бронхов, а также основных групп внутригрудных лимфатических узлов;

в косых проекциях для получения изображения верхнедолевых бронхов и их сегментарных ветвей при центральном раке;

в боковой проекции для получения изображения промежуточного, нижнедолевых и среднедолового бронхов при центральном раке;

прицельная в прямой и/или боковой проекциях (в срезе патологической тени) при периферическом раке.

—КТ.

- Цитологическое исследование мокроты (5—6 анализов), особенно после бронхоскопии.
- Бронхологическое исследование с получением материала для морфологического исследования (отпечатки опухоли и прямая биопсия при центральном раке; транстрахеобронхиальная пункция лимфатических узлов; зондирование бронхов под рентгенологическим контролем и катетеризационная биопсия при периферическом раке).
- УЗИ органов грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства, надключичных зон.
- Трансторакальная (чрескожная) пункция опухоли показана при периферическом раке.

После клинического, стандартного рентгенологического и бронхологического исследования, а также трансторакальной пункции и цитологического исследования мокроты не всегда удаётся морфологически верифицировать диагноз и установить степень распространения опухолевого процесса. С целью уточнения диагноза нередко необходимо назначать по показаниям специальные дополнительные методы исследования.

- Рентгенологические методы исследования.

—Рентгеноскопия (для изучения функциональных симптомов, подвижности тени опухоли по отношению к другим органам и структурам).

—Суперэкспонированная рентгенография.

—Диагностический пневмоторакс.

—Исследование скелета грудной стенки (КТ и МРТ).

—Ангиография (ангиопульмонография, селективная ангиография бронхиальных артерий).

—Бронхография.

—КТ других органов.

- Радионуклидные методы (сканирование костей и других органов).
- Чреспищеводное УЗИ.

- Хирургические методы.
 - Пункция или биопсия (прескаленная) надключичных лимфатических узлов.
 - Парастеральная медиастинотомия.
 - Медиастиноскопия.
 - Диагностическая торакотомия.
 - Диагностическая видеоторакоскопия.
 - Лапароскопия или диагностическая лапаротомия.
- Пункция костного мозга.
- Лабораторные исследования (определение опухолевых маркёров и др.).

Необходимо отметить, что при мелкоклеточном раке лёгкого к обязательным методам, наряду с перечисленными, следует относить сцинтиграфию костей, сканирование и/или КТ головного мозга, пункцию или трепанобиопсию костного мозга. На основании результатов перечисленных исследований определяют клинико анатомическую форму заболевания и его стадию, гистологическую структуру опухоли, степень её дифференцировки, функциональные возможности жизненно важных органов и систем организма больного. Применять весь арсенал методов диагностики у каждого больного нецелесообразно, и поэтому необходим индивидуальный план обследования пациента, в который было бы включено минимальное количество диагностических процедур, обеспечивающих получение необходимой информации. Решающее значение в подтверждении диагноза имеют морфологические (гистологический, цитологический) методы исследования.

Рентгенологическое исследование

Рентгенологическое исследование — один из основных методов диагностики опухолей лёгкого, благодаря которому у 80% больных можно выявить заболевание, предположить характер опухоли, определить её распространённость, оценить состояние внутригрудных лимфатических узлов.

Рентгенологическая семиотика основных двух форм рака лёгкого состоит из сочетания анатомических признаков и функциональных нарушений, обусловленных возникшей в лёгком опухолью и сопутствующими воспалительными изменениями. Следовательно, симптомы рака лёгкого бывают отображением как самой опухоли, так и нарушения бронхиальной проходимости, вовлечения в опухолевый процесс сосудистой системы лёгких, соседних органов и структур, а также воспалительных осложнений.

- Рентгенологическая диагностика центрального рака лёгкого основана на симптомах стеноза бронха (сегментарного или долевого). Стеноз проявляется экспираторной эмфиземой, гиповентиляцией,

ателектазом, которые отчётливо можно выявить на обзорных рентгенограммах в прямой и боковой проекциях (рис. 12 1), причём эти симптомы раньше обнаруживают при эндобронхиальном росте новообразования. От появления первых симптомов заболевания до установления рентгенологического диагноза рака лёгкого проходит в среднем 20—24 мес. При томографии, особенно в специальных проекциях, можно получить исчерпывающую информацию о состоянии бронхиального дерева (стеноз, окклюзия, протяжённость поражения), характере и степени распространения опухоли на лёгочную ткань, окружающие органы и структуры (средостение, плевра, грудная стенка, диафрагма, внутригрудные лимфатические узлы). У всех больных с заболеваниями лёгких томографию считают неотъемлемой составной частью рентгенологического исследования, благодаря которой возможно выявить или заподозрить стеноз, окклюзию бронха (бронхов) и оценить состояние проксимальных отделов бронхиального дерева. Экспираторная эмфизема сохраняется в течение 1 2 мес, гиповентиляция — 6—8 мес, ателектаз — 4—8 мес. При экзобронхиальном распространении опухоль увеличивается вначале экспансивно в форме узла, и лишь при достижении им определённых размеров, при сдавлении или прорастании бронха рентгенологически можно диагностировать нарушения бронхиальной проходимости. Примерно у 30—40% больных центральный рак лёгкого диагностируют в стадии гиповентиляции и у половины —

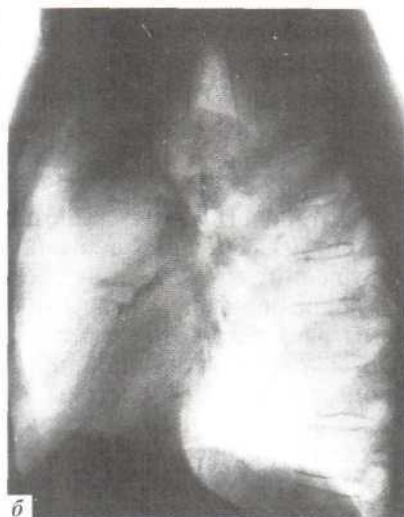
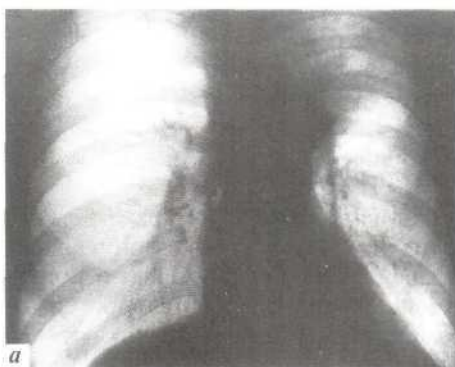


Рис. 12 1. Рентгенограмма в прямой (а) и боковой (б) проекциях при центральном раке верхней доли левого лёгкого. Видна тень ателектаза.

уже при возникновении рентгенологического симптома ателектаза, бывающего лишь завершающим этапом бронхостеноза.

- Рентгенологическая диагностика периферического рака лёгкого сложна вследствие схожести с рентгенологической картиной многих заболеваний. Рентгенологическую диагностику этой формы рака лёгкого у абсолютного большинства больных начинают с анализа патологических изменений, ранее обнаруженных на флюорограммах. Распространённое мнение о преимущественно шаровидной форме периферического рака лёгкого верно в отношении опухолей, диаметр которых превышает 3–4 см (рис. 12.2). Относительно редко опухоль с самого начала имеет овальную или округлую форму. Опухоль диаметром до 2 см чаще обнаруживают в виде полигональной тени в лёгочной паренхиме с неодинаковыми по протяжённости сторонами, напоминающей звёздчатый рубец. Характерна нечёткость, как бы размытость контуров тени. Медленное увеличение тени в размерах, наличие кальцинатов на её фоне, как и отсутствие «дорожки» к корню, не следует считать основанием для исключения периферического рака. Опухолевая инфильтрация окружающей

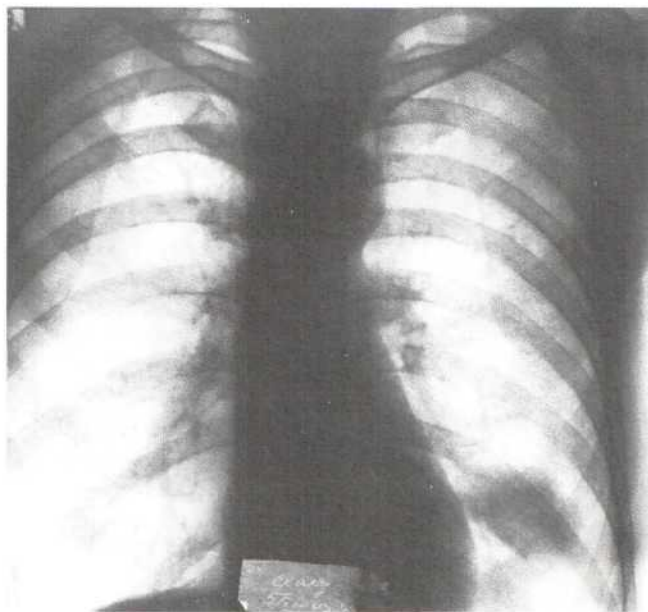


Рис. 12.2. Рентгенограмма в прямой проекции при периферическом раке нижней доли левого лёгкого.

лёгочной ткани приводит к образованию вокруг узла своеобразной лучистости — так называемой *corona maligna*. Полицикличность и лучистость контуров более характерны для недифференцированных форм рака, что обусловлено быстрым ростом и высокими инвазивными свойствами этих опухолей. Подобную картину лучше обнаруживают на томограммах, особенно компьютерных.

- При «полостной» форме периферического рака на рентгенограммах и компьютерных томограммах можно оценить толщину стенок полости, их внутреннюю поверхность (шероховатая, бугристая), часто отмечают перемишки, воспалительные явления в окружающей лёгочной ткани (рис. 12 3). В подобных случаях показаны другие инструментальные методы диагностики болезни.
- Наибольшие трудности для диагностики представляет пневмониеподобная форма периферического рака лёгкого, особенно бронхиолоальвеолярного. По мере роста опухоли в патологичес

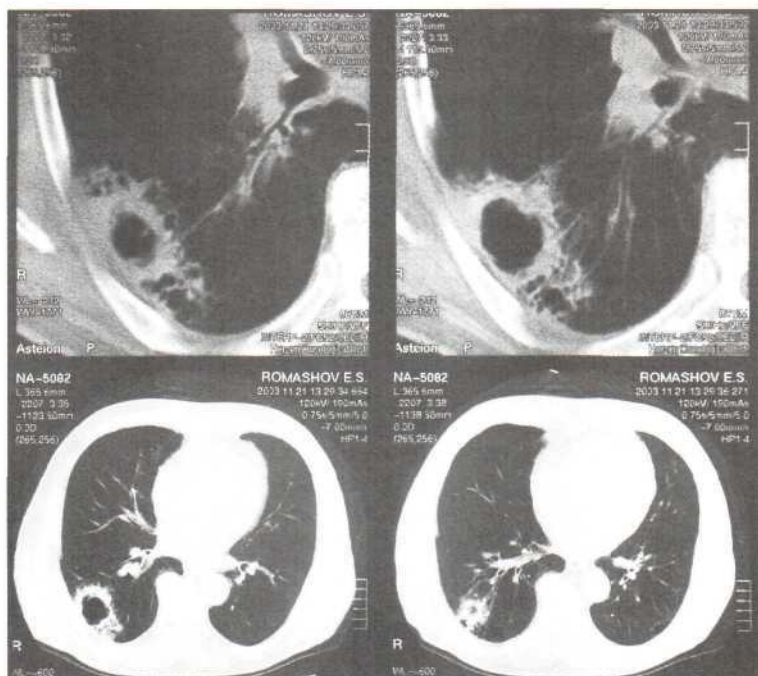


Рис. 12 3. Компьютерная томограмма при «полостном» периферическом раке нижней доли правого лёгкого.

кий процесс вовлекаются бронхи, возникают вентиляционный стеноз, гиповентиляция, ателектаз, поэтому рентгенологическая картина начинает напоминать симптомы центрального рака. Важно определить распространение опухоли на крупные сосуды корня лёгкого (лёгочные артерия и вены) с прорастанием перикарда, вплоть до левого предсердия, грудной стенки и диафрагмы. При этой гистологической форме рака определяют хорошо видную на томограммах малоинтенсивную тень.

Диагностировать периферический рак верхушки лёгкого рентгенологически несложно. Тень опухоли имеет слегка дугообразно выпуклую книзу границу, верхние очертания сливаются с окружающими тканями. Возможна деструкция задних отрезков I—III рёбер, поперечных отростков нижних шейных и верхних грудных позвонков.

- Медиастинальная форма рака лёгкого рентгенологически характеризуется значительным расширением тени верхнего средостения вследствие симметричного или одностороннего увеличения средостенных лимфатических узлов, нередко сопровождающегося клиническими признаками компрессионного медиастинального синдрома. Контуры тени средостения, как правило, полициклические, реже прямые, слегка волнистые. Увеличение лимфатических узлов одного имённого корня лёгкого позволяет предположить в первую очередь медиастинальную форму опухоли.
- При милиарном карциноматозе лёгких на рентгенограммах, а особенно на компьютерных томограммах, обнаруживают множественные мелкоочаговые и среднеочаговые тени в лёгочной ткани при почти полном отсутствии лёгочного рисунка. При отсутствии опухоли других органов можно утверждать наличие милиарного карциноматоза лёгких. Дифференциальную диагностику необходимо проводить со множественными метастазами опухолей других органов, милиарным туберкулёзом, лёгочными диссеминациями пневмококковой и другой природы.

Все рентгенологические данные необходимо рассматривать в сочетании с результатами детального клинического обследования и других методов диагностики (эндоскопического, хирургического и др.).

Цитологическое исследование мокроты

Цитологическое исследование мокроты — одно из первых диагностических мероприятий у больных с лёгочной патологией и одновременно простой способ подтверждения диагноза. С помощью этого метода можно выявить даже прединвазивный доклинический рак (*carcinoma in situ*). Раковые клетки обнаруживают у 70% больных центральным и у 40% пациентов с периферическим раком лёгкого,

при исследовании мокроты, полученной при бронхоскопии, эти показатели возрастают до 90% и 70% соответственно, а корреляцию цитологических и гистологических данных в отношении типа рака лёгкого отмечают в 82% наблюдений.

Бронхологическое исследование

Бронхологическое исследование считают основным и обязательным методом диагностики рака лёгкого. С помощью его можно не только визуально исследовать гортань, трахею и все бронхи, увидеть опухоль непосредственно, определить границы её распространения, косвенно судить об увеличении лимфатических узлов корня лёгкого и средостения, но и произвести биопсию со взятием материала для гистологического исследования, получить материал (браш биопсия, мазки отпечатки, соскоб или смыв из бронхиального дерева, транстрахеобронхиальная пункция) для цитологического изучения, т.е. удастся установить как топический, так и морфологический диагноз, уточнив гистологическую структуру опухоли. При проведении бронхологического исследования диагноз морфологически подтверждают почти в 100% случаев при центральной и в 60% случаев при периферической форме заболевания, а благодаря направленной катетеризации бронхов под рентгенологическим контролем частота морфологической верификации периферического рака увеличивается до 95%. Информативность цитологического исследования материала увеличенных средостенных лимфатических узлов, полученного при транстрахеобронхиальной пункции, достигает 90%. Различают прямые и косвенные, а также анатомические и функциональные бронхоскопические признаки рака лёгкого.

- Прямые анатомические признаки характерны для центрального рака с эндобронхиальным ростом и для периферического рака с прорастанием бронхов (рис. 12 4).
 - Бугристые, папилломатозные опухолевые разрастания различной формы и цвета с грибовидной гранулематозной и бугристой по поверхностью.
 - Инфильтраты слизистой оболочки в виде возвышения с бугристой, шероховатой или ровной поверхностью.
 - Сужение просвета бронха эксцентрического или концентрического характера с ригидными стенками.
- Косвенные анатомические признаки бывают при центральном раке с перибронхиальным ростом, при периферическом раке с прорастанием к стенкам бронхов и при метастазах во внутригрудных лимфатических узлах.
 - Седлообразная, уплощённая шпора бифуркации трахеи и главных бронхов.

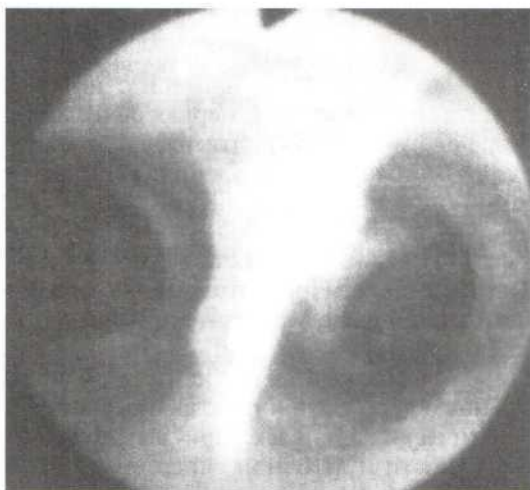


Рис. 12 4. Деформация и утолщение межсегментарной шпоры верхней доли справа при центральном раке лёгкого (эндофото).

Деформация гребня межсегментарной или субсегментарной шпоры.

Уплотнение стенок бронхов, определяемое при инструментальной пальпации.

Рыхлая, отёчная, с локальной гиперемией, легко кровоточащая слизистая оболочка.

Стёртость рисунка хрящевых колец.

Ограниченное расширение сосудов петлеобразного характера.

- Косвенными функциональными признаками рака лёгкого считают неподвижность одной из половин гортани, стенок трахеи и бронхов, локальное выпячивание мембранозной части крупных бронхов, отсутствие ограниченной или респираторной подвижности устьев сегментарных бронхов и отсутствие передаточной пульсации сердца и крупных сосудов.

Перспективно применение высокоинформативных специальных бронхологических методик: хромобронхоскопия, флюоресцентная бронхоскопия с использованием дериватов гематопорфирина и криптонового лазера, бронхорадиометрия с помощью кремниевых датчиков. Благодаря этим методам можно диагностировать рентгенонегативный и самые начальные, доклинические формы центрального рака [прединвазивный (*carcinoma in situ*) и микроинвазивный], т.е. повышается результативность истинной ранней диагностики болезни.

Трансторакальная пункция опухоли

Трансторакальная (чрескожная) пункция опухоли под контролем УЗИ, рентгенологических методов или КТ с цитологическим исследованием пунктата показана при периферическом раке лёгкого и отсутствии морфологического подтверждения другими методами. С помощью этого метода диагноз удаётся установить в 80% случаев (при локализации опухоли в прикорневой зоне — у 60%, в средней — у 80%, плащевой — почти у 90% больных). При диаметре новообразования до 3 см (T1) результативность метода составляет почти 70%, более 3 см (T2—T3) — 90%. При цитологическом исследовании материала пункции можно определить гистологическую структуру опухоли примерно у 65% больных, причём у 40% из них устанавливают степень её дифференцировки. Данный метод не показан при патологической тени в единственном лёгком, при подозрении на эхинококковую кисту, при геморрагических диатезах, при выраженной сердечно-сосудистой недостаточности и лёгочной гипертензии. Возможны следующие осложнения метода: пневмоторакс, гидроторакс, кровохарканье. Описаны крайне редкие осложнения: гемоторакс, воздушная эмболия, имплантационное метастазирование.

Диагностическая торакотомия

Диагностическую торакотомию проводят больным с очаговым поражением лёгкого, когда на основании результатов перечисленных выше методов нельзя исключить рак. Доля этой операции среди всех торакотомий по поводу рака лёгкого составляет 10%. У 50% пациентов выявляют относительно ранние (I—II) стадии заболевания, что позволяет у 90% больных выполнить органосохраняющую операцию. Для морфологической верификации характера процесса во время операции производят пункцию или «тотальную биопсию» (плоскостная, клиновидная, сегментарная резекция). Срочное интраоперационное гистологическое исследование более информативно, чем цитологическое.

В последние годы вместо диагностической торакотомии проводят видеоторакоскопию, причём результаты этих вмешательств аналогичны. Следует отметить, что осуществлять длительное динамическое наблюдение в сомнительных случаях нецелесообразно, поскольку опаснее пропустить ранний рак лёгкого, чем сделать диагностическую видеоторакоскопию или торакотомию.

С целью уточняющей диагностики, т.е. для определения распространённости патологического процесса, применяют по показаниям дополнительные методы исследования в зависимости от поставленной задачи. Последовательность их применения следует планировать по принципу «от простых методик к более сложным».

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику рака лёгкого необходимо проводить с большим количеством заболеваний лёгких, средостения, плевры и грудной стенки. Наиболее часто рак лёгкого дифференцируют от хронической неспецифической пневмонии, нагноительных процессов в лёгких, туберкулёза, доброкачественных опухолей, паразитарных кист, очаговых пневмосклерозов и метастазов опухолей другой локализации. При сомнении в доброкачественности опухоли показана диагностическая видеоторакоскопия или торакотомия.

Лечение

Лечебная тактика при раке лёгкого в силу биологических особенностей опухоли и многообразия морфологических типов неоднозначна. Правильный выбор метода лечения зависит от основных факторов прогноза: стадии заболевания в соответствии с TNM классификацией, гистологической структуры опухоли и степени анаплазии, характера и тяжести сопутствующих заболеваний, функций жизненно важных органов и систем. Однако сам метод лечения — один из решающих прогностических факторов, значение которого тем больше, чем ближе вариант лечения к радикальному. У больных немелкоклеточным раком лёгкого применяют следующие методы лечения: хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию, комбинированное лечение (операция и лучевая терапия или химиотерапия), химиолучевое лечение. В стадии клинической апробации находится иммунотерапия, особенно в сочетании с другими методами.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение больных с резектабельными формами рака лёгкого считают наиболее радикальным методом, при котором являются реальные перспективы полного излечения. К основным условиям радикализма операции относят удаление единым блоком лёгкого или доли и регионарно зависимых лимфатических узлов с окружающей клетчаткой в пределах здоровых тканей, отстояние линии пересечения бронха на 1,5–2 см от видимого края опухоли, а также отсутствие опухолевых клеток в краях пересечённых бронха, сосудов и дополнительно резецированных органов и тканей.

Основными операциями при раке лёгкого бывают пневмонэктомия и лобэктомия, а также их варианты (расширенная и комбинированная операции, лобэктомия с циркулярной резекцией бронхов и др.). При проведении бронхопластических операций расширяются возможности хирургического метода лечения и увеличивается резектабельность, не

превышающая 20% среди впервые выявленных больных раком лёгкого. Выбор объёма и характера операции зависит от локализации и распространённости первичной опухоли, её отношения к окружающим органам и структурам, состояния внутригрудных лимфатических узлов.

При резектабельных формах немелкоклеточного рака лёгкого (I—III стадии) хирургическое лечение считают методом выбора и при уточнении показаний к операции при раке лёгкого не столько определяют целесообразность вмешательства, сколько оценивают принципиальную возможность выполнения хирургического пособия, выявляя противопоказания к нему.

- Абсолютными онкологическими противопоказаниями к операции на лёгком при раке служат морфологически подтверждённые метастазы в отдалённых органах (исключая надпочечник и головной мозг) и лимфатических узлах, обширное прорастание опухоли или метастазов в аорту, верхнюю полую вену, пищевод и противоположный главный бронх, не позволяющее выполнить их резекцию, метастатическое поражение париетальной плевры со специфическим канцероматозным плевритом. Комбинированная операция с резекцией бифуркации трахеи, предсердия, пищевода, аорты, верхней полых вен нередко бывает радикальным оперативным вмешательством.
- Среди противопоказаний к оперативному вмешательству наибольшее значение имеет функциональная недостаточность жизненно важных органов больного, т.е. «функциональная неоперабельность»: декомпенсированная сердечная недостаточность II и III степени, выраженные органические изменения в сердце, гипертоническая болезнь III степени, почечная или печёночная недостаточность. Перечисленные противопоказания имеют относительный характер, поскольку необоснованный отказ от операции может лишить больного перспектив выздоровления. В настоящее время благодаря возможностям анестезиологии и интенсивной терапии можно предотвратить нарушения функций органов, особенно при адекватной предоперационной подготовке.

Отказ от операции с онкологических позиций также должен быть серьёзно мотивирован, и это решение должно приниматься коллегиально с обязательным участием торакального хирурга, имеющего опыт хирургического лечения рака лёгкого.

При ранних формах центрального рака лёгкого (*carcinoma in situ*, микроинвазивный рак) в последние годы проводят фотодинамическую терапию. После введения фотосенсибилизатора (гидроксид алюминия трисульфоталацианин и другие вещества), который накапливается в раковых клетках, с помощью бронхоскопа осуществляют облучение опухоли лазером определённой длины волны. Полученные удовлетво

рительные отдалённые 5 летние результаты свидетельствуют о перспективности данного метода радикального лечения без торакотомии.

При периферическом раке лёгкого размером до 3 см можно проводить экономную сублобарную резекцию — классическую сегментэктомию с раздельной обработкой элементов корня сегмента, обязательной ревизией лёгочных и бронхопульмональных лимфатических узлов и срочным морфологическим исследованием. При обнаружении в них метастазов следует как минимум выполнять лобэктомию. В последние годы также проводят видеоторакоскопические операции типа сублобарной резекции без торакотомии или с видеоассистированной миниторакотомией, особенно при необходимости лобэктомии. В настоящее время данный метод лечения изучают в клинических испытаниях.

Существует опасность интраоперационных и/или послеоперационных осложнений, а также послеоперационного летального исхода при операциях на лёгких. Благодаря улучшению оперативной техники и анестезиологического пособия, а также проведению комплексной интенсивной терапии до и в раннем периоде после операции в последние годы уменьшилась частота послеоперационных осложнений, и в ведущих торакальных клиниках она не превышает 20% при уровне летальности около 3%.

Химиотерапия

Химиотерапия при немелкоклеточном раке лёгкого показана при наличии противопоказаний к хирургическому и лучевому лечению. Назначают следующие препараты в различных сочетаниях: доксорубицин, цисплатин, винкристин, этопозид, циклофосфамид, метотрексат, блеомицин, нитрозометилмочевину, винорелбин, паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин и др. Как правило, проводят до 6 курсов химиотерапии с интервалами 3–4 нед.

Объективное улучшение (частичная резорбция первичной опухоли, регионарных и отдалённых метастазов) наступает у 6–30% больных, однако полная резорбция наступает редко. Химиотерапия малоэффективна при метастазах в костях, головном мозге и печени.

При сочетании химиотерапии с лучевым лечением (возможно одно временное или последовательное их применение) достигают лучших результатов. Химиолучевое лечение основано на возможности как аддитивного эффекта, так и синергизма, без суммации побочного токсического действия.

Возможными ранними токсическими реакциями при химиотерапии считают тошноту, рвоту, энтерит, диарею, флебит, цистит, дерматит и др. Наиболее частым поздним осложнением бывает угнетение крове

творения, и поэтому анализы крови повторяют не реже 2 раз в неделю и в течение 2 нед после завершения химиотерапии.

При раке лёгкого, осложнённом метастатическим плевритом, после удаления жидкости можно внутривнутриплеврально вводить химиопрепараты (циклофосфамид, цисплатин), хлорохин по 250 мг (3–4 введения) ежедневно или через день, тетрациклин в дозе 1 г. Повторные курсы лечения проводят по мере накопления жидкости в плевральной полости. В случаях положительного эффекта целесообразно проводить системную полихимиотерапию или химиолучевое лечение.

Лучевое лечение

Лучевое лечение немелкоклеточного рака лёгкого проводят с радикальной целью или в качестве паллиативного вмешательства. При радикальной лучевой терапии рассчитывают на длительный и стойкий эффект в результате гибели всех клеток первичной опухоли и внутригрудных метастазов. При малодифференцированных формах рака в поле облучения включают также надключичные зоны.

Лучевую терапию по радикальной программе (суммарная очаговая доза не менее 60–80 Гр) можно назначать больным раком лёгкого I–II стадии, которым хирургическое лечение противопоказано или которые отказались от него. Лучевую терапию по паллиативной программе (суммарная очаговая доза не более 45 Гр) планируют при раке лёгкого III стадии.

Лучевую терапию осуществляют с помощью дистанционных установок, бетатрона и линейных ускорителей, генерирующих тормозное и электронное излучение. Для увеличения радиочувствительности опухоли используют так называемые радиомодификаторы (гипербарическую оксигенацию, искусственную гипертермию, метронидазол и другие методы), а с целью повышения устойчивости нормальных тканей облучение проводят в условиях гипоксии.

К противопоказаниям к лучевому лечению относят обильное кровохарканье или кровотечение, опухолевый плеврит, множественные отдалённые метастазы, обширное прорастание первичной опухоли или метастазов в сосуды средостения, пищевод, трахею, лейкопению (менее $3 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопению (менее $10 \times 10^9/\text{л}$), тяжёлую стенокардию, инфаркт миокарда, декомпенсированные формы лёгочной сердечной, сердечно-сосудистой, печёночной и почечной патологии.

При лучевой терапии развиваются общие и местные лучевые реакции и осложнения.

- При лучевом пневмоните облучение прекращают и проводят активную терапию антибактериальными препаратами, глюкокортикоидами, витаминами и др.

- При эзофагите назначают спазмолитики, диету, внутрь алгелдрат + магия гидроксид + бензокаин, оливковое масло и др. При развитии эзофагита необходима коррекция полей облучения.
- Симптомы общей лучевой реакции (общая слабость, снижение аппетита, нарушение сна, лейкопения и тромбоцитопения, анемия, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы) обычно бывают временными, и при них проводят соответствующее лечение. Для их профилактики назначают витамины А, С, группы В, антигистаминные, бронхолитические средства.

Непосредственный эффект лучевого лечения зависит от распространенности процесса, гистологической структуры опухоли, суммарной очаговой дозы. У 50% больных удаётся добиться резорбции опухоли, у 40% — уменьшения первичной опухоли и регионарных метастазов.

Комбинированное лечение

Сочетание радикальной операции с лучевой терапией, или с лекарственным противоопухолевым лечением, или с иммунотерапией приводит к повышению эффективности хирургического лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого II—III стадии. Дополнительные методы лечения применяют до или после операции, а также во время неё.

ПРОГНОЗ

Оценить прогноз лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого весьма сложно. Лечебная тактика из-за биологических особенностей заболевания и многообразия гистологических структур опухоли бывает неоднозначна. Хирургическое лечение позволяет излечить больного. Среди оперированных больных 5 летняя выживаемость составляет около 35%. Основными факторами прогноза считают стадию заболевания, гистологическую структуру опухоли и степень дифференцировки, радикальность лечения (рис. 12 5).

- При IA–IB стадии болезни (T1—2N0M0) хирургический метод позволяет вылечить 70—80% больных, т.е. операция радикальна не только в клиническом, но и в биологическом смысле слова. Желательно проводить органосохраняющие, функционально щадящие операции: лобэктомии, нередко с резекцией и пластикой бронхов, а при периферическом раке — сублобарную резекцию типа классической сегментэктомии с обязательным удалением клетчатки и лимфатических узлов регионарных зон. При микроинвазивном и прединвазивном раке (*carcinoma in situ*) 5 летняя выживаемость равна 90%. При этих формах допустимо эндоскопическое вмешательство в виде лазерной или фотодинамической терапии.

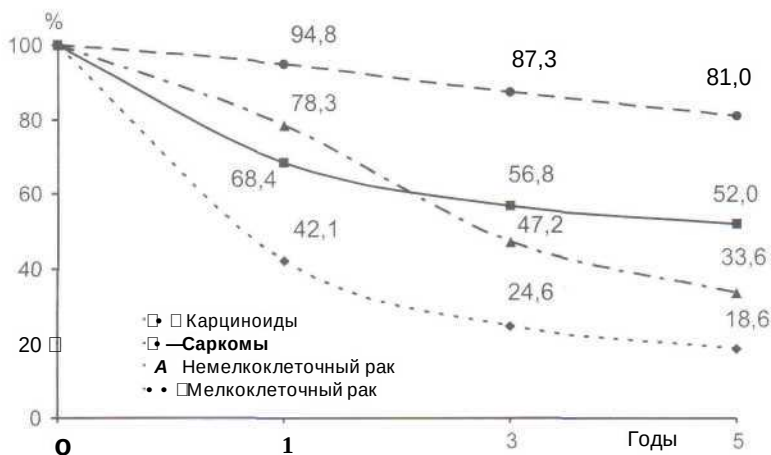


Рис. 12 5. Выживаемость после хирургического лечения больных со злокачественными опухолями лёгких.

- При ПА и ИВ стадиях (T1 2N1M0, T3N0M0) оперативное вмешательство позволяет продлить жизнь пациента на 5 лет и более у 50% больных. При невозможности хирургического лечения назначают лучевую или химиолучевую терапию по радикальной программе, но 5 летняя выживаемость больных в этом случае не превышает 15%. При периферическом раке допустима лоб(билоб)эктомия, а при центральном раке — лоб(билоб)эктомия с резекцией и пластикой бронхов. Медиастинальную лимфаденэктомию считают обязательным элементом операции.
- При **ША** или **ШБ** стадиях прогноз после хирургического лечения не удовлетворительный, поскольку 5 летняя выживаемость составляет 15—25%. По сравнению с железистым или крупноклеточным раком результаты лечения при плоскоклеточном раке лучше. Выживаемость свыше 5 лет при высокодифференцированных формах рака достигает 30%. В связи с большой распространённостью патологического процесса необходимо проводить большие операции типа расширенной, комбинированной пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи, перикарда, предсердия, грудной стенки, пищевода, верхней полой вены, аорты и др. Сочетание операции с лучевой терапией или химиотерапией приводит к снижению частоты внутригрудного рецидива и увеличению 5 летней выживаемости на 10%. Результаты

консервативного лечения хуже хирургического метода. Отдалённые результаты бывают различными и зависят от методики облучения, контингента больных с разной распространённостью процесса. Более 3 лет после лучевой терапии живут 4—28%, а 5 летняя выживаемость варьирует в пределах 1—14,5%. Существенными факторами прогноза служат гистологическая структура опухоли, непосредственный эффект и величина суммарной очаговой дозы. После химиотерапии все больные погибают в течение 3 лет.

- При мелкоклеточном раке лёгкого IV стадии возможна лишь лекарственная противоопухолевая или симптоматическая терапия.

Для мелкоклеточного рака лёгкого характерны быстрое развитие, раннее интенсивное лимфогенное и гематогенное метастазирование и плохой прогноз. У 80—90% больных диагностируют распространённый опухолевый процесс, и поэтому многие годы мелкоклеточный рак считали «терапевтическим» и хирургическое лечение при нём не проводили. Тем не менее в настоящее время при I—II стадиях (особенно при неовсяноклеточном морфологическом подтипе) показано хирургическое лечение с последующей полихимиотерапией (до 6 курсов), а также целесообразна неоадьювантная полихимиотерапия (2—4 курса) при III стадии с послеоперационной химиотерапией. При мелкоклеточном раке III стадии с поражением средостенных лимфатических узлов (N2) проводят химиолучевое лечение с повторными курсами полихимиотерапии. Современные методики такого лечения позволяют у 80—90% больных получить непосредственный объективно регистрируемый положительный эффект, а у 20—50% из них — полную регрессию опухоли. При достижении полной клинической ремиссии после основного курса лечения увеличивается выживаемость больных и появляется надежда на излечение.

Благодаря аутоотрансплантации костного мозга, стволовых костно мозговых клеток периферической крови и применению колониестимулирующих факторов (например, молграмостим) можно увеличить интенсивность химиотерапии, частоту полных ремиссий и 2 летнюю выживаемость. После 2—3 курсов эффективной полихимиотерапии нередко назначают лучевую терапию.

По данным отечественных и зарубежных авторов, при мелкоклеточном раке I стадии 5 летняя выживаемость после хирургического лечения составляет около 25%, а проведение адьювантной полихимиотерапии способствует улучшению этого показателя до 47%, при II стадии — 11% и 28,7%. III стадии — 5% и 12,9% соответственно. Химиолучевая и/или полихимиотерапия способствует продлению жизни больных мелкоклеточным раком лёгкого III стадии, из них единичные (до 5%) пациенты живут 5 лет и более. При IV стадии

этого вида рака лёгкого оправдано проведение полихимиотерапии, но прогноз заболевания плохой.

Профилактика

Выделяют первичную и вторичную профилактику заболевания.

- Первичная (онкогигиеническая, иммунобиологическая, законодательно правовая) профилактика рака лёгкого заключается в проведении системы государственных и медицинских мероприятий, направленных на устранение или значительное уменьшение воздействия на организм веществ и факторов, признанных в настоящее время канцерогенными и играющих значительную роль в возникновении и развитии злокачественного процесса. Основной целью гигиенической профилактики рака лёгкого считают борьбу с загрязнением вдыхаемого воздуха или хотя бы уменьшение степени его загрязнения, борьбу с производственными (профессиональными) вредностями и курением табака.
- Вторичная, или медицинская, профилактика рака лёгкого подразумевает планомерно организационную систему обследования (диспансеризацию) населения с целью выявления, учёта и лечения фоновых процессов и предопухолевых заболеваний лёгких (факторов повышенного риска рака лёгкого). К группе «повышенного риска» относят пациентов, болеющих хроническим бронхитом, пневмонией или туберкулёзом, длительно курящих мужчин в возрасте 50 лет и старше, а также излеченных от злокачественного заболевания. Диспансерное наблюдение с периодическим обследованием этого контингента лиц направлено одновременно на диагностику истинно ранних форм рака лёгкого, лечение которых сопровождается хорошими отдалёнными результатами.

12.2. РАК ПИЩЕВОДА

Рак пищевода — злокачественная опухоль, возникающая из плоского (в нижней трети возможна из железистого) эпителия слизистой оболочки пищевода.

МКБ 10. Злокачественное новообразование пищевода **C15.0—C15.9.**

Эпидемиология

В России доля рака пищевода среди всех онкологических заболеваний у мужчин составляет 2,5%. Заболеваемость в 2005 г. этим онкологическим новообразованием составила 7,39 случая на 100 000 населения. В странах Европы этот показатель не превышает 6,6 случая на 100 000 населения. В мире рак пищевода занимает 9-е место

среди других онкологических заболеваний. В большинстве стран эта опухоль возникает в 7 раз чаще у мужчин, чем у женщин. Средний возраст больных среди мужчин равен 63,7 года, среди женщин — 73 года. Заболеваемость зависит также от расы, региона проживания и социально экономических факторов.

В России наиболее высок уровень заболеваемости в Республике Саха (Якутии), Туве, Калмыкии, Бурятии и Башкортостане, северных заполярных районах и на океанском побережье.

Из стран СНГ рак пищевода наиболее часто отмечают в Казахстане (неблагополучны в этом отношении Гурьевская, Актюбинская, Кызыл Ординская и Тургайская области), в республиках Средней Азии. В последние годы возрос уровень заболеваемости в Беларуси и странах Балтии. В мире существуют эндемичные районы по заболеваемости раком пищевода, к которым относятся каспийские территории Ирана, южные республики бывшего Советского Союза и некоторые регионы Китая, где заболеваемость превышает 100 случаев на 100 000 населения.

В последние десятилетия выявлен значительный рост частоты аденокарциномы пищевода, в то время как частота плоскоклеточного рака остаётся на том же уровне или даже снижается в некоторых странах. За последние 30 лет произошло повышение частоты аденокарциномы на 350% у белого населения США, Западной Европы и Швеции. В 1980—1994 гг. доля аденокарциномы составляла 15% всех злокачественных образований пищевода в США, а в последующие годы она возросла до 60%.

Смертность в странах Европы и в России от рака пищевода составляет 6,1 случая на 100 000 населения. Летальность в течение года среди впервые выявленных больных раком пищевода в России составила в 2005 г. 63,2%. Это самый высокий показатель среди всех онкологических заболеваний.

Этиология и патогенез

Риск возникновения плоскоклеточного рака пищевода в 5—10 раз выше. У курильщиков по сравнению с некурящими. Курение способствует повышению риска аденокарциномы пищевода в меньшей степени, чем плоскоклеточного рака. Прекращение табакокурения ведёт к снижению риска заболевания плоскоклеточным раком пищевода и практически не влияет на частоту возникновения аденокарциномы. У курильщиков, злоупотребляющих алкоголем, риск рака пищевода возрастает в 100 раз.

В патогенезе плоскоклеточного рака важную роль играет недостаток витаминов А, В, С и Е. В эксперименте показано, что увеличение коли

чества витамина А в пище предупреждает развитие индуцированного рака пищевода у животных. Недостаток в пище селена, молибдена, фолиевой кислоты также связывают с повышением риска этого заболевания.

Среди других факторов риска следует отметить химические повреждения, хроническое воспаление брюшного отдела пищевода (рефлюкс эзофагит), ахалазию кардии, синдром Пламмера—Винсона. В данных условиях увеличение времени влияния содержимого желудка на пищевод приводит к увеличению длительности воздействия канцерогенов на стенку пищевода, что связывают с повышенным риском возникновения рака. Вредна экспозиция металлической пыли, особенно содержащей бериллий, мышьяк, хром, никель, а также асбеста и продуктов горения. Инфицирование вирусом папилломы человека также считают фактором риска.

Не исключено, что веками устоявшиеся традиции в питании коренного населения могли оказать влияние на формирование определённого генотипа, при котором повышена вероятность развития рака пищевода. Население северных территорий употребляет в пищу перетопленный жир тюленей и рыбы, а также строганину (замороженные и мелко нарезанные мясо и рыбу), вяленое мясо и рыбу. Такие продукты содержат мелкие косточки, травмирующие при проглатывании слизистую оболочку пищевода, что может быть причиной хронического эзофагита. Жители Средней Азии имеют привычку пить горячий чай и жевать нас (табачную смесь с золой, известью и другими добавками). Возможно, имеет значение и привычка принимать пищу полужёла, употреблять в пищу много копчёной и вяленой рыбы и мяса.

Ряд генетических нарушений связывают с возникновением рака пищевода, включая изменения в хромосомах 3p, 5q, 9, 13p, 17 и 18q.

Выделяют несколько предраковых состояний.

- Тилоз (неэпидермолитическая пальмоплантарная кератодермия — редкое наследственное заболевание) передаётся по аутосомно доминантному типу и характеризуется гиперкератозом ладоней и стоп, а также папилломами пищевода. На фоне тилоза отмечают атипичный плоский эпителий и воспалительные процессы, приводящие к раку пищевода.
- Синдром Пламмера—Винсона характеризуется железодефицитной анемией, глосситом, спленомегалией. Приблизительно у 10% таких больных возникает рак пищевода или нижней трети глотки.
- Химические ожоги пищевода, вызывающие стриктуры, могут приводить к раку пищевода даже через десятки лет. Большинство таких новообразований локализуется в средней трети пищевода.
- При ахалазии происходят нарушения нормальной моторики пищевода, возникает патологический спазм нижнего пищеводного

сфинктера. У лиц с подобной патологией риск рака повышен в 16–30 раз.

- Большинство случаев аденокарциномы пищевода возникает на фоне пищевода Барретта. Это заболевание проявляется формированием цилиндрического эпителия в дистальных отделах пищевода. Цилиндрический метаплазированный эпителий кишечного типа имеет протяжённость как минимум 3 см. Пищевод Барретта выявляют в 0,45–2,2% случаев при эзофагогастроскопии и в 10–20% случаев при эндоскопическом исследовании по поводу гастроэзофагеального рефлюкса. На фоне пищевода Барретта риск аденокарциномы пищевода в 40 раз выше.

Классификация

Гистологическая

По гистологическому строению чаще отмечают плоскоклеточный рак и аденокарциному различной степени дифференцировки.

Аденокарцинома обычно возникает на фоне пищевода Барретта и локализуется в подавляющем числе случаев в нижней трети пищевода.

По локализации

У взрослого человека длина пищевода составляет в среднем 25 см. Для определения локализации опухоли пищевода при проведении эндоскопии чаще указывают расстояние от опухоли до резцов. Обычно орган делят на шейный и грудной отделы.

- Шейный отдел пищевода имеет длину около 5–6 см, начинается от нижней границы перстневидного хряща и заканчивается у входа в грудную клетку (верхняя апертура располагается примерно на расстоянии 18 см от верхних резцов). Справа и слева от пищевода расположена щитовидная железа.
- Грудной отдел пищевода имеет протяжённость 17–19 см, располагается в заднем средостении, сначала между трахеей и позвоночником, а затем между сердцем и грудной частью аорты. Для более точного указания локализации опухолевого поражения в пищеводе принято грудной отдел пищевода делить на три отдела.
 - Верхнегрудной отдел пищевода — от входа в грудную клетку до уровня бифуркации трахеи (примерно на расстоянии 24 см от верхних резцов).
 - Среднегрудной отдел пищевода находится между бифуркацией трахеи и серединой расстояния между бифуркацией и пищеводом по желудочному переходом. Нижний уровень этого отдела удалён на 32 см от верхних резцов.

— Нижнегрудной отдел пищевода, около 8 см длиной, включает в себя также брюшную часть пищевода и пищеводно желудочный переход. Последний расположен примерно в 40 см от верхних резцов.

- Брюшной отдел расположен на уровне XI—XII грудных позвонков. Его длина колеблется от 2 до 4 см. В зоне пищеводно желудочного перехода (перехода в кардиальную часть желудка) просвет пищевода в норме закрыт и открывается только при прохождении пищи.

В соответствии с проекцией оси пищевода на соседние органы для точного указания локализации опухоли при рентгенологическом исследовании принято деление пищевода на сегменты: трахеальный, аортальный, бронхиальный, подбронхиальный, ретроперикардиальный, наддиафрагмальный, внутридиафрагмальный.

Следует помнить, что в нижней трети пищевода иногда бывает трудно отличить рак кардиального отдела желудка от рака пищевода. Для более удобного определения в таких случаях первичной локализации при аденокарциноме предложена классификация, в основу которой положено расположение центра опухоли по отношению к пищеводно желудочному соединению.

- Опухоли, расположенные выше пищеводно желудочного перехода (центр располагается на расстоянии 1—5 см выше границы желудка), — тип I.
- Злокачественные новообразования кардиального перехода (центр опухоли локализуется в промежутке от 1 см выше границы желудка до 2 см ниже её) — тип II.
- Опухоли субкардии (центр новообразования располагается на 2—5 см ниже границы желудка) — тип III.

Расположение центра опухоли (или центра массы опухоли) влияет на выбор метода и объёма хирургического вмешательства.

TNM-классификация

- T — первичная опухоль.
 - TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
 - TO — первичную опухоль нельзя определить.
 - Tis — карцинома *in situ*.
 - T1 — опухоль прорастает слизистую оболочку или подслизистый слой.
 - T2 — опухоль прорастает мышечный слой.
 - T3 — опухоль прорастает наружную оболочку.
 - T4 — опухоль прорастает прилежащие структуры.
- N — регионарные лимфатические узлы.
 - NX — недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов.

- N0 — нет метастазов в региональных лимфатических узлах.
- N1 — имеются метастазы в региональных лимфатических узлах.
- M — отдалённые метастазы.
 - MX — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
 - MO — нет отдалённых метастазов.
 - M1 — имеются отдалённые метастазы.
 - Для опухолей верхнегрудного отдела пищевода.
 - M1a — метастазы в шейные лимфатические узлы.
 - M1b — другие отдалённые метастазы.
 - Для опухолей среднегрудного отдела пищевода.
 - M 1a — не применяют.
 - M1b — метастазы в нерегионарные лимфатические узлы и/или другие отдалённые метастазы.
 - Для опухолей нижнегрудного отдела пищевода.
 - M1a — метастазы в чревные лимфатические узлы.
 - M1b — другие отдалённые метастазы.
- G — степень дифференцировки ткани.
 - GX — степень дифференцировки нельзя установить.
 - G1 — высокая степень дифференцировки ткани.
 - G2 — умеренная степень дифференцировки ткани.
 - G3 — низкая степень дифференцировки ткани.
 - G4 — недифференцированная опухоль.

Группировка рака пищевода по стадиям указана в табл. 12 2.

Таблица 12 2. Классификация рака пищевода по стадиям

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	MO
I	T1	N0	MO
IIA	T2	N0	MO
	T3	N0	MO
IIB	T1	N1	MO
	T2	N1	MO
III	T3	N1	MO
	T4	Любая N	MO
IV	Любая T	Любая N	M1
IVA	Любая T	Любая N	M1a
IVB	Любая T	Любая N	M1b

Клиническая картина

Чаще отмечают смешанные формы роста рака пищевода, при которых обнаруживают элементы как экзофитного, так и эндофитного типа роста с ранним распадом опухоли и образованием изъязвления. Иногда рак пищевода может иметь мультицентричный характер роста.

Выделяют 3 группы симптомов рака пищевода.

- Общие, развивающиеся вследствие воздействия опухоли на организм больного.
- Связанные с местным распространением опухоли.
- Обусловленные регионарным или отдалённым метастазированием.

К общим симптомам относят слабость, утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность, ухудшение или потерю аппетита, похудание, анемию, повышение температуры тела.

Наиболее частым местным симптомом бывает дисфагия от чувства «царапанья» за грудиной, «прилипания» пищи к пищеводу, неловкости при глотании пищи до полного нарушения проходимости пищевода. Чаще под термином дисфагия понимают постоянные затруднения прохождения пищи по пищеводу. Этот признак наблюдают у 75% больных. Принято различать 4 степени выраженности дисфагии.

- I степень — затруднения прохождения твёрдой пищи по пищеводу (хлеб, мясо).
- II степень — затруднения, возникающие при приёме кашицеобразной и полужидкой пищи (каши, пюре).
- III степень — затруднения при глотании жидкостей.
- IV степень — полная непроходимость пищевода.

При небольших опухолях стенки пищевода на уровне поражения в силу своей эластичности способны растягиваться и беспрепятственно пропускать пищевой комок в нижележащие отделы. Считают, что для появления дисфагии должно быть поражено 75% окружности органа.

Второй по частоте симптом — похудание — обнаруживают приблизительно у 60% пациентов, и оно сопровождает в большинстве случаев дисфагию.

Боли возникают у 20% больных и могут быть самостоятельными или связанными с приёмом пищи, иметь постоянный или периодический характер. Боль, как правило, обусловлена изъязвлением опухоли и сопутствующим эзофагитом и локализуется чаще за грудиной или в подложечной области. Наличие болей в межлопаточной области может свидетельствовать о прорастании опухоли за пределы пищевода или о её выраженном «мякотканном» (параэзофагальном) компоненте. Нередко эти боли принимают за проявления остеохондроза и деформирующего спондилёза со всеми вытекающими отсюда лечебными мероприятиями и запоздалой диагностикой рака. Боли, локали-

зующиеся за грудиной или в области сердца, часто считают признаком стенокардии, что тоже приводит к неправильной лечебной тактике и поздней диагностике и несвоевременному лечению рака пищевода.

Гиперсаливация обусловлена скоплением слюны над стенозированным участком пищевода или вовлечением в опухолевый процесс блуждающих нервов. Обычно гиперсаливация бывает поздним проявлением заболевания.

Осиплость возникает либо при поражении опухолью возвратного нерва, чаще левого, либо при сдавливании его метастатическими лимфатическими узлами. Прорастание опухоли в трахею или бронхи вызывает у больных мучительный кашель, сопровождающийся иногда кровохарканьем, повышением температуры тела. Образование пищеводно медиастинального или пищеводно трахеального (бронхиального) свища характеризуется появлением приступообразного кашля при приеме пищи и приводит к развитию аспирационной пневмонии, гнойного медиастинита. Результатом местного распространения опухоли может быть перикардит, кровотечение из крупных сосудов.

Первичный очаг, как правило, не достигает большой величины, что обусловлено анатомо физиологическими особенностями пищевода. Известна особенность опухолей нижнегрудного и абдоминального отделов пищевода расти в большей степени вверх по пищеводу, чем вниз, в сторону желудка. Наибольшую опасность при выходе опухоли за пределы стенки пищевода представляют опухоли среднегрудного отдела, что объясняют близостью трахеи, бронхов, сосудов корня легкого, дуги и нисходящего отдела аорты, верхней полой и не парной вен в связи с угрозой прорастания опухоли в эти органы. При поражении трахеи или бронха могут развиваться пищеводно бронхиальные свищи, медиастинит, эмпиема плевры, перикардит, а также возможно смертельное кровотечение. Опухоль пищевода может также прорасти в грудной лимфатический проток, легкое, реже в перикард и нервные стволы (блуждающий нерв, симпатический ствол).

При поражении печени, костей, легких, головного мозга, почек и других органов наиболее характерным симптомом бывает боль, однако могут быть и другие весьма разнообразные проявления, характер которых зависит от локализации и выраженности метастатического процесса (гепатомегалия при поражении печени, наличие плеврита, неврологические нарушения, анемия и др.).

Необходимо отметить особенности лимфатической системы пищевода. Крупные лимфатические коллекторы расположены продольно вдоль всего пищевода в подслизистом слое. От шейного отдела пищевода лимфа направляется к глубоким шейным, нижним и паратрахеальным лимфатическим узлам. Нередко отводящие лимфатические сосуды, минуя регионарные зоны, впадают в левые желудочные, чрев

ные или паракардиальные лимфатические узлы, а иногда непосредственно в грудной лимфатический проток.

Выделяют 3 основные зоны лимфооттока: шейную, медиастинальную и абдоминальную. Тесные связи между ними обуславливают особенность регионарного метастазирования и высокую частоту поражения сразу двух или даже трёх коллекторов.

В первую очередь опухоль метастазирует в околопищеводные лимфатические узлы.

- В шейном отделе пищевода регионарными лимфатическими узлами служат глубокие шейные, надключичные, паратрахеальные лимфатические узлы. Бифуркационные и другие внутригрудные лимфатические узлы, не говоря уже о поддиафрагмальных, рассматриваются в качестве отдалённых.
- К регионарным лимфатическим узлам верхнегрудного отдела пищевода относят, помимо глубоких шейных и паратрахеальных, также и бифуркационные лимфатические узлы, а более низко расположенные группы лимфатических узлов принято считать отдалёнными.
- Регионарные лимфатические узлы среднегрудного отдела пищевода — паратрахеальные, среднегрудные околопищеводные, бифуркационные, субаортальные и заднесредостенные (околопищеводные нижние), хотя, с учётом особенностей строения лимфатической системы пищевода, в ряде случаев наблюдают метастазирование сразу в паракардиальные или левые желудочные лимфатические узлы. Первые из них считают регионарными, а вторые — отдалёнными.
- Регионарными лимфатическими узлами нижнегрудного отдела пищевода считают бифуркационные, среднегрудные и нижнегрудные околопищеводные, заднесредостенные, паракардиальные и левые желудочные лимфатические узлы, а расположенные в месте расхождения чревного ствола — отдалёнными.

Отдалённые гематогенные метастазы при поражении верхних отделов пищевода чаще возникают в лёгких, костях и почках. При локализации опухоли в нижней трети очаги поражения чаще обнаруживают в печени.

Диагностика

Рак пищевода следует подозревать у любого больного с дисфагией. Обследование начинают с определения наличия вышеописанных симптомов и факторов риска (курение, алкоголь). Кроме того, при осмотре больного необходимо оценить состояние кожных покровов (их цвет, тургор и другие характеристики), выраженность подкожной клетчатки, наличие или отсутствие боли при пальпации в подложеч

ной области и правом подреберье, состояние шейных, надключичных и подмышечных лимфатических узлов.

Для определения распространённости первичной опухоли (критерий Т) используют следующие методы: рентгенографическое исследование пищевода с контрастированием сульфатом бария, эндоскопию пищевода и желудка, трахеобронхоскопию. УЗИ с эндоскопическим датчиком и КТ помогает уточнить расположение, глубину инвазии опухоли в прилегающие ткани и наличие поражения лимфатических узлов.

- Рентгенологические методы следует использовать для исследования пищевода, желудка (при сохранении проходимости пищевода) и лёгких. По показаниям выполняют рентгенологические исследования других органов.

— Задачи рентгенологического исследования перечислены ниже:

выявление опухоли;

определение протяжённости опухоли, уточнение её границ;

диагностика степени сужения просвета пищевода и супрастенотического расширения;

обнаружение изъязвления или свища в зоне опухоли с чётким описанием их размеров и глубины;

выявление сопутствующих заболеваний пищевода (дивертикулов, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс эзофагита, ахалазии, эзофагоспазма и кардиоспазма).

— К основным рентгенологическим симптомам рака пищевода относятся ригидность стенок и нарушение рельефа слизистой оболочки в зоне поражения, «дефект наполнения», сужение просвета органа и супрастенотическое расширение (рис. 12 6).

— Рентгенологическая диагностика распространённого рака пищевода, как правило, затруднений не вызывает. Сложнее обнаружить опухоли малой распространённости с инфильтрацией только слизистой оболочки, иногда и подслизистого слоя органа. В этих случаях правильный диагноз можно установить только эндоскопически.

- Эзофагоскопию проводят со следующими целями.

— Выявление возможных воспалительных и неопухолевых изменений слизистой оболочки пищевода.

— Диагностика раннего рака пищевода с использованием диагностических препаратов гематопорфиринового ряда.

— Оценка опухолевого поражения пищевода и его макроскопической картины.

— Определение верхней и по возможности нижней границы поражения.

— Проведение биопсии с целью морфологического подтверждения диагноза и уточнения гистологического строения опухоли.

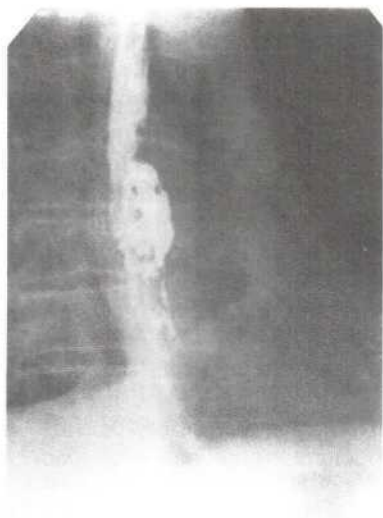


Рис. 12 6. Рентгенологическая картина рака пищевода.

- Оценка непосредственного эффекта лучевой или химиолучевой терапии в случае комбинированного лечения.
- Изучение возможности использования фотодинамической терапии или лазерной деструкции опухоли (в случаях малых по протяжённости опухолей пищевода, не прорастающих в мышечный слой стенки, или при паллиативном восстановлении проходимости пищевода).
- Установка пищеводного стента при паллиативном восстановлении проходимости либо наличии трахеопищеводного или бронхопищеводного свища.
- При возможности выполняют гастроскопию, целями которой служат определение состояния слизистой оболочки желудка, наличия или отсутствия перехода опухоли на желудок и дополнительных опухолевых новообразований в желудке.
- Трахеобронхоскопия показана для решения следующих задач.
 - Оценка состояния слизистой оболочки бронхов.
 - Определение сужения просвета трахеи и бронхов и степень его выраженности из-за прорастания или сдавления извне метастатическими лимфатическими узлами.
 - Выявление первичной множественности опухолевого процесса (поражение бронхиального дерева синхронными опухолями лёгкого).

- КТ проводят с целью уточнения глубины опухолевой инфильтрации стенки пищевода, определения выхода опухоли за пределы пищевода, прорастания её в соседние органы, а также для выявления метастатического поражения лимфатических узлов в средостении. КТ позволяет точнее оценить критерий Т и степень поражения трахеи.
- Задачи, для решения которых проводят УЗИ, приведены ниже.
 - Диагностика метастатических очаговых поражений печени.
 - Выявление увеличенных лимфатических узлов на шее, в клетчатке надключичных областей, ниже диафрагмы и в доступных при данном исследовании зонах средостения.
 - Оценка внутритеночного распространения опухоли (в тех случаях, когда удаётся провести за зону сужения пищевода транспищеводный ультразвуковой датчик).
- При локализации опухоли в нижних отделах пищевода с целью исключения метастатического поражения печени и уточнения распространённости ниже диафрагмы завершающий этап диагностики включает лапароскопию с внутри полостным УЗИ.
- Морфологическая диагностика рака пищевода — обязательный элемент обследования.
- Для диагностики отдалённых метастазов оценивают клиническую картину (боли в костях, неврологическая симптоматика и другое), выполняют УЗИ (КТ) органов брюшной полости. По показаниям также проводят остеосцинтиграфию и МРТ головного мозга и надпочечников.

При планировании операции обязательно проводят комплексную оценку функционального состояния организма больного. Необходимо назначать исследования сердечно сосудистой системы, функции внешнего дыхания с изучением газообмена каждого лёгкого, поскольку операции на пищеводе сопровождаются торакотомией и вентилицией одного лёгкого. Выраженную дыхательную недостаточность считают абсолютным противопоказанием к операции.

Дифференциальная диагностика

Рак пищевода дифференцируют от кардиоспазма, рубцов сужения пищевода, язвы пищевода и язвенного эзофагита, доброкачественных новообразований пищевода, варикозного расширения вен пищевода, дивертикулов пищевода, сдавления пищевода извне опухолями средостения, рубцов после перенесённого медиастинита, аномально расположенных сосудов в средостении.

Морфологическое исследование — основной метод дифференциальной диагностики рака пищевода с другими заболеваниями. Обнаружение в биоптате злокачественных клеток однозначно сви

детельствует о раке пищевода, хотя отсутствие признаков опухоли в однократно полученном материале не исключает это заболевание. Только при многократных отрицательных результатах наряду с динамическим наблюдением можно считать патологический процесс доброкачественным.

Лечение

Цели лечения. Радикальное удаление поражённого пищевода с лимфодиссекцией двух или трёх региональных зон. Планирование лечения следует проводить с участием радиологов и химиотерапевтов. Паллиативное лечение направлено на улучшение прохождения пищи по пищеводу и профилактику осложнений роста опухоли.

Лечение больных раком пищевода до настоящего времени остаётся сложной проблемой. Противоопухолевое лечение в России заканчивают только 27,8% (в том числе 45,1% больных I–III стадий) первичных больных. По статистике 2005 г. хирургическое лечение проводят в 39,2% случаев, лучевое — в 25,3%, комбинированное — в 29,2%, химиолучевое — в 5,6% случаев.

Выбор метода лечения рака пищевода, принятый в Московском онкологическом институте им. П.А. Герцена, в зависимости от распространённости опухолевого процесса.

- Стадии 0 и I.
 - Стандартный вариант лечения — хирургический.
 - Альтернативные варианты лечения при отказе от операции или противопоказаниях:
 - лучевое (брахитерапия) или химиолучевое лечение; применение фотодинамической терапии и лазерной деструкции.
 В Московском онкологическом институте им. П.А. Герцена получены хорошие отдалённые результаты.
- Стадия II.
 - Стандартный вариант лечения — хирургический.
 - Альтернативный вариант — операция в сочетании с лучевой терапией на три зоны регионарного метастазирования (средостение, ниже диафрагмы и шейно-подключичная зона при неблагоприятных факторах прогноза).
- Стадия III
 - Стандартный вариант лечения — комбинированный.
 - Альтернативные варианты:
 - химиолучевая терапия с последующей операцией;
 - операция с последующей лучевой терапией на три зоны регионарного метастазирования (средостение, ниже диафрагмы).

и шейно подключичная зона при неблагоприятных факторах прогноза).

• Стадия IV

— Стандартные варианты лечения:

эндоскопическая установка стентов для лечения дисфагии;
дистанционная лучевая терапия;
внутрипросветная брахитерапия для уменьшения дисфагии;
лазерная деструкция или электрокоагуляция для реканализации просвета пищевода.

К показаниям для трёхзонального облучения относят следующие неприятные прогностические факторы:

- метастазы в регионарных лимфатических узлах 2 и более групп, выше и ниже диафрагмы;
- наличие опухолевых комплексов в клетчатке средостения за пределами стенки пищевода;
- наличие раковых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах.

Немедикаментозное лечение. Плоскоклеточный рак обладает весьма высокой радиочувствительностью, и поэтому облучение может быть потенциально радикальным. Однако на практике возникает ряд труднопреодолимых проблем. Опухоль расположена очень глубоко, соседствует с крупными сосудами и бронхами. Облучение регионарных зон связано с повреждением жизненно важных чувствительных к ионизирующей радиации структур (лёгкие, миокард). Даже при использовании современной ротационной радиотерапевтической аппаратуры могут возникать тяжёлые осложнения.

Как правило, у большинства больных удаётся купировать тягостные симптомы дисфагии. Однако пациенты довольно быстро погибают от прогрессирования опухоли. Паллиативный эффект может длиться не несколько месяцев.

Лучевая терапия по радикальной программе в качестве самостоятельного метода возможна только при I стадии рака, обычно у неоперабельных больных. Чаще назначают телегамматерапию, тормозное излучение и быстрые электроны. Суммарная доза достигает 60—70 Гр.

Внутриполостное облучение осуществляют путём введения радиоактивных источников в просвет специального зонда (эндостата), устья навливаемого в просвет пищевода на уровне расположения опухоли. Положение носителя в пищеводе контролируют рентгенологически. Чаще используют сочетание внутриполостного и наружного облучения. При этом достигают оптимального распределения поглощённой дозы. Если ширина просвета в зоне стеноза достаточна, то сначала используют внутриполостное, а затем наружное облучение. Проволоку из ^{192}Ir или ^{137}Cs проводят с помощью аппарата с дистанционным уп

равлением. Доза облучения составляет 21 Гр за 3 процедуры с интервалами в течение 1 нед. Однако показания к подобной терапии с паллиативной целью ограничены недостаточной доступностью источника радиоактивного облучения в онкологических диспансерах. При выраженной дисфагии лечение следует начинать с наружного облучения.

К сожалению, при повышении очаговой дозы наряду с эффектом от лечения наблюдают увеличение частоты и тяжести осложнений. Иногда в связи с выраженной дисфагией перед началом лучевой терапии приходится накладывать больному гастростому для питания. После эффективного завершения лечения гастростома может быть ликвидирована.

Паллиативное лучевое лечение приходится проводить после неудачной попытки хирургического лечения — пробной торакотомии. После ликвидации дисфагии 10% больных живут более 1 года.

Во время лучевого лечения больным назначают высококалорийную диету, богатую белками и витаминами. Пища должна быть тёплой, полужидкой или жидкой консистенции и приниматься часто, мелкими порциями.

Медикаментозное лечение. Химиотерапевтическое лечение в качестве самостоятельного метода используют лишь с паллиативной целью, а чаще в комбинации с лучевым и хирургическим лечением. Цисплатин и фторурацил остаются на сегодняшний день наиболее эффективными лекарственными средствами при раке пищевода. При их использовании достигают паллиативного эффекта приблизительно в 20% случаев. В последние годы проходят клинические испытания паклитаксела. При его назначении у 30% больных раком пищевода возникает ремиссия.

Обычно используют схемы, включающие паклитаксел, цисплатин и фторурацил. Паллиативный эффект химиотерапии отмечают у 50% больных. Однако такое лечение сопровождается высокой токсичностью. Практически у 50% больных приходится прерывать полихимиотерапию из-за побочного действия цитостатических лекарственных средств.

Хирургическое лечение. Многие основные этапы в хирургии пищевода связаны с именами русских учёных. В 1842 г. профессор Московского университета В.А. Басов выполнил гастростомию у собаки. Однако эта операция не избавляла больных от опухоли. Удаление шейной части пищевода в клинике осуществил впервые в 1877 г. немецкий хирург В. Черни.

Несовершенство методов анестезии и проблемы с вентиляцией лёгких не давали возможности делать операции на средостении. В 1888 г. И.И. Насилов описал внеплевральный доступ к грудному отделу пищевода. В 1900 г. В.Д. Добромислов разработал в эксперимен-

те чресплевральный доступ, который общепризнан и в наше время. С.П. Фёдоров в 1910 г. резецировал шейный отдел пищевода, однако плачевные результаты операции заставили отказаться от хирургического лечения.

Первую успешную субтотальную резекцию пищевода выполнил в 1913 г. Ф. Торек. Больная 67 лет в течение 13 лет питалась, соединяя эзофагостому на шее с гастростомой с помощью резиновой трубки. Однако такие операции не давали удовлетворения. Только с 30—40 х годов прошлого века хирургия пищевода стала медленно входить в практику. Свои варианты операций при раке грудного отдела разрабатывали Дж. Гарлок (1936). Льюис и др.

В 1946—1947 гг. К.П. Сапожков и А.Г. Савиных разработали внеплевральный доступ к пищеводу путём рассечения диафрагмы и пересечения её ножек. В России первую экстирпацию пищевода Добромыслова Торека с наложением гастростомы и эзофагостомы произвёл В.И. Казанский в 1945 г.

Резектабельность опухоли при раке пищевода варьирует в широких пределах и зависит не только от поражённого сегмента, но и в значительной мере от лечебного учреждения, в котором проводят оперативное вмешательство.

Большинство больных раком пищевода обращаются с выраженным нарушением питания, гипопротеемией, обезвоживанием, поэтому до операции кроме лечения сопутствующей патологии необходима специальная подготовка. Полноценное питание через рот жидкой пищей необходимо обеспечить в первую очередь. Дополнительно в/в назначают различные аминокислоты, жиры, углеводы, кристаллоидные растворы, компоненты крови, витамины.

Хирургическое лечение оправдано только при распространённости рака в пределах T1—T2, а регионарное метастазирование отмечают только в пределах одного лимфатического коллектора (N1a). В настоящее время большинство торакальных и абдоминальных хирургов практически всегда проводят одноэтапные операции. Максимальную безопасность обеспечивают адекватным доступом и формированием надёжных анастомозов современным шовным материалом. Радикальной считают резекцию, проводимую с удалением не менее 8 см непоражённого пищевода выше и 5 см ниже видимой границы опухоли. По краю пересечённого пищевода нельзя оставлять элементы рака. Учитывая особенности регионарного метастазирования, при проведении стандартной лимфодиссекции удаляют 2 регионарные зоны (абдоминальную и медиастинальную до уровня бифуркации трахеи на стороне поражения). При расширенной резекции двустороннюю медиастинальную лимфодиссекцию распространяют до уровня верхней апертуры. При исследовании хирургического препарата вы

явление метастазов в менее чем 7 лимфатических узлах в пределах одной регионарной зоны операцию следует считать радикальной, а в остальных случаях — паллиативной.

Хирургическое лечение рака пищевода включает лечебный, восстановительный и реабилитационный этапы. Чаще операцию начинают с диагностического абдоминального этапа. В случаях обширного метастазирования в парааортальные и забрюшинные лимфатические узлы ниже диафрагмы, особенно у больных с выраженным стенозом пищевода, абдоминальный этап завершают гастростомией. Выбор методики проведения радикальной операции зависит от уровня поражения пищевода.

- При локализации опухоли в нижней и средней трети органа производят субтотальную резекцию с внутриплевральным анастомозом (операцию типа Льюиса) или экстирпацию грудного отдела пищевода с формированием анастомоза на шее. Используют комбинированный доступ: верхнюю срединную лапаротомию и правую стороннюю торакотомию по пятому межреберью. Верхнюю треть желудка резецируют через абдоминальный доступ. Культию желудка дополнительно мобилизуют и перемещают в правую плевральную полость. Вторым этапом внутриплеврально мобилизуют пищевод и проводят адекватную лимфодиссекцию двух зон. Анастомоз между пищеводом и желудком накладывают на уровне дуги аорты или верхней апертуры. Для выполнения такой сложной операции онколог должен обладать высокой хирургической техникой и поливалентностью (иметь опыт вмешательств на грудной и брюшной полости, владеть реконструктивными методиками). Основное преимущество операции Льюиса заключается в возможности использования её при поражении грудного отдела пищевода практически на любом уровне.
- Многоэтапные операции производят всё реже. Экстирпация пищевода по Добромыслову—Тореку показана при значительном местном распространении опухоли, при сомнениях в радикальности вмешательства или поражении верхней трети внутригрудного отдела. У больных с высоким операционным риском эзофагопластику откладывают до восстановления общего состояния и улучшения питания (высококалорийные смеси через гастростому). Наиболее безопасна эзофагопластика антиперистальтическим стеблем из боковой кривизны желудка с использованием сшивающих аппаратов. Трубку из стенок желудка с хорошим кровоснабжением проводят под кожей передней грудной стенки, реже в средостении. Третьим этапом накладывают завершающий пищеводно-желудочный анастомоз на шее. Преимущество такой тактики состоит в снижении риска смертельных осложнений при несостоятельности подково-

го анастомоза. С широким внедрением микрохирургической техники для пластики пищевода используют толстую или тонкую кишку. Трансплантат проводят под кожей, в средостении или в плевральной полости. Многоэтапные операции изнурительны и для хирурга, и для больного. Однако между этапами такого лечения можно проводить адъювантную лучевую терапию. Отсроченную пластику пищевода выполняют через 4–6 мес после субтотальной резекции пищевода, если нет признаков прогрессирования опухоли.

- При расположении опухоли в шейном отделе в ряде случаев необходимо выполнение ларингэктомии. Резекции пищевода на этом уровне с сохранением гортани бывают деликатной процедурой, и иногда в этих случаях следует формировать временную или постоянную трахеостому для предотвращения аспирации пищи. При субглоточной локализации опухоли с прорастанием гортани иногда удаётся произвести комбинированную экстирпацию пищевода с фаринголарингэктомией.

Показания к заведомо паллиативным резекциям пищевода или шунтирующим операциям возникают относительно редко. Травматичность вмешательства, высокая вероятность летальных осложнений у истощённого больного побуждают хирургов отказываться от такого лечения. К паллиативным мероприятиям относят бужирование, реканализацию просвета пищевода посредством электрической или лазерной коагуляции опухоли, чрезопухолевую эндоскопическую интубацию пищевода, установку нитиноловых эндопротезов под рентгеновским контролем. Эти паллиативные процедуры позволяют в 80–95% случаев устранить дисфагию и обеспечить энтеральное питание больных. Летальность при таких вмешательствах достигает 16%, тем не менее к ним приходится прибегать при образовании пищеводно-бронхиального свища и некоторых других осложнениях. Следует помнить, что они не могут гарантировать удовлетворительного качества жизни больному даже на короткий срок.

Восстановление проходимости пищевода для энтерального питания часто возникает в процессе подготовки больного к хирургическому, лучевому или комбинированному лечению. Иногда это необходимо в связи с отказом больных от операции или при противопоказаниях к повторному вмешательству при рецидивах в анастомозе. Нередко радиологи направляют больных после безуспешного лучевого лечения по радикальной программе или в связи с продолжением роста опухоли после химиолучевого лечения.

Летальность после радикальных и паллиативных резекций пищевода за последнее десятилетие снизилась до 2–3%. 5-летняя выживаемость больных, которым проведена радикальная операция, составляет около 35–40%.

Послеоперационная лучевая терапия снижает частоту локальных рецидивов после радикальных операций с 35 до 20%, однако выживаемость практически не увеличивается. Сочетание операции с облучением может быть источником специфических осложнений (кровотечение из трансплантата, лучевой фиброз лёгких). Проведение послеоперационной химиотерапии даёт обнадеживающие результаты при аденокарциноме желудка.

Комбинированное лечение показано при раке пищевода Iб—III стадии. Оно включает предоперационную химиолучевую терапию в сочетании с хирургическим лечением либо хирургическое лечение с послеоперационной лучевой терапией. Пациентам с IV стадией рака проводится паллиативное химиолучевое и симптоматическое лечение.

У значительного контингента больных раком пищевода ощутимое сокращение длительности жизни обусловлено алиментарной дистрофией, которая может быть связана не только с тяжёлой дисфагией, но и с анорексией. Уход за пациентами связан с довольно трудоёмкими процедурами. В первую очередь следует постараться наладить калорийное питание через рот жидкой пищей. Больной должен получать достаточное количество воды и солей. Ослабленному организму жизненно необходимы высококачественные белки с повышенной питательной ценностью, жиры, обогащенные ненасыщенными жирными кислотами, достаточное количество витаминов и микроэлементов. В последние годы для борьбы с кахексией успешно назначают нутритивную поддержку специализированными питательными смесями, полностью удовлетворяющими потребность в белках, жирах, углеводах, витаминах и минералах, и при этом всегда есть возможность контролировать калорийность готового продукта.

Особое внимание уделяют профилактике и лечению осложнений со стороны лёгких. Это касается больных с поражением средней трети грудного отдела. Необходимо следить за состоянием дыхательных путей. Растущая опухоль сдавливает крупные бронхи. Часто возникают их стенозы, а в дальнейшем могут формироваться пищеводно-бронхиальные свищи. Своевременные бронхоскопии с целью санации бронхов могут существенно продлить жизнь больным, тем не менее рано или поздно для восстановления приемлемого питания и борьбы с осложнениями приходится прибегать к гастростомии или даже еюностомии.

Современная техника гастростомии довольно проста. На переднюю стенку желудка у малой кривизны, отступая от привратника на 8—10 см, поднимают переднюю стенку желудка, формируют глубокую складку и на неё в антиперистальтическом направлении накладывают бранши сшивающего аппарата НЖКА 60 таким образом, чтобы сформировалась коническая трубка, направленная основанием ко дну желудка.

Линию механического шва перитонизируют. Верхушку сформированного герметичного трубчатого лоскута через отдельный разрез в левом подреберье выводят наружу и фиксируют швами к апоневрозу. Кожу при формировании дополнительного разреза лучше рассекать в горизонтальном направлении, а апоневроз — в вертикальном, с сохранением волокон прямой мышцы живота. Рану ушивают, а просвет конической верхушки стебля вскрывают и формируют наружное отверстие гастростомы подшиванием слизистой оболочки к коже. Через отверстие гастростомы в желудок вводят тонкий резиновый катетер для питания и декомпрессии. В последующем введение желудочных зондов с постепенно возрастающим диаметром ширины просвета гастростомы доводят до оптимальной величины.

Исходы, прогноз, диспансерное наблюдение

Исходы. Рак пищевода в большинстве случаев относительно медленно прогрессирует. Смертность в течение первого года после подтверждения диагноза рака пищевода одна из самых высоких среди всех онкологических заболеваний. Средняя продолжительность жизни больных с **III** стадией заболевания без лечения не превышает 5–8 мес с момента подтверждения диагноза. При ранних стадиях некоторые больные живут до 6 лет без специального лечения, но это казуистические случаи.

После радикального лечения при **I** стадии рака пищевода 5-летняя выживаемость составляет более 90%, при **II** стадии — 50%, при **III** стадии — около 10%. При поражении регионарных лимфатических узлов прогноз значительно ухудшается. При распространенности N1 5-летняя выживаемость не превышает 18–20%, в то время как при отсутствии метастазов до 66% больных после радикального лечения имеют шанс прожить более 5 лет.

Диспансерное наблюдение. Запланированные регулярные осмотры больных после радикального лечения существенно не влияют на выживаемость. Тем не менее амбулаторные посещения необходимы при появлении новых симптомов, для решения вопросов питания и психосоциальных проблем. Для дальнейшего совершенствования методов лечения и достоверного мониторинга проводят разработку международных популяционных реестров (баз данных).

Профилактика

Первичная профилактика

- Исключение влияния канцерогенных факторов окружающей среды, токсичных продуктов в пище, загрязнений воды, нарушений диеты.

- Соблюдение гигиены полости рта, своевременное протезирование зубов для исключения травмы слизистой оболочки пищевода плохо пережёванной пищей.
- Исключение воздействия повышенной ионизирующей радиации, особенно радионуклидов в продуктах питания.
- Ограничение копчёных, вяленых, жареных пищевых продуктов. Исключение пищи, приготовленной на жире, неоднократно использованном для жарки.
- Отказ от горячего чая и избыточного потребления мелко костистой рыбы.
- Отказ от курения сигарет и избыточного приёма крепких алкогольных напитков.

Вторичная профилактика

- Своевременное лечение ахалазии кардии и рефлюкса эзофагита.
- Выявление и лечение предраковых изменений слизистой оболочки пищевода.
- Лечение кариозных зубов и хронических тонзиллитов.

Глава 13

ОПУХОЛИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

13.1. РАК ЖЕЛУДКА

Рак желудка — злокачественное новообразование, развивающееся из элементов цилиндрического железистого эпителия слизистой оболочки органа.

МКБ 10. C16.0—C16.9 Злокачественное новообразование желудка.

Эпидемиология

Рак желудка — вторая по частоте причина смерти от злокачественных новообразований в мире. Начиная с середины XX века во всех странах отмечают снижение заболеваемости раком желудка за счёт уменьшения поражений дистальных его отделов, в то время как удельный вес рака кардиального отдела желудка растёт, причём наиболее быстро среди лиц моложе 40 лет.

Самая высокая заболеваемость зарегистрирована в Японии (78 случаев на 100 000 населения), некоторых странах Центральной Европы, Скандинавии, бывшего СССР, в Южной и Центральной Америке, Китае и Корее. Сокращается частота заболевания кишечной формой рака желудка, но растут показатели диффузной эндемической формы.

В России рак желудка занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости, уступая лишь раку лёгкого у мужчин и раку молочной железы у женщин. В 2005 г. в Российской Федерации выявлены 43 377 первичных больных раком желудка (в 1995 г. — 52 495). Мужчины страдают приблизительно в 2 раза чаще женщин. Средний возраст больных составляет 65,5 года, пик заболеваемости приходится на 75—79 лет. В возрасте до 30 лет рак желудка у женщин регистрируют чаще. В целом по России в 2005 г. стандартизованная заболеваемость у мужчин составила 29,5 случая на 100 000 населения, у женщин — 12,6 случая на 100 000 населения, смертность соответственно 26,3 и 10,6 случая на 100 000 населения.

При профосмотрах в 2005 г. рак желудка выявили только у 4,7% больных. I—II стадия зарегистрирована в 23,3%, IV стадия — в 41,8% случаев. По запущенности у первичных больных эта форма уступает только раку пищевода. Летальность на первом году с момента подтверждения диагноза достигает 54,6%. Необходимость в повышении онкологической настороженности и принятии мер по раннему выявлению опухоли очевидна.

Этиология и патогенез

В настоящее время широко обсуждаются вопросы о связи между диетой, особенностями почвы, составом питьевой воды, образом жизни, профессиональной деятельностью и развитием рака желудка. Так, установлено, что в регионах с кислой и богатой органическими веществами почвой показатели заболеваемости раком желудка выше.

Повышенный риск возникновения рака желудка может быть обусловлен чрезмерным потреблением солёной, жареной, консервированной (в том числе маринованной) пищи; использованием продуктов, заражённых микотоксинами; злоупотреблением алкоголем и курением. В некоторых эпидемиологических исследованиях продемонстрирована обратная связь между потреблением свежих овощей и фруктов, микроэлементов и некоторых витаминов (в частности, Е и С) и частотой развития рака желудка. К числу промышленных факторов риска относят производство резины, асбеста, винилхлорида, минеральных масел, хрома и др.

В последнее десятилетие активно изучается этиологическая роль *Helicobacter pylori*.

Особое внимание в настоящее время уделяют генетическим факторам. Известен ряд наследственных синдромов с повышенным риском рака желудка.

Рефлюкс дуоденального содержимого, бактерии, аутоиммунные процессы, раздражающие пищевые продукты, обуславливающие синтез нитрозосоединений, способствуют разрушению слизистого барьера, развитию воспаления, некрозу регенерировавшей слизистой оболочки. Повторные воздействия приводят к формированию хронического гастрита с атрофией жёлёз и развитием кишечной метаплазии. Эти изменения могут приводить к снижению желудочной секреции. В таких условиях возрастает канцерогенное воздействие нитрозосоединений, приводящее к нарастанию атипических реакций с переходом их в преинвазивный и далее в инвазивный рак.

Основным предраковым заболеванием считают хронический гастрит (до 90% случаев), в том числе в оперированном желудке. Меньшее значение имеют аденомы (около 8%), гиперпластические полипы (до 3%) и язва желудка (менее 1%).

При раке желудка отмечают четыре основных пути распространения: инфильтрацию стенки желудка и окружающих тканей, лимфогенное метастазирование, перитонеальную диссеминацию и отдалённое гематогенное метастазирование. Поражение серозной оболочки — ключевой момент в развитии каниероматоза. Наиболее часто имплантационные метастазы обнаруживают при перстневидно клеточном (65% случаев) и недифференцированном раке, при диффузно инфильтративной форме роста. Эту особенность опухоли следует учитывать при планировании расширенных лимфодиссекций.

Классификация

Необходимо обратить внимание на трактовку первичной локализации опухоли в зоне пищеводно желудочного перехода. С 1997 г. по предложению экспертов Международной ассоциации по изучению рака желудка выделено 3 типа поражений этой зоны.

- I тип (рак нижней трети пищевода) — аденокарцинома нижнегрудного отдела пищевода; обычно возникает из пищевода Барретта на участке, расположенном выше зубчатой линии на 5 см, и инфильтрирует стенку пищеводно желудочного перехода сверху вниз.
- II тип (рак кардиального отдела желудка) — опухоль кардиального отдела или пищеводно желудочного перехода на 1 см выше или на 2 см ниже зубчатой линии.
- К III типу (субкардиальный рак) относят опухоль верхней трети желудка, расположенную на 2—5 см ниже зубчатой линии, с инфильтрацией стенки пищевода снизу вверх.

Определение гастроэзофагеального рака влияет на статистические показатели при проведении клинических исследований и учёте результатов лечения. Если более 50% первичной опухоли располагается в пищеводе, её относят к раку нижней трети пищевода. Если 50% первичного очага находится ниже пищеводно желудочного соединения, речь идёт о раке желудка. При поражении в одинаковой степени пищевода и желудка нозологическую принадлежность определяют с учётом гистологической структуры. Для пищевода характерны плоскоклеточный рак, мелко клеточная и недифференцированная формы опухоли. Аденокарциному и перстневидно клеточный типы относят к раку желудка.

Макроскопическая классификация рака желудка по Боррману

- 1 й тип — грибовидный, или полиповидный;
- 2 й тип — язвенный с чётко очерченными краями;
- 3 й тип — язвенно инфильтративный;
- 4 й тип — диффузно инфильтративный (*linitis plastica*);
- 5 й тип — неклассифицируемые опухоли.

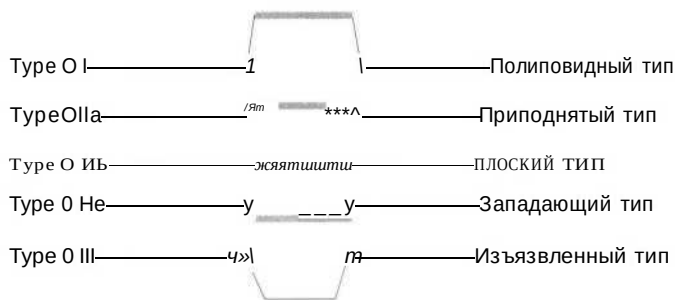


Рис. 13 1. Типы раннего рака желудка.

Макроскопические типы раннего рака желудка

Ранним раком желудка считают первичную опухоль категории T1 (инвазия в пределах слизистой подслизистого слоя) при отсутствии поражения регионарных лимфатических узлов (рис. 13 1).

- 1 й тип — возвышенный (высота опухоли больше толщины слизистой оболочки).
- 2 й тип — поверхностный:
 - 2a — приподнятый тип;
 - 2b — плоский тип;
 - 2c — углублённый.
- 3 й тип — изъязвлённый (язвенный дефект слизистой оболочки).

Гистологическая

- Папиллярная аденокарцинома.
- Тубулярная аденокарцинома:
 - высокодифференцированная;
 - умеренно дифференцированная.
- Низкодифференцированная аденокарцинома.
- Муцинозная аденокарцинома.
- Перстневидно клеточная аденокарцинома.
- Аденоплоскоклеточный рак.
- Плоскоклеточный рак.
- Карциноидная опухоль.
- Недифференцированный рак.
- Другие формы рака.

Гистологическая классификация по Лаурену

- Кишечный тип (эпидемический, встречается в регионах с повышенной заболеваемостью) — опухоль имеет строение, напоминающее колоректальный рак, и характеризуется отчётливыми желези́стыми

структурами, состоящими из высокодифференцированного цилиндрического эпителия с развитой щёточной каёмкой.

- Диффузный тип (эндемический, чаще встречаются в молодом возрасте) — опухоль представлена слабо организованными группами или одиночными клетками с большим содержанием муцина (перстневидными клетками) и характеризуется диффузным инфильтративным ростом. Регистрируется у каждого третьего больного раком желудка.

TN M-классификация

Первичная опухоль (T)

- TX — первичную опухоль невозможно оценить.
- TO — первичная опухоль не определяется.
- TIS — карцинома *in situ* (интраэпителиальная, неинвазивная карцинома).
- T1 — опухоль инфильтрирует собственную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой.
- T2 — опухоль инфильтрирует собственную мышечную оболочку или субсерозный слой:
 - T2a — опухоль инфильтрирует собственную мышечную оболочку;
 - T2b — опухоль инфильтрирует субсерозный слой.
- T3 — опухоль прорастает в серозную оболочку без инвазии в соседние структуры.
- T4 — опухоль распространяется на соседние структуры.

Регионарные лимфатические узлы

Региональные лимфатические узлы желудка приведены на рис. 13.2.

С 1998 г. Японское научное общество по изучению рака желудка рекомендует детальное ранжирование лимфатических узлов, форми

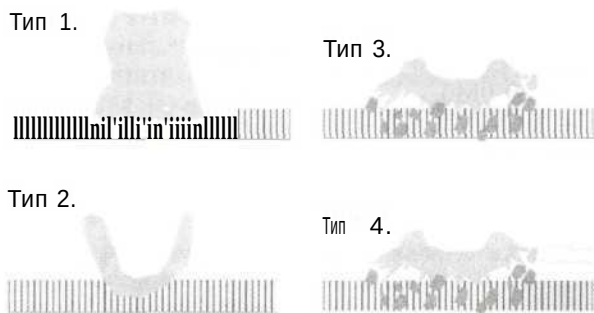


Рис. 13.2. Типы рака желудка.

рующих 4 уровня метастазирования рака желудка. Выделяют 16 групп регионарных лимфатических узлов — от N^1 до N^4 (не путать с де скриптором системы TNM!).

- Первый уровень: перигастральные лимфатические коллекторы свя зочного аппарата желудка (1—6).
- Второй уровень: лимфатические узлы по ходу левой желудочной ар терии (7), общей печёночной артерии (8a+p), чревного ствола (9), ворот селезёнки (10), селезёночной артерии (11).
- Третий уровень: лимфатические коллекторы гепатодуоденальной связки (12a+p+B), ретропанкреатодуоденальные (13), корня бры жейки ободочной кишки (14).
- Четвёртый уровень: лимфатические узлы по ходу верхней брыжееч ной артерии (15) и парааортальные (16).

Согласно классификации TNM, регионарными лимфатическими узлами считают перигастральные лимфатические узлы, расположен ные по большой и малой кривизне, а также лимфатические узлы по ходу левой желудочной, общей печёночной, селезёночной артерий и чревного ствола. Для определения N необходимо исследовать по меньшей мере 15 удалённых лимфатических узлов. Поражение дру гих внутриабдоминальных лимфатических узлов, включая гепатодуо денальные, ретропанкреатические, брыжеечные и парааортальные, классифицируют как отдалённые метастазы.

- NX — регионарные лимфатические узлы невозможно оценить.
- N0 — нет регионарных метастазов*.
- N1 — метастазы в 1–6 регионарных лимфатических узлах.
- N2 — метастазы в 7–15 регионарных лимфатических узлах.
- N3 — метастазы более чем в 15 регионарных лимфатических узлах.

Отдалённые метастазы

- MX — отдалённые метастазы невозможно оценить.
- M0 — нет отдалённых метастазов.
- M1 — отдалённые метастазы есть.

Группировка по стадиям

- Стадия 0 T1SN0M0.
- Стадия IA T1N0M0.
- Стадия IB:
T1N1M0;
T2aN0M0;
T2bN0M0.

* Символ N0 используют, если все исследованные лимфатические узлы не содер жат метастазов, независимо от общего количества удалённых и исследованных лимфатических узлов.

- Стадия II:
 - T1N2M0;
 - T2aN1M0;
 - T2bN1M0;
 - T3N0M0.
- Стадия IIIA:
 - T2aN2M0;
 - T2bN2M0;
 - T3N1M0;
 - T4N0M0.
- Стадия IIIB T3N2M0.
- Стадия IV:
 - T4N1M0;
 - T4N2M0;
 - T4N3M0;
 - T1N3M0;
 - T2N3M0;
 - T3N3M0.
- Любые T и N, M1.

Объём лимфодиссекции

Для обозначения объёма лимфодиссекции применяют буквенно-цифровой код.

- D0 — без лимфодиссекции либо неполное удаление перигастральных лимфатических узлов.
- D1 (стандартная лимфаденэктомия) — удаление перигастральных лимфатических узлов.
- D2 (расширенная лимфаденэктомия) — полное удаление лимфатических узлов 1 го и 2 го порядка.
- D3 (расширенная лимфаденэктомия) — полное удаление лимфатических узлов 1 го, 2 го и 3 го порядка.
- O4(сверхрасширенная лимфаденэктомия, парааортальная лимфаденэктомия) — дополнительное удаление парааортальных лимфатических узлов от устья нижней брыжеечной артерии до бифуркации аорты.

Клиническая картина

До 80% больных ранним раком не предъявляют жалоб. Нередко обращение к врачу обусловлено фоновой и сопутствующей патологией. Выраженные симптомы заболевания обычно свидетельствуют о местном распространённом или метастатическом процессе.

Наиболее характерны следующие жалобы:

- дискомфорт или боль в эпигастральной области (60–90%);
- анорексия, потеря массы тела (50%);
- рвота кофейной гущей, мелена (10–15%);
- тошнота, рвота (40%);
- прогрессирующая дисфагия (характерна для рака кардиального отдела желудка и кардиоэзофагеального перехода);
- быстрое насыщение (может свидетельствовать о диффузной инфильтративной опухоли);
- общая слабость, быстрая утомляемость;
- чувство переполнения желудка после еды;
- повторная рвота ранее съеденной пищей (свидетельствует о стенозе привратника при поражении антрального отдела).

Особую настороженность следует проявлять при появлении выше указанных симптомов у лиц старше 50 лет, относящихся к группе риска по раку желудка. Симптомы запущенного заболевания:

- объёмное образование в животе;
- асцит;
- гепатомегалия;
- бледность кожи вследствие тяжёлой анемии;
- желтуха;
- увеличенные лимфатические узлы в левой надключичной области (метастаз Вирхова);
- увеличенные левые подмышечные лимфатические узлы (ирландский узел);
- увеличенные периаумбиликальные лимфатические узлы (узлы сестры Марии Джозеф);
- объёмное образование яичников (метастаз Крукенберга);
- крупный опухолевый узел в тазе, определяемый при ректальном и вагинальном исследовании (выступ Блюмера);
- кахексия;
- паранеопластический синдром.

Осложнения: желудочное кровотечение и кишечная непроходимость.

Диагностика

Исследованием выбора при подозрении на рак желудка признана фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) со множественной биопсией патологического очага, а также слизистой оболочки неизменённых отделов желудка.

Второй по значимости метод диагностики рака желудка — позиционная рентгенография в условиях двойного контрастирования бариевой взвесью и воздухом. К достоинствам метода относят неин-

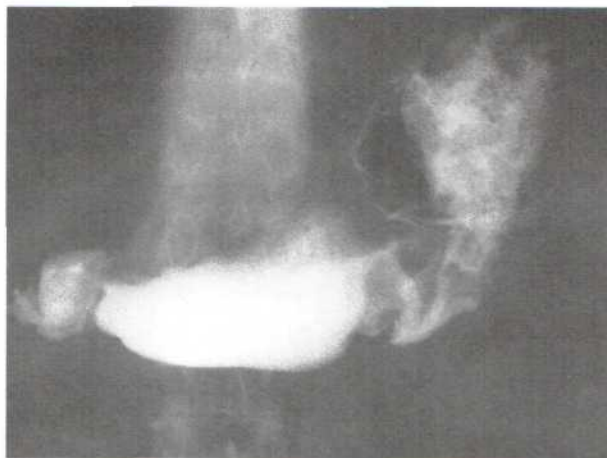


Рис. 13 3. Рентгенограмма при раке желудка.

вазивный характер, отсутствие риска для больного, высокую информативность при диффузном раке желудка (скирр), когда результаты множественной биопсии могут быть отрицательными (рис. 13 3).

Обычное рентгеновское исследование грудной клетки в прямой и боковой проекциях позволяет выявить метастазы в лёгких, лимфатических узлах средостения, плеврит. Однако при подозрении на внутригрудное метастазирование предпочтительнее выполнение КТ грудной клетки.

При оценке распространённости рака желудка и резектабельности опухоли, помимо эндоскопического и рентгеноконтрастного исследований, используют следующие методы.

- УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и надключичных зон:
 - трансабдоминальное УЗИ позволяет с высокой достоверностью выявлять метастатическое поражение печени, увеличение перигастральных и забрюшинных лимфатических узлов, яичников, асцит, а также прорастание опухоли за пределы стенки органа и вовлечение соседних органов;
 - простота и доступность исследования в практическом здравоохранении;
 - недостаток метода — невозможность однозначно трактовать очаговые изменения в органах и увеличение лимфатических узлов;
 - особенности телосложения, правильность подготовки, технические возможности аппаратуры и опыт врача, выполняющего исследование, значительно влияют на точность получаемых сведений;



Рис. 13 4. Эхографическая картина рака желудка.

- пункция под контролем УЗИ позволяет морфологически верифицировать очаговые изменения (рис. 13 4).
- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза:
 - позволяет выявлять отдалённые метастазы;
 - недостаток метода — невозможность судить о злокачественности выявляемых изменений;
 - метод малоинформативен при оценке глубины инвазии и состояния регионарных лимфатических узлов, особенно если последние не увеличены.

Дополнительные методы

- Эндоскопическое УЗИ.
 - Обладает большей информативностью в определении глубины инвазии, чем КТ и трансабдоминальное УЗИ.
 - Точность в определении глубины инвазии составляет 77%, состояния регионарных лимфатических узлов — 69%.
 - Наибольшее значение эндоскопическое УЗИ имеет при раннем раке желудка, так как точное определение глубины инвазии позволяет планировать органосохраняющее лечение (эндоскопическую резекцию, фотодинамическую терапию). При распространённом процессе результаты эндоскопического УЗИ мало влияют на выбор тактики лечения.

- Диагностическая лапароскопия.
 - Позволяет у 20—30% больных выявить диссеминацию, неопределяемую при КТ, благодаря чему можно избежать неоправданной лапаротомии.
 - Позволяет применить лапароскопическое УЗИ и флюоресцентную диагностику.
 - Показаниями к лапароскопии считают подозрение на диссеминацию по брюшине, нерезектабельный процесс, необходимость морфологической верификации перед лучевым лечением или химиотерапией.
 - Противопоказания: кровотечение, перфорация, декомпенсированный стеноз привратника, так как в этих случаях необходимо неотложное хирургическое вмешательство.
- Исследование серологических онкомаркёров.
 - Маркёры рака желудка (СА 72 4, РЭА, СА 19 9) характеризуются низкой чувствительностью и специфичностью, их содержание повышается до диагностических значений преимущественно при распространённых стадиях заболевания.
 - Повторное исследование содержания маркёров в динамике рекомендуют при исходно повышенной их концентрации, мониторинг позволяет оценить эффективность лечения и заподозрить рецидив.

Дифференциальная диагностика

Необходимо исключить язвенную болезнь желудка, полипы, лимфому, саркому, метастазы другой опухоли в желудок.

- Язвенная болезнь.
 - Для исключения злокачественного характера язвы необходима множественная биопсия по краям дефекта и из дна язвы.
 - Обязательно выполняют ФЭГДС и биопсию через 8—12 нед после установления диагноза язвенной болезни.
 - Необходимо помнить о возможности заживления язвенной формы рака желудка на фоне противоязвенной терапии.
- Полипы желудка.
 - Лишь аденоматозные полипы обладают высоким потенциалом к злокачественной трансформации.
 - Размер полипов варьирует от небольшого выбухания до крупных полипoidных масс, имитирующих рак желудка.
 - Полипы, как правило, бывают случайной находкой при ФЭГДС или рентгеновском обследовании.
 - Рекомендуют эндоскопическое удаление с гистологическим исследованием.

- Лимфома желудка.
 - Часто связана с инфекцией *Helicobacter pylori*.
 - Характерны выраженная общая слабость, быстрая утомляемость, боли в эпигастральной области, чувство быстрого насыщения, анорексия.
 - Для верификации и типирования необходима глубокая биопсия с иммуногистохимическим исследованием, наиболее часто речь идёт о В клеточной лимфоме.
- Саркома желудка.
 - Наиболее часто представлена лейомиосаркомой, занимающей переднюю или заднюю стенку желудка.
 - Характеризуется медленным ростом, изъязвлением и кровотечениями; поражение лимфатических узлов не характерно.

Лечение

Методом выбора в лечении больных раком желудка служит хирургическое вмешательство. Видеоэндоскопические операции пока проводят в крупных онкологических центрах по строгим показаниям.

Условно выделяют три группы больных раком желудка в зависимости от распространённости опухоли.

- Ранний рак (Tis TINOMO).
- Рак I—IV стадий (без гематогенных метастазов и диссеминации по брюшине).
- Рак IV стадии с отдалёнными метастазами, диссеминацией.

Лечение больных раком

В Западной Европе ранний рак желудка выявляют у 10–12% первичных больных, в Японии этот показатель превышает 40%.

Среди ранних форм преобладают опухоли кишечного типа (50–70%), I—II (а, б) типов. Однако ранний рак диффузного типа характеризуется большей глубиной инвазии и обычно соответствует Пс—III типам.

Вышеперечисленные особенности открывают возможности эндоскопического лечения раннего рака желудка. Критерии отбора больных для эндоскопической резекции: рак желудка, морфологически соответствующий папиллярной или тубулярной аденокарциноме, типов I—IIa и IIb размерами до 2 см или типа Пс без изъязвления размером до 1 см.

При планировании эндоскопической резекции обязательно выполняют эндоскопическое УЗИ для оценки глубины инвазии и состояния лимфатических узлов. При ФЭГДС используют окраску метиленовым синим для выявления очагов дисплазии.

Перед выполнением резекции под основание опухоли вводят физиологический раствор и таким образом приподнимают её над ос

тальной слизистой оболочкой, что уменьшает риск перфорации. Далее опухоль иссекают электрокоагулятором единым блоком до мышечного слоя. В послеоперационном периоде назначают ингибиторы протонного насоса (омепразол).

Удалённый фрагмент исследуют, при обнаружении инвазии подслизистого слоя планируют резекцию желудка.

Общая 5 летняя выживаемость после эндоскопических резекций составляет 86%, что соответствует результатам стандартного хирургического лечения. Частота местных рецидивов достигает 4,5%, однако повторные резекции нередко позволяют получить полную ремиссию.

Альтернативные методы включают фотодинамическую терапию и лазерную деструкцию, однако опыт их применения пока недостаточен. Общим недостатком этих методов считают невозможность полного гистологического исследования удалённой опухоли, что не позволяет достоверно судить об истинной глубине инвазии.

Основной причиной неудач эндоскопического лечения становятся невыявленные дополнительные очаги рака или недооценка глубины инвазии и состояния регионарных лимфатических узлов.

Методы стандартного лечения

Радикальная резекция желудка — метод выбора при раке желудка I—III стадий, а также при резектабельном местно распространённом раке желудка IV стадии (T4N2M0, T3N3M0). Перед хирургическим лечением всем больным рекомендуют проводить профилактику тромбоза и инфекционных осложнений. При наличии декомпенсированного стеноза, дисфагии с выраженным дефицитом массы тела проводят интенсивную предоперационную подготовку, направленную на коррекцию водно-электролитного баланса, белковой недостаточности, анемии. С этой целью назначают инфузионную терапию в режиме частичного или полного парентерального питания, а также сбалансированные смеси для энтерального питания. К сожалению, радикальную резекцию удаётся провести лишь у каждого третьего первичного больного.

Объём операции. В зависимости от зоны поражения желудка принимают три основных типа операции: дистальную субтотальную резекцию, проксимальную субтотальную резекцию и гастрэктомию.

Дистальная субтотальная резекция показана при раке нижней трети желудка. Проксимальную субтотальную резекцию выполняют преимущественно при раке кардиального отдела желудка и кардиоэзофагеального перехода. Во всех остальных случаях, а также при диффузно инфильтративном типе роста (скирр) выполняют гастрэктомию. При распространении опухоли на пищевод проводят его резекцию с отступом не менее 5 см. В этих случаях операцию выполняют из комбинированного (тораколапаротомного) доступа. При прорастании всех

слоев стенки желудка (T4) с распространением на соседние органы проводят их резекцию единым блоком. Обязателен гистологический контроль линии резекции. При раннем раке желудка, не подходящем под критерии эндоскопической резекции, выполняют экономные резекции желудка с избирательной лимфодиссекцией, в том числе с использованием видеолапароскопических методик.

Лимфодиссекция. При раке желудка поражение регионарных лимфатических узлов — один из ведущих прогностических факторов. Общая частота лимфогенных метастазов при раке желудка составляет 47,7% и зависит от глубины инвазии.

Наиболее часто при раке желудка происходит поражение лимфатических узлов первого и второго уровней (1—II) — соответственно 15,7 и 20,3%.

Объём лимфодиссекции зависит от радикальности вмешательства (табл. 13.1).

Таблица 13.1. Объём лимфодиссекции в зависимости от радикальности вмешательства

Тип резекции	Объём лимфодиссекции			
	N ¹	N ²	N ³	N ⁴
Стандартная (D1)	+			—
Стандартная радикальная (D2)	+	+		
Расширенная радикальная (D3)	+	+	+	
Суперрасширенная радикальная (D4)	+	+	+	+

Принципиальное удаление лимфатических узлов первого и второго уровней (расширенная лимфодиссекция D2) — стандартный объём вмешательства на лимфатической системе при раке желудка в большинстве ведущих клиник, так как оно позволяет более точно установить стадию опухолевого процесса и улучшить 5-летнюю выживаемость в некоторых категориях больных. Показания к расширенной лимфаденэктомии большого объёма (D3, D4) окончательно не определены. Некоторые хирурги рекомендуют выполнять лимфодиссекцию D3 при опухолях категории T3 и T4, когда частота поражения лимфатических узлов третьего уровня составляет 6,9 и 21,7% соответственно. Вынужденное удаление лимфатических узлов третьего и четвёртого уровней выполняют при обнаружении в них метастазов при отсутствии перитонеальной диссеминации и метастазов в печени (резектабельный рак желудка IV стадии).

Следует учитывать, что эффект от лимфодиссекции в группах высокого риска имплантационного метастазирования может не проявиться из-за быстрого развития канцероматоза брюшины.

Поражение лимфатических узлов ворот селезёнки при раке дистальной трети желудка встречаются в 1% наблюдений, при локализации опухоли в верхней трети частота возрастает до 13%, а при тотальном поражении желудка достигает 40%. В этих случаях проводят спленэктомию, в том числе с резекцией хвоста поджелудочной железы, либо выполняют диссекцию лимфатических узлов и клетчатки по ходу сосудов в области ворот (спленосберегающая техника).

Послеоперационные осложнения. Наиболее частыми хирургическими осложнениями после операций по поводу рака желудка бывают несостоятельность анастомозов, панкреатит с формированием свищей, внутрибрюшной абсцесс, кишечная непроходимость, кровотечение, раневая инфекция, перитонит, медиастинит, эмпиема плевры. Среди нехирургических осложнений развиваются пневмония, сердечная недостаточность, печёночная недостаточность, аритмия, инфаркт миокарда, тромбоэмболия лёгочной артерии, мочевиная инфекция, аллергические реакции.

Общая частота осложнений и летальность в значительной степени зависят от опыта хирурга и объёма операции. Частота осложнений и летальность после гастрэктомии и проксимальной резекции выше, чем после дистальной резекции. В среднем в специализированных клиниках частота послеоперационных осложнений не превышает 30%, а послеоперационная летальность — 5%.

Неoadъювантная (дооперационная) химиотерапия. При использовании цисплатина, фторурацила и эпозотида достоверно повышалась резектабельность, однако отдалённые результаты существенно не отличались от таковых при хирургическом лечении.

Адъювантная химиотерапия. Вопрос о назначении адъювантной химиотерапии, как правило, решают индивидуально с учётом стадии заболевания и наличия неблагоприятных в отношении прогноза факторов (молодой возраст, низкая степень дифференцировки и др.).

Адъювантная внутрибрюшинная химиотерапия. После резекции желудка по поводу рака T3—T4 (с прорастанием серозного слоя) применяют внутрибрюшинное введение цитостатиков во время операции и в течение нескольких дней после неё (митомин, фторурацил с цисплатином). Отмечено снижение частоты диссеминации по брюшине, однако опыт подобного лечения пока недостаточен.

Паллиативное лечение. Рак желудка IV стадии диагностируют у каждого третьего впервые обратившегося больного. Этот показатель не снижается в течение многих лет, поэтому проблема паллиативного лечения всегда стоит остро. В некоторых случаях оправданы паллиативные резекции желудка. Не влияя на прогноз заболевания, они обеспечивают более высокое качество жизни. При осложнённом нерезектабельном раке желудка показаны симптоматические вмешательства (гастроэнтеростомия, гастростомия и др.).

Химиолучевое лечение показано при местно распространённом не резектабельном раке. Комбинированный метод имеет преимущество перед лучевой терапией. Наиболее эффективный препарат фторурацил комбинируют с другими цитостатиками. Как правило, удастся улучшить качество жизни и увеличить её продолжительность. Полное исчезновение симптомов отмечают в 73% случаев по сравнению с 60% при использовании только лучевой терапии. Средняя продолжительность жизни увеличивается на 4,6 мес. Наилучшие результаты получают при использовании современных цитостатиков. В редких случаях удаётся вызвать регрессию опухоли (изменение стадии заболевания) и радикально оперировать больного.

Прогноз, дальнейшее наблюдение

Главным прогностическим фактором служит резектабельность. Неоперабельные больные живут 3—11 мес после подтверждения диагноза. После радикального хирургического лечения 5 летняя выживаемость в зависимости от окончательной стадии заболевания составляет: IA 95%, IB 85%, II 54%, IIIA 37%, IIIB 11%, IV менее 7%. Факторы неблагоприятного прогноза — элементы опухоли по краю резекции, диффузно инфильтративная форма роста (*linitis plastica*), анеуплоидия, инвазия сосудов, проксимальная локализация опухоли, молодой возраст, значительная потеря массы тела до начала лечения. Высокая концентрация онкомаркёров РЭА и СА 19 9 в сыворотке крови также считают признаком неблагоприятного прогноза.

Дальнейшее ведение больного преследует следующие задачи:

- выявление нарушений функций органов, связанных с рецидивом или последствиями лечения;
- выявление и лечение нарушений питания;
- психологическая поддержка больных и лиц, за ними ухаживающих, организация паллиативных методов лечения;
- оценка результатов радикального и паллиативного лечения.

Сроки и объём повторного обследования определяют индивидуально. Установка жёстких сроков обследования часто снижает внимание врачей общей практики к появлению новых симптомов, связанных с рецидивом опухоли. Обычно придерживаются общих правил: в течение первого года — осмотр через каждые 3 мес, затем — через полгода, по прошествии 5 лет — 1 раз в год. Индивидуальный ритм мониторинга и объём исследований разрабатываются консилиумом при выписке больного. Главное — чтобы методы обследования разных специалистов в поликлинике и стационаре не дублировали друг друга. Вопрос о необходимости повторной госпитализации также решают на консилиуме. В целом жёстко запланированный мониторинг себя оправдывает.

Профилактика

Первичная профилактика

- Исключение влияния факторов внешней среды, корректировка диеты и образа жизни.
- Ограничение солёных, копчёных, вяленых, маринованных пищевых продуктов. Исключение пищи, приготовленной на жире, неоднократно использованном для жарки. Избыточное употребление поваренной соли и нитратов признано одним из основных факторов риска развития рака желудка.
- Отказ от курения сигарет и избыточного приёма крепких алкогольных напитков.
- Своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний: хронического атрофического гастрита, инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, пернициозной анемии, полипов желудка, язвенной болезни, пищевода Барретта и гипертрофической гастропатии.

Массовый скрининг здоровых лиц путём систематической ФЭГДС либо рентгенологического обследования желудка оказался неэффективным в большинстве стран, где изучали подобные программы. Проведение скрининга не оказало влияния на смертность от рака желудка в исследуемой популяции, в то время как экономические затраты оказались высокими. Положительные результаты массового скрининга получены лишь в Японии, где заболеваемость раком желудка крайне высока.

В настоящее время признана целесообразность скрининга лиц из группы повышенного риска (видеоэндоскопия и двухконтрастная рентгенография). К ним относятся:

- Лица с предраковыми заболеваниями желудка:
 - хронический атрофический гастрит с кишечной метаплазией, ассоциированный с инфекцией *Helicobacter pylori*;
 - пернициозная анемия;
 - аденоматозные полипы желудка;
 - язвенная болезнь желудка;
 - гипертрофическая гастропатия (болезнь Менетрие);
 - пищевод Барретта;
 - лица, оперированные на желудке по поводу доброкачественных заболеваний более 10—15 лет назад.
- Лица с отягощенным наследственным анамнезом по раку желудка, а также относимые к следующим наследственным синдромам:
 - синдром наследственного рака желудка диффузного типа; при близкительно у 50% больных выявляют мутацию гена **CDH1**, ведущую к инактивации E кадгерина;

- наследственный неполипозный колоректальный рак; один из типов этого заболевания (синдром *Lynch I*) ассоциирован с повышенным риском развития рака желудка;
 - семейный аденоматозный полипоз толстой кишки сопровождается формированием гастродуоденальных полипов у 40—100% больных, в том числе и аденоматозных, что приводит к необходимости регулярно выполнять ФЭГДС;
 - синдром Гарднера;
 - синдром Пейтца Егерса;
 - семейный ювенильный полипоз;
 - синдром наследственного рака, при нём у 70% больных обнаруживают мутацию *p53* гена.
- Лица, прибывшие из регионов, эндемичных по раку желудка.
- Вторичная профилактика**
- Своевременное выявление и лечение предраковых поражений слизистой оболочки желудка.

13.2. КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

В последнее время рак ободочной и рак прямой кишки всё чаще объединяют в понятие колоректальный рак. Анатомически толстая кишка включает в себя следующие отделы: слепую кишку с червеобразным отростком, восходящую ободочную кишку, правый изгиб (печёночный), поперечную ободочную кишку, левый изгиб (селезёночный), нисходящую ободочную кишку, сигмовидную кишку, прямую кишку. Конечный отдел прямой кишки — анальный канат.

Колоректальный рак — злокачественная опухоль из элементов эпителия толстой кишки.

МКБ 10. C18 Злокачественное новообразование ободочной кишки; **C18.0** Злокачественное новообразование слепой кишки; **C18.1** Злокачественное новообразование червеобразного отростка; **C18.2** Злокачественное новообразование восходящей ободочной кишки; **C18.3** Злокачественное новообразование печёночного изгиба; **C18.4** Злокачественное новообразование поперечной ободочной кишки; **C18.5** Злокачественное новообразование селезёночного изгиба; **C18.6** Злокачественное новообразование нисходящей ободочной кишки; **C18.7** Злокачественное новообразование сигмовидной кишки; **C18.8** Злокачественное новообразование с поражением ободочной кишки, выходящим за пределы одной и более вышеуказанных локализаций; **C18.9** Злокачественное новообразование ободочной кишки неуточнённой локализации; **C19** Злокачественное новообразование ректо-сигмоидного соединения; **C20** Злокачественное новообразование прямой кишки; **C21.2** Злокачественное новообразование клоакогенной

зоны; **C21.8** Злокачественное новообразование с поражением прямой кишки, заднего прохода (ануса) и анального канала, выходящим за пределы одной и более вышеуказанных локализаций. Опухоли анального канала (3—5 см длиной) рассматривают отдельно, поскольку их не относят к колоректальному раку. При статистическом анализе данных ректосигмоидный отдел относят к прямой кишке.

Эпидемиология

Ежегодно в мире диагностируют около 600 000 новых случаев рака толстой кишки. Пятилетняя выживаемость при колоректальном раке составляет примерно 60% в развитых странах и менее 40% в государствах с ограниченными ресурсами.

Колоректальный рак характеризуется большими географическими и этническими колебаниями встречаемости. Принято считать, что колоректальный рак более характерен для индустриально развитых стран мира. Подобное представление в целом соответствует действительности: рак толстой кишки наиболее часто отмечают в США, Канаде, Японии, в то время как его встречаемость в Индии, Китае, Вьетнаме примерно в 10—20 раз ниже.

Во многих экономически развитых странах мира, в том числе и в России, отмечают резкий рост заболеваемости раком толстой кишки. За последние 20 лет в структуре заболеваемости населения Российской Федерации рак толстой кишки переместился с шестого на четвертое место у женщин и на третье у мужчин, уступая лишь раку лёгкого, желудка и молочной железы.

В структуре онкологической заболеваемости по России за 2005 г. рак ободочной кишки находится на 4 м месте — 6,3%, рак прямой кишки занимает 5 е место — 5,0%.

Соответственно росту заболеваемости увеличивается и смертность. Так, в структуре общей смертности рак толстой кишки в 2005 г. составил 7,0% и занял 3 е место, а рак прямой кишки 5,8% — 4 е место. В России в 2005 г. выявили более 53 000 новых случаев колоректального рака. За десятилетний период уровень заболеваемости раком толстой кишки у лиц в возрасте 30—59 лет снизился на 8,3%, в то же время показатели заболеваемости населения старше 60 лет выросли на 6,8%, достигнув пика 67,1% в возрастной группе больных старше 70—74 лет.

Этиология и патогенез

Росту случаев колоректальных карцином в развитых странах способствуют увеличение в пищевом рационе содержания мяса, особенно говядины и свинины, и уменьшение клетчатки и животного жира,

что ускоряет рост кишечных бактерий, вырабатывающих канцерогены. Этот процесс способны стимулировать соли жёлчных кислот. Природные витамины А, С и Е инактивируют канцерогены, а вещества, содержащиеся в турнепсе и цветной капусте, индуцируют экспрессию бензопирен гидроксилазы, способной инактивировать поглощённые канцерогены. Отмечено резкое снижение случаев заболевания среди вегетарианцев. Высока частота колоректального рака среди работников асбестных производств и лесопилок.

Влияние «западного» образа жизни на риск развития рака толстой кишки можно также объяснить сочетанием таких факторов, как чрезмерное питание и недостаточная физическая активность. Многие эпидемиологические исследования подтверждают существование определённой взаимосвязи между избыточной массой тела и вероятностью возникновения опухолевого процесса в толстой кишке. Ряд исследований настаивают на ассоциации между избыточным курением и умеренным увеличением риска возникновения рака толстой кишки. В целом эпидемиологические работы не позволяют убедительно объяснить происхождение большинства случаев колоректального рака.

В то же время представления о наследственной компоненте в патогенезе опухолей толстой кишки стали носить вполне оформленный характер. Около 5% раков толстой кишки составляет наследственный рак, предрасположенность к которому передаётся по аутосомно доминантному типу. Можно выделить 2 типа наследственного колоректального рака.

- Колоректальный рак, возникающий на фоне семейного полипоза толстой кишки (*familial adenomatous polyposis*, FAP). Заболевание характеризуется возникновением сотен полипов толстой кишки, некоторые из которых неминуемо трансформируются в злокачественную опухоль, /v/ синдром чаще всего сопряжён с мутацией в гене APC.
- Вторая группа наследственного колоректального рака ассоциирована с так называемым синдромом наследственного неполипозного рака толстой кишки.

Большинство же раков толстой кишки возникает спорадически. Предполагается, что риск спорадического колоректального рака может модифицироваться нормальными вариациями генома — генным полиморфизмом. Однако многочисленные попытки обнаружить взаимосвязь между риском развития рака толстой кишки и генетическим полиморфизмом систем метаболизма канцерогенов, репарации ДНК, контроля клеточного цикла и т.д. не привели к сколько нибудь значимым результатам.

Предраковые заболевания толстой кишки

К предраковым заболеваниям толстой кишки относят:

- единичные и множественные аденомы (полипы) толстой кишки;
- неспецифический язвенный колит;
- болезнь Крона.

Выявление полипов играет исключительно важную роль в предупреждении возникновения рака, так как рак толстой кишки чаще всего развивается из полипов.

Установлено, что определённые типы полипов толстой кишки увеличивают риск развития в ней рака. При этом у 38% пациентов с начальными формами рака он находил остатки аденом. Колоректальные полипы относительно редки в молодом возрасте, но более распространены у лиц старшего возраста, особенно после 50 лет. Некоторые исследования подтверждают, что более чем 50% населения старше 60 лет имеют полипы в толстой кишке.

Последовательность полип—рак подтверждена многочисленными исследованиями, хотя вовсе и не каждый полип, особенно размером менее 1 см, трансформируется в рак, но такая вероятность существует у значительного числа этих новообразований. Риск перерождения полипа толстой кишки в рак составляет 1,1% при полипе размером менее 1 см, 7,7% при 1–2 см, 42% более 2 см соответственно, что в среднем равно 8,7%.

Все исследователи единодушны в том, что развитию рака предшествует тяжёлая дисплазия. Скорее всего, именно поэтому у больных с хроническими воспалительными заболеваниями толстой кишки, особенно с язвенным колитом, частота возникновения колоректального рака значительно выше, чем в общей популяции. На степень риска развития рака влияют длительность и клиническое течение заболевания. У болеющих язвенным колитом более 30 лет существует 60% вероятность развития колоректального рака. Болезнь Крона толстой кишки также сопровождается высоким риском возникновения колоректального рака, но он меньше, чем при язвенном колите. В то же время дифференцировать злокачественную трансформацию при этом заболевании значительно труднее.

К факторам риска также следует относить злокачественные опухоли других органов. Так, у женщин, имеющих рак молочной железы или гениталий, риск заболеть раком толстой кишки значительно увеличивается. Кроме того, у больных, перенесших операцию по поводу колоректального рака, имеется большая вероятность возникновения метастатической опухоли как в толстой кишке, так и в других органах.

Кроме указанных групп риска, вероятности заболеть раком толстой кишки подвержены пациенты в возрасте старше 50 лет, страдающие

хроническими заболеваниями ЖКТ, гениталий, сердечно сосудистой системы, ожирением.

Современные принципы скрининга колоректального рака

Скрининг — это обследование лиц без симптомов для выявления у них возможных аденоматозных полипов и колоректального рака.

Лица, у которых при скрининге выявляют подозрительные признаки, должны быть подвергнуты диагностическому обследованию. Должны быть оценены персональные и семейные факторы. Положительный результат скрининга требует проведения срочной колоноскопии и последующего наблюдения.

Всем мужчинам и женщинам, начиная с 50 лет, должно быть предложено проведение скрининга для выявления аденоматозных полипов и рака с помощью одного из следующих методов:

- ежегодное исследование кала на скрытую кровь;
- проведение гибкой сигмоидоскопии 1 раз в 5 лет;
- проведение колоноскопии каждые 10 лет;
- ирригоскопия с двойным контрастированием плюс сигмоидоскопия каждые 5–10 лет.

Исследование кала на скрытую кровь (гемоккультный тест) является основным методом скрининга. Гемоккульт тест (гваяковая проба, модифицированная Грегором) был разработан в 60-х годах XX в., к настоящему времени апробирован на миллионах людей. К основным достоинствам этого метода следует отнести простоту исследования и его относительную дешевизну. Основанием для проведения указанного теста является то, что колоректальные аденомы и карциномы в той или иной степени кровоточат. При проведении скрининга среди формально здорового населения от 2 до 6% обследованных имеют положительный гемоккульт тест. При дальнейшем обследовании пациентов, имеющих положительный гемоккульт тест, колоректальный рак выявляют в 5–10%, а железистые аденомы — в 20–40% случаев. В 50–70% случаев тест бывает ложноположительным.

В настоящее время в США проведено более 10 контролируемых рандомизированных исследований, которые продемонстрировали влияние этого метода скрининга на снижение заболеваемости и смертности при колоректальном раке. Смертность от рака ободочной кишки при проведении ежегодного скрининга с использованием гемоккульт теста может быть снижена на 30%.

Лицам, имеющим одного или двух родственников первой степени родства с колоректальным раком или аденоматозными полипами в возрасте до 60 лет, должен быть предложен скрининг, начиная с 40 лет, с помощью одного из указанных выше методов.

У лиц из группы повышенного риска полипоза и колоректально го рака показана полная колоноскопия с биопсией подозрительных участков слизистой оболочки, удалением полипов и их гистологическим исследованием в соответствии с критериями ВОЗ. Повторные колоноскопические исследования необходимо проводить не реже чем через 3 года.

Несмотря на положительные результаты в некоторых зарубежных исследованиях, поголовный скрининг всего населения с использованием определения скрытой крови в кале может быть рекомендован пока только в качестве научных программ на национальном уровне. Однако скрининг в группах повышенного риска представляется оправданным.

Классификация

По типу роста опухоли выделяют следующие формы рака: экзофитный (опухоль растёт в просвет кишки) и эндофитный (опухоль растёт в толщу кишки), а также смешанную форму роста.

В зарубежной научной литературе для стадирования опухолевого процесса и определения клинического прогноза широко используют классификацию *Dukes* (1958 г.), разработанную для рака прямой кишки. Согласно последней, учитывают два основных патоморфологических признака, а именно — глубину прорастания опухоли в кишечную стенку и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. Так, стадия А соответствует случаям, когда рост опухоли ограничен стенкой прямой кишки; стадия В — опухоль распространяется на окружающие ткани, но метастазы в лимфатических узлах отсутствуют; стадия С — опухоль с любой степенью местного распространения при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах.

В настоящее время среди зарубежных хирургов широко используют классификацию *Dukes* в модификации *Aster* и *Coller*, которая предлагает выделение 6 стадий рака прямой кишки:

- А — опухоль не выходит за пределы слизистой оболочки;
- В1 — опухоль прорастает мышечную, но не серозную оболочку и нет регионарных метастазов;
- В2 — прорастание всех слоев стенки кишки, но без регионарных метастазов;
- В3 — прорастание в соседние органы и ткани, но без регионарных метастазов;
- С1 — поражение регионарных лимфатических узлов без прорастания стенки кишки;
- С2 — прорастание серозной оболочки и наличие регионарных метастазов;
- D — наличие отдалённых метастазов.

TN M-классификация

Но наиболее широкое распространение и признание получила Международная классификация рака прямой кишки, предложенная Международным противораковым союзом с использованием символов TNM.

Символ Т содержит следующие градации:

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- Tis — преинвазивная карцинома;
- T1 — опухоль инфильтрирует слизистую оболочку и подслизистый слой прямой кишки;
- T2 — опухоль инфильтрирует мышечный слой без ограничения подвижности стенки кишки;
- T3 — опухоль, прорастающая все слои стенки кишки с инфильтрацией или без инфильтрации параректальной клетчатки, но не распространяющаяся на соседние органы и ткани; для опухолей, расположенных в верхнеампулярном и ректосигмоидном отделах прямой кишки (покрытых брюшиной), последние распространяются до субсерозной оболочки (не прорастают серозную);
- T4 — опухоль, прорастающая в окружающие органы и ткани.

Символ N указывает на наличие или отсутствие регионарных метастазов:

- NX — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;
- N0 — поражения регионарных лимфатических узлов нет;
- N1 — метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узлах;
- N2 — метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах.

Символ M указывает на наличие или отсутствие отдалённых метастазов:

- M0 — без отдалённых метастазов;
- M1 — с наличием отдалённых метастазов.

Группировка по стадиям приведена в табл. 13 2 и на рис. 13 5.

Таблица 13 2. Группировка колоректального рака по стадиям

Стадия	TNM			Dukes
Стадия 0	Tis	N0	M0	
Стадия I	T1	N0	M0	A
Стадия II	T2	N0	M0	A
Стадия III	T3	N0	M0	B
Стадия IV	Любая T	N 1 2	M0	C
	Любая T	Любая N	M1	D

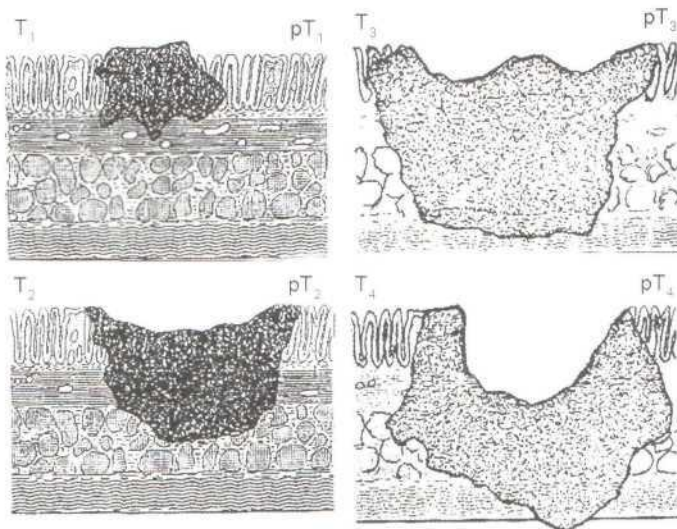


Рис. 13 5. TNM классификация колоректального рака.

Гистологическая

Микроскопическое строение рака толстой кишки отличается значительным многообразием. Наличие смешанных и переходных форм побудило ряд авторов предложить классификации гистологического строения рака этой локализации. При разделении рака по микроскопическому строению на отдельные формы учитывают преобладание гистологической структуры паренхимы, характер клеточных элементов и их способность к секреции. В ряде же классификаций принимают в расчёт и характер стромы опухоли.

При микроскопическом (гистологическом) изучении колоректального рака самой распространённой нозологической формой является аденокарцинома. В Международной гистологической классификации ВОЗ рекомендуют указывать степень её гистологической дифференцировки: высоко, умеренно и низкодифференцированной. Аденокарциному разной степени дифференцировки встречают в 75—80% наблюдений. На втором месте по частоте встречаемости стоит слизистая аденокарцинома (до 10—12%). Следующими гистологическими формами являются перстневидно клеточный рак (до 3—4%) и плоскоклеточный рак (до 2%).

Клиническая картина

Клинические проявления рака толстой кишки достаточно многообразны, что в первую очередь определяется локализацией и степенью распространения опухолевого процесса. При локализации опухоли в правых отделах ободочной кишки доминирующая причина направления пациентов к врачу — железодефицитная анемия, более редко — проявления частичной кишечной обструкции. Рак правых отделов ободочной кишки характеризуется малочисленностью ранних симптомов, и нередко первым проявлением заболевания является потеря массы тела на фоне анемии. До 80% пациентов беспокоят боли в животе, которые носят непостоянный характер, локализуются преимущественно в правой половине живота. В случае развития перифокального воспаления в зоне опухоли боли могут сопровождаться значительным напряжением мышц передней брюшной стенки, повышением температуры тела, лейкоцитозом, что в ряде случаев ошибочно расценивают как острый аппендицит или холецистит, что служит причиной неоправданной аппендэктомии или холецистэктомии. У пациентов с местно распространёнными формами рака с явлениями нарушения кишечной проходимости различной степени выраженности и интоксикации заболевание проявляется потерей аппетита, тошнотой, отрыжкой, однократной или многократной рвотой, периодическим вздутием живота, чувством тяжести и полноты в эпигастральной области. Некоторые больные жалуются на смену запора поносом.

Лишь при локализации опухоли в области илеоцекального угла в ранних стадиях заболевания может развиваться картина острой тонкокишечной непроходимости.

Крайне редко больные обращают внимание на наличие крови и слизи в кале, иногда обнаруживают опухолевидное образование при ощупывании живота, что является единственным поводом для обращения к врачу. Чаще всего пальпируются опухоли слепой и поперечной ободочной кишок.

При локализации опухоли в дистальных отделах сигмовидной и прямой кишки наиболее характерным симптомом является примесь крови в каловых массах. Этот симптом отмечают в 70—75% наблюдений. Как правило, выделяется небольшое количество крови, смешанной с каловыми массами. Наряду с кровью могут в разных количествах выделяться слизь и гной. Вторым по частоте симптомом рака прямой кишки являются различные нарушения функции кишечника: ритм дефекации, изменение формы кала, возникновение и усиление запора, поноса. Наиболее тягостны для больных частые позывы на стул, сопровождаемые выделением небольшого количества крови, слизи, гноя, газов. После дефекации пациенты не испытывают чувств

ва удовлетворённости и у них остаётся ощущение инородного тела в прямой кишке. Такие симптомы, как анемия, потеря массы тела, слабость, появляются в поздних стадиях процесса.

Диагностика

Установление первичного диагноза рака ободочной кишки до настоящего времени значительно запаздывает, и в большинстве случаев больные поступают в специализированные учреждения с распространёнными формами новообразования. Одна из причин запущенности рака ободочной кишки заключается в том, что население плохо информировано о различных проявлениях данного заболевания, а также недостаточно полно эти вопросы освещены в специальной медицинской литературе. Без ранней диагностики трудно ожидать ощутимого прогресса в лечении рака ободочной кишки. Необходимо помнить, что незначительные жалобы больных на нарушения функции кишечника должны заставить клинициста назначить необходимый минимум исследований, который позволит подтвердить или опровергнуть предположение о наличии опухолевого поражения толстой кишки.

Диагностика рака ободочной кишки должна быть комплексной и основываться на данных клинического, эндоскопического, ультразвукового, рентгенологического и морфологического методов. Весь диагностический комплекс надо осуществлять с учётом установления самого факта заболевания (первичная диагностика) и уточнения степени распространённости опухолевого процесса (уточняющая диагностика).

В тех случаях, когда на основании характера жалоб и анамнестических данных можно заподозрить опухоль толстой кишки, первым мероприятием при обследовании больного должен быть наружный осмотр. Осмотр и пальпация периферических лимфатических узлов в случае их увеличения позволяют вынести предварительное суждение о распространённости рака. В этом случае проводят биопсию увеличенных лимфатических узлов. Необходимы пальпация и перкуссия живота, при которых можно обнаружить опухолевое образование или свободную жидкость в брюшной полости. Особое внимание следует уделять пальпации печени, обращая внимание на её консистенцию, размер, характер поверхности. Бугристая поверхность может свидетельствовать о метастатическом поражении.

Особое значение имеет пальцевое исследование прямой кишки. Его следует проводить в коленно локтевом положении, на правом и левом боку и в положении «на корточках». С особой тщательностью надо исследовать заднюю полуокружность прямой кишки, так как эта зона во многих случаях выпадает из поля зрения. В положении «на корточках»

ках» удаётся достичь опухоль, нижний край которой располагается на расстоянии 10—12 см от ануса. Кроме того, пальцевым исследованием можно определить подвижность опухоли, состояние тканей, окружающих прямую кишку. У женщин пальцевое исследование прямой кишки следует проводить одновременно с вагинальным исследованием. Любое уплотнение, которое пальпируется в прямой кишке, особенно если поверхность его неровная или легко кровоточит, подозрительно на рак (рис. 13 6).

Наиболее информативным и достоверным методом диагностики рака толстой кишки является эндоскопический — колоноскопия. Этот метод не только визуализирует опухолевый инфильтрат, но и позволяет произвести биопсию с забором материала для последующего морфологического изучения. Кроме того, при колоноскопии возможен осмотр всей слизистой оболочки толстой кишки и при необходимости осуществление биопсии из всех подозрительных участков (полипы, аденомы, изъязвления и т.д.).

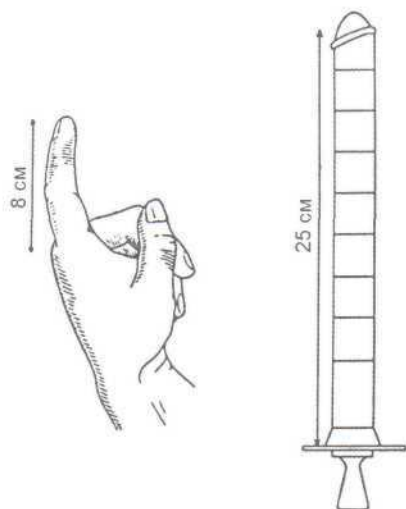


Рис. 13 6. Пальцевое исследование и сигмоскопия в диагностике колоректального рака. Пальцевое исследование позволяет выявить до 1/2 случаев рака, сигмоскопия — до 2/3 случаев.

Высокоинформативное рентгенологическое исследование толстой кишки — ирригоскопия. Значительно расширяет диагностические возможности метод двойного контрастирования. При рентгенологическом исследовании можно определить форму роста, протяжённость опухоли по кишке, наличие межкишечных свищей или изъязвлений. Косвенными рентгенологическими признаками рака ободочной кишки являются отсутствие или расстройство перистальтики кишки на ограниченном участке, перестройка рельефа слизистой оболочки, ригидность стенки, нарушение эвакуаторной функции. Наиболее характерным рентгеновским признаком служит наличие дефекта наполнения. Исследование необходимо проводить в различных проекциях для исключения наложения рентгеновских изображений. Опытный рентгенолог при помощи метода двойного контрастирования может выявить опухолевое образование размером от 0,5 см в диаметре.

При помощи внутривенной урографии определяют не только расположение мочеточников и мочевого пузыря, наличие или отсутствие признаков вовлечения последних в опухолевый процесс, но и функцию почек.

В случаях резкого диссонанса в результатах рентгенологического и эндоскопического исследования целесообразно использовать КТ.

В последнее время всё большее распространение получило УЗИ брюшной полости и малого таза. УЗИ позволяет оценить местную распространённость опухолевого процесса, наличие отдалённых метастазов, а в сочетании с пункцией под контролем УЗИ возможна и морфологическая верификация подозрительных участков. Несомненными преимуществами данного метода является его неинвазивность, отсутствие вредных воздействий на больного, возможность многократного использования, относительная простота и доступность. Использование ректального и вагинального датчиков позволяет оценить глубину опухолевой инвазии, выявить поражение регионарных лимфатических узлов, что принципиально важно при выборе тактики лечения (рис. 13 7).

Современные возможности компьютерной техники позволяют произвести компьютерную реконструкцию внутренней поверхности кишки без эндоскопического исследования. Метод получил название виртуальной колоноскопии. После соответствующей подготовки кишечника больного (освобождение просвета от каловых масс и введение воздуха в толстую кишку) производят спиральную КТ брюшной полости. Полученные данные подвергают компьютерной обработке и выводят в виде трёхмерного изображения просвета кишки. Метод позволяет обнаруживать полипы до 5 мм в диаметре. Недостатками виртуальной колоноскопии являются невозможность воспроизведения текстуры и цвета изменённых участков слизистой оболочки, про

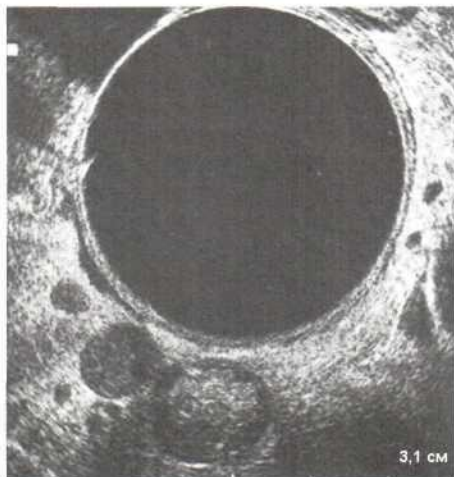


Рис. 13 7. Параректальные ректальные метастазы.

ведения биопсии, а также ложноположительные результаты в случае задержки каловых масс или коллапса сегмента кишки.

Метод лапароскопической диагностики позволяет определить диссеминацию по париетальной и висцеральной брюшине, наличие даже скудного специфического экссудата, а также подтвердить или отвергнуть подозрение на метастатическое поражение печени. Метод позволяет не только визуально определить изменения, но и верифицировать их морфологически. Применение при лапароскопии специфических внутрисполостных ультразвуковых датчиков ещё более повышает информативность этого метода. Лапароскопическое УЗИ способно выявить узловые образования в паренхиме печени величиной от 3 мм, что находится за пределами диагностической чувствительности трансабдоминального исследования.

Начиная с середины 70-х годов прошлого века за рубежом, а в последнее десятилетие и в нашей стране широко в целях диагностики стали использовать определение уровня опухолевых маркеров. Наиболее известный маркер для опухолей толстой кишки — РЕА, хотя его не относят к патогномоничным и у 40% больных раком толстой кишки его не выявляют. РЕА не является специфическим маркером, поскольку он может присутствовать и при других злокачественных опухолях (раке молочной железы, поджелудочной железы, лёгкого, яичников и даже саркомах), а также в эмбриональной ткани и при незлокачественных заболеваниях. Уровень РЕА не коррелирует с размером опухоли —

в большей степени он зависит от уровня её дифференцировки. При метастазах в печень РЕА чаще позитивный, при локальном раке — негативный. Высокий уровень РЕА после операции является неблагоприятным признаком нерадикальности операции, возможного рецидива, плохого прогноза, короткой выживаемости. Считается информативным истораживающим уровень РЕА в крови более 4 нг/мл.

Существуют и другие опухолевые маркёры, используемые при раке толстой кишки (*Ca19 9*, *Sialosyl Tn*); их диагностическое значение широко изучают в настоящее время.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику при колоректальном раке следует проводить между следующими заболеваниями.

- Воспалительные заболевания толстой кишки: неспецифический язвенный колит и болезнь Крона.
- Дивертикулярная болезнь.
- Другие колоректальные опухоли: полипы, аденомы, карциноидные опухоли, лимфомы, мезенхимальные опухоли, метастатические опухоли других первичных локализаций.
- Геморрой.
- Опухоли малого таза: опухоли простаты, яичников, миомы матки.
- Синдром раздражённой толстой кишки.

Лечение

Основным принципом в лечении злокачественных опухолей толстой кишки является строгое соблюдение онкологического радикализма, в основу которого положено два кардинальных положения: достаточно широкий объём удаляемых тканей и стремление к максимальному предотвращению диссеминации раковых клеток.

Хирургическое лечение

Рак ободочной кишки

Кровоснабжение и лимфоотток: кровоснабжение ободочной кишки осуществляется ветвями верхней и нижней брыжеечных артерий, которые в свою очередь делятся на подвздошно ободочную, правую толстокишечную, среднюю толстокишечную, левую толстокишечную и сигмовидные артерии. Венозный отток от ободочной кишки осуществляется через нижнюю и верхнюю брыжеечные вены в систему воротной вены. Отводящие лимфатические сосуды ободочной кишки впадают в узлы, расположенные вдоль питающих артерий. К ним относят узлы слепой кишки и червеобразного отростка, узлы ободочной

кишки. От поперечной ободочной кишки отводящие лимфатические сосуды идут к лимфатическим узлам, расположенным у стенки кишки, в брыжейке её, в желудочно ободочной связке, большом сальнике, в области желудка, поджелудочной железы и селезёнки.

Хирургическое лечение рака ободочной кишки заключается в удалении сегмента кишки, несущей опухоль, его брыжейки и всех лимфатических узлов и клетчатки, расположенных по ходу основных питающих сосудов.

Объём резекции зависит главным образом от локализации опухоли: при локализации опухоли в правой половине ободочной кишки должна выполняться правосторонняя гемиколэктомия с формированием илеотрансверзоанастомоза по типу конец в бок или конец в конец. Одномоментно необходимо выполнить удаление правых отделов большого сальника. Такие операции, как резекция илеоцекального угла или правого изгиба, считаются онкологически неоправданными, так как они не соответствуют принципам абластики.

При небольших опухолях средней трети поперечной ободочной кишки без поражения лимфатических узлов по ходу средней ободочной артерии применяют резекцию поперечной ободочной кишки. Если лимфатические узлы поражены, объём резекции расширяют: выполняют левостороннюю гемиколэктомию или даже субтотальную резекцию ободочной кишки.

Если опухоль расположена в левой половине ободочной кишки, начиная от дистальной трети поперечной ободочной кишки и до проксимальной трети сигмовидной кишки, а у некоторых больных и при поражении средней трети сигмовидной кишки, следует выполнять левостороннюю гемиколэктомию с наложением трансверзосигмо либо трансверзоректального анастомоза с перевязкой основного ствола нижней брыжеечной артерии. Резекцию левого изгиба ободочной кишки в качестве самостоятельной операции при опухолях не применяют.

В зависимости от локализации опухоли в сигмовидной кишке возможны следующие варианты операции. Если опухоль расположена в проксимальной трети сигмовидной кишки, всегда целесообразно выполнять левостороннюю гемиколэктомию с формированием трансверзоректального анастомоза. В зависимости от размеров опухоли, расположенной в средней трети сигмовидной кишки, распространения злокачественного процесса по лимфатическим путям, общего состояния больного наряду с гемиколэктомией используют сегментарную резекцию сигмовидной кишки, а также сигмоидэктомию — полное удаление сигмовидной кишки с формированием десцендоректального анастомоза.

При локализации опухоли в дистальной трети сигмовидной кишки чаще выполняют дистальную резекцию сигмовидной кишки с фор

мированием сигморектального анастомоза. Наряду с артериями сигмовидной кишки перевязывают верхнюю прямокишечную артерию. Реже производят гемиколэктомии с перевязкой ствола нижней брыжеечной артерии и формированием трансверзоректального анастомоза.

Основные принципы хирургии ободочной кишки остаются неизменными на протяжении многих лет. Прогресс в данной области онкологии связывают прежде всего с расширением показаний к комбинированным вмешательствам и различными вариантами адьювантного лечения.

Рак прямой кишки

Кровоснабжение, иннервация и лимфоотток: кровоснабжение прямой кишки осуществляется одной непарной артерией — верхней прямокишечной артерией и двумя парными — средней прямокишечной (ветви внутренней подвздошной артерии) и нижней прямокишечной (ветви внутренней половой артерии). Верхняя прямокишечная артерия, являющаяся продолжением нижней брыжеечной артерии, — основной артериальный сосуд прямой кишки. Венозный отток от прямой кишки осуществляется через две венозные системы — нижнюю полую и воротной вены. От верхних 2/3 прямой кишки венозная кровь оттекает по верхним прямокишечным венам в нижнюю брыжеечную (система воротной вены), а от нижней трети — в систему нижней полых вен. Иннервация прямой кишки осуществляется симпатическими и парасимпатическими (двигательными и чувствительными) волокнами. Симпатические волокна, исходящие из нижнего брыжеечного и аортального сплетений, достигают прямой кишки либо по ходу верхней прямокишечной артерии, либо в составе обоих подчревных нервов, участвующих в образовании одноименных сплетений. Промежностный отдел прямой кишки иннервируется половым нервом, который содержит двигательные и чувствительные волокна. Отток лимфы из прямой кишки осуществляется по четырём основным направлениям. От анального канала лимфа оттекает либо в паховые, либо в регионарные лимфатические узлы, расположенные под собственной фасцией прямой кишки (узлы Герота). Из верхних отделов прямой кишки лимфа поступает в крестцовые лимфатические узлы; при этом от передних её отделов лимфа оттекает ещё и в подчревные коллекторы, а также в лимфатические узлы, расположенные вдоль верхней прямокишечной артерии. Таким образом, первое направление оттока лимфы — в паховые узлы (нижние отделы прямой кишки), второе — в верхние прямокишечные, третье — в крестцовые лимфатические узлы и четвёртое направление — в нижние подвздошные артериальные коллекторы. Современные анатомо-хирургические исследования показали, что при прорастании опухоли всех слоев кишечной стенки у 7—14%

оперированных больных выявляется поражение лимфатических узлов за пределами фасциального футляра прямой кишки по ходу аорты, запирательных и подвздошных сосудов, получивших в литературе название апикальных.

С точки зрения хирургической анатомии, прямая кишка подразделяется на три отдела: нижеампулярный (от уровня перианальной кожи до высоты 6 см), среднеампулярный (от 7 до 11 см) и вышеампулярный (от 12 до 18 см). Иногда выделяют и надампулярный (ректосигмоидный) отдел, за который принимают зону перехода прямой кишки в сигмовидную.

Основным методом лечения рака прямой кишки является хирургический. В зависимости от расположения опухоли и её распространённости выполняют следующие основные операции.

- При опухолях, локализующихся в ректосигмоидном и вышеампулярном отделе прямой кишки, операцией выбора является чрезбрюшная (или передняя) резекция прямой кишки. При выполнении этой операции в настоящее время используют сшивающие аппараты, как отечественные, так и зарубежные.
- При раке среднеампулярного отдела прямой кишки операцией выбора является брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением в анальный канал сигмовидной и других отделов ободочной кишки.
- При раке нижеампулярного отдела прямой кишки и анального канала обычный объём операции — брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с формированием одностольной сигмостомы в левой подвздошной области.

Местный рецидив — одна из самых частых неудач как хирургического, так и комбинированного метода лечения рака прямой кишки, приводящий, как правило, к неизбежно фатальному результату. По данным разных авторов, частота местного рецидива может колебаться от 25 до 50%, что не являлось необычным в 1970—1980-е годы.

Именно в это время очень активно стали развиваться две стратегии, направленные на уменьшение числа местных рецидивов рака прямой кишки. Первая — совершенствование техники хирургического лечения, а именно тотальной мезоректальной эксцизии. Вторая — развитие и совершенствование методов адьювантной радиотерапии.

Достаточно длительное время две эти стратегии развивались параллельно друг другу, обретая как сторонников, так и противников каждого из этих методов.

Тотальная мезоректумэктомия, предложенная и широко популяризованная Хилд, подразумевает полное удаление лимфоваскулярного пакета прямой кишки, окружённого мезоректальной фасцией. При использовании данной методики ряд авторов удалось снизить часто

ту местного рецидива до 5%. Методика тотальной мезоректумэктомии к началу нашего столетия стала «золотым стандартом» хирургического лечения рака нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки во многих странах Западной Европы.

Параллельно с целью снижения частоты местных рецидивов и, в конечном итоге, увеличения выживаемости были проведены рандомизированные исследования, изучавшие различные режимы лучевой терапии. Преимуществом предоперационной лучевой терапии является возможность девитализировать клетки опухоли в параректальной ткани и тем самым уменьшить вероятность диссеминации жизнеспособных клеток во время резекции. Кроме того, до операции клетки опухоли, скорее всего, более оксигенированы и, значит, более чувствительны к облучению, чем после операции. Другим преимуществом является достижение регрессии опухолей дистальных отделов прямой кишки, для которых отступ весьма ограничен. Тем самым становится возможным выполнять больше сфинктерсохраняющих операций. При операциях по поводу рака прямой кишки общепринятой во всех передовых клиниках мира является предоперационная лучевая терапия. По стандартной методике её проводят коротким курсом по 5 Гр ежедневно, 5 сеансов, до суммарной очаговой дозы 25 Гр. Существенным преимуществом послеоперационной лучевой терапии является отсутствие излишнего облучения при неадекватном предоперационном статировании опухоли.

Лимфогенное метастазирование служит одной из частых причин развития локо-регионарных рецидивов после операций по поводу рака прямой кишки. Вот почему система лимфооттока всегда рассматривалась как одна из главных мишеней, воздействие на которую могло бы улучшить отдалённые результаты лечения рака прямой кишки. Основные зоны регионарного метастазирования рака прямой кишки были определены Майлзом ещё в 1908 г. Таканаши и соавт. предложили выделить несколько вариантов лимфаденэктомии в зависимости от её объема: ограниченную лимфаденэктомию, стандартную лимфаденэктомию и расширенную лимфаденэктомию. При ограниченной лимфаденэктомии удаляют параректальные лимфатические узлы по ходу верхней прямокишечной артерии и по ходу основного ствола нижней мезентериальной артерии (промежуточные). При стандартной лимфаденэктомии кроме вышеперечисленных лимфатических узлов удаляют также лимфатические узлы в месте отхождения нижней мезентериальной артерии от аорты (главные или апикальные). При расширенной лимфаденэктомии производят высокую перевязку нижней мезентериальной артерии (у места отхождения от аорты), после чего отсепааровывают париетальную фасцию с клетчаткой и лимфатическими сосудами от аорты, нижней полой вены и общих подвздошных

сосудов; кроме того, производят иссечение латеральных лимфатических коллекторов, включая удаление лимфатических узлов из области запирательных отверстий.

Школы западных и японских хирургов придерживаются двух противоположных точек зрения: в Японии расширенную лимфаденэктомию с латеральной лимфодиссекцией активно практикуют вот уже не сколько десятилетий, в Западной Европе и США от неё практически отказались. Активным сторонником расширенной аортоподвздошно тазовой лимфаденэктомии с латеральной лимфодиссекцией при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки является Государственный научный центр колопроктологии в Москве. По их данным, частота метастазирования по латеральному пути для больных, перенёвших расширенную аортоподвздошно тазовую лимфаденэктомию при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки, составила 25%. Выполнение нервовоохраняющих операций при этой методике позволяет значительно уменьшить количество послеоперационных осложнений.

Химиотерапия колоректального рака. Колоректальный рак является относительно резистентной к воздействию цитостатиков опухолью. В течение длительного времени единственными препаратами, активными при этой форме злокачественных опухолей, оставались фторурацил и его производные. В 90-х годах XX в. в онкологическую практику вошли принципиально новые препараты, обладающие противоопухолевой активностью при колоректальном раке: иринотекан, производное платины III поколения оксалиплатин, ралтитрексид, а также новые пероральные фторпиримидины, например капецитабин.

Высокий процент резистентности к традиционной химиотерапии среди больных колоректальным раком требует подбора препаратов 2-й линии. Одним из таких резервных препаратов является иринотекан. Данный препарат относится к новой группе цитостатиков, а именно представляет собой селективный ингибитор топоизомеразы 1. Достоинством препарата является эффективность в отношении опухолей с фенотипом множественной лекарственной устойчивости. При колоректальном раке препарат применяют в дозе 350 мг/м^2 1 раз в 3 нед. Эффективность препарата, по данным различных авторов, составляет 15–32%.

Другим способом преодоления лекарственной устойчивости является разработка различных комбинаций химиопрепаратов. Одной из таких комбинаций является сочетание фторурацила с оксалиплатином. Показано, что применение оксалиплатина в дозе 130 мг/м^2 в сочетании с фторурацилом в дозе $200\text{--}300 \text{ мг/м}^2$ (либо фторурацил 375 мг/м^2 + кальций фолиат 100 мг/м^2) по соответствующей схеме у больных с метастатическим колоректальным раком, ранее леченных и

резистентных к фторурацилу, позволило добиться частичной ремиссии у 33% больных, а ещё у 33% достигнуть стабилизации процесса. При этом не наблюдалось значительного увеличения токсичности. Следует отметить, что среди больных, получавших только оксалиплатин, не было отмечено ни одного ответа. Имеются данные о применении этой комбинации и у больных первичным колоректальным раком. Эффективность этой схемы достигает, по данным некоторых авторов, 45%.

В настоящее время изучают целесообразность использования таргетных (*target* — мишень) препаратов в комбинированной и монотерапии при метастатическом колоректальном раке. Наиболее перспективными мишенями представляются рецепторы ростовых факторов — эпидермального и сосудистого эндотелиального факторов роста. В настоящее время для лечения рака толстой кишки зарегистрированы два таких препарата — цетуксимаб (Эрбитукс*) и бевацизумаб.

Лечением больных колоректальным раком, безусловно, должны заниматься высококвалифицированные специалисты. Только при условии совместной работы хирургов, радиологов, химиотерапевтов, а также врачей других специальностей возможны правильная постановка диагноза и выбор оптимального метода лечения.

13.3. ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

Первичные злокачественные опухоли печени

Рак печени — злокачественная опухоль эпителиального происхождения из структур паренхимы органа.

МКБ 10. C22 Злокачественное новообразование печени и внутривенечёчных жёлчных протоков; C22.0 Печёчноно клеточный рак: гепатоцеллюлярный рак, гепатома; C22.1 Рак внутривенечёчного жёлчного протока: холангиокарцинома; C22.2 Гепатобластома; C22.3 Ангиосаркома печени, саркома из купферовских клеток; C22.4 Другие саркомы печени; C22.7 Другие уточнённые раки печени; C22.9 Злокачественное новообразование печени неуточнённое.

Эпидемиология

Первичные злокачественные опухоли печени составляют приблизительно 0,7% всех онкологических заболеваний (в некоторых регионах Южной Африки и Азии этот показатель достигает 50%). У мужчин 90%, а у женщин 40% первичных новообразований печени злокачественны.

КЛАССИФИКАЦИЯ

TNM-классификация

- Первичная опухоль (Т).
 - ТХ — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
 - Т0 — первичная опухоль не определяется.
 - Тis — неинвазивный рак (*carcinoma in situ*).
 - Т1 — солитарная опухоль без поражения сосудов.
 - Т2 — солитарная опухоль с поражением сосудов или множественные первичные очаги диаметром не более 5 см.
 - Т3 — множественные первичные очаги диаметром более 5 см или прорастание опухоли в крупную ветвь воротной вены или печёчной артерии.
 - Т4 — опухоль или множественные очаги с прямым распространением на прилежащие органы (кроме жёлчного пузыря) или с прорастанием висцеральной брюшины.
- Регионарные лимфатические узлы (N).
 - NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
 - N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
 - N1 — метастазы в регионарные лимфатические узлы.
- Отдалённые метастазы (M).
 - MX — отдалённые метастазы нельзя оценить.
 - M0 — отдалённые метастазы отсутствуют.
 - M1 — выявлены отдалённые метастазы.

Группировка по стадиям приведена в табл. 13 3.

Таблица 13 3. Группировка рака печени по стадиям

Стадия	TNM
Стадия 0	TisNOM0
Стадия I	T1N0M0
Стадия II	T2N0M0
Стадия IIIA	T3N0M0
Стадия IIIB	T4N0M0
Стадия IIIC	T (любое) N1M0
Стадия IV	T (любое) N (любое) M1

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

Гепатоцеллюлярный рак (гепатома, печёчно-клеточный рак) — злокачественная опухоль печени, развивающаяся из гепатоцитов. На долю гепатоцеллюлярного рака приходится 80—90% первичных опухолей печени.

Эпидемиология

В мире, по данным ВОЗ, гепатоцеллюлярный рак занимает по частоте 5-е место у мужчин и 8-е место у женщин среди всех ЗН. В России заболеваемость в 2003 г. составила 4,72 на 100 000 населения (в некоторых регионах выше, в частности, в республике Саха — 17,2 на 100 000 населения). Заболеваемость с каждым годом немного снижается. Мужчины страдают в 2 раза чаще; средний возраст больных — 50 лет.

Этиология

Хронические вирусные гепатиты С и В — важнейшие факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака. Вирусы гепатита В или С выявляют у 80% больных с этой опухолью. В хр. 11 злокачественных клеток часто обнаруживают последовательность нуклеотидов, характерную для генома вируса гепатита В, которая может передаваться как доминантный признак (*114550, 11p 14—p13, ген *HVBS1*).

Приблизительно в 60—90% случаев опухоль развивается на фоне цирроза печени (особенно крупноузловой формы), при этом рак печени развивается у 5% больных циррозом. Менее распространённые этиологические факторы — гемохроматоз, шистосомоз и другие паразитарные заболевания печени.

В ряде случаев печёчно-клеточный рак развивается после воздействия некоторых канцерогенов [полихлорированные дифенилы, хлорированные углеводородные растворители (например, четырёххлористый углерод) нитрозамины], хлорсодержащие пестициды и некоторые органические соединения (в частности, афлатоксины, содержащиеся в пищевых продуктах, например в арахисе).

Клиническая картина

Печёчно-клеточный рак развивается в виде одного и реже нескольких узлов. Характерен местный инвазивный рост, особенно часто опухоль прорастает в диафрагму. Наиболее частые клинические проявления — тупая ноющая боль в правом верхнем квадранте живота, общее недомогание, лихорадка, в поздних стадиях — желтуха. Отдалённые метастазы чаще всего обнаруживаются в лёгких (до 45% случаев). Увеличение печени выявляют в 88% случаев, похудание — в 85%, болезненное опухолевидное образование в брюшной полости — в 50%, признаки печёночной недостаточности — в 60%. У 10—15% пациентов возникает внутрибрюшное кровотечение и развивается шок. Возможны эндокринные нарушения (например, синдром Кушинга) как следствие секреции опухолевыми клетками гормоноподобных веществ.

Диагностика

Из изменений лабораторных показателей при раке печени могут отмечаться повышение активности щелочной фосфатазы, увеличение СОЭ, анемия, гипогликемия, гиперкальциемия, дисфибриногенемия.

При УЗИ, КГ, МРТ, диагностической лапароскопии с биопсией диагноз удаётся установить у 90% больных. Минимальный диагностируемый размер опухоли — 1 см. Для ранней диагностики заболевания у пациентов из группы риска желательно определить а фетопротеин в крови (концентрация маркера повышается в 70—90% случаев), а также активность щелочной фосфатазы.

На практике наиболее часто приходится проводить дифференциальный диагноз между гепатоцеллюлярным раком и метастатическими опухолями печени. Клиническая картина и данные лучевых методов диагностики могут быть схожи. Наиболее информативным методом в данном случае является пункционная биопсия печени под контролем УЗИ или КТ. При неоднозначной морфологической картине используют иммуногистохимическое исследование: в пользу первичного рака печени свидетельствуют экспрессия а фетопротеина и цитокератина 20.

При дифференциальной диагностике также следует учитывать доброкачественные опухоли печени, которые могут развиваться из эпителиа (гепатома, холангиома) или из тканей мезенхимного происхождения (гемангиома, лимфангиома, фиброма) (IУКБ 10: D13.4 Доброкачественное новообразование печени, внутрпеченочных желчных протоков).

- Гемангиома печени (кавернозная гемангиома печени, кавернома печени) — наиболее частая доброкачественная опухоль сосудистого происхождения. При аутопсии её обнаруживают в 5 7% случаев (чаще у женщин). Опухоль, как правило, протекает бессимптомно. во многих случаях её обнаруживают как случайную диагностическую находку (например, в виде узлового образования при УЗИ или кальцификата на обзорных рентгенограммах брюшной полости). Гемангиомы могут быть единичными или множественными. При микроскопическом исследовании обнаруживают выстланные эндотелием сосудистые лакуны. Симптомы сдавления соседних органов или растяжения капсулы печени могут появиться при быстром росте или больших размерах опухоли. Для дифференциальной диагностики используют УЗИ, селективную ангиографию печени, КТ или МРТ (визуализируется в виде плотного образования с чёткими контурами). Обызвествление гемангиомы можно обнаружить при обычной рентгенографии брюшной полости. Удаление опухоли показано только при наличии клинических проявлений или её разрыве.

- Гепатоцеллюлярная (печёночно клеточная) аденома чаще развивается у женщин, принимающих анаболические гормоны (андрогены). При гистологическом исследовании выявляют гепатоциты без признаков атипии. Аденома может протекать бессимптомно, приблизительно у 25% больных пальпируется опухолевидное образование в печени. В 30% случаев возникает разрыв аденомы с кровотечением в брюшную полость. Возможна самопроизвольная регрессия опухоли на фоне отмены гормонов. При гистологически подтверждённой опухоли небольших размеров, расположенной глубоко в паренхиме печени, можно ограничиться динамическим наблюдением. При спонтанном разрыве аденомы и кровотечении в брюшную полость необходимо ушивание печени с тампонадой сальником места разрыва. В крайнем случае возможна перевязка или ангиографическая эмболизация печёочной артерии.

Лечение

Выбор метода лечения зависит от распространённости опухолевого процесса и выраженности исходного заболевания печени (цирроз, гепатит).

При локализованном резектабельном раке печени (T1, T2) показано **хирургическое лечение**. При поражении одной доли выполняют гемигепатэктомию либо расширенную гемигепатэктомию с отступом не менее 1 см от края опухоли. Для профилактики печёочной недостаточности после выполнения обширных резекций печени, когда объём остающейся паренхимы составляет менее 30–40%, применяют предоперационную эмболизацию ветвей воротной вены, которая индуцирует гипертрофию противоположной доли в течение 4 нед. В некоторых случаях это позволяет выполнить операцию у больных с исходно нерезектабельным процессом. У больных с циррозом и выраженной печёочной недостаточностью допускается выполнение небольших клиновидных резекций. При локализованном гепатоцеллюлярном раке на фоне декомпенсированного цирроза печени единственный шанс спасти больного — трансплантация печени.

При местно распространённом нерезектабельном гепатоцеллюлярном раке печени или наличии противопоказаний к операции проводят химиоэмболизацию печёочной артерии, а также используют различные методы локальной деструкции: инъекции этанола, радио частотную термоабляцию, криодеструкцию.

- Химиоэмболизация сочетает в себе действие ишемического фактора и цитостатический эффект и заключается во введении в соответствующую ветвь печёочной артерии эмболизирующей смеси, что приводит к частичному или полному некрозу опухоли. Наиболее часто применяют доксорубин, липиодол и кусочки коллагено

вой губки. Эффективность химиоэмболизации основана на преимущественно артериальном кровоснабжении опухоли, в то время как нормальная ткань печени в большей степени кровоснабжается портальной системой.

- Инъекции 96% этанола или уксусной кислоты под контролем УЗИ или КТ применяют для разрушения опухолевых очагов размерами до 4 см. Полного некроза опухоли удаётся достичь примерно у половины больных.
- Криодеструкция заключается в разрушении опухолевых очагов по средством введения в толщу печени зонда с циркулирующим жидким азотом с температурой минус 196 °С, в результате формируется сферическая зона замораживания размерами до 8 см. Для достижения полного некроза опухоли проводят несколько циклов замораживания/оттаивания. Проведение криодеструкции требует оперативного доступа, сопряжено с риском развития тяжёлых осложнений и потому редко применяется в настоящее время, уступив свое место различным способам термоабляции.
- Чрескожная радиочастотная термоабляция под контролем УЗИ — один из наиболее эффективных и широко применяемых методов локальной деструкции опухолевых очагов в печени. Переменный электрический ток высокой частоты подаётся в толщу опухоли через охлаждаемый электрод и вызывает коагуляционный некроз. Современная аппаратура позволяет с эффективностью до 75% разрушать очаги размером до 5–7 см (крупные очаги разрушают в ходе нескольких сеансов).

Единственный радикальный метод лечения при нерезектабельном местно распространённом гепатоцеллюлярном раке — трансплантация печени, однако данный метод лечения применяют у ограниченного числа больных в силу технической сложности и дефицита донорских органов.

При генерализованном гепатоцеллюлярном раке проводят системную химиотерапию с паллиативной целью. В силу низкой чувствительности гепатоцеллюлярной карциномы к существующим цитостатикам стандарты лекарственной терапии не разработаны, а эффективность консервативного лечения невысока.

Прогноз

Результаты лечения в значительной мере зависят от сопутствующих заболеваний печени (цирроз, гепатит). При резектабельных ЗН медиана выживаемости после операции составляет 3 года, 5 летняя выживаемость — приблизительно 20%. При нерезектабельном раке средняя продолжительность жизни больных после установления диагноза составляет 4 мес.

После трансплантации печени 3 летняя выживаемость реципиентов составляет 25—45% (при I стадии гепатоцеллюлярного рака — 75%, при IV стадии — 11%).

Профилактика

Следует применять меры против заражения вирусами гепатитов, воздействия афлатоксина, употребления крепких алкогольных напитков. Очень важно своевременное лечение хронических заболеваний жёлчных путей.

ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА

Холангиокарцинома — опухоль из клеток эпителия жёлчных протоков. На холангиокарциному приходится приблизительно 5—30% всех первичных ЗН печени. Чаще всего опухоль развивается в возрасте 60—70 лет. Из predisposing факторов следует отметить паразитарные инфекции (например, *Clonorchis sinensis*) и первичный склерозирующий холангит. Часто метастазирует в регионарные лимфатические узлы или другие отделы печени. Основные клинические проявления заболевания — боль в правых верхних отделах живота, желтуха, гепатомегалия, пальпируемое объёмное образование. Лечение принципиально не отличается от тактики при гепатоцеллюлярном раке. В целом выживаемость больных очень низкая.

ГЕПАТОБЛАСТОМА

Гепатобластома — злокачественная опухоль печени детского возраста. В 80% случаев гепатобластома — солитарное образование. Состоит из гнёзд и тяжёлых клеток, напоминающих эмбриональные гепатоциты. Клиническая картина: отставание в физическом развитии, увеличение размеров живота за счёт гепатомегалии и асцита. В большинстве случаев в крови повышена концентрация α -фетопротейна. Лечение хирургическое — удаление опухоли. У неоперабельных больных проводят химио- и лучевую терапию, однако это лечение недостаточно эффективно (см. главу 18 «Злокачественные опухоли у детей»).

Метастатические опухоли печени

МКБ 10. Рекомендуются кодировать по первичному очагу: например, при раке желудка — **C16**, при раке прямой кишки — **C20**. При изолированном поражении печени и неизвестном источнике — **C78.7** Вторичные злокачественные новообразования печени (см. главу 1 «История онкологии. Терминологические проблемы»).

Метастатические опухоли печени наблюдаются гораздо чаще, чем первичные (соотношение — 10:1). После регионарных лимфатических

узлов печень занимает второе место по частоте поражения органов брюшной полости метастазами первичных ЗН. Опухоли толстой кишки метастазируют в печень более чем в 2/3 случаев, опухоли внеабдоминальной локализации — в 50% случаев. В целом более 1/3 ЗН различной локализации поражают печень гематогенным путём. Чаше всего злокачественные клетки попадают в печень через систему воротной вены. Первичный очаг обычно локализуется в нижних отделах пищевода, желудка, поджелудочной железе, толстой кишке.

Объём обследования больного существенно не отличается от алгоритма исследований **при** первичных ЗН. Основные визуализирующие методы — УЗИ и КТ. Биохимические пробы остаются нормальными более чем у 65% больных с метастазами в печени (в субклинической стадии болезни). Повышение активности АСТ или щелочной фосфатазы выявляют только у 50—65% больных. Исследование крови на РЭА помогает выявить метастатическое поражение печени при колоректальном раке.

Лечение. Выбор лечебной тактики при метастазах в печени определяется не только распространённостью метастатического поражения, но и источником метастазов.

При раке толстой кишки, нейроэндокринных опухолях, увеальной меланоме метастазы в печени, как правило, носят изолированный характер и поэтому определяют прогноз заболевания. В этих случаях оправдана активная хирургическая тактика, в том числе при множественных метастазах и поражении обеих долей. Основным методом лечения — резекция печени. Для повышения резектабельности применяют предоперационную эмболизацию печёночной артерии и неоадьювантную химиотерапию. При рецидиве метастазов в оставшейся части печени показаны повторные резекции. При нерезектабельных метастазах, противопоказаниях к оперативному лечению проводят радиочастотную термоабляцию. При невозможности оперативного лечения и локальной деструкции применяют артериальную химиоэмболизацию и регионарную внутриартериальную химиотерапию. Наибольшей эффективностью при внутриартериальном введении обладает флоридин.

При раке желудка, пищевода, почки поражение печени редко носит изолированный характер, а прогноз, как правило, неблагоприятен. К хирургическому лечению прибегают при солитарном и единичных метастазах при отсутствии внепечёночных очагов заболевания. Альтернативой обширному хирургическому вмешательству в этих случаях служит радиочастотная термоабляция как вариант циторедуктивного лечения.

При метастазах опухолей, чувствительных к консервативной терапии (рак молочной железы, рак яичников), резекция печени показана

на при наличии изолированной остаточной опухоли в печени после проведённого лекарственного (гормонального) лечения, при этом допускается выполнение экономных резекций или радиочастотной термоабляции.

Прогноз. Средняя продолжительность жизни больных с метастазами рака в печени не превышает 1 года. После радикальной операции 5 летняя выживаемость составляет в среднем 20—30%.

13.4. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ОРГАНОВ БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Рак органов билиопанкреатодуоденальной зоны — собирательный термин, объединяющий злокачественные опухоли из эпителия поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки и внепечёночных жёлчных путей. Топографическая близость и взаимосвязь анатомических образований предопределяет сходство клинической картины развивающихся в этой области ЗН.

МКБ 10. C24 ЗН других и неуточнённых частей жёлчевыводящих путей; **C24.1** Злокачественное новообразование ампулы фатерова сосочка; **C25** ЗН поджелудочной железы: **C25.0** головки поджелудочной железы; **C25.1** тела поджелудочной железы; **C25.2** хвоста поджелудочной железы; **C25.3** протока поджелудочной железы; **C25.8** ЗН с поражением поджелудочной железы, выходящим за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.

Эпидемиология

Во всём мире регистрируют неуклонный рост заболеваемости раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны и смертности от него. Рак поджелудочной железы входит в десятку наиболее частых ЗН. Смертность от этого заболевания занимает четвёртое место у мужчин и пятое место у женщин. В России в 2005 г. стандартизованная заболеваемость раком поджелудочной железы составила 8,13 и 4,35 на 100 000 населения соответственно у мужчин и женщин, а заболеваемость раком печени и жёлчных протоков — 4,72 и 5,52. Смертность в 2005 г. от рака поджелудочной железы превысила 6 (у мужчин — 8,6) на 100 000 населения.

В настоящее время на ЗН билиопанкреатодуоденальной зоны приходится приблизительно 6—10% всех форм рака и 10—20% случаев всех онкологических заболеваний органов пищеварения. Средний возраст больных — 60 лет. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших — 2:1, исключение составляет рак жёлчного пузыря, в 3—5 раз

чаще развивающийся у женщин. Большую часть ЗН билиопанкреатоудуоденальной зоны (более 50%) составляет рак поджелудочной железы, на рак внепечёночных жёлчных протоков и жёлчного пузыря приходится приблизительно 30%, на рак двенадцатиперстной кишки и большого дуоденального соска — 15%.

Этиология и патогенез

Единственными доказанными и устранимыми факторами повышенного риска рака поджелудочной железы считают курение и употребление крепких алкогольных напитков. Известно влияние на частоту рака этой локализации хронического панкреатита и желчнокаменной болезни. Особенно высока заболеваемость раком билиопанкреатоудуоденальной зоны на фоне склерозирующего холангита и кист холедоха. В странах Юго Восточной Азии и на Дальнем Востоке рак билиопанкреатоудуоденальной зоны нередко возникает в связи с высокой распространённостью описторхоза и клонорхоза. Выявлена связь рака билиопанкреатоудуоденальной зоны с воздействием нефтепродуктов. Приблизительно у 5% больных заболевание считают генетически детерминированным.

Классификация

В органах билиопанкреатоудуоденальной зоны чаще развиваются аденокарциномы (приблизительно 80% случаев), значительно реже — солидные, малодифференцированные и плоскоклеточные формы рака. Описаны отдельные случаи других редких форм рака и даже первичных меланом. Неэпителиальные опухоли наблюдают редко, причём почти все они представлены злокачественными лимфомами. Наиболее широкий спектр ЗН развивается в поджелудочной железе, однако чаще всего наблюдают рак (аденокарциному) экзокринной части железы. ЗН эндокринной части поджелудочной железы возникают относительно редко, они могут быть представлены карциноидами, инсулиномой, цистокарциномой, тератомами различной степени дифференцировки.

TN M-классификация

Опухоли внепечёночных жёлчных протоков

К внепечёночным жёлчным протокам относят общий, правый и левый печёночные, пузырный и общий жёлчный протоки. Поражение зоны слияния печёночных протоков обычно называют опухолью Клацкина. Регионарные лимфатические узлы для внепечёночных жёлчных протоков расположены около пузырного и общего жёлчного

протоков, ворот печени, головки поджелудочной железы, двенадцати перстной кишки, воротной вены, чревной и верхней мезентериальной артерий.

• Первичная опухоль (Т).

- ТХ — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- Т0 — первичная опухоль не определяется.
- Тis — неинвазивный рак (*carcinoma in situ*).
- Т1 — опухоль располагается в пределах жёлчного протока.
- Т2 — опухоль распространяется за пределы протока.
- Т3 — опухоль прорастает печень, жёлчный пузырь, поджелудочную железу и/или ветви воротной вены на стороне поражения или ветви печёночной артерии.
- Т4 — опухоль распространяется на воротную вену или на её ветви с двух сторон, на общую печёночную артерию или прилежащие структуры (желудок, двенадцатиперстную кишку или брюшную стенку).

• Регионарные лимфатические узлы (N).

- NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
- N1 — метастазы в лимфатические узлы.

• Отдалённые метастазы (M).

- MX — отдалённые метастазы нельзя оценить.
- M0 — отдалённых метастазов нет.
- M1 — выявлены отдалённые метастазы.

Группировка по стадиям приведена в табл. 13 4.

Таблица 13 4. Группировка рака виспечёночных жёлчных протоков по стадиям

Стадия	TNM
Стадия 0	TisNOMO
Стадия IA	T1N0M0
Стадия IB	T2N0M0
Стадия IIА	T3N0M0
Стадия IВ	T1N1M0, T2N1M0. T3N1M0
Стадия III	T4N (любое) M0
Стадия IV	T (любое) N (любое) M1

Опухоли большого дуоденального (фатерова) сосочка (ампулы)

Ампула большого дуоденального сосочка располагается в зоне слияния общего жёлчного и панкреатического протоков. Регионарные

лимфатические узлы для большого дуоденального сосочка: сверху и книзу от головки и тела поджелудочной железы; передние и задние панкреатодуоденальные, пилорические, проксимальные мезентериальные, вокруг общего жёлчного протока. Лимфатические узлы селезёнки и лимфатические узлы, расположенные у хвоста поджелудочной железы, не являются регионарными, метастазы в них обозначают символом M1.

- Первичная опухоль (T).
 - TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
 - TO — первичная опухоль не определяется.
 - Tis — неинвазивный рак (*carcinoma in situ*).
 - T1 — опухоль ограничена печёчно поджелудочной (фатеровой) ампулой или сфинктером Одди.
 - T2 — опухоль распространяется на стенку двенадцатиперстной кишки.
 - T3 — опухоль распространяется на поджелудочную железу.
 - T4 — опухоль распространяется на мягкие ткани, соседние органы и структуры.
- Регионарные лимфатические узлы (N).
 - NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
 - N0 — признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов отсутствуют.
 - N1 — поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.
- Отдалённые метастазы (M).
 - MX — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
 - MO — признаки отдалённых метастазов отсутствуют.
 - M1 — отдалённые метастазы.

Группировка по стадиям приведена в табл. 13 5.

Таблица 13 5. Группировка рака большого дуоденального сосочка по стадиям

Стадия	TNM
Стадия 0	TisNOM0
Стадия 1A	T1N0M0
Стадия 1B	T2N0M0
Стадия 1A	T3N0M0
Стадия 11B	T1M MO, T2N1M0, T3N1M0
Стадия 111	T4N (любое) MO
Стадия IV	T (любое) N (любое) M1

Опухоли поджелудочной железы

Приведённая ниже классификация применима только к опухолям экзокринной части поджелудочной железы. Выделяют опухоли следующих анатомических отделов: головки (C25.0), тела (C25.1), хвоста (C25.2) и всей поджелудочной железы (C25.8). К поражениям головки поджелудочной железы относят опухоли, возникающие в зоне, расположенной справа от верхней мезентериальной вены. Крючковидный отросток считают частью головки. Поражения тела и хвоста поджелудочной железы составляют опухоли, возникающие в части железы, расположенной левее верхней мезентериальной вены до ворот селезёнки.

Регионарные лимфатические узлы для тела и хвоста поджелудочной железы — селезёночные, а также располагающиеся в области хвоста поджелудочной железы. Регионарные лимфатические узлы для головки поджелудочной железы — чревные, воротно печёночные и по ходу брыжеечных сосудов.

- Первичная опухоль (T).

- TX — недостаточна данных для оценки первичной опухоли.
- TO — первичная опухоль не определяется.
- Tis — неинвазивный рак (*carcinoma in situ*).
- T1 — опухоль, ограниченная поджелудочной железой, до 2 см в наибольшем измерении.
- T2 — опухоль, ограниченная поджелудочной железой, более 2 см в наибольшем измерении.
- T3 — опухоль, распространяющаяся на любую из следующих структур: двенадцатиперстная кишка, жёлчный проток, ткани около поджелудочной железы.
- T4 — опухоль, распространяющаяся на чревный артериальный ствол или верхнюю брыжеечную артерию.

К тканям около поджелудочной железы отнесены окружающая за брюшиной жировая клетчатка, включая брыжейку, большой и малый сальники и брюшину. Прямое прорастание жёлчных протоков и двенадцатиперстной кишки с поражением фатеровой ампулы. К прилежащим крупным сосудам отнесены воротная вена, чревная артерия, верхняя брыжеечная и общая печёночная артерии и вены (кроме сосудов селезёнки).

- Регионарные лимфатические узлы (N).

- NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 — признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов отсутствуют.
- N1 — поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

- Отдалённые метастазы (М).
 - МХ — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
 - МО — признаки отдалённых метастазов отсутствуют.
 - М1 — отдалённые метастазы.

Группировка по стадиям приведена в табл. 13 6.

Таблица 13 6. Группировка опухолей поджелудочной железы по стадиям

Стадия	TNM
Стадия 0	TisNOMO
Стадия IA	T1N0M0
Стадия IB	T2N0M0
Стадия ПА	T3N0M0
Стадия IIВ	T1N1M0, T2N1M0, T3N1M0
Стадия III	T4N (любое) M0
Стадия IV	T (любое) N (любое) M1

Клиническая картина

Клиническая картина весьма разнообразна. Ведущий клинический симптом злокачественных головки поджелудочной железы и периампулярной зоны — механическая желтуха, встречающаяся у 60—80% больных. Симптомы обтурации жёлчевыводящих путей рано появляются при локализации опухоли в жёлчных протоках, большом дуоденальном сосочке, в головке поджелудочной железы.

Наиболее частым и порой единственным клиническим проявлением опухоли тела и хвоста поджелудочной железы является выраженный болевой синдром.

В большинстве случаев больные обращаются за медицинской помощью задолго до появления желтухи. На данном этапе заболевания симптоматика чрезвычайно разнообразна и в наибольшей степени определяется фоновыми и сопутствующими заболеваниями (панкреатит, цирроз печени, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет и др.). Симптомы этих заболеваний или осложнений нередко бывают настолько ярко выражены, что предопределяют врачебные ошибки на поликлиническом этапе. Особое внимание следует обращать на такие симптомы, как необъяснимое постоянное ухудшение состояния пациента, стойкие боли в верхней половине живота, уменьшение массы тела, лихорадка; при их наличии необходимо тщательное обследование больного для исключения ЗН органов пищеварения.

Диагностика

Необходимо уточнить характер опухоли, её размеры, локализацию, соотношение с окружающими анатомическими структурами, наличие регионарных и отдалённых метастазов. У 60% больных с ЗН органов билиопанкреатодуоденальной зоны на момент первичного обращения к врачу уже имеются метастазы или прорастание опухоли в соседние органы.

Всем больным на начальном этапе необходимо провести следующий минимальный объём исследований.

- УЗИ печени, поджелудочной железы и внепечёночных жёлчных путей.
- ФЭГДС.
- Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки.

В случаях, когда полученных сведений недостаточно для постановки точного диагноза, проводят более сложные и инвазивные исследования: КТ, эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию, магнитно резонансную холангиопанкреатографию, чрескожную транспечёночную холангиографию, чрескожную пункцию опухолей под контролем КТ или УЗИ.

- УЗИ и КТ позволяют выявить в поджелудочной железе объёмное образование диаметром до 2 см. Кроме того, можно определить расширение жёлчных и панкреатического протоков, метастазы в печени и границы распространения первичной опухоли. Хотя УЗИ более доступно, преимущество имеют современные модификации КТ, которые позволяют установить диагноз с точностью до 95%.
- Прицельная пункционная биопсия объёмного образования под контролем УЗИ или КТ позволяет уточнить диагноз у большинства больных с подозрением на рак поджелудочной железы.
- ФЭГДС позволяет выявить опухоль двенадцатиперстной кишки или её большого сосочка и провести биопсию. Не меньшее значение для диагностики имеют и косвенные признаки опухолей — признаки портальной гипертензии, фиксация и разглаживание слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, сужение просвета и ригидность стенок.
- Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография позволяет оценить состояние жёлчных и панкреатического протоков, выполнить биопсию опухоли или получить материал для цитологического исследования, произвести декомпрессию в случае механической желтухи.
- Большими диагностическими возможностями обладает лапароскопия. Она даёт возможность осмотреть все органы брюшной по

лости, оценить распространённость опухоли, произвести биопсию подозрительных участков тканей. С помощью ультразвукового эндоскопического датчика можно подробно исследовать паренхиматозные органы, оценить взаимоотношение опухоли с сосудами и произвести прицельный забор материала в глубине паренхимы органов для цитологического и гистологического исследований.

- В сомнительных случаях с целью дифференциальной диагностики или при планировании операции при раке органов билиопанкреатодуоденальной зоны иногда проводят ангиографические, изотопные и другие исследования.
- Определённую роль для уточнения диагноза и последующего мониторинга могут сыграть иммунологические, биохимические исследования крови и иммуногистохимические исследования биоптата (определение РЭА, а фетопропротеина, СА125, СА19 9, СА50, активности рибонуклеазы, амилазы, щелочной фосфатазы, 2 галактозилтрансферазы, кальцитонина).

Дифференциальная диагностика

Следует иметь в виду хронические инфекционные, паразитарные и воспалительные заболевания печени, хронический панкреатит, желчнокаменную болезнь.

Лечение

Хирургическое лечение

До сих пор единственным методом лечения, позволяющим рассчитывать на излечение от рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны, остаётся хирургическое вмешательство. Тем не менее радикальная операция возможна только у 10—20% госпитализированных больных, что связано со сложными анатомическими и функциональными взаимоотношениями органов билиопанкреатодуоденальной зоны и тяжёлыми нарушениями обмена веществ у большинства больных. Кроме того, рак органов билиопанкреатодуоденальной зоны чаще возникает у лиц пожилого и старческого возраста с большим количеством сопутствующих заболеваний. Радикальные операции по поводу рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны сложны, весьма травматичны и продолжительны, поэтому показания к ним при нарушениях общего состояния больных ограничены. Наилучшие отдалённые результаты получены при первичной локализации опухоли в двенадцатиперстной кишке или в большом дуоденальном сосочке.

Радикальные операции. В зависимости от локализации ЗН в органах билиопанкреатодуоденальной зоны проводят несколько вариантов радикальных операций.

- При раке головки поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, терминального отдела общего жёлчного протока, большого дуоденального сосочка выполняют панкреатодуоденальную резекцию. При этом удаляют головку поджелудочной железы в блоке с двенадцатиперстной кишкой, ретродуоденальным отделом общего жёлчного протока, окружающей забрюшинной жировой клетчаткой, лимфатическими коллекторами, расположенными по ходу печёночной, желудочно двенадцатиперстной и нижней поджелудочно двенадцатиперстной артерий. Реконструктивный этап операции состоит в восстановлении непрерывности ЖКТ и обеспечении оттока жёлчи и панкреатического сока в кишечник.
- При раке поджелудочной железы, локализующемся в теле или хвосте железы, выполняют дистальную резекцию (левостороннюю резекцию тела и хвоста) различного объёма — от 30% (хвоста) до 70—95% объёма (субтотальная резекция хвоста, тела и головки). При выполнении таких вмешательств, как правило, удаляют и селезёнку.
- В случаях, когда опухоль поражает не только головку поджелудочной железы, но и тело органа, можно выполнить тотальную панкреатэктомию. К сожалению, этот вариант выполним чрезвычайно редко, так как такие опухоли практически всегда врастают в магистральные артерии и вены и имеются отдалённые метастазы (по брюшине, в печени, в отдалённых лимфатических узлах).
- При небольших размерах опухоли большого дуоденального сосочка у больных, которые не могут перенести панкреатодуоденальную резекцию, может быть выполнена трансдуоденальная папилэктомия. Операция заключается в создании доступа к большому дуоденальному сосочку (путём дуоденотомии) с последующим его иссечением. Пересечённые при этом жёлчный и панкреатический протоки вшивают в образовавшийся дефект кишки.
- При раке жёлчного пузыря радикальной операцией считают холецистэктомию с резекцией IV сегмента печени (или даже гемигепатэктомией) и лимфатическим аппаратом печёочно двенадцатиперстной связки. Такую операцию можно провести только при раннем установленном диагнозе рака жёлчного пузыря. Между тем почти в 80% случаев рак жёлчного пузыря оказывается случайной гистологической находкой после холецистэктомий по поводу других заболеваний (чаще — желчнокаменной болезни). С учётом этого становится понятной одна из причин плохого прогноза у большинства больных с раком жёлчного пузыря.

- К радикальным операциям также относят резекцию поражённых опухолью внепечёночных жёлчных протоков. Подобные операции удаётся выполнить у 10—20% больных. Опухоль протоков развивается бессимптомно и проявляется только желтухой, наступающей при полной обтурации их просвета. Как правило, к этому времени опухоль прорастает в прилежащие структуры печёчно двенадцатиперстной связки и в ткань печени. Выполнить радикальную резекцию протока в таких условиях чрезвычайно сложно.

Симптоматические операции. В симптоматических операциях по поводу рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны нуждаются приблизительно 80% больных. Они направлены на ликвидацию обтурационной желтухи, боли, непроходимости двенадцатиперстной кишки. Сущность симптоматических операций при раке органов билиопанкреатодуоденальной зоны заключается в создании обходных путей для пассажа жёлчи и секрета поджелудочной железы, содержимого желудка. Из билиодигестивных анастомозов наиболее предпочтителен гепатико еюноанастомоз, поскольку анастомоз с жёлчным пузырём быстрее перестаёт функционировать из-за прорастания пузырного протока.

Лучевая терапия

Лучевую терапию можно проводить при любой локализации опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны, тем не менее наиболее обнадеживающие результаты получены в сочетании с химиотерапией при локализованных опухолях печёчно жёлчного протока и некоторых формах рака поджелудочной железы.

Химиотерапия

Химиотерапию проводят у больных с распространённым опухолевым процессом или после радикальных и паллиативных операций в комбинации с другими методами лечения. Наибольшее распространение получили схемы лечения на основе фторурацила, митомицина, доксорубицина, гемцитабина. В последние годы появились новые противоопухолевые препараты, обладающие достаточно высокой эффективностью при распространённом раке поджелудочной железы: ралтитрексед, иринотекан, доцетаксел, паклитаксел и др. Химиотерапия при нерезектабельном раке поджелудочной железы позволяет достичь частичной ремиссии — в 14%, стабилизации процесса — в 16% случаев, тем не менее 1 летняя выживаемость при раке IV стадии на фоне химиотерапии не превышает 30%.

Дальнейшее наблюдение

Вследствие низкой эффективности лечения наблюдение за больными после операции чаще ограничивается оценкой динамики заболевания и назначением дополнительных симптоматических процедур и лекарственных препаратов. При выявлении рецидива после радикальной операции возможно проведение паллиативной терапии.

Прогноз

Прогноз во многом зависит от локализации опухоли. Достоверное влияние на прогноз также оказывают два фактора: стадия заболевания и поражение лимфатических узлов. Наилучшие отдалённые результаты наблюдаются при раке большого дуоденального сосочка: 5 летняя выживаемость составляет до 70% (при отсутствии поражения лимфатических узлов). При опухолях головки поджелудочной железы 5 летняя выживаемость — 5—20%. При наличии отдалённых метастазов больные погибают в течение 2,5—6 мес.

Профилактика

Специфические меры профилактики ЗН билиопанкреатодуоденальной зоны не разработаны. Для улучшения результатов комбинированного лечения необходимо разрабатывать скрининговые программы, направленные на выявление ЗН, которые позволят увеличить долю больных с резектабельными опухолями.

Глава 14

ОПУХОЛИ ОРГАНОВ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

14.1. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак предстательной железы — злокачественная опухоль из элементов железистого эпителия предстательной железы.

МКБ 10. С61 Злокачественное новообразование предстательной железы.

Эпидемиология

По заболеваемости в различных странах и регионах мира рак предстательной железы занимает 4-е место в структуре онкологической патологии. В США рак предстательной железы в последние годы устойчиво занимает 1-е место (29%) в структуре заболеваемости среди всех злокачественных опухолей у мужчин и 2-е место (13%) после рака лёгкого в структуре смертности. В России в 2005 г. Выявлено около 16 860 новых случаев рака предстательной железы (в 1995 г. только 7798), а заболеваемость составила 20 случаев на 100 000 населения (7,7% в структуре онкологической заболеваемости). Смертность от рака предстательной железы достигает 9,86 случая на 100 000 населения. Чаше болеют лица в возрасте 65-70 лет.

Распространённость болезни зависит от этнических и географических особенностей. Заболеваемость раком предстательной железы в странах Европы превышает 80 случаев на 100 000 населения. В России максимальная заболеваемость отмечена в Москве, Мурманской и Липецкой областях.

Этиология и патогенез

Этиология рака предстательной железы напрямую связана с уровнем андрогенов в крови. Тестостерон под воздействием ферментов превращается в дигидротестостерон, который соединяется с рецепторами андрогенов, и этот андрогенрецепторный комплекс стимулирует

пролиферацию клеток железы. Рак предстательной железы может развиваться при гиперпродукции андрогенов.

В развитии заболевания играют роль генетическая предрасположенность и особенности питания.

- Вероятность развития опухоли предстательной железы у мужчины, один из родственников первой линии (отец или брат) которого болел этим заболеванием, в 2 раза выше, чем в популяции, а если болели два или больше родственников, то риск болезни возрастает в 5–11 раз.
- Жирная пища содержит стероловые фракции, способствующие гиперпродукции половых гормонов.

К факторам риска также относят этническую принадлежность, сексуальное поведение, количество потребляемого жира и профессиональные вредности.

У 25% мужчин развитых стран в возрасте 70 лет обнаруживают внутриэпителиальную неоплазию, а в возрасте 80 лет латентный рак можно обнаружить у 50% мужчин. Промежуток времени между латентной микроскопической опухолью и развитием симптомов рака предстательной железы с метастазами достигает 20 лет. У 70% больных первичный очаг располагается в периферической зоне железы.

Классификация

Гистологическая

Аденокарцинома составляет 98% всех злокачественных новообразований предстательной железы. Переходно клеточный рак встречается значительно реже.

Шкала Глиссона (оценка степени дифференцировки)

Для оценки степени дифференцировки рака предстательной железы наибольшее распространение получила классификация, предложенная канадским патоморфологом Глиссоном, согласно которой степень дифференцировки опухоли оценивают по 5-балльной шкале: 1 балл — наиболее высокодифференцированная опухоль, 5 баллов — низкодифференцированная опухоль. Из-за неоднородной морфологической структуры опухоли принято выделять наиболее распространённую гистологическую градацию (первичный балл) и следующую по частоте градацию дифференцировки (вторичный балл) в опухоли. При сложении первичной и вторичной оценки получают сумму Глиссона (от 2 до 10 баллов). Классификация Глиссона имеет значение для прогноза и оценки результатов лечения.

TNM-классификация

- Т — первичная опухоль.
 - ТХ — недостаточно данных для определения первичной опухоли.
 - Т0 — первичную опухоль невозможно определить.
 - Т1 — клинически неопределяемая опухоль (нельзя пропальпировать и визуализировать).
 - Т1а — опухоль случайно выявлена при операции (объём опухоли холевой ткани не более 5% от резецированной ткани предстательной железы).
 - Т1б — опухоль случайно обнаружена при операции (объём опухоли холевой ткани превышает 5% от объёма резецированной ткани предстательной железы).
 - Т1с — опухоль диагностирована при игольной биопсии, выполненной в связи с повышением уровня ПСА.
 - Т2 — опухоль локализуется в предстательной железе.
 - Т2а — опухоль локализована в одной доле и занимает менее 50%.
 - Т2б — опухоль локализована в одной доле и занимает более 50%.
 - Т2с — опухоль распространяется на обе доли.
 - Т3 — опухоль выходит за пределы капсулы предстательной железы [инвазия опухоли в вершущу или в капсулу (но не за пределы капсулы) предстательной железы, классифицируют как Т2, но не как Т3].
 - Т3а — опухоль прорастает в парапростатическую клетчатку (с одной или с обеих сторон).
 - Т3б — опухоль прорастает в семенные пузырьки.
 - Т4 — опухоль прорастает в окружающие органы и ткани (кроме семенных пузырьков): шейку мочевого пузыря, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или переднюю брюшную стенку.
- N — регионарные лимфатические узлы (лимфатические узлы подвздошной артерии, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий); сторона поражения не влияет на определение символа N.
 - NX — недостаточно данных для определения состояния лимфатических узлов.
 - N0 — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.
 - N1 — метастазы в регионарных лимфатических узлах.
- M — отдалённые метастазы (при выявлении более одной локализации метастазов используют символ, указывающий на наибольшее распространение).
 - MX — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.

- М0 — нет отдалённых метастазов.
 - М1 — отдалённые метастазы.
 - М1а — метастазы в лимфатические узлы, не относящиеся к регионарным.
 - М1б — метастазы в костях.
 - М1с — метастазы в других органах.
 - рТ — патоморфологическая оценка первичной опухоли (патоморфологической стадии Т1 не существует).
 - рТ2 — опухоль ограничена капсулой предстательной железы.
 - рТ2а — опухоль локализована в одной доле и занимает менее 50%.
 - рТ2б — опухоль локализована в обеих долях и занимает более 50%.
 - рТ2с — опухоль локализована в обеих долях.
 - рТ3 — экстракапсулярное распространение опухоли.
 - рТ3а — экстракапсулярная инвазия в клетчатку.
 - рТ3б — поражение семенных пузырьков.
 - рТ4 — прорастание в мочевой пузырь, прямую кишку или мышцы.
- Группировка рака предстательной железы по стадиям приведена в табл. 14 1.

Таблица 14 1. Группировка рака предстательной железы по стадиям

Стадия	Т	N	M	G
I	T1a	N0	M0	G1
II	T1a	N0	M0	G 2 3
	T1b	N0	M0	Любая G
	T1c	N0	M0	Любая G
	T2	N0	M0	Любая G
III	T3	N0	M0	Любая G
IV	T4	N0	M0	Любая G
	Любая T	N1	M0	Любая G
	Любая T	Любая N	M1	Любая G

Клиническая картина

- Симптомы рака предстательной железы можно разделить на 3 группы.
- Симптомы обструкции: ослабление и прерывистость струи мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, учащение мочеиспускания, императивные позывы на мочеиспускание, стрессовое недержание мочи.
 - Симптомы, связанные с местным ростом опухоли: гемоспермия, гематурия, недержание мочи, импотенция, боли в надлобковой области и промежности.

- Симптомы, связанные с отдалёнными метастазами: боли в костях, пояснице (при обструкции мочеточников), отёк нижних конечностей (лимфостаз), параплегия (компрессия спинного мозга), снижение массы тела, анемия, уремия, кахексия.

Диагностика

Основными методами диагностики служат пальцевое ректальное исследование, определение концентрации ПСА в крови и трансректальное УЗИ.

Пальцевое ректальное исследование

Пальцевое исследование позволяет обнаружить опухоль предстательной железы, локализирующуюся в периферических отделах, если объём первичного очага превышает 0,2 мл. Выявление патологических изменений в предстательной железе свидетельствует о раке предстательной железы в 15–40% случаев (в зависимости от опыта врача). С помощью этого метода можно выявить бессимптомную опухоль при скрининге только в 0,1–4% случаев.

Простатоспецифический антиген

Средний нормальный уровень ПСА составляет 4 нг/мл. Следует учитывать возрастные нормы концентрации этого маркера: в возрасте 40–49 лет она равна 0–2,5 нг/мл, в 50–59 лет — 0–3,5 нг/мл, в 60–69 лет — 0–4,5 нг/мл, в 70–79 лет — 0–6,5 нг/мл. На фоне терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы финастеридом концентрация ПСА снижается, и при этом его нормальным уровнем следует считать 2 нг/мл.

При превышении нормальных значений концентрации этого маркера показана пункционная биопсия предстательной железы. В случаях, когда концентрация ПСА варьирует в диапазоне 4–10 нг/мл у большинства мужчин (в 75% случаев), диагностируют доброкачественные заболевания предстательной железы, а при уровне более 10 нг/мл высока вероятность рака предстательной железы. В то же время у 13,2% мужчин в возрасте 50–66 лет с концентрацией ПСА в крови 3–4 нг/мл при биопсии подтверждают клинически выраженный рак предстательной железы.

Чтобы повысить специфичность диагностики раннего рака предстательной железы, применяют следующие модификации.

- Отношение уровня ПСА к объёму предстательной железы (в см³), вычисленному по данным трансректального УЗИ. Для рака предстательной железы более характерна плотность выше 0,15.

- Отношение концентрации ПСА к объёму переходных зон предстательной железы (в см³), вычисленному по данным трансректального УЗИ. Для рака предстательной железы более характерна плотность переходных зон более 0,35.
- Отношение концентрации $PSA_{своб}$ к содержанию $PSA_{обш}$. Для рака предстательной железы более характерно отношение фракций менее 0,1.
- Увеличение концентрации ПСА в течение определённого периода времени. При росте концентрации ПСА более чем на 0,75 нг/мл в год возрастает вероятность наличия рака предстательной железы. Эти показатели используют для определения показаний к повторной биопсии предстательной железы у мужчин с отрицательным результатом первичной биопсии.

Помимо ранней диагностики рака предстательной железы, изучение концентрации ПСА используют также для определения стадии заболевания и мониторинга за больными после местного лечения или в процессе системной терапии.

Трансректальное ультразвуковое исследование

Чаще всего рак предстательной железы при трансректальном УЗИ выглядит как гипоехогенные очаговые зоны в периферических отделах предстательной железы. С увеличением размеров патологических очагов в них могут содержаться как гипоехогенные, так и гиперэхогенные участки. 37,6% злокачественных новообразований предстательной железы, диагностированных при биопсии, изоэхогенны при трансректальном УЗИ.

Трансректальное УЗИ проводят для решения 2 задач.

- Выявление патологических участков в предстательной железе, подозрительных на рак предстательной железы.
- Повышение точности трансректальной биопсии предстательной железы.

Биопсия предстательной железы

При подозрении на рак предстательной железы по результатам хотя бы одного из трёх вышеописанных методов показана биопсия предстательной железы.

Стандартной методикой биопсии предстательной железы служит трансректальная мультифокальная биопсия под контролем трансректального УЗИ, для выполнения которого чаще используют ректальный датчик с частотой 5,0 8,5 МГц. Стандартная биопсийная игла имеет диаметр 18G и позволяет забирать столбик ткани длиной 15 20 мм.

Подготовка больного к биопсии включает следующие мероприятия.

- Очистительная клизма.
- Назначение антибактериальных лекарственных средств (ципрофлоксацин в дозе 500 мг в течение 3 сут).
- Применение местных анестетиков (введение лидокаина в прямую кишку или перипростатическая блокада лидокаином).

Минимальное количество биоптатов обычно равно шести (секстантная биопсия). Материал забирают из подозрительных (гипоэхогенных) участков предстательной железы. Увеличение количества биоптатов из дополнительных точек в периферических и переходных зонах предстательной железы способствует повышению чувствительности метода. Количество точек для биопсии может достигать 10, 12 и 18 и зависит от объёма предстательной железы.

Повторная биопсия позволяет выявить заболевание у 20% мужчин с отрицательным результатом при первичном гистологическом исследовании. Показания к повторной биопсии перечислены ниже.

- Сохраняющийся повышенный уровень или увеличение содержания ПСА.
- Соотношение свободного и общего ПСА менее 0,1.
- Плотность ПСА более 15%.
- Тяжёлая дисплазия эпителия: вероятность обнаружения инвазивного рака предстательной железы при повторной биопсии составляет 50–100%.

Методы определения распространённости опухоли

Для оценки распространённости опухоли (локализованный или экстракапсулярный процесс) используют пальцевое ректальное исследование, методы лучевой диагностики и учитывают факторы прогноза.

Методы лучевой диагностики экстракапсулярной инвазии рака предстательной железы представлены ниже.

- Трансректальное УЗ И. Точность дифференциальной диагностики стадии T2 и T3 по данным одного трансректального УЗИ низкая; 60% экстракапсулярных опухолей не диагностируется до операции, в связи с чем это исследование не рекомендовано в качестве единственного метода определения распространённости первичной опухоли.
- МРТ. Динамическая магнитно-резонансная простатовезикулография с контрастным усилением и использование эндоректальной магнитной катушки — более чувствительный метод диагностики инвазии опухолью окружающих тканей по сравнению с обычной МРТ: при его проведении можно повысить точность определения стадии рака.
- КТ предстательной железы менее информативна, чем МРТ, для определения экстракапсулярной инвазии опухоли. КТ чаще применя

ют для планирования дистанционной лучевой терапии — оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

При подозрении на инвазию семенных пузырьков рекомендована их биопсия под контролем трансректального УЗИ. Показания для биопсии семенных пузырьков представлены ниже.

- Клиническая стадия Т2Б и концентрация ПСА в крови более 10 нг/мл.
 - Наличие опухоли в биоптатах из основания предстательной железы.
- К основным факторам прогноза относят:
- концентрацию ПСА в крови;
 - степень дифференцировки опухоли по шкале Глиссона;
 - клиническую стадию по данным пальцевого ректального исследования и лучевых методов диагностики.

К дополнительным факторам прогноза относят также перинеуральную инвазию опухоли.

Методы диагностики метастазов

Наиболее точным методом диагностики метастазов в регионарных лимфатических узлах («золотой стандарт») служит двусторонняя тазовая лимфодиссекция. Её производят в тех случаях, когда планируют проведение дистанционной лучевой терапии.

У больных с концентрацией ПСА в крови менее 10 нг/мл, клинической стадией Т1а–Т2а и суммой Глиссона менее 7 баллов вероятность метастатического поражения тазовых лимфатических узлов не превышает 3%, поэтому в таких случаях тазовую лимфодиссекцию можно не выполнять.

Методы диагностики отдалённых метастазов перечислены ниже.

- Сцинтиграфия скелета (рис. 14 1).
- УЗИ, КТ, МРТ органов брюшной полости.
- Рентгенография, КТ органов грудной клетки.

Остеосцинтиграфию можно не выполнять у больных с концентрацией ПСА в крови менее 10 нг/мл и при отсутствии клинической симптоматики поражения скелета.

Дифференциальная диагностика

Рак предстательной железы необходимо дифференцировать от хронического простатита, аденомы и туберкулеза предстательной железы. Необходимо учитывать возможность прорастания опухоли в шейку мочевого пузыря. Диагностические затруднения можно разрешить с помощью УЗИ и пункционной биопсии под контролем УЗИ. При поражении скелета и бессимптомном первичном очаге рака уточнить диагноз помогает остеосцинтиграфия. Латентное и субклиническое течение заболевания характерно для мужчин старше 80 лет.

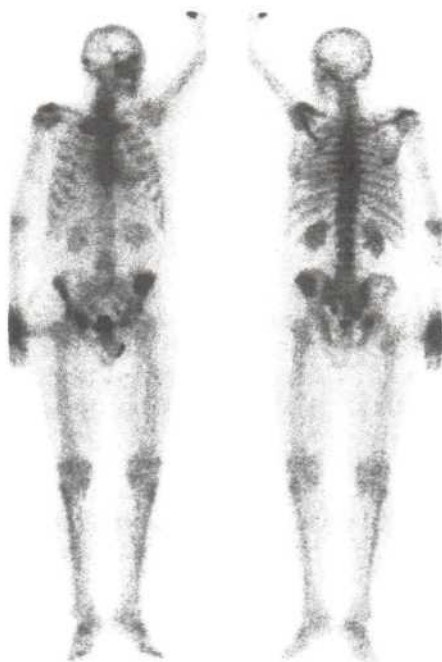


Рис. 14 1. Метастазы при раке предстательной железы по данным сцинтиграфии.

Лечение

Цели лечения. Радикальное лечение при локализованных формах рака предстательной железы включает хирургическое вмешательство и лучевую терапию. Выбор метода проводят с учётом возраста, общего состояния больного и сопутствующей патологии. Лечение локализованного рака предстательной железы возможно с помощью гормонов; при отдалённых метастазах гормонотерапия носит преимущественно паллиативный характер.

Тактика тщательного динамического наблюдения предполагает отказ от немедленного лечения больного раком предстательной железы при локализованном процессе и благоприятных прогностических факторах. Терапию начинают при появлении признаков прогрессирования болезни. Такой тактический вариант рекомендован пациентам с выраженной сопутствующей патологией и позволяет избежать осложнений и побочных реакций, связанных с радикальными методами лечения.

Хирургическое лечение. Радикальная простатэктомия включает удаление предстательной железы с семенными пузырьками при локализованном и некоторых вариантах местно распространённого рака предстательной железы.

Радикальную простатэктомию обычно выполняют больным с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. Показания к радикальной простатэктomie:

- распространённость рака предстательной железы T1aG1—G2 при ожидаемой продолжительности жизни более 15 лет, T1aG3; T1b—T2b; T3a;
- степень дифференцировки опухоли менее 8 баллов по шкале Глиссона;
- концентрация ПСА менее 20 нг/мл.

Выделяют следующие противопоказания к радикальной простатэктomie.

- Ожидаемая продолжительность жизни менее 10 лет (нет повышения выживаемости по сравнению с консервативным лечением).
- Опухоли T1a при ожидаемой продолжительности жизни менее 15 лет.
- Опухоли T1a при степени дифференцировки менее 7 баллов по шкале Глиссона.
- Опухоли T3a с обширным экстракапсулярным распространением, дифференцировкой опухоли 8 баллов по Глиссону и более или концентрацией ПСА более 20 нг/мл (малая вероятность излечения).
- Опухоли T3b (малая вероятность излечения).
- Любая T при N1 (низкая вероятность излечения).

Импотенция развивается у всех больных после выполнения радикальной простатэктomie без применения нервосберегающей техники. Для сохранения эректильной функции разработана методика операции, при которой сохраняют кавернозные нервно-сосудистые пучки. Показания к проведению нервосберегающей операции:

- нормальная эректильная функция до операции;
- отсутствие опухоли в области верхушки и заднебоковых отделах предстательной железы (по данным биопсии);
- концентрация ПСА менее 10 нг/мл.

После радикальной простатэктomie у больных с локализованными и местно распространёнными формами болезни в течение 5 лет выживают 70—80% больных, в течение 10 лет — 50—70%.

Дистанционная лучевая терапия

Дистанционное мегавольтное облучение назначают при локализованном (T1a—T2bN0M0) и местно распространённом раке предстательной железы (T3 T4N0M0) (в сочетании с гормональной терапией).

К дистанционной лучевой терапии существуют противопоказания.

- Абсолютные.
 - Ранее проведённое облучение малого таза.
 - Острый воспалительный процесс в прямой кишке.
 - Постоянный уретральный катетер.
 - Ожирение IV степени.
- Относительные.
 - Сниженная ёмкость мочевого пузыря.
 - Хроническая диарея.
 - Инфравезикальная обструкция, при которой необходима надлобковая цистостомия.
 - Язвенный колит в стадии ремиссии.

К преимуществам дистанционной лучевой терапии можно отнести возможность полного излечения, отсутствие необходимости в хирургическом лечении и возможность амбулаторного лечения.

К недостаткам дистанционной лучевой терапии относят:

- длительность (1,5—2 мес);
- трудности в оценке эффекта лечения;
- невозможность точно определить стадию опухолевого процесса;
- отсутствие терапии сопутствующей доброкачественной гиперплазии;
- осложнения.

Облучение проводят, как правило, с 4 полей. Суммарно очаговая доза на предстательную железу должна составлять 65—70 Гр, на тазовые лимфатические узлы — 45—50 Гр; ежедневная доза облучения составляет 1,8—2 Гр. При малом риске метастатического поражения лимфатических узлов облучение регионарных зон не проводят.

Факторы, влияющие на эффективность лучевой терапии локализованного рака предстательной железы:

- концентрация ПСА;
- степень дифференцировки опухоли;
- клиническая стадия;
- суммарная очаговая доза.

Повышение суммарной очаговой дозы, подводимой к предстательной железе, более 66 Гр сопровождается снижением смертности от рака предстательной железы на 30%. Однако это неизбежно ведёт к увеличению побочных реакций и осложнений, связанных с увеличением лучевой нагрузки на окружающие органы и ткани. Для повышения эффективности лучевого лечения с одновременным уменьшением осложнений разработана методика 3й конформной лучевой терапии, при которой клинический объём облучения соответствует индивидуальной кривизне границ и форме предстательной железы.

Безрецидивная 5 летняя выживаемость больных при распространённости T1—T2 после конформного облучения по радикальной программе составляет 60—80%.

Осложнения дистанционной лучевой терапии:

- недержание мочи (1%);
- импотенция (60%);
- диарея (до 7,7%);
- стриктуры уретры (до 11%);
- гематурия (2,6—10,8%);
- ректальное кровотечение (10%).

Рецидив заболевания диагностируют на основании 3 последовательных повышений концентрации ПСА после минимального значения маркера, достигнутого по окончании лучевой терапии.

Брахитерапия (внутриканевая лучевая терапия)

Брахитерапия рака предстательной железы — введение (имплантация) радиоактивных источников в ткань предстательной железы. Для терапии рака предстательной железы применяют постоянную (низкодозную) и временную (высокодозную) брахитерапию.

Для временного введения используют радионуклид ^{192}Ir ; после подведения необходимой дозы к предстательной железе радиоактивные иглы удаляют. Высокодозную брахитерапию используют при местно распространённой форме рака (T3N0M0) в сочетании с дистанционным облучением. При локализованном раке чаще вводят радиоактивные зёрна (гранулы) ^{125}I (период полураспада равен 60 сут) или ^{113}Pd (период полураспада равен 17 сут).

Благодаря более равномерному распределению ионизирующего излучения брахитерапия позволяет подвести более высокую суммарно очаговую дозу к предстательной железе с меньшим лучевым воздействием на окружающие ткани, чем при проведении дистанционной лучевой терапии. Введение радиоактивных источников осуществляют через промежность под контролем трансректального УЗИ. Доза облучения при имплантации ^{125}I составляет 140—160 Гр, при имплантации ^{113}Pd 115—120 Гр.

Показания к брахитерапии перечислены ниже.

- Опухоли T1c—T2a.
- Концентрация ПСА менее 10 нг/мл.
- Дифференцировка опухоли менее 7 баллов по шкале Глиссона.
- Объём предстательной железы менее 50 см³.

Брахитерапия противопоказана при раке предстательной железы с неблагоприятным прогнозом, при объёме предстательной железы более 60 см³, предшествующей трансуретральной резекции предстательной железы (относительное противопоказание), выраженных дизури

ческих явлениях (относительное противопоказание). Ниже приведены преимущества брахитерапии.

- Однократная амбулаторная процедура.
- Результаты не уступают хирургическому лечению у больных с хорошим или промежуточным прогнозом.
- Низкий риск развития недержания мочи (кроме больных с предшествующей трансуретральной резекцией).
- Потенция сохраняется у большинства больных.

При распространённости опухоли T1—T2 после курса брахитерапии 4 летняя выживаемость составляет 70–80%.

При местно распространённом раке брахитерапию проводят только в сочетании с дистанционным облучением. При этом радиоактивные источники имплантируют через 2 нед после наружной лучевой терапии в дозе 45 Гр. Доза брахитерапии составляет 110 Гр для ^{125}I и 90 Гр для ^{103}Pd .

Медикаментозное лечение. Гормональные препараты могут быть использованы в сочетании с радикальным хирургическим или лучевым лечением для комбинированной противоопухолевой терапии.

Двусторонняя орхидэктомия

Двусторонняя орхидэктомия — один из методов гормональной терапии рака предстательной железы. Двусторонняя орхидэктомия эффективна у 80–85% нелеченых больных гормонально чувствительным раком предстательной железы. К преимуществам этого метода относят:

- быстрое снижение содержания тестостерона в крови (на 95% в течение 3–12 ч);
- несложная техника операции;
- относительно низкая стоимость лечения.

Основное побочное действие и осложнения:

- импотенция;
- приливы;
- остеопороз;
- мышечная атрофия;
- нарушения липидного обмена;
- гинекомастия;
- нервно-психические расстройства.

Из-за осложнений операции существенно ухудшается качество жизни больных. Кроме того, после этого вмешательства больному нельзя проводить интермиттирующую андрогенную блокаду.

Выделены следующие показания к двусторонней орхидэктомии.

- Локализованный рак предстательной железы (T1—T2N0M0) при не возможности проведения радикального лечения.

- Местно распространённый рак предстательной железы (T3—4N0M0) в качестве самостоятельного лечения или адъювантной терапии после хирургического или лучевого лечения.
- Рак предстательной железы с отдалёнными метастазами (T1—T4N1M0 N1 T4N0M1).

Агонисты лютеинизирующего релизинг-гормона

В основе механизма действия синтетических аналогов нативного гипоталамического релизинг-гормона лютеинизирующего гормона лежит десенсибилизация рецепторов к релизинг-гормону, ведущая к снижению продукции лютеинизирующего гормона гипофиза и в дальнейшем к снижению выработки тестостерона в яичках. После введения этих лекарственных средств отмечают кратковременный подъём содержания тестостерона через 3—5 дней («синдром вспышки») с последующим снижением его концентрации (через 21—28 сут). Для профилактики «синдрома вспышки» у больных метастатическим раком предстательной железы перед введением агонистов релизинг-гормона лютеинизирующего гормона и в течение 1 нед терапии следует назначать антиандрогены.

Показания к применению агонистов лютеинизирующего релизинг-гормона.

- Локализованный рак предстательной железы (T1—T2N0M0) при невозможности проведения радикального лечения или в качестве неоадъювантной терапии перед радикальным хирургическим или лучевым лечением.
- Местно распространённый рак предстательной железы (T3—T4N0M0) в качестве самостоятельного лечения или неоадъювантной и адъювантной терапии в сочетании с хирургическим или лучевым лечением.
- Метастатический рак предстательной железы (T1—T4N1M0, T4N0M1).

В настоящее время применяют следующие агонисты лютеинизирующего релизинг-гормона.

- Гозерелин по 3,6 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 28 сут или 10,8 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 84 сут.
- Лейпрорелин в дозе 3,75 мг в/м 1 раз в 28 сут.
- Трипторелин по 3,75 мг в/м 1 раз в 28 сут.
- Бусерелин по 3,75 мг в/м 1 раз в 28 сут.

Лечение агонистами релизинг-гормона лютеинизирующего гормона проводят длительно до развития рефрактерности к гормональной терапии.

Эстрогены

В основе механизма действия эстрогенов лежит блокирование по механизму обратной связи синтеза лютеинизирующего и фолликуло стимулирующего гормонов, что сопровождается снижением концентрации тестостерона в крови. Кроме того, эстрогены обладают прямым ингибирующим действием на яички. Выраженное побочное действие (особенно сердечно сосудистая токсичность) существенно ограничивает применение эстрогенов в клинической практике.

Показания к применению эстрогенов:

- отдалённые метастазы;
- 2 я линия гормонотерапии после прогрессирования опухоли на фоне орхидэктомии, лечения агонистами лютеинизирующего релизинг гормона или антиандрогенами.

Наиболее эффективным препаратом из группы эстрогенов считают диэтилстильбэстрол в дозе 1 мг или 3 мг ежедневно в/м. Пероральное применение лекарственных средств и назначение дозы 5 мг/сут при водит к более высокой кардиоваскулярной токсичности.

Антиандрогены

К группе антиандрогенных лекарственных средств относят стероидные и нестероидные антиандрогены.

В основе механизма действия стероидных антиандрогенов лежит не только блокирование андрогенных рецепторов в клетках предстательной железы, но и центральное прогестиноподобное действие. Оно приводит к снижению концентрации тестостерона, дигидротестостерона и релизинг гормона лютеинизирующего гормона в крови. К стероидным антиандрогенам относят ципротерон, мегестрол и хлормединон.

Ципротерон назначают либо в комбинации с орхидэктомией или с агонистами релизинг гормона лютеинизирующего гормона в дозе 100—150 мг, либо в режиме монотерапии по 250—300 мг внутрь ежедневно.

К нестероидным антиандрогенным лекарственным средствам относят флутамид, нилутамид, бикалутамид.

Показания к назначению антиандрогенов.

- Локализованный рак предстательной железы (T1—T2N0M0) при невозможности проведения радикального лечения.
- Местно распространённый рак предстательной железы (T3—T4N0M0) в качестве самостоятельного лечения или адъювантной терапии после хирургического или лучевого лечения.
- Рак предстательной железы с отдалёнными метастазами (T1—T4N1M0, T4N0M1).

Гормональные препараты других классов

Кетоконазол — противогрибковый препарат, угнетающий синтез андрогенов надпочечников. Кетоконазол применяют в качестве 2 й линии гормональной терапии рака предстательной железы с отдалёнными метастазами на фоне прогрессирования процесса после проведения максимальной андрогеновой блокады. Препараты назначают внутрь в дозе 400 мг 3 раза в сутки. Лечение необходимо проводить под контролем функций печени и в сочетании с гидрокортизоном для профилактики надпочечниковой недостаточности.

Для лечения, рефрактерного к гормонам рака предстательной железы, применяют также монокимиотерапию и полихимиотерапию в различных режимах. Наиболее перспективен эстрамустин — химическое соединение эстрадиола и азотистого иприта. В организме больного эстрамустин подвергается дефосфорилированию и биотрансформируется в активные метаболиты, оказывающие цитостатический и эстрогенный эффекты. Терапию эстрамустином начинают обычно с внутривенных инфузий в дозе 300—450 мг/сут, затем назначают пероральный приём в дозе 560—840 мг/сут. Лечение проводят до признаков прогрессирования опухоли.

Для проведения химиотерапии, рефрактерной к гормонам рака предстательной железы, применяют также другие цитостатические препараты: винбластин, этопозид, паклитаксел, доцетаксел, цисплатин, доксорубин, митоксантрон.

Тщательное динамическое наблюдение можно проводить в следующих случаях.

- Локализованный рак предстательной железы (T1a—T2bN0M0).
- Ожидаемая продолжительность жизни больного менее 10 лет (при T1aG1 G2 менее 15 лет).
- Высокодифференцированная опухоль.
- Тяжёлые сопутствующие заболевания.

10 летняя выживаемость у больных с высокодифференцированными и умеренно дифференцированными формами рака предстательной железы составляет 87%, а у больных с низкодифференцированными — 34%. Риск смерти от рака предстательной железы при проведении тщательного динамического наблюдения в различных возрастных группах составляет при оценке в 2 4 балла по шкале Глиссона 4 7%, 5 баллов 6 11%, 6 баллов 18 30%, 7 баллов 42 70%, 8 10 баллов 67 80%.

При появлении признаков прогрессирования опухолевого процесса назначают гормональное лечение. Пациента следует информировать о том, что немедленное начало гормонотерапии рака предстательной железы приводит к лучшим отдалённым результатам, чем при отсроченном начале лечения.

Исходы, прогноз, диспансерное наблюдение

Прогноз при раке предстательной железы зависит от стадии болезни, степени дифференцировки опухоли и уровня ПСА. При раке I—II стадии после радикальной простатэктомии и лучевой терапии 5 лет живут без рецидива 70—90% больных, а общая выживаемость составляет 85–97%. При выявлении отдалённых метастазов средний период до прогрессирования процесса на фоне лечения составляет 24—36 мес.

Диспансерное наблюдение. Через 2 мес после радикальной простатэктомии концентрация ПСА в крови должна нормализоваться. После облучения по радикальной программе уровень ПСА достигает 1 нг/мл по прошествии 16 мес.

Наблюдение за больными после проведённого лечения включает следующие мероприятия.

- Определение концентрации ПСА, пальцевое ректальное исследование и стандартное клиническое обследование каждые 3 мес в течение первого года, каждые 6 мес на протяжении до 3 лет и далее ежегодно.
- Повышение содержания ПСА после радикальной простатэктомии более 0,2 нг/мл может свидетельствовать о рецидиве заболевания.
- Пальпируемый плотный узел и рост концентрации ПСА свидетельствуют о развитии местного рецидива.
- Биопсия под контролем трансректального УЗИ рецидивной опухоли показана, если планируется 2-я линия радикального лечения.
- При болях в костях показана остросцинтиграфия (независимо от содержания ПСА в крови).

Профилактика

Первичная профилактика. Специфическая профилактика рака предстательной железы недостаточно разработана. В некоторых исследованиях выявлена положительная роль финастерид (ингибитор 5 α редуктазы), соевых продуктов, ликопина, селена, витамина А в профилактике данного заболевания. Рекомендовано проводить следующие мероприятия.

- Снижение калорийности пищи, преимущественно благодаря уменьшению количества животных жиров.
- Увеличение в рационе растительных продуктов (свежей зелени, фруктов, овощей).
- Уменьшение потребления раздражающей пищи (большого количества специй, кофе, алкоголя и др.).
- Ограничение жидкости перед сном (профилактика переполнения мочевого пузыря).
- Повышенная физическая активность.

Скрининг рака предстательной железы проводят, основываясь на определении концентрации ПСА в крови и пальцевом ректальном исследовании. Обследование может приводить к ложно положительным результатам и избыточному лечению по поводу бессимптомного рака предстательной железы (латентная форма, не угрожающая жизни больного). Проведение исследований, направленных на раннюю диагностику этого заболевания, следует обсуждать с больным.

Вторичная профилактика. Вторичная профилактика заключается в своевременном лечении заболеваний предстательной железы, коррекции гормонального дисбаланса.

14.2. РАК ПОЧКИ

Рак почки — злокачественная опухоль эпителиального происхождения из паренхимы почки.

МКБ 10. С64 Злокачественное новообразование почки.

В XIX веке рак паренхимы почки называли опухолью Гравитца. В начале XX века опухоль стали называть гипернефромой, или гипернефroidным раком, затем аденокарциномой почки. В настоящее время используют термин «почечно клеточный рак», или «рак почки».

Эпидемиология

Опухоли почки у взрослых составляют 2,7% в структуре всех злокачественных новообразований. Мужчины страдают этим заболеванием в 2 раза чаще женщин. Наиболее часто рак почки выявляют в возрасте 55–75 лет. Существенных различий в географическом распределении опухолей почки не отмечено. В России рак почки занимает первое место в структуре онкологической патологии мочевыводящих путей. Заболеваемость в 2005 г. составила 11 случаев на 100 000 населения. По темпам среднегодового прироста в России эта опухоль занимает 3-е место (4,12% в год).

Этиология и патогенез

- Риск появления рака почки у курильщиков (независимо от пола) возрастает на 30–60% по сравнению с некурящим населением.
- В экспериментах опухоль почки возникает под воздействием эстрогенов или антрахинолина. Изменение гормонального фона может способствовать появлению рака почки.
- В злокачественных клетках при раке почки возникают делеции и транслокации хромосом преимущественно в коротком плече хр. 3.

- В 1% случаев наблюдают семейные опухоли почек, развивающиеся в молодом возрасте, часто проявляющиеся двусторонним поражением и мультицентричным ростом.
- Почечно клеточный рак — симптом болезни фон Клиппеля—Линдау (сочетание с висцеральными гемангиомами и кистами), шишковидного склероза и др.
- Ожирение сопровождается повышением риска рака почки на 20%. Лица, получавшие мочегонные средства, фенацетинсодержащие анальгетики и амфетамин по различным показаниям, несколько чаще страдают раком почки.

Классификация

Гистологическая

- Светлоклеточный рак (гипернефрома). Эту форму рака почки обнаруживают в 70—80% случаев. У 3% больных выявляют двустороннее поражение почек. При размере опухолевого узла до 4 см в диаметре только в 30% случаев псевдокапсула остаётся интактной — в остальных случаях развивается микроинвазия окружающей паренхимы. Большие опухолевые узлы содержат очаги некроза, кровоизлияний и обызвествления. Для опухоли этого типа более характерно поражение почечной и нижней полой вены. Из-за большого содержания липидов и гликогена опухоль имеет золотисто жёлтую окраску.
- Гранулярно клеточный рак.
- Хромобластно клеточный рак развивается из эпителия дистальных извитых канальцев. Опухоль имеет наиболее благоприятный прогноз.
- Веретенноклеточный рак характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом
- Почечно клеточный рак, связанный с кистой.
- Папиллярный рак выявляют в 10% случаев. Для этого типа опухоли наиболее характерны множественность зачатков и двустороннее поражение почек.

В 40% случаев злокачественные новообразования почек имеют смешанное строение. Рак почки может поражать любые её сегменты и расти как в сторону фиброзной капсулы, растягивая её и деформируя почку, так и в сторону чашечно лоханочной системы с частичным или полным её заполнением. Опухоль метастазирует гематогенным и лимфогенным путём, наиболее часто поражает лёгкие, кости, реже печень.

TNM-классификация

- T — первичная опухоль.
TX — первичная опухоль не может быть оценена.

- Т0 — нет данных о первичной опухоли.
 - Т1а — опухоль не более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная почечной тканью.
 - Т1б — опухоль более 4, но не превышает 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почечной тканью.
 - Т2 — опухоль более 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почечной тканью.
 - Т3 — опухоль с вовлечением крупных вен либо с инвазией надпочечника или окружающих тканей, но не выходящая за пределы периренальной фасции Герота.
 - Т3а — опухолевая инвазия надпочечника или паранефральной клетчатки в пределах фасции Герота.
 - Т3б — опухоль распространяется в почечную вену или нижнюю полую вену ниже диафрагмы.
 - Т3с — опухоль с поражением нижней полой вены выше диафрагмы.
 - Т4 — опухоль распространяется за пределы фасции Герота.
 - N — регионарные лимфатические узлы: поясничные лимфатические узлы (латероаортальные, преаортальные, ретроаортальные, латерокавадные, прекавадные, ретрокавадные, интераортокавадные, лимфатические узлы ворот почки).
 - NX — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.
 - N0 — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.
 - N1 — метастаз в одном регионарном лимфатическом узле.
 - N2 — метастазы более чем в одном регионарном лимфатическом узле.
 - M — отдалённые метастазы.
 - MX — отдалённые метастазы не могут быть оценены.
 - M0 — нет отдалённых метастазов.
 - M1 — отдалённые метастазы.
 - G — гистологическая степень злокачественности.
 - GX — степень дифференцированности опухоли не может быть оценена.
 - G1 — высокодифференцированная опухоль.
 - G2 — умеренно дифференцированная опухоль.
 - G3 — низкодифференцированная опухоль.
 - G4 — недифференцированная опухоль.
- Классификация рака почки по стадиям приведена в табл. 14.2.

Таблица 14 2. Классификация рака почки по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 1	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0.N1	M0
Стадия IV	T4	N0, N1	M0
	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любая N	M1

Клиническая картина

Триада симптомов, описываемая в большинстве руководств (гематурия, пальпируемое объёмное образование и боль) проявляется при значительном распространении процесса и свидетельствует либо о прорастании опухоли в почечную лоханку, либо о вовлечении капсулы органа. Лихорадка неясного генеза, которая часто сопровождает развитие опухоли, тоже обычно не проявляется в ранних стадиях процесса.

Иногда единственным симптомом при опухолевой патологии почек бывает артериальная гипертензия, основными причинами которой в этом случае могут быть гиперренинемия, артериовенозная фистула, полицитемия, гиперкальциемия, обструкция уретры и метастазы в головном мозге.

Обычно опухоль почки выявляют случайно при проведении УЗИ по поводу другой патологии либо при диспансерном обследовании.

Паранеопластические синдромы делятся на специфические и не специфические.

- Неспецифические синдромы.
 - Анемия.
 - Увеличение СОЭ.
 - Коагулопатия.
 - Нарушение функций печени.
 - Лихорадка.
 - Амилоидоз.
 - Нейропатии.
- Специфические синдромы.
 - Гиперкальциемия.
 - Эритроцитоз.
 - Артериальная гипертензия.
 - Повышение уровня хорионического гонадотропина.

- Синдром Кушинга.
- Гиперпролактинемия.
- Нарушения углеводного обмена.

Диагностика

- Инструментальное обследование целесообразно начинать с УЗИ. Характерными признаками злокачественных новообразований почки служат неровность контуров узла, пониженная эхогенность, неоднородность структуры, обусловленная кистозно изменёнными участками, обызвествлениями. При УЗИ можно выявить инвазию, увеличенные регионарные лимфатические узлы.
- КТ и МРТ дополняют данные УЗИ и позволяют выявить поражение лимфатических узлов в ранних стадиях прогрессирования опухоли. При выявлении объёмного образования почки менее 4 см в диаметре применимы различные подходы, в том числе динамическое наблюдение с контрольными УЗИ или КТ через каждые 3 мес с оценкой динамики роста узла.
- Некоторым больным показана чрескожная пункционная биопсия объёмного образования почки под контролем УЗИ или КТ, что в большом проценте случаев позволяет поставить точный диагноз. При отработанной методике и соответствующем опыте персонала данная процедура практически безопасна. Цитологическая пункция тонкой иглой нецелесообразна из-за большого процента расхождения морфологических диагнозов до и после операции. С другой стороны, инвазивные диагностические методы не всегда оправданы, поскольку повышается риск кровотечения и имплантационного метастазирования.
- Поскольку частота мультицентричности рака почки относительно высока (10–15% случаев), нельзя исключить дополнительные первичные очаги, не определяемые традиционными инструментальными методами на дооперационном этапе. В связи с этим оправданно проведение интраоперационного УЗИ, с помощью которого возможно более точно определить локализацию опухолевых узлов, отношение последних к крупным сосудам и выделительной системе почки, выявить непальпируемые во время операции очаги опухоли.
- Сцинтиграфия почек с непрямой ангиографией позволяет оценить не только функции, но и особенности кровообращения почек.
- Показания к ангиографии приведены ниже.
 - Планируемая резекция почки.
 - Опухоль почки больших размеров.
 - Опухолевый тромбоз нижней полой вены.
 - Планирование эмболизации почечной артерии.

- В диагностический алгоритм необходимо включать инструментальное исследование органов мишеней: рентгенографию или КТ органов грудной полости, радионуклидное исследование скелета, КТ головного мозга при наличии неврологической симптоматики.

Дифференциальная диагностика

В первую очередь необходимо исключить опухолеподобные процессы (почечная дисгенезия, пороки развития сосудов, киста, почечная тубулярная гиперплазия, ксантогранулематозный пиелонефрит, малакоплакия). При гидронефрозе можно пропальпировать объёмное образование эластической консистенции с гладкой поверхностью. Для забрюшинной опухоли характерно медиальное отклонение мочеточника. Опухоли почечной лоханки возникают гораздо реже, чем рак почки, и в основном у мужчин.

Необходима дифференциальная диагностика также с доброкачественными опухолями, в первую очередь с аденомой и ангиомиолипомой. Реже возникают лейомиома, липома, гемангиома, лимфангиома.

Лечение

Хирургическое лечение. Основной метод лечения рака почки — операция. Радикальная нефрэктомия — метод выбора при лечении локализованных и местно распространённых форм рака почки. Даже при наличии отдалённых метастазов циторедуктивные операции оправданы при технической возможности, удовлетворительном состоянии больного и возможности провести адъювантную терапию. Удаление почки, как источника формирования новых метастазов, а также «ловушки» для мигрирующих лимфоцитов, приводит к уменьшению темпов роста метастатических очагов, а в некоторых случаях — к их полной регрессии.

В последние годы в крупных онкологических центрах при опухолях, не превышающих 4 см в диаметре, всё чаще выполняют резекцию органа. Сохранение функции поражённой опухолью почки очень важно. Выполнение экономных резекций по адекватным показаниям позволяет достичь 5-летней выживаемости у 80—96% больных. При раке почки I стадии отдалённые результаты радикальной нефрэктомии и органосохраняющих операций существенно не различаются. Резекции почки возможны даже при ограниченном прорастании небольшой по размеру опухоли околопочечной клетчатки.

Показания к резекции почки при раке перечислены ниже.

- Абсолютные.

Единственная почка.

Двустороннее поражение.

Наличие у больного декомпенсированной почечной недостаточности (концентрация креатинина в крови 2,5 мг/дл и более).

• Относительные.

— Хроническая почечная недостаточность (ХПН) (концентрация креатинина в крови 133—220 мкмоль/л).

— Нормальная функция противоположной почки при наличии другого урологического заболевания.

За последние годы накоплен опыт малоинвазивной хирургии локализованного рака. Отдалённые результаты видеоендоскопической резекции почки соответствуют таковым при открытых вмешательствах, а непосредственные даже несколько лучше благодаря меньшему числу послеоперационных осложнений, более быстрой послеоперационной реабилитации больных.

Лимфодиссекция при резекции почки обязательна, как и при радикальной нефрэктомии.

Эмболизацию почечных артерий рекомендуют проводить в предоперационном периоде при раке большого размера без признаков отдалённого метастазирования с целью паллиативного лечения (для замедления темпа роста опухоли, остановки кровотечения, уменьшения интоксикации). В результате возникающего некроза опухоли образуются Аг, которые циркулируют в кровяном русле больного и способствуют развитию противоопухолевого эффекта. В некоторых учреждениях при генерализованных формах рака достигнута ремиссия у 36% больных, в том числе у 14% — полная. В большинстве случаев этот лечебный приём осложняется так называемым посттромбозмическим синдромом в виде болей, лихорадки, тошноты, рвоты, хотя эти симптомы имеют преходящий характер и редко длятся более 72 ч.

Гормонотерапия

Длительное время в клинической практике применялись гормональные препараты (прогестины, антиэстрогены), поскольку в опухоли левой ткани почки были обнаружены прогестероновые и эстрогеновые рецепторы, а также появились данные по торможению роста клеток в культуре и у экспериментальных животных. Однако эффективность этого лечения больных генерализованным раком почки не превышает 4% даже по самым оптимистичным прогнозам и не зависит от количества гормональных рецепторов в первичной опухоли.

Химиотерапия

Почечно-клеточный рак малочувствителен к химиотерапии. Цитотоксические и гормональные лекарственные средства как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях малоэффективны.

ны. Резистентность опухолей почки к химиотерапии обусловлена максимальной концентрацией Р гликопротеина по сравнению с другими видами рака. Р гликопротеин распознаёт цитостатические агенты и мешает их проникновению в злокачественную клетку, что ведёт к множественной лекарственной устойчивости. Кроме того, клетки почечно-клеточного рака имеют низкий индекс пролиферативной активности и относительно высокую длительность удвоения. Следовательно, для воздействия на опухолевую клетку необходимо постоянно поддерживать концентрацию цитостатических лекарственных средств в крови.

Рак почки резистентен практически ко всем имеющимся цитостатическим лекарственным средствам. Положительный ответ от использования различных схем не превышает 5%. Максимальный эффект наблюдают при назначении фторурацила.

Иммунотерапия

Рак почки рассматривают как иммунозависимую опухоль. Выделяют следующие виды иммунотерапии.

- Неспецифическая иммунотерапия с использованием модификаторов биологических реакций.
- Специфическая иммунотерапия (вакцины).
- Адоптивная клеточная с использованием аутолимфоцитов, лимфокин-активированных киллеров, туморинфильтрирующих лимфоцитов.
- Генная терапия.

Накоплен достаточно большой опыт по применению интерферона α_2 как в режиме монотерапии, так и в комбинации с цитостатическими и другими иммунотерапевтическими лекарственными средствами: частота полных и частичных ремиссий при диссеминированных формах достигает 15—30%.

Важной особенностью цитокинов считают модуляцию действия ряда лекарственных средств, в том числе фторурацила и винбластина. Следует помнить о том, что в отличие от общепринятой цитотоксической терапии, эффект от которой проявляется сразу после её назначения, эффект лечения цитокинами обусловлен активизацией системы неспецифической противоопухолевой резистентности и может проявляться после достаточно длительного воздействия.

Применение цитокиновых лекарственных средств в высоких дозах не привело к существенному повышению эффективности лечения, зато значительно увеличило токсичность. Основными осложнениями цитокиновой терапии служат гриппоподобный синдром, артериальная гипотензия, лейкопения, тромбоцитопения, аллергические реакции, отёки, возрастание риска бактериальной инфекции. Тяжесть побочной реакции связана с дозой препарата и практически не зависит от длительности его применения.

Некоторая разница в механизме действия интерферона **а** и ИЛ 2 определила в настоящее время популярность схем с их совместным применением, а также с включением в эти схемы фторурацила или винбластина. Эффективность таких схем по опыту разных учреждений достигает 30% при генерализованном раке почки со средней продолжительностью ремиссии 11,5–15 мес.

В стадии изучения находится и иммунотерапия с использованием опухолевых вакцин и генной терапии.

Следует подчеркнуть, что эффективность любого варианта терапии больных раком почки повышается после выполнения паллиативных (циторедуктивных) операций.

Существенно влияют на прогноз заболевания следующие факторы.

- Распространение опухоли за пределы фасции Герота.
- Метастазы в лимфатических узлах.
- Опухолевый тромб в почечной и(или) нижней полой вене.
- Резектабельные отдалённые метастазы.

Благоприятные прогностические факторы у первичных больных хороший исходный соматический статус, ограниченное число метастазов (преимущественно в лёгких), длительный безрецидивный период после радикальной нефрэктомии (более 24 мес) и короткий интервал между подтверждением опухоли и началом системного лечения. Кроме того, существуют лабораторные факторы прогноза: АТ к щитовидной железе (и/или развитие аутоиммунного тиреоидита), лёгочный резистентный протеин, отношение CD4/CD8, концентрация ИЛ 6 в крови, плоидность опухоли.

Исходы, прогноз, диспансерное наблюдение

После радикальной операции 5-летняя выживаемость больных при I стадии составляет 95%, при II — 88%, при III — 60%, при IV стадии — 20%. При инвазии нижней полой вены этот показатель не превышает 60%, при поражении регионарных лимфатических узлов — 40%, при вовлечении отдалённых органов — 13%. Несколько лучшие результаты получены при одновременном удалении почки и единичного метастаза, тем не менее 5-летняя выживаемость колеблется в диапазоне 7–50%.

При прорастании опухолью других органов и тканей даже выполнение расширенных и комбинированных вмешательств позволяет продлить жизнь до 5 лет только у отдельных больных, а 3-летняя выживаемость не превышает 20%.

Диспансерное наблюдение. После радикального лечения у 25% больных локализованным раком почки возникает рецидив, а у 60% — метастазы в лёгких в течение 2–3 лет. Чем длительнее период полной ре-

миссии, тем выше медиана выживаемости. Повторные обследования необходимо проводить с периодичностью в 3 мес, через 3 года — ежегодно.

Профилактика

Первичная профилактика. При отказе от курения вероятность развития заболевания снижается. По данным ряда когортных международных исследований, в течение 25 лет после отказа от курения риск появления рака почки снижается на 15%. Большое значение имеет борьба с ожирением. Употребление овощей и фруктов, по данным большинства авторов, способствует уменьшению риска развития рака почки.

Вторичная профилактика. Аденома почки характеризуется достаточно высокой склонностью к злокачественному перерождению, из-за чего в этих случаях необходима активная лечебная тактика, особенно если размеры опухоли достигают 5 см и более. При других доброкачественных новообразованиях (лейомиома, ангиомиолипома) допустима выжидательная тактика с динамическим контролем.

14.3. РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Рак мочевого пузыря — злокачественная опухоль из элементов эпителия слизистой оболочки мочевого пузыря.

МКБ 10. С67 Злокачественное новообразование мочевого пузыря; **С67.0** Злокачественное новообразование мочепузырного треугольника мочевого пузыря; **С67.1** Злокачественное новообразование купола (дна) мочевого пузыря; **С67.2** Злокачественное новообразование боковой стенки мочевого пузыря; **С67.3** Злокачественное новообразование передней стенки мочевого пузыря; **С67.4** Злокачественное новообразование задней стенки мочевого пузыря; **С67.5** Злокачественное новообразование шейки мочевого пузыря; **С67.6** Злокачественное новообразование мочеточникового отверстия мочевого пузыря; **С67.7** Злокачественное новообразование первичного мочевого протока (уратуса); **С67.8** Злокачественное новообразование распространяется на несколько отделов пузыря; **С67.9** Злокачественное новообразование мочевого пузыря без уточнения.

Эпидемиология

Опухоли мочевого пузыря составляют 70% новообразований органов мочевого тракта и около 4% всей онкологической патологии. Заболеваемость раком мочевого пузыря ежегодно возрастает, особен

но в индустриально развитых странах. Вместе с тем результаты лечения больных имеют лишь незначительную тенденцию к улучшению. Это связано со склонностью опухоли к рецидивированию (частота рецидивов после органосохраняющих операций достигает 50—90%) и к первичной множественности поражения (2 очага и более).

В России на долю рака мочевого пузыря приходится 4,5% всех злокачественных новообразований. Мужчины страдают в 4 раза чаще из-за более частого нарушения акта мочеиспускания, влияния гиперплазии предстательной железы, хронического простатита и других заболеваний, ведущих к застою мочи, из-за преимущественной занятости во вредных видах производства.

Этиология

Среди теорий происхождения эпителиальных опухолей мочевого пузыря наиболее популярна химическая. Ещё в XIX веке была отмечена повышенная заболеваемость раком мочевого пузыря среди рабочих, занятых в производстве анилиновых красителей. В эксперименте показано, что рак индуцирует не анилин, а промежуточные продукты его метаболизма: карбиламин, бензидин, аминофенол и др. Наибольший риск заболевания выявлен у лиц, длительно работающих в химической, резиновой, газовой, текстильной и скобяной промышленности.

Увеличение числа случаев папиллярного рака мочевого пузыря отмечено у мышей после постоянной аппликации табачной смолы к слизистой оболочке рта. Почти 92% больных раком мочевого пузыря курят сигареты.

В эндемичных районах шистосоматоза чаще обнаруживают плоскоклеточный рак мочевого пузыря (40% случаев). В стенке поражённого органа при этом нередко находят яйца паразита. Значительную роль играют различные воспалительные процессы в стенке пузыря. Под влиянием воспаления возникает предрасположенность уротелия к метаплазии.

В развитии папиллярных опухолей мочевого пузыря, возможно, играет этиологическую роль вирус папилломы человека.

Классификация

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ

В большинстве случаев рака предстательной железы обнаруживают уротелиальный или переходно клеточный рак (87—96%), в 3—10% — плоскоклеточный рак, в 1—3% — аденокарциному.

Папиллома и рак представляют собой различные стадии одного и того же злокачественного процесса. В связи с этим подходы к лечению папилломы мочевого пузыря должны быть такими же, как и при поверхностном раке.

Основной путь метастазирования рака предстательной железы — лимфогенный. Наиболее часто выявляют метастазы в регионарных (внутрибрюшных) и забрюшинных парааортальных лимфатических узлах. Отдалённые гематогенные метастазы возникают обычно в печени, лёгких, костях, головном мозге и других органах.

TNM-классификация

- Т — первичная опухоль.
 - TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
 - TO — первичную опухоль нельзя определить.
 - Ta — неинвазивный папиллярный рак.
 - Tis — рак *in situ* («плоская опухоль»),
 - T1 — опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань.
 - T2 — опухоль прорастает мышечный слой.
 - T2a — опухолевая инвазия поверхностного мышечного слоя (внутренняя половина).
 - T2b — опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя (наружная половина).
 - T3 — опухоль распространяется на околопузырные ткани.
 - T3a — микроскопически.
 - T3b — макроскопически (экстравезикальная масса).
 - T4 — опухоль распространяется на любую из следующих анатомических структур: предстательная железа, матка, влагалище, стенка таза, передняя брюшная стенка.
 - T4a — опухоль распространяется на предстательную железу, матку или влагалище.
 - T4b — опухоль распространяется на стенку таза или переднюю брюшную стенку.
- N — регионарные лимфатические узлы.
 - NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
 - NO — отсутствуют признаки поражения регионарных лимфатических узлов.
 - N1 — метастаз в одном лимфатическом узле 2 см или менее в наибольшем измерении.
 - N2 — метастаз в одном лимфатическом узле более чем 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении или нескольких лимфатических узлах не более чем 5 см в диаметре.

N3 — метастаз в лимфатический узел более 5 см в наибольшем измерении.

- М — отдалённые метастазы.

MX — недостаточно данных для оценки отдалённых метастазов.

MO — нет признаков отдалённого метастазирования.

M1 — имеются отдалённые метастазы.

Классификация рака мочевого пузыря по стадиям приведена в табл. 14 3.

Таблица 14 3. Распределение рака мочевого пузыря по стадиям

Стадия	T	N	M
0a	Ta	N0	MO
0is	Tis	N0	MO
I	T1	N0	MO
II	T2a,б	N0	MO
III	T3a.б, T4a	N0	MO
IV	T4б	N0	MO
	Любая T	N0	MO
	Любая T	N1, N2, N3	MO
		Любая N	M1

При метастатическом поражении даже одного регионарного лимфатического узла определяют IV стадию болезни. Это связано с резким ухудшением прогноза при такой распространённости опухоли.

Локализованный рак мочевого пузыря подразделяют на 2 стадии: поверхностную (I стадия) и инвазивную (II стадия). Тактика лечения при I и II стадиях в определённой степени противоположна. Если при поверхностном раке лечение в большей степени направлено на сохранения органа, то при инвазивном процессе показана более агрессивная тактика, в том числе проведение радикальной цистэктомии.

Клиническая картина

Для поверхностного рака мочевого пузыря характерна очень яркая симптоматика. В 85% случаев отмечают гематурию, в 20% — симптомы цистита. В Европе и США рак мочевого пузыря этой стадии диагностируют в 70—75% случаев, а в России локализованные формы — менее чем в 50% случаев, что свидетельствует о недостаточной осведомлённости населения об этой опухоли, отсутствии онкологической настороженности врачей общей практики.

- Гематурия при раке мочевого пузыря чаще не сопровождается болью (в отличие от мочекаменной болезни) и возникает на фоне полного благополучия. Макрогематурия бывает терминальной и тотальной.

Первую наблюдают при локализации опухоли в шейке мочевого пузыря, вторую — при любой локализации. Возможно отхождение сгустков крови. В начальных стадиях заболевания гематурия, как правило, не бывает постоянной и продолжается не более нескольких часов или 1—2 сут. По мере прогрессирования опухоли интенсивность гематурии возрастает, сокращается длительность «светлых промежутков» между эпизодами гематурии. Рак может осложниться профузным кровотечением со сгустками, в результате чего возможна тампонада мочевого пузыря. Важно отметить, что размер опухоли не связан с выраженностью гематурии. Таким образом, наличие крови в моче служит показанием для всестороннего обследования больного для выявления причины этого симптома.

- Боли и дизурические явления могут быть связаны как непосредственно с ростом опухоли, так и с сопутствующим циститом. Боли локализуются в надлобковой области, при прорастании опухоли в клетчатку и соседние органы они принимают постоянный мучительный характер, могут иррадиировать в промежность, прямую кишку, мошонку, основание полового члена, влагалище. Дизурические явления чаще возникают при локализации опухоли в шейке мочевого пузыря: мочеиспускание становится учащённым, болезненным: возникают ложные позывы, недержание мочи. При инфильтративном росте опухоли ёмкость мочевого пузыря постепенно уменьшается, появляются боли в конце и после мочеиспускания. При локализации опухоли в области устья мочеточника может развиваться его блокада, что ведёт к нарушению пассажа мочи, уретероэктазии, гидронефротической трансформации почки. При этом часто пациентов беспокоят тупые, ноющие боли в поясничной области, пиелонефрит. При окклюзии мочеточников с обеих сторон развиваются признаки ХПН: вялость, кожный зуд, диспепсические расстройства, азотемия. Прорастание опухоли в соседние структуры сопровождается формированием свищей: пузырно-прямокишечного, пузырно-влагалищного, надлобкового. При метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов нередко развиваются лимфостаз и отёк нижних конечностей, мошонки, надлобковой области.

Диагностика

При пальпации через переднюю брюшную стенку удаётся прощупать только большие опухоли при далеко зашедшем процессе. Более информативным методом считают бимануальную пальпацию, т.е. пальпацию одновременно через переднюю брюшную стенку и через прямую кишку или влагалище. Значение пальпации для диагностики ограничено.

- Поверхностные опухоли пропальпировать нельзя.
- Опухоли с инвазивным ростом в мышечный слой стенки органа можно прощупать, они смещаются при бимануальной пальпации.
- Неподвижность опухоли свидетельствует о её прорастании в паравезикальную клетчатку. При бимануальной пальпации можно также определить прорастание опухоли в предстательную железу, прямую кишку и влагалище.

К основным инструментальным методам исследования для оценки первичного очага и дальнейшего динамического наблюдения за больным относят УЗИ органов малого таза и цистоскопию с биопсией.

- УЗИ — обязательный метод исследования при подозрении на опухоль мочевого пузыря. Оно позволяет уточнить границы опухоли, выявить прорастание в соседние органы и метастатическое поражение подвздошных лимфатических узлов, что крайне важно для определения дальнейшей тактики лечения. Уровень инвазии можно точно оценить только при использовании трансуретрального УЗИ, однако поскольку это инвазивная процедура, то данный метод на практике применяют редко. Сочетание трансабдоминального с трансректальным или трансвагинальным УЗИ позволяет существенно повысить информативность исследования.
- Цистоскопия служит основным методом диагностики рака мочевого пузыря. Как правило, исследование технически не представляет сложности. Исключение составляют больные со стриктурами уретры, сморщенным и деформированным мочевым пузырём, массивной макрогематурией. При цистоскопии определяют размер, локализацию, характер роста опухоли, её отношение к устьям мочеточников, состояние окружающей слизистой оболочки. По косвенным признакам можно судить о степени инвазии опухоли. Типичные папиллярные неинфильтрирующие опухоли при цистоскопии выглядят как образования на ножке с длинными, нежными ворсинками, флотирующими в жидкости, с просвечивающимися кровеносными сосудами. Слизистая оболочка вокруг опухоли не изменена. По мере нарастания глубины инвазии ножка укорачивается и постепенно сливается с основной массой опухоли. Опухоль принимает вид местного образования, лишённого ворсин, местами распадающегося и покрытого фибрином и солями. Слизистая оболочка вокруг опухоли отёчна и гиперемирована, её сосуды инъецированы. При цистоскопии проводят биопсию очага поражения. По возможности, следует получить несколько кусочков из различных участков опухоли, а также из визуально непораженной слизистой оболочки для исключения сопутствующей *carcinoma in situ* (множественная биопсия).

- Более точным и специфичным методом считают цистоскопию в флуоресцентном режиме с использованием спектрометрии. Этот метод основан на избирательном накоплении опухолевыми клетками фотосенсибилизатора (5 аминолевулиновой кислоты), что в свою очередь приводит к избыточному накоплению в опухолевой ткани протопорфирина IX. Во время этого исследования проводят биопсию из флуоресцирующих участков визуально неизменённой слизистой оболочки, что повышает выявляемость очагов неинвазивного рака.
- Для уточнения глубины инвазии опухоли, прорастания в соседние органы, поражения лимфатических узлов используют КТ и МРТ.

Дифференциальная диагностика

Цистоскопическая картина рака мочевого пузыря сходна с таковой при туберкулёзе, сифилисе, эндометриозе, хроническом цистите, не фробенной аденоме, железистой метаплазии и др. Кроме того, следует отличать первичный рак мочевого пузыря от прорастающих в мочевой пузырь опухолей других органов. Для уточнения диагноза наибольшее значение имеет биопсия.

До 10% случаев рака мочевого пузыря возникает одновременно с раком предстательной железы, поэтому необходимо определить уровень ПСА в крови, провести трансректальное УЗИ, а иногда и биопсию предстательной железы.

Лечение

Хирургическое лечение. Поверхностный рак мочевого пузыря включает неинвазивный папиллярный рак (Ta), «плоскую» опухоль или *carcinoma in situ* (Tis) и опухоль, прорастающую субэпителиальную соединительную ткань (T1).

При лечении поверхностного рака мочевого пузыря решают 3 основные задачи:

- максимально радикально удалить все видимые поверхностные опухоли в пределах здоровых тканей с резекцией мышечного слоя;
- не допустить рецидива заболевания или максимально увеличить без рецидивный период;
- избежать прогрессирования заболевания (инвазия в нижележащие слои, появление отдалённых метастазов).

Для радикального удаления всех видимых поверхностных очагов поражения в пределах здоровых тканей с резекцией мышечного слоя успешно используют трансуретральную резекцию мочевого пузыря. Это вмешательство выполняют как с диагностической (оценка гисто

логической структуры и степени инвазии опухоли), так и с лечебной целью. После планового гистологического исследования в 40% выявляют папиллярный рак, в 30% — распространение в субэпителиальную соединительную ткань. У 20% больных опухоль, клинически трактованная как поверхностная, прорастает в мышечный слой стенки.

Правильно выполненная трансуретральная резекция служит адекватным методом лечения многих поверхностных злокачественных новообразований мочевого пузыря. Рецидивы поверхностного рака мочевого пузыря после такого лечения возникают у 50% пациентов. При этом примерно 50% рецидивов возникает в первый год. Выделяют три основные причины частого рецидивирования.

- Диффузный характер неопластических изменений слизистой оболочки и наличие недиагностированных очагов Tis.
- Возможность имплантации злокачественных клеток во время внутрипузырного вмешательства.
- Биологические свойства опухоли: большинство рецидивов возникает в течение года наблюдения, и каждый последующий рецидив обладает всё большим потенциалом к снижению дифференцировки и инвазии мышечного слоя.

Радикальная цистэктомия с деривацией мочи в сегмент кишечника — основной метод лечения при раке мочевого пузыря II—III стадии (T2a,b T3a,b T4aN0M0). Это вмешательство включает выполнение цистпростатвезикулэктомии у мужчин. У женщин единым блоком удаляют мочевой пузырь, яичники, маточные трубы, матку, уретру и переднюю стенку влагалища. Радикальная цистэктомия сопровождается подвздошно-обтураторной лимфодиссекцией.

В настоящее время используют несколько вариантов деривации мочи после цистэктомии.

- Формирование мочевого резервуара из отключённого сегмента кишки с выведением кишечной стомы (кишечного кондута) или с механизмом удержания мочи (гетеротопический резервуар).
- Формирование мочевого резервуара из отключённых сегментов тонкой или толстой кишки с наложением кишечного уретрального анастомоза (ортотопический мочевой резервуар).
- Выведение мочеточников на кожу (уретерокутанеостомия).
- Пересадка мочеточников в сигмовидную кишку.
- Формирование ректального мочевого пузыря.

Имплантация мочеточников на кожу может осложниться восходящей инфекцией и пиелонефритом, рубцовым стенозом стомы, подтеканием мочи и мацерацией кожи. При пересадке мочеточников в кишечник также не удаётся избежать восходящей инфекции, пиелонефрита с исходом в ХПН, гиперхлоремического ацидоза. Наиболее благоприятные результаты получают при формировании искусствен

ного мочевого пузыря из изолированных сегментов тонкой или толстой кишки, когда кишку анастомозируют с мочеиспускательным каналом (ортотопическая пластика мочевого пузыря). При этом через некоторое время после операции в большинстве случаев удаётся добиться функции удерживания и регулирования мочеиспускания мышцами тазового дна и брюшной стенки.

Своевременное выполнение радикальной цистэктомии позволяет добиться хороших результатов. 5 летняя выживаемость при раке pT2a,b достигает 50—72%, при pT3a,b — 18—30%. При метастатическом поражении лимфатических узлов — 23—31%. Послеоперационная летальность в настоящее время в ведущих клиниках не превышает 1,2—3%. Показания к органосохраняющим операциям при инвазивном раке мочевого пузыря приведены ниже.

- Солитарные опухоли на боковых, задней или передней стенках органа.
- Отсутствие дополнительных очагов неинвазивного рака.
- Наличие противопоказаний к радикальной цистэктомии.

Лучевая терапия. В России и США при инвазивном раке мочевого пузыря предпочитают радикальное хирургическое лечение, а в странах Западной Европы. Великобритании чаще используют консервативные методы. При этом назначают стандартное облучение в дозе 50—65 Гр. Наилучшие результаты получают у больных, которым до облучения выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря. Полной ремиссии при T2~T3a достигают в 50—70% случаев, при T3b~T4a — в 40—50%. 5 летняя выживаемость больных переходного клеточным раком при использовании дистанционной лучевой терапии при T2 составляет 30—50%, при T3 — 15—35%, при T4 — до 10%.

При выявлении паравезикального опухолевого конгломерата более 5 см в диаметре проведение дистанционной лучевой терапии с лечебной целью нецелесообразно. Поскольку результаты лучевой терапии в режиме классического фракционирования не удовлетворительны, оправданы попытки органосохраняющего лечения с предоперационной дистанционной лучевой терапией в дозе 44 Гр. После резекции мочевого пузыря проводят имплантацию иридиевых источников в ложе опухоли. Выживаемость больных в течении 5 лет после такого лечения при pT1 составляет 77%, при pT2 — 63%. при pT4 — 47%.

Химиотерапия. К основным методам профилактики рецидивов и. при определённых показаниях, лечения поверхностного рака относят внутрипузырную химиотерапию, внутрипузырную иммунотерапию и фотодинамическую терапию.

Для проведения внутрипузырной химиотерапии использовали различные вещества и лекарственные средства: серебро, трихлоруксусную кислоту, тиотепу, дактиномицин, фторурацил, маннитол, метотрексат.

митомycin, вакцину БЦЖ, доксорубин, блеомицин. Некоторые из них широко применяют в клинической практике до настоящего времени. Однако наиболее изученными и часто используемыми лекарственными средствами считают митомycin, доксорубин, эпирубин.

В проспективных рандомизированных исследованиях не выявлено преимуществ краткосрочных ранних инсталляций (первую инсталляцию выполняют не позднее чем через 24 ч после трансуретральной резекции) или продолжительных (6 мес и более) внутрипузырных введений при начале лечения не ранее чем через 7 сут после операции.

Митомycin и вакцину БЦЖ можно применять для внутрипузырной терапии в качестве мероприятий первой линии при опухолях низкой и средней степени злокачественности, но при распространённости T1G3 или Tis предпочтение следует отдавать БЦЖ.

Основным противопоказанием для первого введения вакцины БЦЖ в мочевой пузырь после операции, кроме ранее перенесённой туберкулёзной инфекции или гиперчувствительности к препарату, служит продолжающаяся макрогематурия после трансуретральной резекции. Минимальный срок после операции, по истечении которого можно начинать лечение, составляет 2 нед. Стандартной дозы, как и общепринятой схемы внутрипузырного введения вакцины, нет. Доза вакцины БЦЖ для однократной инсталляции варьирует от 60 до 150 мг.

Осложнения терапии вакциной БЦЖ обусловлены местным и системным действием вакцины. Более чем в 60% случаев развивается цистит. Первые признаки данного осложнения возникают через 2—4 ч после внутрипузырного введения препарата, максимальные проявления развиваются через 6—10 ч после инсталляции, и постепенное угасание клинической картины отмечают через 12 сут.

Совместное применение химиотерапевтических внутрипузырных лекарственных средств и БЦЖ также даёт хорошие результаты. Для комбинированной терапии используют доксорубин, митомycin, эпирубин, гемцитабин.

Широко используют внутрипузырную иммунотерапию, основанную на применении рекомбинантных или нативных цитокинов (интерферон, ИЛ).

Для лечения и профилактики рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря широко используют фотодинамическую терапию. Полной регрессии опухоли при применении фотодинамической терапии в лечебном режиме можно достигнуть в 60—83% случаев.

Системную химиотерапию чаще используют в комбинации с облучением и операциями, но она также может быть использована в качестве самостоятельного метода лечения при диссеминированном процессе. Следует признать, что до настоящего времени спектр эффективных противоопухолевых препаратов при раке мочевого пузыря ограничен.

Традиционно применяют сочетание метотрексата, винбластина, доксорубина, цисплатина. Эффективность этой схемы у больных с генерализованными формами рака составляет около 40%. Медиана выживаемости при этом равна 12,5 мес. Следует учесть, что интенсивная химиотерапия у 85% больных приводит к развитию реакций и осложнений. Миелосупрессия возникает в 38% случаев, нефротоксичность — у 36% больных, рвота — у 76%.

Наиболее перспективным сочетанием цитостатиков у больных с местно распространёнными и генерализованными формами рака считают комбинацию гемцитабина и цисплатина. У всех больных отмечают симптоматический эффект. Прекращение гематурии регистрируют уже после первого курса химиотерапии. У 77% больных с метастазами в костях исчезают боли, улучшается качество жизни. Общая эффективность схемы составляет 41—61,7%.

Исходы, прогноз, диспансерное наблюдение

Исходы. Рецидивы после резекций мочевого пузыря возникают в среднем у 60% больных, в связи с чем экономные операции чаще дополняют лучевой терапией или системной химиотерапией. 5 летняя выживаемость после выполнения органосохраняющих операций варьирует от 35 до 60%.

Диспансерное наблюдение. Важным условием благоприятного исхода радикального лечения служит систематическое наблюдение за больными раком мочевого пузыря. Эти опухоли склонны к рецидивам, иногда в отдалённом периоде после регистрации полной ремиссии. Больным в течение всей жизни необходим регулярный цистоскопический контроль: каждые 3 мес в течение первого года, затем 2 раза в год. При раннем выявлении рецидива болезни можно провести эффективное повторное лечение.

Особое внимание следует уделять больным, перенёвшим цистэктомию независимо от способа деривации мочи. При пересадке мочеоточников в сигмовидную кишку необходимо своевременное лечение пиелонефрита, активный контроль каждые 2 мес в течение первых двух лет после операции.

Профилактика

Первичная профилактика. К мерам первичной профилактики относят следующие.

- Соблюдение оптимального режима работы и техники безопасности при обращении с красителями, химическими агентами, источника мионизирующей радиации.

- Потребление достаточного количества жидкости.
- Отказ от вредной привычки передерживать мочу.
- Прекращение курения.

Вторичная профилактика. Вторичная профилактика заключается в своевременном лечении урологических заболеваний. Необходима санация очагов предраковых изменений слизистой оболочки мочевого пузыря с регулярным эндоскопическим контролем.

Глава 15

ОПУХОЛИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

15.1. РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки — злокачественная опухоль, развивающаяся обычно в зоне перехода многослойного плоского эпителия влагалищной порции шейки матки в однослойный цилиндрический эпителий шеечного канала (зона переходного эпителия).

Рак шейки матки — одно из редких ЗН. развитие которого можно предупредить. В большинстве случаев рак шейки матки возникает на фоне длительно существующих предраковых процессов, которые достаточно легко выявить при скрининговых обследованиях населения, при этом существуют эффективные методы их лечения. Рак может возникать как на влагалищной порции, так и в канале шейки матки.

МКБ 10. C53.0 C53.9 Злокачественное новообразование шейки матки (варианты).

Эпидемиология

Несмотря на «визуальную» локализацию, наличие сформировавшихся классических подходов в профилактике, диагностике и лечении, рак шейки матки остаётся одной из самых актуальных проблем современной онкогинекологии.

Ежегодно в мире регистрируют около 370 000 новых случаев рака шейки матки и умирают от него 190 000 женщин. Большинство случаев рака шейки матки (78%) приходится на развивающиеся страны, что соответствует 15% всех ЗН и служит второй по частоте причиной смерти, тогда как в развитых странах этот показатель не превышает 4,4%. В 2005 г. в России рак шейки матки составил 5,2%, занимая шестое место, а среди органов репродуктивной системы третье после рака молочной железы и эндометрия. Стандартизованная заболеваемость в 2005 г. составила 11,9 случаев на 100 000 населения.

В последнее время чётко прослеживают рост заболеваемости раком шейки матки среди молодых женщин в возрастной группе до 40 лет. Особенно заметно повышение частоты этой опухоли в группе женщин до 29 лет. Среднегодовой темп прироста составляет около 2%.

Стандартизованная смертность в течение многих лет держится на цифрах около 5 на 100 000 женщин. Средний возраст больных раком шейки матки составляет 50,7 лет. Около 30% больных инвазивными формами составляют женщины молодого возраста.

Этиология и патогенез

В последние годы главной проблемой вирусного канцерогенеза шейки матки стала папилломовирусная инфекция. В развитых странах её расценивают как наиболее частый вид инфекции, передаваемый половым путём. Уровень инфицированности ею превосходит заражённость гонококками, хламидиями и дрожжевой инфекцией.

В настоящее время идентифицировано более 100 различных типов вирусов папилломатоза человека. На основании вероятности вызывать предраковые изменения и инвазивный рак типы вирусов папилломатоза человека сгруппированы следующим образом: вирусы низкого онкологического риска (6, 11, 40, 42, 44, 61), среднего риска (30, 35, 39, 45, 52, 53, 56, 58), высокого риска (16, 18, 31, 33).

Вирусы «низкого» онкологического риска выявляют преимущественно при остроконечных и плоских кондиломах, слабой дисплазии и редко при инвазивном раке. Вирусы «высокого» онкологического риска обнаруживают в 95—100% неинвазивных и инвазивных форм рака шейки матки.

При плоскоклеточном раке чаще всего (более чем в 50% наблюдений) встречаются вирусы папилломатоза человека 16 го типа, при аденокарциноме и низкодифференцированном раке — 18 го типа.

Классификация

Гистологическая

- Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, 111 степень.
- Плоскоклеточный рак *in situ*.
- Инвазивный плоскоклеточный рак:
 - ороговевающий;
 - неороговевающий;
 - верукозный.
- Аденокарцинома *in situ*.
- Инвазивная аденокарцинома.

- Эндометриоидная аденокарцинома.
- Светлоклеточная аденокарцинома.
- Аденоплоскоклеточная аденокарцинома.
- Аденокистозный рак.
- Аденоидная базальная карцинома.
- Мелкоклеточный рак.
- Нейроэндокринная опухоль.
- Недифференцированный рак.

TNM-классификация

TNM классификация рака шейки матки приведена в табл. 15 1.

Таблица 15 1. Рак шейки матки (2002 г.)

Первичная опухоль (T)		
TNM	FIGO	
TX		Первичная опухоль не может быть оценена
TO		Нет очевидных признаков первичной опухоли
Tis	0	Карцинома <i>in situ</i>
T1	I	Первичный очаг ограничен маткой (нет распространения на тело матки)
T1a*	IA	Инвазивный рак определяют только микроскопически. Инвазия стромы с максимальной глубиной не более 5 мм. горизонтально не более 7 мм. Вовлечение кровеносных или лимфатических сосудов не влияет на классификацию
T1a1	IA1	Измеряемая инвазия стромы 3 мм или менее, горизонтальное распространение 7 мм или менее
T1a2	IA2	Измеряемая стромальная инвазия более 3 мм, но менее 5 мм, горизонтальное распространение 7 мм или менее
T1b	IB	Клинически определяемое поражение, ограниченное шейкой матки, или микроскопическое поражение, превышающее T1a/1A2
T1b1	IB1	Клинически определяемое поражение 4 см или менее в максимальном измерении
T1b2	IB2	Клинически определяемое поражение более 4 см в максимальном измерении
T2	II	Рак распространяется за пределы шейки матки, но без вовлечения стенок таза и нижней трети влагалища
T2a	IIA	Опухоль без инфильтрации параметрия
T2b	IIB	Опухоль с инфильтрацией параметрия
T3	III	Опухоль инфильтрирует параметрий до стенок таза и/или вовлечена нижняя треть влагалища, и/или вызывает гидронефроз, либо определяют нефункционирующую почку
T3a	IIIA	Опухоль вовлекает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенки таза

Окончание табл. 15 1

T3b	IIb	Опухоль распространяется на стенки таза и/или вызывает гидронефроз, либо нефункционирующая почка
T4	IVa	Опухоль вовлекает слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или распространяется за пределы таза
Регионарные лимфатические узлы (N)		
NX		Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0		Не выявлено изменений в регионарных лимфатических узлах
N1		Выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах
Отдалённые метастазы (M)		
MX		Отдалённые метастазы не могут быть оценены
M0		Нет признаков отдалённых метастазов
M1	IVb	Имеются отдалённые метастазы

* Все макроскопически определяемые поражения — даже с поверхностной инвазией — относят к стадии T1b/IV.

Клиническая картина

Самый частый симптом рака шейки матки — кровянистые выделения из половых путей. Нередко они возникают после полового контакта («контактные выделения»). Возможны проявления в виде ациклических кровянистых выделений или выделений на фоне менопаузы. На поздних стадиях выделения могут приобретать неприятный запах, связанный с некрозом (распадом) опухоли, возникают боли, гематурия, ректальные кровотечения, отёк нижней конечности с одной стороны.

Диагностика

Шейка матки доступна для визуальных и инвазивных методов диагностики, что способствует обнаружению рака шейки матки на ранних стадиях заболевания. Применение скрининговых программ обследования населения позволяет выявлять заболевание на стадии предрака или в начальной стадии. Следующим этапом диагностики служит кольпоскопическое исследование. Данный метод позволяет проводить изучение состояния эпителия шейки матки при 7,5—40 кратном увеличении. Особое внимание уделяют зоне трансформации. Для повышения информативности исследования используют ряд специфических проб. Одна из них — это аппликация 3—5% раствора уксусной

кислоты, позволяющая оценить состояние терминальной сосудистой сети, питающей эпителий шейки матки. В норме сосудистая сеть представлена разнокалиберными, постепенно ветвящимися сосудами. Атипия проявляется в виде хаотически расположенных не анастомозирующих сосудов причудливой формы (возникает в результате бурного роста эпителия, вследствие задержки развития сосудистой сети). При обработке уксусной кислотой сокращения атипических сосудов не происходит. Сосудистая атипия — гораздо более подозрительный признак малигнизации, чем участки ороговевшего эпителия.

Широко используемая проба Шиллера (обработка шейки матки 2~3% раствором Люголя) основана на способности зрелых клеток многослойного плоского эпителия, богатых гликогеном, окрашиваться в тёмно коричневый цвет. Нередко только с помощью этой пробы возможно выявление патологически изменённого эпителия в виде йоднегативных участков.

Правильно оценённая кольпоскопическая картина позволяет выявить зону поражения и выполнить прицельную биопсию подозрительного участка. При проведении биопсии необходимо соблюдать ряд условий: биопсию выполняют после кольпоскопии, и она должна сопровождаться выскабливанием шеечного канала, которому предшествует цервикоскопия, позволяющая произвести визуальную оценку эндоцервикса. Данные манипуляции при наличии рака определяют уровень поражения (инвазию) и стадию опухолевого процесса. Биопсия должна быть сделана скальпелем, так как при использовании конхотома происходит деформация взятого материала и, как правило, не удаётся получить необходимого объёма подлежащих тканей. При выполнении биопсии необходимо, по возможности, удалить весь подозрительный участок, отступя от его границ, не повреждая эпителиальный пласт, захватывая строму шейки матки не менее чем на 5 мм.

В диагностический алгоритм, определяющий стадию опухолевого процесса, входят: УЗИ, рентгенография лёгких, цистоскопия, ирригоскопия. В качестве уточняющей диагностики выполняют КТ, МРТ.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с неспецифическими процессами (цервицит, полип шейки матки, миома шейки матки, шеечная беременность), а также со злокачественными новообразованиями (саркома, меланома) и метастатическим поражением или переходом опухоли на шейку матки.

Лечение

Цели лечения

Полное выздоровление пациентки в результате использования хирургического или комбинированного воздействия.

Госпитализации

При подтверждении рака шейки матки или подозрении на опухоль после полного амбулаторного обследования и проведения консилиума.

При начальных стадиях рака шейки матки у лиц молодого репродуктивного возраста возможно выполнение органосберегающего лечения. Основная цель органосберегающих операций — излечение опухолевой патологии с соблюдением принципов онкологической радикальности и сохранением репродуктивной функции.

При распространённом процессе или возникновении метастазов может быть достигнуто продление жизни (паллиативное лечение) и/или улучшение её качества (симптоматическое лечение).

Показания к госпитализации. Госпитализация показана для проведения хирургического лечения, химиотерапевтического лечения, лучевой терапии, комбинированного лечения и в ряде случаев для проведения сложных диагностических исследований. Лучевую и химиотерапию можно проводить амбулаторно.

Хирургическое лечение. При раке шейки матки 1а стадии (без неблагоприятных факторов прогноза) у больных молодого репродуктивного возраста, соматически отягощенных больных может быть выполнена высокая конусовидная ампутация шейки матки (рис. 15 1).

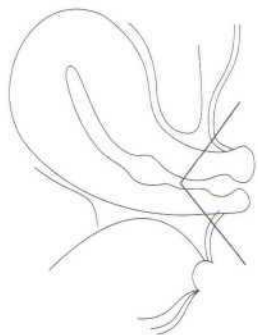


Рис. 15 1. Схема ампутации шейки матки.

При условии осуществления операции в пределах здоровых тканей показано строгое динамическое наблюдение. Цитологическое исследование мазков с шейки матки производят ежеквартально в течение первых двух лет наблюдения, затем ежегодно, если предыдущие мазки были отрицательны.

Экстирпацию матки или экстирпацию матки с придатками рекомендуют для клинической стадии рака шейки матки 1А у пациенток с закончившейся репродуктивной функцией или находящихся в периоде перименопаузы.

При поражении шейки матки, соответствующем **T1b1**, частота поражения

регионарных лимфатических узлов возрастает до 16%, поэтому тазовая лимфодиссекция должна быть включена в протокол лечения.

Стандартное хирургическое лечение стадии **IB1** — расширенная экстирпация матки с придатками.

У больных репродуктивного возраста яичники могут быть сохранены и транспозированы за пределы таза при вероятном проведении послеоперационной лучевой терапии. Транспозиция яичников может быть выполнена при плоскоклеточном раке высокой и умеренной степени дифференцировки и отсутствии сосудистой эмболии.

При необходимости сохранения репродуктивной функции возможно органосохраняющее лечение. Например, радикальная абдоминальная трахелэктомия, включающая удаление шейки матки из абдоминального доступа с верхней третью влагалища, окологречной клетчаткой, лимфатическими узлами таза. Динамическое наблюдение осуществляют с использованием цитологических мазков с периодичностью один раз в три месяца в течение первых двух лет наблюдения, далее ежегодно.

Комбинированное и лучевое лечение. При стадиях рака шейки матки **1B1**, **1A** (менее 4 см) прогноз вполне благоприятный. Опухоль может быть излечена как с использованием только хирургического метода, так и в сочетании облучением или сочетанной лучевой терапией. Выбор метода лечения зависит от возраста, соматического статуса, желания больной. Консультация должна носить междисциплинарный характер, когда пациентка должна быть информирована о терапевтических альтернативах, знать побочные эффекты и ожидаемые результаты. Стандартная лучевая терапия в стадиях **1B1/1A** (менее 4 см в диаметре) — дистанционное тазовое облучение в сочетании с брахитерапией. Рекомендуемые дозы, включая дистанционную и внутриматочную радиацию, составляют 55–65 Гр. Доза от дистанционного компонента на область таза должна составлять 40–45 Гр. Соответственно дозы при брахитерапии необходимо определять согласно биологической эквивалентности.

Варианты первичного лечения для стадий рака шейки матки **1B2–1A** включают:

- Расширенная экстирпация матки и послеоперационная лучевая (хирургическая) терапия. Выполняемая на первом этапе расширенная экстирпация матки обладает преимуществом хирургической оценки стадии. Одновременно удаляют опухолевый массив. Становится возможной оценка прогностических факторов, а именно сосудистой эмболии, выраженности инвазивного роста, вовлечения регионарных лимфатических узлов. Послеоперационно проводят сочетанное лучевое или химиолучевое лечение. Риск рецидива увеличен у пациенток с большим объемом опухоли, периваскулярной и васку-

лярной инвазией, а также глубоким инфильтративным ростом, превышающим одну треть цервикальной стромы. Послеоперационная лучевая терапия на область таза улучшает показатели выживаемости по сравнению с только хирургическим методом.

- Неoadъювантная химиотерапия, сопровождаемая расширенной экстирпацией матки. Вариантом лечения рака шейки матки 1B₂~ПА стадий служит использование химиотерапевтического воздействия в неoadъювантном режиме (три курса химиотерапии на основе препаратов платины), сопровождаемого расширенной экстирпацией матки, послеоперационной лучевой или химиолучевой терапией.
- Химиолучевое лечение. К применению рекомендуют сочетание дистанционной лучевой терапии и внутрисполостной лучевой терапии с параллельно проводимой химиотерапией на основе препаратов платины (фторурацил + цисплатин или только цисплатин). Суммарные дозы лучевой нагрузки должны составлять 80–85 Гр, в точке В 50–65 Гр.

Частота осложнений при проведении комбинированного лечения выше, чем при использовании только хирургического компонента. Снижению числа осложнений без ухудшения онкологических результатов способствует некоторое уменьшение полей облучения, включающих влагалищную трубку, ткани параметриев с верхней границей, располагающейся на уровне S₄₋₅, а не Ц—S₅.

Местно распространённый рак шейки матки включает стадии IB, III (параметральный, влагалищный вариант) и IVA. Первичное лечение предполагает проведение дистанционной лучевой терапии, брахитерапии и химиотерапии (химиолучевое лечение). В случае высокой эффективности проводимого воздействия возможно осуществление операции Вертгейма с последующим продолжением лучевой терапии с учётом ранее подведённых доз. Больным репродуктивного возраста до начала специализированного лечения может быть выполнена транспозиция яичников с целью сохранения гормонального гомеостаза.

Первичную тазовую эквисцерацию выполняют при IVA стадии при отсутствии перехода опухоли на стенку таза, при обнаружении пузыря во влагалищного или прямокишечно-влагалищного свища. На втором этапе рекомендуют химиолучевое лечение.

Лечение рака шейки матки IVB стадии и рецидивов заболевания наиболее сложное и малоэффективное. Рецидивы подразделяют на тазовые, отдалённые и смешанные. Большинство рецидивов развивается в течение первых 2 лет после установления диагноза. У основной массы пациенток прогноз заболевания неблагоприятен из-за неконтролируемого прогрессирования опухолевого процесса.

Ведение больных с рецидивом болезни после первичного лечения должно быть основано на соматическом статусе пациентки, локализации рецидива и/или метастазов и предшествующем лечении.

Вариантами для воздействия на локальный рецидив после хирургического лечения служат различные хирургические подходы — от удаления собственно рецидивной опухоли вплоть до тазовой эквисцерации. Радикальное облучение (с или без химиотерапии) служит эффективным способом терапии изолированного тазового рецидива после первичного хирургического лечения.

Вариантами лечения местного рецидива после радикальной лучевой терапии может быть выполнение расширенной экстирпации матки с придатками или тазовой эквисцерации (в зависимости от объёма рецидивной опухоли). Проводят тщательный отбор пациентов, а именно с «центральной» локализацией рецидива, вовлечением мочевого пузыря и/или прямой кишки, без признаков интраперитонеального или дополнительного тазового распространения, без вовлечения в процесс стенок таза.

При лечении метастатического рака важную роль играет системная полихимиотерапия, включающая препараты платины.

Местное лучевое воздействие на отдалённые метастазы используют в целях достижения симптоматического эффекта, снижения проявлений болевого синдрома, являющегося результатом костных метастазов; устранения нарушений, связанных с поражением головного мозга.

Исходы, прогноз, диспансерное наблюдение

Выживаемость больных раком шейки матки непосредственно связана со стадией заболевания. Пять лет живут при I стадии — 88,8%, при II — 71,0%, при III — 51,1%; все стадии — 81,9%. Пятилетняя выживаемость больных раком шейки матки достигает высоких цифр, что связано с совершенствованием методов терапии, а также соблюдением принципов дифференцированного подхода к выбору метода лечения.

Современные возможности органосохраняющего лечения начальных форм рака шейки матки позволяют не только полностью излечить пациентку, но и способствуют полноценной медицинской и социальной реабилитации женщины, обеспечивая сохранение репродуктивной функции и рождение здорового потомства.

Ряд больных нуждается в проведении длительного лечения, что требует освидетельствования в МСЭК с учётом функциональных нарушений и клинико-трудового прогноза. При распространённом раке

шейки матки оформление группы инвалидности возможно и до истечения 4 мес нетрудоспособности. При возникновении рецидива больных направляют к онкологу для выработки плана лечения.

Профилактика

Первичная. Использование барьерных средств контрацепции, препятствующих распространению инфекций, передающихся половым путём, к которым относят и вирусы папилломатоза человека, служащим этиологическим фактором развития рака шейки матки.

Основным способом **вторичной** профилактики рака шейки матки служит своевременное выявление фоновых, особенно предраковых процессов, и их лечение.

15.2. РАК ТЕЛА МАТКИ

Рак тела матки — злокачественная опухоль из цилиндрического эпителия эндометрия.

Рак эндометрия, или рак тела матки, — одно из наиболее распространённых заболеваний женской половой сферы. В течение последних трёх десятилетий во всех развитых странах отмечен неуклонный рост заболеваемости.

МКБ 10. C54 Злокачественное новообразование тела матки.

Эпидемиология

В России в 2005 г. стандартизованная заболеваемость раком эндометрия составила 13,9 на 100 тыс. населения. В США рак тела матки занимает первое место среди онкологических заболеваний женской половой сферы. В 2004 г. там было зарегистрировано 40 320 новых случаев болезни и 7090 смертельных исходов от неё. Из них каждая шестая больная умерла в год обнаружения опухоли.

В нашей стране рак эндометрия занимает второе место среди злокачественных новообразований женщин (6,8%), уступая лишь раку молочной железы. Продолжается неуклонное увеличение удельного веса больных молодого возраста. Значительные темпы прироста заболеваемости раком эндометрия отмечают в группах от 40 до 49 лет (29,3% случаев) и от 50 до 59 лет (34,9%). В последние годы наибольший прирост заболеваемости отмечают среди лиц до 29 лет — за 10 лет на 50%.

Рак тела матки относят к гормональнозависимым опухолям, так как эндометрий, являясь «тканью мишенью» для половых гормонов, чрезвычайно чувствителен к действию эстрогенов. Последние, вызывая в

норме пролиферативные изменения эндометрия, при отсутствии физиологического влияния прогестерона приводят к развитию в нём гиперпластических процессов. Однако причина возникновения предрака и рака на этом фоне остаётся до настоящего времени не совсем ясной.

Относительный риск развития рака эндометрия зависит от наличия факторов риска (табл. 15 2).

Таблица 15 2. Относительный риск развития рака эндометрия

Факторы риска	Риск повышен	Риск снижен
Относительный риск более 4		
Возраст	60 65 лет	Моложе 40 лет
Проживание	Европа, Северная Америка	Азия, Африка
Синдром поликистозных яичников	Да	Нет
Относительный риск составляет 2,1—4		
Вес	Ожирение	Худые
Роды	Отсутствовали	4 и более
Возраст наступления менопаузы	55 лет и более	Менее 40 лет
Комбинированные оральные контрацептивы	Нет	4 года и менее
Медоксипрогестерон	Нет	Да
Тамоксифен	Да	Нет

Рост частоты гиперпластических процессов связывают с нарастанием частоты хронической гиперэстрогении на фоне недостаточности прогестина, ановуляции, эндокринного бесплодия. Играет роль генетическая предрасположенность, лечение тамоксифеном, предсуществующая атипическая гиперплазия эндометрия, а также удлинение репродуктивного периода за счёт раннего менархе и поздней менопаузы, ожирение, сахарный диабет. Перечисленные факторы риска определяют эндокринную зависимость и гормоночувствительность рака эндометрия.

Этиология и патогенез

Эндометрий служит «тканью мишенью» для половых гормонов и чрезвычайно чувствителен к действию эстрогенов. Основу патогенеза составляет ановуляция, при которой развивается длительная монотонная секреция эстрогенных гормонов в больших или меньших концентрациях (абсолютная или относительная гиперэстрогения) на фоне абсолютного дефицита прогестерона.

К избыточной пролиферации эндометрия приводят также гиперпластические процессы в яичниках: текаматоз, стромальная гиперплазия, фолликулярные кисты с гиперплазией тека или гранулёзных клеток. Хроническая ановуляция сопутствует поликистозным яичникам, гормонально активным (гранулёзоклеточная, текаклеточная) и некоторым другим (опухоль Бреннера) опухолям яичников.

Классификация

Гистологическая

Выделены следующие морфологические типы рака эндометрия:

- аденокарцинома;
- светлоклеточная (мезонефроидная) аденокарцинома;
- плоскоклеточный рак;
- железисто плоскоклеточный рак;
- недифференцированный рак.

TN M-классификация

Формы роста рака эндометрия: экзофитная (в 95% случаев наблюдения), эндофитная и смешанная (5%). Частота лимфогенного метастазирования при экзофитном раке эндометрия вдвое ниже, чем при смешанном и эндофитном. Важный прогностический фактор в определении прогноза заболевания — степень дифференцировки новообразования (дескриптор G) (табл. 15 3).

Таблица 15 3. Влияние гистологической степени злокачественности на биологические свойства рака эндометрия

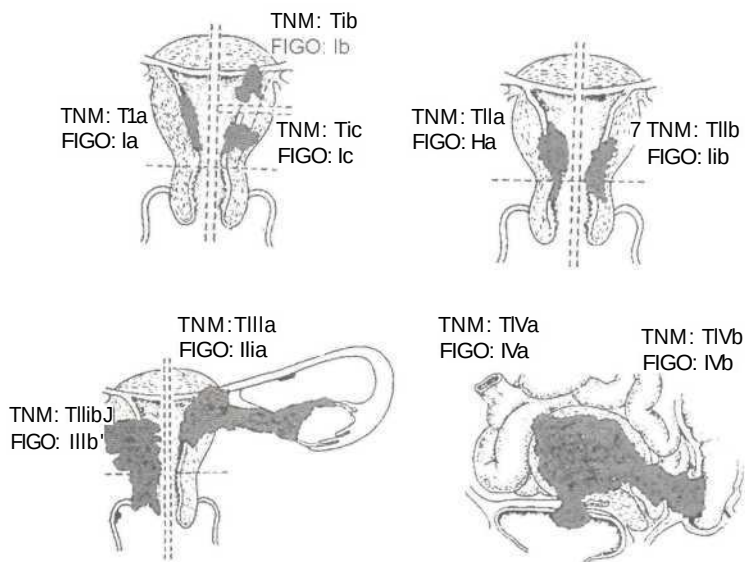
Степень дифференцировки	Выявляемость	Способность к инвазивному росту	Способность к лимфогенному метастазированию	5 летняя выживаемость
G1	66%	Низкая	Низкая	85 90%
G2	20%	Умеренная	Умеренная	65 70%
G3	9%	Высокая	Высокая	45 50%

Онкогинекологи предпочитают использовать классификацию на основе хирургических данных Международной федерации акушеров гинекологов (*FIGO*, 1988 г.) (табл. 15 4).

Широко применяют две классификации: *FIGO* и по системе TNM, в которой распространённость поражения регистрируется на основании клинического исследования, включающего все виды диагностики (рис. 15 2).

Таблица 15 4. Классификация Международной федерации акушеров гинекологов (FIGO, 1988 г.)

Стадия	Распространённость
Стадия IA G 1,2,3	Опухоль ограничена эндометрием
Стадия IB G 1,2,3	Инвазия до 1/2 миометрия
Стадия IC G 1,2,3	Инвазия 1/2 миометрия и глубже, до серозной оболочки матки
Стадия ПА G 1,2,3	Вовлечение только эндоцервикальных желёз
Стадия ИВ G 1,2,3	Инвазия в строму цервикального канала
Стадия IIIA G 1,2,3	Опухоль прорастает серозную оболочку матки и/или поражает придатки, и/или имеются положительные цитологические смывы из брюшной полости
Стадия ШВ G 1,2,3	Имеются метастазы во влагалище
Стадия ШС G 1,2,3	Имеются метастазы в тазовых и/или парааортальных лимфатических узлах
Стадия IVA G 1,2,3	Истинное прорастание опухоли в мочевику пузырь и/или прямую кишку
Стадия IVB G 1,2,3	Отдалённые метастазы, включая интраабдоминальные и/или паховые лимфатические узлы

**Рис. 15 2.** Стадии рака эндометрия в классификации по FIGO и системе TNM.

Клиническая картина

Наиболее часто встречающийся симптом — маточное кровотечение — не патогномоничен для рака эндометрия, поскольку характерен для многих гинекологических заболеваний, особенно у женщин репродуктивного и перименопаузального периодов. Больные детородного возраста чаще обращаются за помощью в женскую консультацию, и их длительное время наблюдают и лечат гинекологи по поводу «дисфункциональных нарушений» в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Это частая ошибка в диагностике рака эндометрия в молодом возрасте в связи с низкой онкологической настороженностью врачей поликлинического звена. Молодых женщин к врачу обычно приводят первичное бесплодие, ациклические маточные кровотечения, дисфункция яичников.

Кровотечение у женщин в менопаузе, как правило, побуждает врача провести целенаправленное обследование. Однако значительная часть больных обращается к врачу, когда уже имеются признаки распространённого рака эндометрия. Только массовый скрининг в группах риска может по настоящему решить проблему ранней диагностики.

Пути метастазирования

Выделяют три основных пути метастазирования рака тела матки: лимфогенный, гематогенный и имплантационный. Наиболее часто встречаются первый. Метастазы реализуются в лимфатических узлах таза (наружных, общих, внутренних подвздошных и obturatorных). Вероятность их поражения зависит от:

- распространённости первичного очага;
- того, какой сегмент матки поражён; есть ли переход на цервикальный канал;
- дифференцировки опухоли;
- глубины инвазии.

Если опухоль располагается в дне и по структуре соответствует G1 (высокодифференцированная аденокарцинома) или G2 (умеренно дифференцированная), то частота метастазирования не превышает 1%. Если имеется поверхностная инвазия, т.е. менее 1/3 мышечной стенки матки, и по структуре соответствует G1 или G2 — то частота метастазирования составляет 4–6%. Если же опухоль занимает большую площадь поражения с глубиной инвазии более 1/3 мышечной стенки или переходит на цервикальный канал, то риск метастазирования увеличивается до 15–30%.

Наибольшую частоту поражения тазовых лимфатических узлов наблюдают при переходе опухоли на канал шейки матки. Подвздошные лимфатические узлы чаще поражаются при локализации опухоли в

нижнем сегменте матки, а парааортальные — при локализации процесса в дне и в средневерхнем сегменте.

Гематогенный путь метастазирования чаще всего сочетается с поражением лимфатических узлов. Метастазы обычно локализуются в лёгких, печени, костях.

Имплантационный путь — в процесс вовлекается париетальная и висцеральная брюшина. Его наблюдают при прорастании опухоли миометрия, периметрия и серозной оболочки матки; при прохождении злокачественных клеток через маточные трубы в брюшную полость метастазы поражают яичники и большой сальник. Имплантационное метастазирование наиболее часто отмечают при низкодифференцированном раке эндометрия.

Диагностика

Цитологический метод диагностики

С помощью микрокюретажа можно определить состояние эндометрия, например при дисфункциональных маточных кровотечениях. Исследование легко выполнить даже в учреждениях первичной медицинской помощи. Информативность его возрастает в сочетании с трансвагинальным УЗИ.

Показания.

- Постменопаузальное кровотечение у больной с нечётким анамнезом заболевания («коричневые выделения в небольшом количестве»). При наличии у женщины явного маточного кровотечения рекомендуют провести кюретаж полости матки.
- Единственный эпизод незначительного дисфункционального маточного кровотечения у женщины до 40 лет.
- Кровотечение у женщины, принимающей прогестинсодержащие таблетки или использующей содержащие гормоны внутриматочную спираль.
- Оценка состояния эндометрия при длительной заместительной гормональной терапии.

Техника. Используют как одноразовые, так и многоразовые канюли. Необходимости в проведении анестезии нет.

- Для определения положения матки проводят влагалищное исследование.
- При необходимости обрабатывают свод влагалища и шейку матки раствором хлоргексидина.
- Шейку матки берут на пулевые щипцы и мягко тянут на себя таким образом, чтобы выпрямить угол между шейкой и телом матки для облегчения введения зонда.

- Вводят зонд в полость матки и измеряют её длину.
- Вводят канюлю в полость матки и, совершая ею круговые движения внутри полости, одновременно забирают содержимое в 20 миллилитровый шприц. Затем шприц освобождают от канюли во избежание попадания клеток эндоцервикса в полученный материал.
- Аспират помещают в контейнер с формалином или этанолом (при скудном содержимом) для гистологического исследования.

Информативность аспирационной биопсии эндометрия при распространённых формах рака эндометрия составляет 90%, но при начальных стадиях — не превышает 36,1%. Повторные исследования увеличивают результативность метода.

На ранних стадиях развития рака не происходит увеличения матки и поэтому пальпаторное бимануальное исследование оказывается малоэффективным.

Ультразвуковая диагностика

Высокая информативность УЗИ при раке эндометрия, подслизистой миоме матки, внутреннем эндометриозе, внематочной беременности, опухолевых процессах яичников и динамической оценке фолликулогенеза приводит к тому, что метод стал основным в диагностике гинекологической патологии. Преимущества трансвагинальной эхографии особенно заметны на ранних стадиях рака эндометрия, при размере опухоли до 2 см и поверхностной инвазии до 0,5 см. По мере увеличения размера опухоли и нарастания глубины инвазии возможности трансбdomинального УЗИ и трансвагинальной эхографии сближаются. При подозрении на наличие инвазии параметрия, поражение подвздошных лимфатических узлов и смежных органов, а также при сопутствующей миоме матки, затрудняющей визуализацию полости матки при трансвагинальной эхографии, методом выбора служит МРТ.

При подозрении на рак эндометрия особое значение придают результатам срединного маточного эхо. Для различных возрастных групп величина срединного маточного эхо различна. В репродуктивном периоде максимальное значение неизменённого срединного маточного эха варьирует в пределах 10–16 мм, а в постменопаузе не должно превышать 3–4 мм. Срединное маточное эхо до 5 мм в перименопаузе следует рассматривать как нормальное и рекомендовать в этой группе пациенток ежегодное УЗИ. Подозрительным следует считать срединное маточное эхо 6–7 мм. Этим женщинам показано динамическое наблюдение с интервалом в 3–6 мес и дополнительное обследование, включая цветное доплеровское картирование.

Гистероскопия с прицельной биопсией

Большим достижением в диагностике патологии эндометрия стало внедрение в гинекологическую практику гистероскопии с прицельной биопсией.

Гистероскопия позволяет последовательно осмотреть всю полость матки, уточнить топографию и распространение процесса; у больных с ациклическими кровотечениями дифференцировать атрофию, атипическую гиперплазию и рак; произвести прицельную биопсию и избежать многочисленных выскабливаний полости матки. Точность гистероскопии, по данным разных авторов, приближается к 100%. Гистероскопия почти всегда в гинекологии сопровождается раздельным диагностическим выскабливанием матки.

Гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание матки и гистологическое исследование соскоба полости — последний этап диагностики рака эндометрия.

Таким образом, оптимальным сочетанием необходимых диагностических мероприятий при раке эндометрия служат: УЗИ с цифровым доплеровским картированием, аспирационная биопсия эндометрия, цервикогистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием, морфологическая верификация соскобов из цервикального канала, полости матки. По показаниям для более точной оценки распространённости процесса — КТ и МРТ.

Дифференциальная диагностика

Следует иметь в виду дисфункциональные маточные кровотечения климактерического периода. Синильный кольпит может вызвать кровоточивость тканей влагалища.

Особое внимание обращают на бесплодие, позднее наступление менопаузы, гиперпластические процессы в яичниках (текаматоз, стромальная гиперплазия, фолликулярные кисты с гиперплазией тека или гранулёзных клеток) и в эндометрии. Эндоскопия, цитологическое исследование, биопсия эндометрия, цистоскопия, ректоскопия помогают уточнить диагноз.

Лечение

У большинства больных раком эндометрия осложняется сопутствующей патологией. Обычно имеются геронтологические и эндокринно-обменные нарушения: 7,9% больных старше 70 лет, у 59,2% — гипертоническая болезнь (нередко суб- или декомпенсированная), у 23,2% — клинически выраженный инсулинонезависимый сахарный

диабет, трудно поддающийся коррекции после операции, у 28,7% — ожирение III или IV степени. Всё это учитывают при выборе метода лечения.

Методы лечения

Для лечения рака эндометрия применяют **комплексный** метод. Он включает хирургический, лучевой и лекарственный компоненты. Последовательность и интенсивность каждого из них определяется степенью распространения и биологическими особенностями опухоли. Радикальное лечение даёт наилучшие результаты. В зависимости от стадии 5 лет живут 80—90% больных.

Факторы прогноза определяют целесообразность тех или иных лечебных воздействий (табл. 15 5).

Таблица 15 5. Основные факторы, влияющие на тактику лечения

Прогностические факторы	Благоприятные	Неблагоприятные
Стадия заболевания	I	III IV
Гистологическая структура рака	Эндометриальный вариант аденокарциномы	Светлоклеточная аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный серозный, муцинозный рак
Дифференцировка опухоли	G1	G2, G3
Глубина инвазии в миометрий	1/3 и менее толщины миометрия	Более 1/3 толщины миометрия
Опухолевая эмболия в сосудах	Нет	Наличие раковых эмболов в сосудах
Площадь поражения	Ограниченное поражение (дно, трубные углы)	Распространённое (более 50%), переход на шейный канал

Хирургический метод. Операция — ведущий метод в комбинированном лечении. При благоприятных факторах прогноза выполняют экстирпацию матки с придатками, а при неблагоприятных — расширенную экстирпацию матки с придатками. При выявлении у больной тяжёлой экстрагенитальной патологии (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь) ограничиваются простой экстирпацией матки с придатками с тазовой лимфодиссекцией. При этом общие и наружные подвздошные, запирательные и внутренние подвздошные узлы иссекают единым блоком.

Вторым компонентом комбинированного лечения при распространённых формах рака тела матки бесспорно служит **лучевая терапия**. В большинстве случаев рака эндометрия высокочувствителен к

воздействиям ионизирующего излучения. В поле облучения включают область малого таза, влагалище и регионарные зоны в зависимости от результатов исследования хирургического препарата.

Показания к адъювантной лучевой терапии.

- Дистанционное облучение:
 - при инвазии в миометрий на 1/3 и более;
 - при локализации опухоли в верхнесреднем сегменте матки;
 - при высокой или умеренной степени дифференцировки опухоли (G1 G2).
- Сочетанное облучение (при повышенном риске рецидивов и метастазирования):
 - локализация опухоли в нижнем сегменте матки с переходом на цервикальный канал;
 - глубокая инвазия миометрия;
 - низкая степень дифференцировки опухоли (G3).

Лучевую терапию как самостоятельный метод используют у неоперабельных больных с тяжёлыми соматическими заболеваниями (сахарный диабет, ожирение II—III стадии, гипертоническая болезнь III стадии, атеросклероз, сердечная недостаточность), а также у больных преклонного возраста или при III стадии заболевания (распространение опухоли на влагалище, поражение параметральной клетчатки и связочного аппарата).

Химиотерапия при раке эндометрия остаётся в целом нерешённой проблемой. За последние годы часто используют циклофосфамид, доксорубин и цисплатин (схема CAP). Следует признать, что не доказано положительное влияние химиотерапии на выживаемость и качество жизни. Тем не менее химиотерапия входит в состав комплексного лечения III стадии (А, В, С).

Гормонотерапия. С появлением синтетических прогестагенов появилась возможность улучшения отдалённых результатов комплексного лечения и увеличения длительности ремиссий при рецидивах. Гормональное лечение рекомендуют больным с неблагоприятными прогностическими факторами. Препараты медроксипрогестерона назначают в течение 2—3 лет. В течение первого года после операции больная получает медроксипрогестерон в режиме 3 мес по 500 мг 3 раза в неделю, затем 6 мес по 500 мг 2 раза в неделю, оставшиеся 3 мес по 500 мг 1 раз в неделю. Таким образом, в течение первого года назначают около 50 г (можно по показаниям до 70 г) прогестагенов. В последующие 2 й и 3 й годы наблюдения больные получают поддерживающую гормональную терапию по схеме 6 мес по 500 мг медроксипрогестерона 1 раз в неделю и 6 мес по 250 мг медроксипрогестерона 1 раз в неделю и т.д. Длительная адъювантная гормонотерапия требует тщательного наблюдения за показателями гомеостаза, при

необходимости проводят их коррекцию. Перед решением вопроса о целесообразности адъювантной гормонотерапии необходимо убедить в чувствительности опухоли к прогестагенам. Обращают внимание на степень дифференцировки опухоли, содержание гормональных рецепторов в злокачественных клетках.

Гормонотерапия как самостоятельный метод лечения. При противопоказаниях как к хирургическому, так и лучевому лечению (чаще всего это касается больных раком эндометрия преклонного возраста с тяжёлой сопутствующей патологией) или, напротив, молодым женщинам с целью сохранения репродуктивной функции гормональное лечение применяют как самостоятельный метод.

На первом этапе больным молодого возраста с атипичной гиперплазией эндометрия вводят 12,5% раствор гидроксипрогестерона капроната по 500 мг в/м 3 раза в неделю в течение 2 мес (так называемая доза достижения эффекта) — 14–15 г препарата. Затем производят биопсию эндометрия во время гистероскопии для оценки чувствительности опухоли по степени гормонального патоморфоза (полученный биоптат сравнивают с исходным до лечения). Если степень патоморфоза достаточно выражена, считается, что опухоль гормоночувствительна. Следующие 2 мес больная получает по 500 мг 12,5% раствора гидроксипрогестерона капроната в/м 2 раза в неделю. Начальный этап лечения завершается последующим 2 месячным введением гидроксипрогестерона капроната по 500 мг в/м 1 раз в неделю. Всего на курс лечения больная получает 30–32 г гидроксипрогестерона капроната (с учётом дозы достижения эффекта).

Следующий этап лечения направлен на восстановление нормальных овulatorных менструальных циклов. В течение 6 мес искусственно создаётся менструальный цикл при помощи комбинированных гормональных препаратов 1-го и 2-го поколения (типа этинилэстрадиол + норэтистерон, этинилэстрадиол + левоноргестрел). Это позволяет восстановить функциональную активность эндометрия. В дальнейшем возможно восстановление функции яичников по индивидуальной программе.

Лечение больных начальными формами рака эндометрия отличается более интенсивным режимом. Первый этап длится приблизительно около года. Больные ежедневно в течение 2 мес получают по 500 мг 12,5% раствора гидроксипрогестерона капроната в/м (доза достижения эффекта 25–30 г), после чего оценивают чувствительность опухоли по морфологическим критериям и определяют прогноз гормонального лечения. Затем лечение гидроксипрогестероном капронатом продолжают по 500 мг в/м через день в течение 2 мес до достижения суммарной дозы 40–45 г (с учётом ранее полученной дозы достижения

эффекта). После этого интенсивность гормонотерапии постепенно снижается таким образом, чтобы курсовая доза за год лечения составила 65—75 г гидроксипрогестерона капроната.

Второй этап гормонотерапии при раке эндометрия проводят по той же схеме, что и при лечении атипичной гиперплазии эндометрия у лиц репродуктивного возраста.

Стандарты в лечении

Тактика лечения зависит от распространенности и дифференцировки опухоли (см. главу 5 «Лечение онкологических заболеваний»).

I стадия

Стадия Ia G1 или G2:

- экстирпация матки с придатками;
- вариант при Ia G3 — внутриполостная лучевая терапия (при локализации опухоли в нижнем сегменте матки, вблизи внутреннего зева или площадь поражения более 50%).

Стадия Ib G1 или G2:

- экстирпация матки с придатками;
- варианты — внутриполостная лучевая терапия.

Стадия Ib G3, стадия 1с любая G:

- расширенная экстирпация матки с придатками или экстирпация матки с придатками с тазовой лимфодиссекцией;
- варианты:
 - сочетанная лучевая терапия;
 - внутривнутриполостное облучение культи влагалища.

II стадия заболевания

— расширенная экстирпация матки с придатками;
— тазовая лимфодиссекция.

- Вариант:
 - парааортальная лимфодиссекция;
 - сочетанная лучевая терапия + гистерэктомия с придатками.

Адьювантное лечение (если не проводилась предоперационная лучевая терапия)

Стадия ПА

- инвазия миометрия <50% G1 и G2 — внутриполостная лучевая терапия;
- инвазия миометрия >50% G3 — сочетанная лучевая терапия.

Стадия IB: сочетанная лучевая терапия.

При III стадии заболевания помимо операции, лучевой, гормонотерапии показана химиотерапия.

III стадия рака тела матки

Хирургическое лечение

- Экстирпация матки с придатками и лимфодиссекция.
- Варианты:
 - оментэктомия;
 - парааортальная лимфодиссекция;
 - при невозможности радикального лечения: циторедуктивная операция или гистерэктомия.

Абьювантное лечение

- Стадия IIIA. Варианты:
 - дистанционная лучевая терапия;
 - дистанционное облучение малого таза и парааортальной области;
 - химиотерапия.
- Стадия IIIB: сочетанная лучевая терапия.
- Стадия IIIC с поражением тазовых лимфатических узлов:
 - Сочетанная лучевая терапия.
 - Варианты:
 - дистанционное облучение области малого таза и парааортальной области;
 - сочетанная лучевая терапия (тазовая и парааортальная).
- Стадия IIIC с поражением парааортальных лимфатических узлов:
 - сочетанная лучевая терапия (тазовая и парааортальная).

При IV стадии заболевания возможна паллиативная лучевая и гормональная терапия.

IV стадия рака тела матки

- Тазовая экзентерация с лимфодиссекцией.
- Варианты:
 - сочетанная лучевая терапия;
 - парааортальная лимфодиссекция;
 - попытка гормоно или химиотерапии.

Выполнение экзентерации таза нередко проблематично из-за высокой травматичности вмешательства. Разнообразные осложнения обуславливают высокую послеоперационную летальность.

Исходы, прогноз, диспансерное наблюдение

При отсутствии специфических симптомов рецидива динамическое наблюдение основывается на общем и гинекологическом обследовании. Достаточно тщательным считают обследование 1 раз в 4 мес в течение первого года, 2 й год — 1 раз в 6 мес, в последующем — 1 раз

в год. Необходимо проводить определение уровня СА 125 и УЗИ раз в 4 мес, а рентгенологический контроль органов грудной клетки — не реже раза в год.

Наиболее часто рецидивы рака эндометрия выявляют в течение первых трёх лет после окончания первичного лечения (75% больных). В более поздние сроки частота их снижается до 10—15%. Рецидивы возникают преимущественно во влагалище (42% случаев); в лимфатических узлах таза (30%). Отдалённое метастазирование выявляют у 28% больных.

Прогноз. Улучшение результатов лечения достигают в основном за счёт увеличения продолжительности жизни больных раком эндометрия I и II стадий, в то время как этот показатель при III и IV стадиях остаётся стабильным. После радикального лечения 5 лет при I стадии рака эндометрия живут 86—98% больных, при II стадии — 70–71%, при III стадии — 32,1% и при IV стадии — 5,3%.

Профилактика

Первичная. Контроль гормонального статуса, диеты, тщательная оценка показаний к назначению гормоносодержащих препаратов. Контроль за канцерогенами окружающей среды (некоторые пестициды обладают гормоноподобным действием).

Вторичная. Лечение неопухолевых гинекологических заболеваний и гормонального дисбаланса. Выявление носителей генов *BRCA* и формирование групп повышенного риска. Борьба с ожирением, своевременное лечение хронических заболеваний печени. Выявление и лечение доброкачественных поражений эндометрия.

15.3. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

МКБ 10. C56 Злокачественные новообразования яичников.

Эпидемиология

Рак яичников — четвёртая по частоте причина смерти женщин среди больных злокачественными новообразованиями женской половой сферы в США. Считают, что у одной из 70 женщин в течение жизни будет обнаружена злокачественная опухоль яичников. В США 1% женщин умирает от этой опухоли. Злокачественные опухоли яичников наиболее распространены в индустриально развитых странах. Исключение составляет Япония, где показатели заболеваемости самые низкие в мире.

Стандартизованная заболеваемость в России (2005) составляет 10,5 случаев на 100 000 населения, а смертность — 6,8 случаев на 100 000 населения. В онкологической заболеваемости женского населения России злокачественные опухоли яичников стабильно занимают 7-е место (5%). Среди 3-х органов репродуктивной системы на долю злокачественных опухолей яичников приходится около 29,5% случаев. Средний возраст заболевших раком яичников — 63 года, злокачественными неэпителиальными опухолями яичников — 43 года. От злокачественных опухолей яичников ежегодно умирает больше женщин, чем от рака шейки матки и рака эндометрия вместе взятых.

Этиология и патогенез

В 5~10% случаев рак яичников — наследуемая форма заболевания («семейный рак яичников»). Выделяют три формы семейного рака — собственно рак яичников, рак яичников в сочетании с раком молочной железы и рак яичников в сочетании с колоректальным раком (синдром Линча). При выявлении мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* риск развития рака яичников повышается от 16 до 60%. Ранняя менопауза, увеличение количества беременностей и сроков лактации, использование оральных контрацептивов снижает риск развития рака яичников.

Важная роль принадлежит эндокринным нарушениям. В меньшей степени влияют канцерогены окружающей среды.

Довольно часто рак возникает в папиллярных кистах яичников. Двустороннее поражение встречается в 2 раза чаще, чем одностороннее.

Классификация

Гистологическая классификация опухолей яичников (ВОЗ, 1996 г.)

- Эпителиальные.
 - Серозные.
 - Муцинозные.
 - Светлоклеточные.
 - Опухоли Бреннера.
 - Плоскоклеточные.
 - Смешанные эпителиальные.
 - Неклассифицированные эпителиальные.
 - Недифференцированный рак.
- Опухоли стромы полового тяжа.
 - Гранулёзо стромальные.
 - Андробластомы.

Гинандробластомы.

Неклассифицируемые опухоли стромы полового тяжа.

- Липидноклеточные (липоидноклеточные).
- Герминогенные.
 - Дисгерминомы.
 - Опухоли эндодермального синуса.
 - Полиэмбриомы.
 - Хориокарциномы.
 - Тератомы.
 - Смешанные герминогенные опухоли.
- Гонадобластомы.
- Опухоли мягких тканей, неспецифичные для яичников.
- Неклассифицированные опухоли.
- Вторичные (метастатические) опухоли.
- Опухоли неясного генеза.
- Опухоли сети яичника.
- Опухолевидные процессы.

Классификацию по степени дифференцировки производят в соответствии с количеством недифференцированных клеток в опухоли (табл. 15 6).

Таблица 15 6. Классификация опухолей яичника по степени дифференцировки

Степень зрелости опухоли	Количество недифференцированных клеток в опухоли
G1 Высокодифференцированная	0 25%
G2 Умерен недифференцированная	26 50%
G3 Низкодифференцированная	51 75%
G4 Недифференцированная	76 100%

TNM-классификация

Классификация применима для всех форм злокачественных новообразований, поэтому должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее максимально точно выделить тип злокачественной опухоли яичников. Оценку стадии осуществляют по системам TNM и FIGO.

FIGO

- Стадия I. Процесс ограничен яичниками.
 - IA. Процесс ограничен одним яичником.
 - IB. Процесс ограничен двумя яичниками.
 - IC. Повреждение капсулы, опухоль за пределами капсулы или позитивные смывы.
- Стадия II. Опухоль распространяется на структуры малого таза.

- ПА. Вовлечение матки и маточных труб.
- ПВ. Распространение на другие структуры малого таза.
- ПС. Позитивные смывы или асцит.
- Стадия III. Опухоль распространяется на брюшную полость и/или регионарные лимфатические узлы, вовлечение регионарных лимфатических узлов.
 - IIIА. Микроскопические перитонеальные метастазы.
 - IIIВ. Макроскопические перитонеальные метастазы менее 2 см.
 - IIIС. Макроскопические перитонеальные метастазы >2 см и/или вовлечение регионарных лимфатических узлов.

TNM

- Регионарные лимфатические узлы (N).
 - NX. Нет достоверных данных о состоянии регионарных лимфатических узлов.
 - N0. Нет поражения регионарных лимфатических узлов.
 - N1. Метастазы в регионарных лимфатических узлах.
 - Отдалённые метастазы.
 - MX. Нет достоверных данных об отдалённых метастазах.
 - M0. Нет отдалённых метастазов.
 - M1. Есть отдалённые метастазы (исключая метастатическое поражение брюшины, метастатическое поражение капсулы печени).
- Группировка по стадиям рака яичников приведена в табл. 15 7.

Таблица 15 7. Группировка рака яичников по стадиям

Стадия	TNM
Стадия IA	T1aN0M0
Стадия IB	T1BN0M0
Стадия IC	T1cN0M0
Стадия HA	T2aN0M0
Стадия HB	T2BN0M0
Стадия HC	T2cN0M0
Стадия IIIA	T3aN0M0
Стадия IIIB	T3BN0M0
Стадия IIIC	T3cN0M0 или любая T при N1M0
Стадия IV	Любая T и N при M1

Клиническая картина

Успех проводимого лечения зависит от ранней диагностики заболевания. Однако в связи с бессимптомностью течения процесса в 70–80% случаев выявляют распространённые (III–IV стадия) злокачественные опухоли яичников.

Патогномоничных признаков злокачественных опухолей яичников не существует. Встречают следующие симптомы:

- боли и чувство дискомфорта в брюшной полости;
- диспепсия и другие нарушения деятельности ЖКТ;
- нарушения менструального цикла (чаще при гормонально активных опухолях);
- увеличение размеров живота как за счёт асцита, так и за счёт опухолевых масс в брюшной полости и малом тазу;
- респираторные симптомы (одышка, кашель) за счёт транссудации жидкости в плевральную полость, а также за счёт увеличения внутрибрюшного давления (нарастание асцита и массы опухоли).

Диагностика

Кроме стандартных методов обследования, диагностический алгоритм включает:

- Гинекологический осмотр в обязательном порядке, включающий бимануальное ректовагинальное исследование с цитологическим контролем состояния шейки матки и эндометрия.
- Целесообразно проведение пункции заднего свода влагалища для верификации характера опухоли (при условии соблюдения правил асептики).
- Абдоминальное (чувствительность 62—100%) и трансвагинальное (чувствительность 100%, специфичность 97%) УЗИ с использованием цветной доплерометрии или КТ (в процессе диагностики, лечения и мониторинга используют один и тот же метод визуализации).
- Обследование органов ЖКТ (эндоскопическое или рентгенологическое).
- Исследование уровня опухолевых маркеров (см. главу 4 «Диагностика онкологических заболеваний»):
 - на эпителиальные злокачественные опухоли яичников — СА 125; СА 72 4 и СА 19 9 — на муциновые;
 - на герминогенные — (3 ХГЧ, а фетопротеин;
 - на гранулёзоклеточные — ингибин.

Определение уровня онкомаркеров широко используют для оценки эффективности лечения и дальнейшего наблюдения.

Лапароскопию у больных злокачественными опухолями яичников эффективно используют для углублённой диагностики при ранних стадиях заболевания из-за возможности детальной визуальной оценки брюшины и органов брюшной полости при многократном увеличении. При этом получают материал для морфологического исследования (жидкость из брюшной полости, биоптаты яичников и брюшины).

Появление эндоскопического УЗИ значительно расширило диагностические возможности лапароскопии. Использование этого метода во время операции даёт несомненные преимущества по сравнению с рутинной трансабдоминальной или трансагинальной эхографией, так как в этой ситуации отсутствуют механические препятствия (развитый подкожно жировой слой, петли кишечника), затрудняющие адекватную интерпретацию данных. Более того, проведение полипозиционного исследования (за счёт изменения положения датчика) позволяет избежать помех, вызываемых экранированием смежных анатомических структур, что особенно важно при оценке состояния парааортального и тазового лимфатических коллекторов. Непосредственное расположение ультразвукового датчика над лимфатическими узлами позволяет в большинстве случаев заподозрить их поражение и обеспечивает возможность одновременного выполнения прицельной тонкоигольной пункционной биопсии под эндоскопическим ультразвуковым контролем. Чувствительность и специфичность метода достигают 90 и 100% соответственно, при этом вероятность травмы крупных сосудов во время пункции лимфатических узлов минимальна.

Для окончательного подтверждения диагноза требуется лапаротомия с тщательной ревизией брюшной полости. Во время операции производят:

- смывы или мазки с печёночной поверхности диафрагмы, с брюшины латеральных каналов и малого таза;
- субтотальную резекцию большого сальника;
- выборочную лимфодиссекцию или биопсию тазовых и парааортальных лимфатических узлов;
- биопсию и/или резекцию всех подозрительных повреждений, опухолевых образований;
- выборочную биопсию неизменённой брюшины, включая поддиафрагмальную брюшину, брюшину латеральных каналов и малого таза;
- экстирпацию матки с двусторонним удалением придатков или органосохраняющую операцию в объёме удаления придатков со стороны поражения и резекции контрлатерального яичника;
- при муцинозных опухолях показана аппендэктомия.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика должна проводиться с доброкачественными образованиями и воспалительными реакциями в придатках матки (маточные трубы и яичники), с миоматозными узлами матки субсерозной локализации.

Следует всегда помнить о возможности метастатического поражения яичников. Вспомогательную роль играет лапароскопия с биопсией.

Определение гормонов и онкомаркеров может существенно облегчить дифференциальную диагностику (см. главу 4 «Диагностика онкологических заболеваний»).

Лечение

Ранние стадии (I и II по FIGO)

- Операция должна включать гистерэктомию и двустороннюю сальпингоофорэктомию с удалением большого сальника, биопсией брюшины и проведением всех необходимых диагностических манипуляций. У желающих сохранить детородную функцию женщин с I стадией заболевания и благоприятной гистологической формой (кроме светлоклеточного рака и злокачественных опухолей яичников G3—4) допустимо выполнение односторонней сальпингоофорэктомии с обязательной клиновидной резекцией противоположного яичника без существенного увеличения риска рецидивирования.
- При несветлоклеточном раке яичников G1—2, пограничных новообразованиях, «чистых» дисгерминамах, незрелых тератомах G1. G1 опухолях стромы полового тяжа IA—B стадий достаточно хирургическое лечение. В случае выявления злокачественных опухолей яичников, по морфологической структуре отличного от вышеперечисленных, необходимы радикальное хирургическое вмешательство с уточнением стадии и адъювантная химиотерапия.
- При II стадии по FIGO показана экстирпация матки с удалением придатков и субтотальной резекцией большого сальника. После операции назначают курс химиотерапии. Оптимальные режимы химиотерапии:
 - при эпителиальных злокачественных опухолях яичников: карбоплатин (или цисплатин по $75\text{--}100\text{ мг/м}^2$ с гипергидратацией) в сочетании с паклитакселом (175 мг/м^2) каждые 3 нед 6 курсов (в зависимости от прогностических факторов), либо карбоплатин (или цисплатин $75\text{--}100\text{ мг/м}^2$ с гипергидратацией) в сочетании с циклофосфамидом (по $600\text{--}1000\text{ мг/м}^2$) каждые 3 нед 6 курсов (в зависимости от прогностических факторов);
 - для герминогенных опухолей и опухолей стромы полового тяжа: этопозид (100 мг/м^2 в течение 5 дней) и карбоплатин (или цисплатин $75\text{--}100\text{ мг/м}^2$ с гипергидратацией) с/без блеомицином (10 мг/м^2 в/в через день, 5 введений); ранее применяемый режим K4 C допустим к использованию, однако вероятность рецидива и укорочения безрецидивного интервала при безплатиновой схеме лечения по данным клинических исследований повышается;

могут быть использованы также следующие комбинации: ифосфамид и доксорубин; винбластин, ифосфамид и цисплатин; циклофосфамид, доксорубин и цисплатин.

- У больных с высоким хирургическим риском возможно проведение системной цитостатической терапии.

Распространённая стадия болезни (стадия IB, PC и III по FIGO)

Хирургическое вмешательство должно включать гистерэктомию и двустороннюю сальпинооофорэктомию с удалением большого сальника, а также выполнением биопсии брюшины и проведением всех необходимых диагностических манипуляций. По возможности, нужно стремиться к выполнению максимальной циторедукции, чтобы оставшаяся опухоль не превышала размер в 1 см. Данные литературы свидетельствуют об увеличении медианы выживаемости до 39 мес при выполнении максимальной циторедуктивной операции по сравнению с 17 мес в случаях остаточной опухоли большого размера. В послеоперационном периоде обязательно проводят полихимиотерапию.

Если по каким либо причинам на первом этапе паллиативное вмешательство было неадекватным, то на фоне эффекта химиотерапии или при стабилизации процесса целесообразно решить вопрос о промежуточной циторедуктивной операции. Такое вмешательство лучше всего проводить после 3 курсов химиотерапии с последующей адъювантной лекарственной терапией (3—5 курсов). Начало специфического лечения возможно только после морфологической верификации опухоли (цитологическое исследование пунктата заднего свода или биопсия).

В выработке показаний для проведения первичной циторедуктивной операции важную роль играет уровень СА 125.

При диссеминированных формах злокачественных опухолей яичников лапароскопия нередко позволяет определить распространённость процесса и выбрать оптимальную хирургическую тактику в зависимости от конкретной ситуации. У неоперабельных больных лапароскопическое исследование может быть применено с целью морфологической верификации диагноза для последующего планирования адекватных лечебных мероприятий (рис. 15 3).

Всем больным с распространёнными злокачественными опухолями яичников показана химиотерапия на базе препаратов платины. Стандартными признаны следующие режимы:

- при эпителиальных злокачественных опухолях: карбоплатин (или цисплатин по $75-100 \text{ мг/м}^2$ с гипергидратацией) в сочетании с паклитакселом (по $135-175 \text{ мг/м}^2$) или доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 каждые 3 нед 6-8 курсов; либо карбоплатин (или цисплатин по $75-100 \text{ мг/м}^2$ с гипергидратацией) в сочетании с циклофосфамидом (в дозе $600-1000 \text{ мг/м}^2$) каждые 3 нед 6-8 курсов;



Рис. 15 3. Алгоритм лечебных мероприятий при распространённых формах злокачественных новообразований яичников.

- при герминогенных злокачественных опухолях и опухолях стромы полового тяжа: этопозид (по 100 мг/м^2 в течение 5 дней), карбоплатин (или цисплатин в дозе $75\text{—}100 \text{ мг/м}^2$ с гипергидратацией) и блеомицин (10 мг/м^2 в/в через день, 5 введений); возможно использование химиотерапии по схеме PVB, VAC, цисплатин/винбластин/ифосфомид (см. главу 5 «Лечение онкологических заболеваний»).

В крупных онкологических центрах допустимо использование интраперитонеальных методов введения цитостатиков, высокодозной химиотерапии и последовательных режимов введения, лучевой терапии (радиоактивный фосфор ^{32}P , тотальное облучение брюшной полости).

Распространённый рак яичников (стадия IV по FIGO)

У больных с IV стадией злокачественных опухолей яичников увеличение сроков жизни может быть достигнуто с помощью максимально го циторедуктивного воздействия, однако этот вопрос пока изучают.

Лечение должно всегда начинаться с неоадьювантной химиотерапии для уменьшения массы опухоли и полисерозитов. Однако молодым в удовлетворительном состоянии с наличием плеврита, как единственного отдалённого проявления болезни, не большой опухолевой массой и нормальной функцией основных органов показано хирургическое лечение.

Если хирургическое лечение не планируют, то диагноз и стадия процесса должны быть верифицированы морфологически с помощью биопсии. Только после этого проводят химиотерапию с использованием тех же режимов, что и при III стадии рака (см. выше).

Поддерживающая терапия

Лечение высокоактивными цитостатическими агентами сопровождается различными клиническими проявлениями токсичности. В основном это гематологические нарушения, нефро- и нейротоксичность. Эффективность химиотерапии зависит от соблюдения доз препаратов и интервалов их введения. Патогенетический подход в лечении гематологической токсичности — использование эритропоэтинов и гранулоцитарно-колониестимулирующих факторов. Для профилактики нефротоксичности — пре- и постгипергидратация.

Оценка эффективности лечения

Оценку эффективности проведённого лечения осуществляют на основании данных комплексного обследования, включающего в себя регулярные ректовагинальные осмотры, динамику показателей опухолевых маркеров, УЗИ или КТ (в течение лечения и мониторинга применяют один и тот же метод), рентгенологическое исследование органов грудной полости. Динамика уровня опухолевых маркеров (в большей степени СА—125) в процессе терапии тесно коррелирует с эффективностью лечения и выживаемостью. Их уровень необходимо определять перед каждым курсом химиотерапии с использованием идентичных диагностических тест-систем.

Лечение рецидивов

У большинства больных после окончания первичного лечения в течение первых двух лет проявляются рецидивы злокачественных опухолей яичников (рис. 15.4). В зависимости от срока возникновения рецидива принято выделять: платиночувствительные (возобновление роста в сроки более 6 мес после последнего курса химиотерапии) и платинорезистентные (при сроке менее 6 мес). При платиночувствительных рецидивах — возврат к химиотерапии первой линии. При платинорезистентных формах — смена цитостатической терапии. В настоящее время используют следующие препараты и их комбинации — топотекан, гемцитабин, антрациклины, алкилирующие агенты, алкалоиды, антиметаболиты.

При локальных рецидивах (в сроки более 12 мес с момента операции) возможно проведение хирургического вмешательства и, как альтернатива, — лучевая терапия на зону рецидива.

В случае рецидива без клинических проявлений заболевания, выявленного только на основании повышения уровня опухолевого маркера (подтверждённого как минимум дважды с интервалом не менее 2 нед), возможны два варианта лечебной тактики. Первый — немед

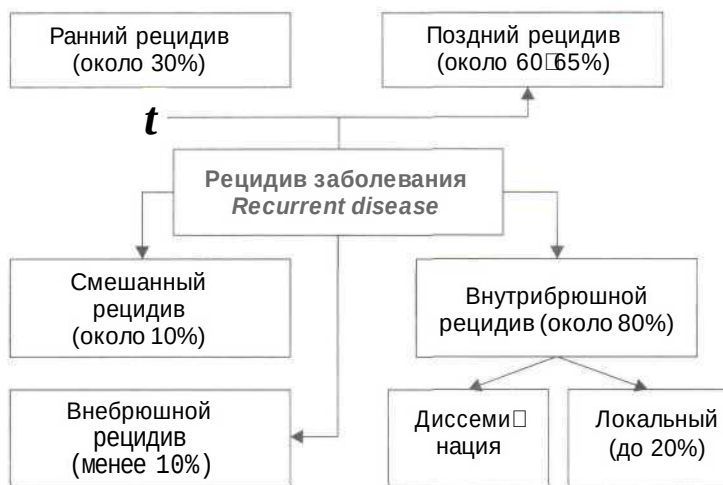


Рис. 15 4. Классификация рецидивов по срокам возникновения и локализации процесса.

ленное начало химиотерапии. Второй вариант — наблюдение и начало лечения после появления клинических симптомов.

Исходы, прогноз, диспансерное наблюдение

Динамическое наблюдение должно быть основано на анамнестических данных, общем и гинекологическом осмотре, определении уровня опухолевых маркеров, проведения УЗИ и/или КТ (в зависимости от ранее использованного метода) с периодичностью 1 раз в 3 мес на протяжении первых двух лет, 1 раз в 4 мес в течение 3 го года, 1 раз в 6 мес в течение 4 го и 5 го годов или до прогрессирования заболевания. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки нужно проводить каждые 6 мес. Всем больным показана ежегодная маммография.

Маркер Са 125 (при эпителиальных злокачественных опухолях яичников) с высокой точностью отражает рецидив болезни и его необходимо определять при каждом очередном обследовании. КТ следует выполнять при наличии клинических и лабораторных (СА 125) признаков прогрессирования заболевания.

После радикального лечения злокачественных опухолей яичников I стадии в среднем 90% больных живут более 5 лет. Однако при неблагоприятных формах опухоли этот показатель снижается до 75%. При

III стадии заболевания показатель выживаемости составляют 35—40%. Пятилетняя выживаемость больных с IV стадией злокачественных опухолей яичников не превышает 5—15%.

Профилактика

Первичную профилактику не проводят.

Вторичная профилактика основана на своевременной диагностике и лечении гормональных нарушений, патологии яичников в пожилом возрасте. В некоторых случаях может быть поставлен вопрос о скрининге и профилактической овариэктомии при выявлении *BRCA1* и *BRCA2*.

15.4. ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

К трофобластической болезни относят доброкачественные поражения (полный и частичный пузырный занос), переходные формы (инвазивный занос) и злокачественную опухоль (хориокарциному), а также трофобластическую опухоль плацентарного ложа и эпителиоидную трофобластическую опухоль.

МКБ 10. 001 Пузырный занос; **C58** Злокачественное новообразование плаценты; **D39.2** Новообразования неопределённого или неизвестного характера плаценты.

Эпидемиология

Трофобластическую болезнь наблюдают достаточно редко. Частота хориокарциномы в странах Европы составляет 1 случай на 30 000 беременностей.

Клиническая картина и диагностика

Пузырный занос и инвазивный занос

Пузырный занос характеризуется отёком ворсин хориона и пролиферацией трофобласта без инвазии миометрия и распространения по сосудам. Клинические симптомы: гестоз на ранних сроках беременности, появление маточных кровотечений, выделение пузырьков. Размеры плаценты увеличены, ворсины отёчны, имеют вид пузырьков и внешне напоминают гроздь винограда. Эмбрион погибает до развития плацентарного кровообращения. У каждой второй больной после эвакуации пузырного заноса развиваются текалютеиновые кисты, которые обычно через 2—4 мес подвергаются спонтанной регрессии.

Пузырный занос включает две формы — полную и частичную. При полном пузырном заносе изменения захватывают весь хорион (эмбрион отсутствует), при частичном — только его часть (эмбрион присутствует).

Инвазивный занос рассматривают как инвазию миометрия гиперплазированным трофобластом с сохранением структуры плацентарных ворсин. Инвазивный занос иногда метастазирует, но не прогрессирует как истинное ЗН, зато может спонтанно регрессировать.

Диагностика пузырного заноса обычно не представляет больших сложностей, поскольку кроме несоответствия размеров матки сроку задержки менструации (размеры матки больше срока задержки) выявляют типичную картину при УЗИ органов малого таза.

Хориокарцинома

Хориокарцинома может возникать при беременности, завершившейся живорождением, мёртворождением, абортom, а также при внематочной беременности и пузырном заносе. У каждой 2 й больной хориокарцинома возникает после полного пузырного заноса, у каждой четвёртой — после самопроизвольного аборта или нормальных родов, относительно редко — после эктопической беременности.

Хориокарцинома метастазирует гематогенным путём, поэтому возможны отдалённые метастазы любой локализации. Тем не менее чаще всего поражаются лёгкие, вульва и головной мозг, существенно реже — печень, почки, толстая и тонкая кишка, селезёнка; метастазы во все другие органы и ткани наблюдают в единичных случаях. Быстрому метастазированию способствуют роды и выскабливание полости матки.

Классификация хориокарциномы по TNM приведена в табл. 15 8, группировка по стадиям — в табл. 15 9. Поскольку трофобластические опухоли потенциально излечимы практически у всех больных, основной целью стадирования является определение группы пациентов, которым требуется проведение более интенсивного режима химиотерапии для достижения ремиссии.

Таблица 15 8. TNM классификация хориокарциномы

TNM*	Стадии FIGO**
Первичная опухоль (T)	
TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли; TO — первичная опухоль не определяется; T1 — опухоль ограничена маткой; T2 — опухоль распространяется на влагалище, параметрий, яичники или маточную трубу (метастазирует или прорастает)	I II

Окончание табл. 15 8

Отдалённые метастазы (M)	
M X недостаточно данных для оценки метастазов;	
M 0 отдалённые метастазы отсутствуют;	
M1a метастазы в лёгкие;	III
M1b другие метастазы с поражением лёгкого или без такового	IV

* Дескриптор N не используют, поражение лимфатических узлов расценивают как отдалённый метастаз (M1).

** Стадии FIGO подразделяются на A, B и C соответственно факторам риска неблагоприятного исхода (A — без факторов риска; B — с одним фактором риска; C — с двумя факторами риска). Два главных фактора риска, оказывающих влияние на исход заболевания, — концентрация хорионического гонадотропина в сыворотке крови выше 10^6 мМЕ/мл и возникновение признаков заболевания более чем через 6 мес от момента предшествующей беременности.

Таблица 15 9. Группировка хориокарциномы по стадиям (FIGO)

Стадия	T	M	Факторы риска
IA	T1	MO	Нет
IB	T1	MO	1
IC	T1	MO	2
ПА	T2	MO	Нет
PB	T2	MO	1
PC	T2	MO	2
ША	Любая	M1a	Нет
1MB	Любая	M1a	1
ШС	Любая	M1a	2
IVA	Любая	M1b	Нет
IVB	Любая	M1b	1
IVC	Любая	M1b	2

Во многих клиниках для планирования химиотерапия применяют схему подсчёта баллов по прогностическим факторам (табл. 15 10).

Таблица 15 10. Система подсчёта баллов по прогностическим факторам

Прогностические факторы	Баллы***			
	0	1	2	4
Возраст, годы	Моложе 39	Старше 39		
Предшествующая беременность	Пузырный занос	Аборт	Срочные роды	

Окончание табл. 15 10

Интервал*, мес	4	4 6	7 12	Более 12
Хорионический гонадотропин, МЕ/л**	Ю ¹	10 ³ 10 ⁴	10 ⁴ 10 ⁵	Более 10 ⁵
Группа крови		0 или А	В или АВ	
Размер самой крупной опухоли, включая опухоль матки	Менее 3 см	3 5 см	5 см	
Локализация метастазов		Селезёнка, почки	ЖКТ, печень	Головной мозг
Количество метастазов		1 3	4 8	8
Предшествующая химиотерапия			1 препарат	2 и более препаратов

* Время между окончанием предшествующей беременности и началом химиотерапии.

** Низкая концентрация хорионического гонадотропина возможна при опухолях плацентарного ложа.

*** Общую сумму баллов получают путём сложения баллов по каждому прогностическому фактору. При общей сумме до 7 риск неблагоприятно го исхода низкий, более 8 баллов — высокий.

Клиническая картина хориокарциномы весьма вариабельна. Типичный симптом — беспорядочные кровянистые выделения различной степени выраженности. Иногда они могут быть и гнойными, что связано с распадом опухолевых узлов в матке. Боли внизу живота возникают при прорастании стенок матки (в таких случаях существует риск разрыва опухолевого узла с развитием внутрибрюшного кровотечения). В некоторых случаях боли внизу живота могут быть связаны с перекрутом ножки лютеиновой кисты яичника. Характерный признак заболевания — цианоз слизистой оболочки влагалища и шейки матки. При бимануальном гинекологическом исследовании обнаруживают размягчённость матки, некоторое увеличение её размеров, болезненность при пальпации, иногда обнаруживают текалютеиновые кисты яичников.

При метастазах в лёгких возникают кашель с мокротой (иногда последняя содержит примесь крови) и боли в грудной клетке, в головном мозге — головные боли, гемиплегия и другие неврологические симптомы, в органах ЖКТ — тошнота, рвота, боли в животе и желудочно-кишечные кровотечения.

Диагностика. Ранняя диагностика хориокарциномы основывается на выявлении типичных клинических признаков заболевания, исследовании концентрации (З ХГЧ в крови и данных УЗИ).

- Современные методы определения концентрации (З ХГЧ в крови позволили существенно уменьшить частоту ложноотрицательных реакций и значительно повысить диагностическую ценность этого серологического маркера. Кроме того, данный метод позволяет проводить мониторинг заболевания в процессе лечения.
- УЗИ позволяет уточнить клинический диагноз, определить локализацию опухоли в матке и её отношение к оболочкам матки, установить размеры и структуру опухолевого узла, выявить особенности сосудистого русла матки, состояние придатков матки и сосудов малого таза. Чувствительность УЗИ в диагностике злокачественных трофобластических поражений матки составляет 90,7%, специфичность — 73,2%. УЗИ также используют для контроля динамики заболевания, что имеет большое значение для своевременной коррекции лечения и профилактики рецидивов. Основным критерий полного терапевтического эффекта при трофобластической болезни — нормализация ультразвуковой картины, а также отсутствие динамики остаточных изменений в области определяемой ранее трофобластической опухоли (рубец, варикозное расширение вен) в течение 2—3 мес.

Для морфологического подтверждения диагноза хориокарциномы проводят гистологическое исследование соскоба матки (либо удалённых из лёгких, почки, кишечника и других органов метастазов).

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа

Эта опухоль плацентарной площадки развивается из трофобласта и состоит, главным образом, из элементов интерстициального цитотрофобласта, чем отличается от хориокарциномы, возникающей из трофобласта ворсин плаценты. Опухоль может обладать как низкой, так и высокой злокачественностью, характерно отсутствие существенного увеличения концентрации хорионического гонадотропина в сыворотке крови.

Лечение

Цели лечения: ликвидация первичной опухоли и метастазов, профилактика рецидивов, сохранение или восстановление фертильности.

Пузырный занос

Лечение пузырного заноса чаще всего сводится к его удалению с помощью вакуум аспирации, после чего необходимо динамическое наблюдение в течение не менее 8 нед (определение концентрации хорионического гонадотропина в сыворотке крови и УЗИ 1 раз в неделю). При отсутствии признаков болезни по данным УЗИ, нормальном

уровне хорионического гонадотропина, а также восстановлении нормального менструального цикла химиотерапия не показана. В случае, если через 8 нед после удаления пузырного заноса концентрация хорионического гонадотропина не нормализуется, менструальный цикл не восстановился, а при УЗИ малого таза выявляют патологические очаги в матке, показана химиотерапия (как при I—II стадиях трофобластических новообразований). Кроме того, необходимо провести рентгенологическое исследование грудной клетки с целью исключения метастатического поражения лёгких (при выявлении последних также показана КТ головного мозга для исключения метастазов).

Трофобластические опухоли

Химиотерапия — основной метод лечения трофобластических опухолей.

- I—II стадии заболевания.

— Первая линия химиотерапии.

Схема 1: метотрексат по 50 мг/м² в 1, 3, 5 и 7 й день; кальция фолинат по 6 мг/м² через 30 ч после введения метотрексата во 2, 4, 6 и 8 й дни. Курс химиотерапии повторяют на 14 й день (от 1 дня введения метотрексата).

Схема 2: метотрексат по 20 мг/м² в/в 1 раз в 3 дня до суммарной дозы 150–180 мг, дактиномицин по 500 мкг в/в через день до суммарной дозы 3,5–4 мг. Курсы лечения повторяют каждые 2 нед.

— Вторая линия химиотерапии (при резистентности опухоли к схеме первой линии): цисплатин по 100 мг/м² в/в капельно с водной нагрузкой и на фоне противорвотной терапии в 1 й день, этопозид по 150 мг в/в капельно на 2, 3, 4, 5, 6 й день. Курсы лечения повторяют каждые 2 нед.

- III—IV стадия заболевания.

— Схема ЦМДВ: цисплатин по 100 мг/м² в/в капельно с водной нагрузкой и на фоне противорвотной терапии, метотрексат по 20 мг/м² в/в 1 раз в 3 дня до суммарной дозы 180–200 мг, дактиномицин по 500 мкг в/в через день до суммарной дозы 4 мг, винкристин по 1,5 мг в/в 1 раз в неделю до суммарной дозы 4,5 мг. Курсы лечения повторяют каждые 2–3 нед при нормальных показателях концентрации креатинина и содержания нейтрофилов в крови.

— У больных с неблагоприятным прогнозом показали свою эффективность схемы ЕМА СО и ЕНММАС, широко применяемые в клиниках США и Великобритании.

Схема ЕМА СО.

Курс 1.

1 й день: этопозид по 100 мг/м² (инфузия за 30 мин) + метотрексат по 100 мг/м² в/в с последующей 12 часовой инфузией метотрексата в дозе 200 мг/м² + дактиномицин по 0,5 мг в/в.

2 й день: этопозид в дозе 100 мг/м² (инфузия за 30 мин) + дактиномицин по 0,5 мг в/в + кальция фолинат по 15 мг перорально или в/м каждые 12 ч 4 дозы, начиная через 24 ч после введения метотрексата.

Курс 2.

8 день: винкристин по 1 мг/м² в/в + циклофосфамид в дозе 600 мг/м² в/в (за 30 мин).

Альтернирующие курсы проводят еженедельно, таким образом лечение проводят в 1, 2, 8, 15, 16 и 22 й дни.

Схема ЕНММАС.

Курс 1. Этопозид по 100 мг/м² в/в на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида ежедневно в 1—5 й день.

Курс 2. Гидро кс и карбамид в дозе 0,5 г перорально с повторением каждые 12 ч (всего 2 дозы) в 1—5 й день + метотрексат по 50 мг (или по 1 мг/кг, но не более 70 мг) в/м каждые 48 ч 4 дозы во 2, 4, 6 и 8 й день + кальция фолинат по 6 мг в/м через 30 ч после каждой дозы метотрексата и 75 мг перорально в дни, когда метотрексат не вводят.

Курс 3. Дактиномицин по 0,5 мг в/в в 1 5 й день.

Курс 4. Винкристин по 1 мг/м² в/в + циклофосфамид по 400 мг/м² в/в в 1 й и 3 й день.

Курсы лечения проводят с интервалом 10—14 дней в зависимости от выраженности токсических эффектов.

Лучевую терапию проводят при внутричерепных метастазах по следующей схеме: 30 Гр на весь головной мозг (при разовых дозах 2—3 Гр 5 раз в неделю) и локальными полями на опухолевый очаг 10 Гр (при разовой дозе 2 Гр). При проведении лучевой терапии для предотвращения или уменьшения отёка головного мозга необходима дегидратационная терапия.

Хирургическое лечение. К оперативному вмешательству обычно прибегают только в экстренных ситуациях — при угрозе жизни больной (в частности, при маточном кровотечении, возникновении симптомов внутрибрюшного кровотечения из распадающегося опухолевого узла в матке). Кроме того, хирургическое лечение может быть показано больным старше 40 лет при отсутствии у них метастазов, когда нет необходимости в сохранении детородной функции. Однако и в этих случаях целесообразна предоперационная и послеоперационная химиотерапия. Также считают, что операция показана больным с опу

холью плацентарного ложа в связи с её малой чувствительностью к химиотерапии.

Дальнейшее наблюдение, прогноз

После исчезновения всех проявлений заболевания (достижение полной ремиссии) и при завершении основного индукционного лечения целесообразно проведение ещё 12 курсов однотипной профилактической химиотерапии. Менструальный цикл восстанавливается через 1–2 мес после окончания лечения у 90% неоперированных женщин, в том числе у 50% больных с излеченными метастазами в лёгких. У 71% женщин с восстановившимся менструальным циклом в последующем наступает беременность, у 65% она заканчивается благополучными родами.

Оптимальный срок для наступления желанной беременности — не менее 1 года после последнего профилактического курса химиотерапии у пациенток с I–II стадией заболевания, и 1,5 года — у пациенток с III–IV стадией заболевания. Оптимальный вариант предохранения от нежелательной и несвоевременной беременности у женщин, перенесших трофобластическую болезнь, — гормональная контрацепция (позволяет нормализовать функции яичников, нарушенные вследствие перенесённого заболевания и проводившейся химиотерапии).

Прогноз. Всех больных с I–II стадиями хориокарциномы удастся полностью излечить. Выживаемость больных с отдалёнными метастазами достигает 85%.

Профилактика

Тщательное диспансерное наблюдение за пациентками, перенесшими пузырный занос. Своевременное лечение пролиферирующих и потенциально злокачественных форм пузырного заноса.

Глава 16

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Гемобласты — ЗН, развивающиеся из клеток кроветворной ткани.

Лейкозы (лейкемии) — опухоли с первичным поражением костного мозга, нелейкемические гемобласты — опухоли, возникающие из клеток крови вне костного мозга с возможным дальнейшим метастазированием в последний. Выделяют хронические и острые лейкозы. К острым относят опухоли, представленные бластными (незрелыми) клетками. Клеточный субстрат хронических лейкозов — зрелые дифференцированные клетки крови. Нелейкемические гемобласты включают в себя большую группу внекостномозговых поражений лимфатической и нелимфатической природы, которые также могут развиваться из бластных или зрелых дифференцированных клеток. Морфологический субстрат гемобластов представлен потомками единственной клетки, претерпевшей опухолевую трансформацию.

МКБ 10: C81 Болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз]; **C82** Фолликулярная [нодулярная] неходжкинская лимфома; **C83** Диффузная неходжкинская лимфома; **C84** Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы; **C85** Другие и неуточнённые типы неходжкинской лимфомы; **C88** Злокачественные иммунопролиферативные болезни; **C90** Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования; **C91** Лимфоидный лейкоз [лимфолейкоз]; **C92** Миелоидный лейкоз [миелолейкоз]; **C93** Моноцитарный лейкоз; **C94** Другой лейкоз уточнённого клеточного типа; **C95** Лейкоз неуточнённого типа; **C96** Другие и неуточнённые злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей.

16.1. ЛЕЙКОЗЫ

К лейкемическим гемобластам относят миелодиспластический синдром, острые и хронические лейкозы миелоидного ряда, острые и хронические лейкозы лимфатической природы, парапротеинемические гемобласты, макрофагальные и тучноклеточные лейкозы.

Эпидемиология

На лейкозы приходится приблизительно 4,5% всех онкологических заболеваний и до 6% в структуре смертности от ЗН. В России в 2005 г. заболеваемость составляла 16,3 на 100 000 населения, смертность — 10 на 100 000. Летальность в течение 2005 года среди первичных больных достигла 26,5%. В структуре смертности от ЗН у детей на лейкозы приходится приблизительно 50%.

Этиология

Этиология лейкозов связана с воздействием ионизирующего излучения, химических мутагенов и любых других факторов, приводящих к изменению хромосомного аппарата. При миелодиспластическом синдроме часто выявляют аномалии хромосом, особенно 5 и 7 (5q, 7q).

Миелодиспластический синдром

Миелодиспластический синдром (рефрактерная дисмиелопоэтическая анемия, предлейкоз, миелоидная дисплазия, тлеющий острый лейкоз) объединяет группу клональных миелопролиферативных заболеваний, характеризующихся дисмиелопоэзом и панцитопенией в периферической крови. Почти в 25% случаев миелодиспластический синдром трансформируется в острый нелимфобластный лейкоз.

Эпидемиология. Заболеваемость миелодиспластическими синдромами такая же (или даже выше), как и острыми нелимфобластными лейкозами. Болеют преимущественно лица 60 лет и старше, хотя описаны случаи заболевания в любом возрасте, даже у детей 1–2 лет.

Классификация. Выделяют пять основных форм миелодиспластического синдрома: рефрактерную анемию, рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами, рефрактерную анемию с избытком бластов, рефрактерную анемию с избытком бластов с трансформацией в острый лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз.

Диагностика миелодиспластического синдрома основывается на обнаружении цитопении в периферической крови и признаков дисмиелопоэза в пунктате красного костного мозга. Рефрактерная анемия с избытком бластов и рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации в острый лейкоз могут быть объединены в одно понятие, которое чаще всего и используется в нашей стране, — острый малопроцентный лейкоз.

Дифференциальную диагностику следует проводить с апластической анемией, поражениями красного костного мозга токсичными или лекарственными средствами, иммунными цитопениями, острыми лейкозами, цитопениями на фоне метастатического поражения костного

мозга. Основной дифференциально диагностический метод — анализ биоптата красного костного мозга, позволяющий оценить морфологические характеристики заболевания.

Лечение. Режим — стационарный. При нейтропении (гранулоцитопения) показана строгая изоляция для предупреждения инфицирования.

При рефрактерной анемии и рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами в основном проводят постоянную трансфузионную поддержку (переливание эритроцитарной массы). При остром малопроцентном лейкозе (рефрактерная анемия с избытком бластов и рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации в острый лейкоз) иногда проводят агрессивную химиотерапию, аналогичную таковой при острых нелимфобластных лейкозах (особенно у лиц молодого возраста). Тем не менее частота ремиссий и их продолжительность очень невелики (30% и 5–6 мес соответственно). У части больных иногда отмечают хороший эффект при использовании цитарабина в малых дозах (по 20 мг 2 раза в день подкожно в течение 21–28 дней). С помощью такой терапии в ряде случаев удаётся довольно длительно (1 — 2 года) контролировать процесс. В последнее время всё чаще используют препараты, способные оказывать дифференцирующее воздействие на аномальный клон и снимать блок дифференцировки. К ним относятся витамин D₃ и ретиноиды (производные ретиноевой кислоты). Терапевтическое действие малых доз цитарабина также объясняют именно их способностью оказывать дифференцирующее воздействие. Наибольший эффект получен при комбинированном лечении (ретиноиды + цитарабин; ретиноиды + цитарабин + витамин D₃). Изучают возможность применения при миелодиспластическом синдроме колониестимулирующих факторов (ленограстим, эпоэтины и др.). У лиц молодого возраста с миелодиспластическим синдромом единственный метод лечения, при котором можно добиться излечения, — аллогенная трансплантация красного костного мозга.

Дальнейшее наблюдение. Клинический анализ крови 1 раз в неделю 1-й месяц после лечения. В дальнейшем это исследование проводят 1 раз в 1–2 мес.

Прогноз. Продолжительность жизни у пациентов может достигать 10 лет и более, однако в среднем она составляет 2–4 года в зависимости от формы заболевания (при формах с бластом продолжительность жизни меньше). Причиной смерти могут быть инфекции, осложнения постоянной и длительной трансфузионной терапии (гемохроматоз, гепатит), острый лейкоз.

Профилактика. Радиологический контроль окружающей среды и продуктов питания. Предотвращение контактов с канцерогенами на производстве и в быту.

Острые лейкозы

Заболевание характеризуется пролиферацией незрелых бластных клеток в красном костном мозге с угнетением нормального гемопоэза и вовлечением в процесс различных органов (ЦНС, печень, селезёнка, лимфатические узлы).

Классификация

Выделяют острые лимфобластные лейкозы и острые миелоидные лейкозы. Это разделение основано на морфоцитохимических особенностях бластных клеток, составляющих субстрат опухоли, и отражает уровень поражения клеток предшественниц (коммитированных в сторону лимфопоэза или миелопоэза).

- С учётом иммуногистохимических критериев выделяют следующие варианты острого лимфобластного лейкоза.
 - «Общий» острый лимфобластный лейкоз.
 - Пре В клеточный острый лимфобластный лейкоз.
 - Т клеточный острый лимфобластный лейкоз.
 - В клеточный острый лимфобластный лейкоз.
 - Нуль клеточный острый лимфобластный лейкоз.
- По международной классификации (франко американо британской — *FAB*) выделяют следующие варианты острого миелобластного лейкоза.
 - М0 — недифференцируемый.
 - М1 — миелобластный без созревания.
 - М2 — миелобластный с созреванием.
 - М3 — промиелоцитарный.
 - М4 — миеломонобластный.
 - М5 — монобластный.
 - М6 — эритробластный.
 - М7 — мегакариобластный.
- К редким формам острых лейкозов относят плазмобластный, макрофагальный, тучноклеточный.
- К вторичным острым лейкозам относят индуцированные цитостатиками, радиационными и химическим мутагенами лейкозы, возникшие у больных, лечившихся по поводу других заболеваний (лимфогранулематоза, рака различной локализации, других гемобластозов, неопухолевых заболеваний). Вторичные лейкозы всегда острые нелимфобластные.

Эпидемиология

Острый лимфобластный лейкоз чаще наблюдают у детей в возрасте до 15 лет, у взрослых больных острым лейкозом на него приходится

не более 15–20%. Пик заболеваемости острым лимфобластным лейкозом приходится на возраст 2–4 года. Острый миелобластный лейкоз развивается преимущественно у взрослых (80%), но возможен и у детей (20%).

Клиническая картина

Симптоматика при различных формах острых лейкозов довольно схожа и обусловлена замещением нормальной гемопоэтической ткани опухолевыми клетками (анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения) и инфильтрацией ими различных органов. Дебют острого лейкоза может быть острым: с высокой лихорадкой, слабостью, интоксикацией, кровоточивостью, тяжёлыми инфекциями, тем не менее нередко заболевание выявляют случайно при профилактических осмотрах или в случае госпитализации по другой причине (например, у пожилых больных на фоне анемии возможно появление или усугубление стенокардии, нарушений ритма). При физикальном обследовании изменения могут отсутствовать, но довольно часто выявляют увеличение периферических лимфатических узлов, печени, селезенки (что наиболее характерно для острого лимфобластного лейкоза), гиперплазию дёсен (при миеломоно- и монобластных вариантах острого миелобластного лейкоза), инфильтрацию кожи, геморрагический синдром различной степени выраженности — от петехиальных высыпаний до тяжёлых кровотечений (особенно при промиелоцитарном лейкозе), боли в костях, артралгии, неврологическую симптоматику (чаще при остром лимфобластном лейкозе).

В анализах крови часто выявляют неспецифические изменения: трёххромную цитопению, или анемию, или только лейкопению/лейкоцитоз. Количество бластных клеток в периферической крови варьирует от полного отсутствия до 90–95% всех лейкоцитов. Количество лейкоцитов также варьирует от единичных до гиперлейкоцитоза ($200 \times 10^9/\text{л}$).

Особого внимания заслуживают внекостномозговые проявления острых лейкозов, особенно нейрорлейкоз, который наблюдают в большинстве случаев острых лимфобластных лейкозов у детей. Этот синдром обусловлен поражением паутинной и мягкой оболочки головного и спинного мозга. В ряде случаев наблюдают инфильтрацию бластами периферических нервов с разнообразными двигательными и чувствительными нарушениями. Нейрорлейкоз проявляется симптомами раздражения оболочек головного мозга и внутричерепной гипертензии (постоянная головная боль, рвота, вялость, отёк дисков зрительных нервов, возможны косоглазие и другие признаки поражения черепных нервов, ригидность затылочных мышц, симптом Кернига). В ликворе обычно выявляют цитоз более 10 клеток (бластов). Отсутствие симп

томов нейрорлейкоза не свидетельствует об отсутствии поражения оболочек головного мозга. У каждого второго больного без клинических проявлений нейрорлейкоза и с нормальным ликвором при морфологическом исследовании выявляют бластную инфильтрацию оболочек головного мозга. При остром лимфобластном лейкозе частота нейрорлейкоза достигает 30—50% (при отсутствии профилактического лечения). При миелоидных лейкозах нейрорлейкемию наблюдают редко, тем не менее она может развиваться при миеломно монобластных вариантах, особенно при наличии *inv\6* (в 30% случаев).

В течении острых лейкозов выделяют первый острый период, ремиссии и рецидивы. Первый острый период (первая атака) характеризуется выраженным угнетением нормального кроветворения, высоким бластозом в красном костном мозге. Клинические симптомы появляются, когда масса опухолю достигает 10^{12} клеток. К полной ремиссии относят состояние, при котором в красном костном мозге (при его нормальной клеточности) обнаруживают не более 5% бластных клеток, количество гранулоцитов в периферической крови составляет не менее $1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — $100 \times 10^9/\text{л}$, и отсутствуют экстрамедуллярные очаги лейкоза. Обычно ремиссию формально констатируют при опухолевой массе 10^8 клеток. Сохранение полной ремиссии в течение 5 лет считают выздоровлением от острого лейкоза. Тем не менее возможны поздние рецидивы болезни (через 6—7 лет полной ремиссии). Рецидивом острого лейкоза считают появление более 15% бластных клеток в пунктате красного костного мозга или возникновение внекостномозговых поражений (нейрорлейкемия, поражение яичек, увеличение селезёнки). Увеличение содержания бластов в красном костном мозге в пределах 5—15% формально к рецидиву не относят. Нередко у больных, получающих поддерживающее лечение, количество бластов в красном костном мозге временно увеличивается до 10–15%, но затем нормализуется. Это положение принципиально важно, так как при подтверждении рецидива необходима немедленная интенсивная терапия и, в большинстве случаев, смена программы лечения. Рецидив острого лейкоза принципиально отличается от первой атаки, его рассматривают как результат появления и пролиферации нового устойчивого к проводимой терапии клона лейкозных клеток. Каждый последующий рецидив прогностически менее благоприятен и отражает опухолевую прогрессию.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагноз острого лейкоза подтверждают обнаружением опухолевых (бластных) клеток в красном костном мозге (количество бластных клеток в костном мозге при остром лейкозе превышает 30%). Вариант острого лейкоза уточняют с помощью фенотипирования поверхност

ных и цитоплазматических маркеров, цитохимического, хромосомного и молекулярно генетического анализа.

Острый лейкоз следует дифференцировать с апластической анемией, аплазиями кроветворения после приёма лекарственных препаратов, иммунными цитопениями, метастазами рака в костный мозг, с опухолями, способными инфильтрировать костный мозг (нейробластома, саркома Юинга, мелкоклеточный рак лёгкого), лимфосаркомами, бластным кризом хронического лейкоза, лейкемоидной реакцией, а также инфекционным мононуклеозом и ВИЧ инфекцией. Единственный критерий диагноза острого лейкоза — обнаружение бластных клеток в пунктате. Иногда за бласты принимают молодые регенерирующие клетки (их количество может увеличиваться при регенерации красного костного мозга, например после иммунного агранулоцитоза).

Лечение

Госпитализация. Первичных больных острым лейкозом обычно госпитализируют. Поддерживающую терапию можно проводить амбулаторно. Срочная госпитализация показана в случае развития агранулоцитоза.

Лечение острого лейкоза складывается из периода индукции ремиссии, консолидации ремиссии и поддержания ремиссии.

- При остром лимфобластном лейкозе индукцию ремиссии обычно проводят по 8 недельной программе, включающей 4 недельный курс лечения винкристином, даунорубицином, аспарагиназой и преднизолоном с последующим 4 недельный курсом терапии циклофосфамидом, цитарабином и меркаптопурином. Для консолидации ремиссии и дальнейшей терапии поддержания ремиссии используют различные программы химиотерапии (например, *RACOP*, *COAP*, *COMP*) и их комбинации.
- При остром миелобластном лейкозе для индукции ремиссии используют цитарабин, даунорубин и некоторые другие противоопухолевые препараты (этопозид, тиогуанин). Основная схема (7 + 3) включает введение цитарабина (7 дней) и даунорубина (3 дня). Для консолидации ремиссии проводят 1–3 курса, идентичных тому, с помощью которого получена ремиссия. Терапию поддержания ремиссии проводят по программе 7 + 3 или 5 + 2. Особый прогресс достигнут при терапии острого промиелоцитарного лейкоза, что связано с использованием третиноина (полностью трансформы ретиноевой кислоты) в комбинации с полихимиотерапией. При некоторых видах острого миелобластного лейкоза из группы хорошего прогноза [$t(8,21)$, $inv(6)$] эффективно использование больших доз цитарабина (по 2–3 г/м² каждые 12 ч, 8–12 введений) — так на

зываемая интенсивная консолидация. По эффективности и долгосрочным результатам интенсивная консолидация без последующей поддерживающей терапии приравнивается к обычной консолидации с последующей постоянной поддерживающей терапией.

- Больных, у которых не удалось достичь ремиссии после 2 курсов химиотерапии или в среднем после 8 нед терапии индукции, считают первично резистентными. Результаты терапии у них значительно хуже. Но и у этой категории пациентов в 40—50% случаев возможно достижение ремиссии при использовании более интенсивных протоколов с применением новых препаратов (большие дозы цитарабина в качестве монотерапии или в сочетании с митоксантроном, идарубицином и др.).
- В настоящее время одним из самых эффективных методов лечения больных острыми лейкозами считают трансплантацию костного мозга, которая подразумевает использование летальных для клеточных элементов красного костного мозга доз цитостатиков в сочетании с тотальным облучением тела (12 Гр) или без такового с дальнейшим введением аллогенного (от сиблинга или неродственного донора, подобранного по системе главного комплекса гистосовместимости) или аутологичного костного мозга (заготовленного в период ремиссии). При аллогенной трансплантации большую роль в плане воздействия на опухоль и, соответственно, влияния на безрецидивную выживаемость играет реакция трансплантат против лейкоза. Оба метода, безусловно, подразумевают, во первых, отбор больных (возраст до 45 лет), во вторых — наличие подходящего донора, в третьих, они не исключают индукции ремиссии (проводят пациентам, у кого она достигнута). Трансплантацию красного костного мозга рекомендуют проводить при сроке заболевания не более 1 года (лучше 9 мес), в период первой ремиссии. Аллогенная трансплантация сопровождается тяжёлыми осложнениями (реакция трансплантат против хозяина, тяжёлые инфекции, веноокклюзионная болезнь). Летальность от самой трансплантации достигает 20–25%. Аутологичная трансплантация переносится легче (смертность 10%), но её результаты хуже (50% рецидивов). Аутологичную трансплантацию при острых лейкозах можно считать поздней интенсивной консолидацией, позволяющей снимать больных с лечения. У детей при остром лимфобластном лейкозе трансплантация костного мозга не показана, а при остром миелобластном лейкозе её целесообразность сомнительна, поскольку результаты химиотерапии в большинстве случаев удовлетворительны. У взрослых с острым лейкозом, у которых достигнута ремиссия и есть подходящий донор, трансплантацию костного мозга можно считать терапией выбора. Это касается и повторных ремиссий при остром лимфобластном

лейкозе и остром миелобластном лейкозе, поскольку результаты химиотерапии в плане длительной выживаемости очень плохие (5 летняя выживаемость не превышает 5%).

- Любая цитостатическая терапия приводит к глубокой аплазии кроветворения (это и является целью лечения), что опасно развитием тяжёлых осложнений, в первую очередь, инфекционных и геморрагических. Адекватная терапия выхаживания пациентов (трансфузионная и антибиотическая) — наиболее важный и ответственный аспект лечения острых лейкозов. С целью профилактики осложнений больных с критическим снижением содержания лейкоцитов (менее $1 \times 10^9/\text{л}$) следует перевести в асептическую палату. При появлении лихорадки даже без явного очага инфекции назначают антибиотики (чаще всего цефалоспорины и аминогликозиды), при отсутствии эффекта их следует заменить через 3–4 дня, на 7-й день лихорадки, которую не удаётся купировать антибиотиками, обязательно назначают мощные противогрибковые препараты (амфотерицин В). В период миелосупрессии необходима адекватная заместительная терапия компонентами крови (тромбоцитарной, эритроцитарной массой, свежезамороженной плазмой).
- Профилактику нейрорлейкоза проводят всем больным с острым лимфобластным лейкозом. Она показана и при миеломоно и монобластном варианте острого миелобластного лейкоза. Профилактику проводят в период индукции ремиссии. Применяют два метода: пятикратное введение метотрексата интратекально с последующим облучением, либо аналогичное введение метотрексата с последующими пятью поясничными пункциями с введением метотрексата, цитарабина, преднизолона. Для лечения нейрорлейкоза проводят эндолумбальные введения метотрексата, цитарабина и преднизолона, которые осуществляются до трёх нормальных анализов ликвора (цитоз менее 10 клеток).

Дальнейшее наблюдение

Необходима диспансеризация гематологических больных. Клинический анализ крови 1 раз в неделю 1й месяц после лечения. В дальнейшем это исследование проводят 1 раз в 1–2 мес. Пункция костного мозга — по показаниям.

Прогноз

Современная химиотерапия позволяет достичь ремиссии у большинства больных (при остром лимфобластном лейкозе — в 95% случаев у детей и в 75–85% у взрослых, при остром миелобластном лейкозе — в 85–90% у детей и в 65–75% у взрослых). 5 летняя безрецидивная выживаемость при остром лимфобластном лейкозе состав

ляет более 50% у детей и 30–35% у взрослых, при остром миелобластном лейкозе — 40–50% у детей и 10–25% у взрослых.

К прогностически благоприятным факторам при остром лимфобластном лейкозе относят детский возраст, количество лейкоцитов в дебюте заболевания менее $30 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие поражения средостения. Прогностическим значением обладают и выявляемые цитогенетические нарушения, в частности гиперплоидность ассоциируется с хорошим прогнозом, реципрокные транслокации $t(8,14)$, $t(2,8)$, $t(8,22)$ свидетельствуют о промежуточном прогнозе, а $t(9,22)$ — о неблагоприятном.

При остром миелобластном лейкозе прогностическое значение имеют возраст (чем старше пациент, тем хуже прогноз), гиперлейкоцитоз (неблагоприятный признак), наличие миелодиспластического состояния, предлейкоза (неблагоприятный признак), вторичный индуцированный лейкоз (неблагоприятный фактор), эффект стандартной химиотерапии (резистентность — неблагоприятный признак). Из цитогенетических аномалий с благоприятным прогнозом ассоциируются $t(15,17)$, $inv16$, $del16$, $t(8,21)$, с промежуточным — $t(4,11)$, $9q$, трисомия 8, $t(9,22)$, с неблагоприятным — $t(1,7)$, $7q$, $5q$, $inv3$, $t(3,3)$.

Хронические миелопролиферативные заболевания

Хронические миелопролиферативные заболевания — собирательное название большой группы хронических лейкозов, морфологический субстрат которых представлен созревающими и зрелыми клетками крови. К этой группе относят хронический миелолейкоз, хронический миеломоноцитарный и моноцитарный лейкоз, эритремию, сублейкемический миелоз, первичную тромбоцитемию. При всех этих заболеваниях с помощью цитогенетических методов установлена клonalность опухолевого процесса. В основе всех миелопролиферативных заболеваний лежит опухолевая трансформация клетки родоначальницы гемопоэза, что и объясняет определённую схожесть клинической симптоматики и даже морфологической картины (спленомегалия, лейкоцитоз с увеличением количества предшественников лейкоцитов, тромбоцитоз, гиперплазия красного костного мозга за счёт миелоидных элементов).

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Хронический миелолейкоз — миелопролиферативное заболевание с преимущественным поражением гранулоцитарного ростка миелопоэза.

Этиология

Заболеваемость хроническим миелолейкозом возрастает среди лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения. В 90% случаев выявляют специфический генетический маркер — реципрокную транслокацию между хр. 9 и 22 с формированием так называемой филадельфийской хромосомы (РЛ хромосома).

Эпидемиология

Хронический миелолейкоз может развиваться в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на 4–5 ю декады жизни.

Клиническая картина

Для хронического миелолейкоза характерна длительная хроническая фаза, которая у всех пациентов затем переходит в фазу акселерации и бластного криза (такая закономерность типична для всех хронических миелопролиферативных заболеваний). Наиболее частый первый признак хронического миелолейкоза — лейкоцитоз (от 20 до $300 \times 10^9/\text{л}$) с выраженным сдвигом влево в лейкоцитарной формуле (вплоть до единичных бластных клеток), часто с базофилией и эозинофилией. В части случаев отмечают тромбоцитоз, но у большинства больных на момент постановки диагноза количество тромбоцитов нормальное; нередко выявляют умеренную анемию. В пунктате красного костного мозга отмечают гиперклеточность со значительным увеличением гранулоцитарного ростка, базофилию, эозинофилию. Практически у всех пациентов на момент постановки диагноза обнаруживают умеренную спленомегалию, довольно часто возникают и неспецифические симптомы — слабость, потливость. По мере прогрессирования заболевания симптомы интоксикации усиливаются, отмечают увеличение лимфатических узлов и селезёнки, нарастание анемии и тромбоцитопении, увеличение количества бластных клеток в крови и красном костном мозге. Властный криз при хроническом миелолейкозе может быть миелоидным и лимфоидным (20%). Продолжительность бластного криза редко превышает 6 мес.

Лечение

Больных хроническим лейкозом обычно лечат амбулаторно или в дневном стационаре. Многие больные достаточно легко переносят химиотерапию без освобождения от работы. Каждый месяц повторяют развернутый анализ крови. Особенно внимательно следят за тромбоцитами и ретикулоцитами.

В последние годы хорошие результаты получены при терапии препаратами гидроксикарбамида и интерферона альфа. При использова

нии интерферона у некоторых больных удаётся добиться уничтожения P/z клона, т.е. достижения полной ремиссии, что при других методах лечения невозможно. Применяют и некоторые другие химиопрепараты (бусульфан). Оправданным считают проведение ударных курсов полихимиотерапии, аналогичных таковым при острых лейкозах (7 + 3, 5 + 2), в тех случаях, когда заболевание дебютирует с выраженной спленомегалией, с последующим переводом на монотерапию. Полное излечение от хронического миелолейкоза с помощью химиотерапевтических средств невозможно. Единственный метод лечения, позволяющий добиться излечения, — аллогенная трансплантация костного мозга от родственного или неродственного донора. Властный криз хронического миелолейкоза лечат по программам терапии острых лейкозов в зависимости от типа криза (миелоидный или лимфоидный).

Дальнейшее наблюдение

Развернутый анализ крови 1 раз в неделю в течение 1 го месяца, затем 1 раз в 2 мес. После аллогенной трансплантации необходим более частый контроль. Через 1 год после ремиссии обследование проводят 1 раз в 3 мес.

Прогноз

Средняя продолжительность жизни больных хроническим миелолейкозом составляет 3,5 5 лет, иногда отмечают более длительное течение заболевания (9 10 лет). При проведении аллогенной трансплантации в течение 1 го года болезни 5 летняя безрецидивная выживаемость может достигать 60%. Неблагоприятные прогностические факторы в дебюте заболевания включают выраженную спленомегалию, гипертромбоцитоз/тромбоцитопению, базофилию, отсутствие /% хромосомы.

Профилактика

Радиологический контроль окружающей среды и продуктов питания. Предотвращение контактов с канцерогенами на производстве и в быту.

СУБЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ МИЕЛОЗ

Сублейкемический миелоз характеризуется развитием миелофиброза или остеомиелофиброза, очагов экстрамедуллярного гемопоэза, спленомегалии с миелоидной метаплазией. Заболевание возникает, в основном, у лиц среднего и пожилого возраста. Изменения в периферической крови очень схожи с таковыми при хроническом миелолейкозе, однако значительно чаще выявляют анемию, которая обычно достигает выраженной степени. Основной дифференциально диагностический признак — обнаружение выраженного фиброза при трепано

биопсии костного мозга. Довольно часто возникают гиперурикемия, пиелонефриты, нефросклероз, почечная артериальная гипертензия, а также геморрагические осложнения: хронический ДВС синдром, повышенная агрегация тромбоцитов.

Лечение

Применяют бусульфан, гидроксикарбамид, интерфероны. Возможно назначение преднизолона, особенно в тех случаях, когда присутствуют признаки гиперспленизма. При выраженной анемии показаны заместительные трансфузии эритроцитов. При выраженной спленомегалии проводят лучевую терапию на область селезёнки. Спленэктомия показана при постоянном болевом синдроме, повторяющихся инфарктах селезёнки и выраженном гиперспленизме. Средняя продолжительность жизни больных варьирует от 2 до 7 лет.

ПЕРВИЧНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ

Первичная тромбоцитемия — редкое миелопролиферативное заболевание, характеризующееся повышением количества тромбоцитов, гиперплазией мегакариоцитарного ростка и склонностью к тромбозам или кровотечениям. Основные критерии диагноза включают тромбоцитоз более $600 \times 10^9/\text{л}$, концентрацию гемоглобина менее 130 г/л, отсутствие филадельфийской хромосомы, фиброза костного мозга и других причин тромбоцитоза. Незначительную спленомегалию выявляют у 40–70% больных, возможен лейкоцитоз, который, однако, не достигает выраженности такового при хроническом миелолейкозе. Дифференциальную диагностику следует проводить с другими миелопролиферативными заболеваниями, опухолями различной локализации, которые могут вызывать реактивный тромбоцитоз, инфекциями и заболеваниями соединительной ткани. Частота тромбозов и геморрагического синдрома возрастает с увеличением возраста больного. Характерны венозные тромбозы. В таких случаях проводят лечение бусульфаном, гидроксикарбамидом, интерферонами.

Хронические лимфопролиферативные заболевания

Группа хронических лимфопролиферативных заболеваний объединяет хронический лимфолейкоз, волосатоклеточный лейкоз, парапротеинемические гемобластозы. Это хронические лейкозы, клеточный субстрат которых представлен зрелыми лимфоцитами и/или плазматическими клетками, образующимися из клетки предшественницы лимфопоэза. Большинство хронических лимфопролиферативных заболеваний имеют В-клеточное происхождение.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Хронический лимфолейкоз — опухоль, характеризующаяся пролиферацией зрелых лимфоцитов, морфологически неотличимых от нормальных. В 95% случаев хронического лимфолейкоза опухолевые клетки имеют В клеточный фенотип, в 5% — Т клеточный.

Эпидемиология

На хронический лимфолейкоз приходится приблизительно 30% всех лейкозов. В большинстве случаев заболевание развивается в пожилом возрасте, в 2 раза чаще у мужчин. У детей хронический лимфолейкоз не развивается.

Этиология

Этиология не известна; по всей видимости, существует наследственная предрасположенность к заболеванию. Связи с радиацией и другими мутагенными факторами не выявлено. Характерны хромосомные aberrации, касающиеся хр. 12 и 14 (чаще трисомия 12).

Клиническая картина

По течению различают развёрнутую (доброкачественную) стадию и терминальную (злокачественную), при которой процесс трансформируется в острый лейкоз или лимфому (вторая стадия может отсутствовать). Время начала болезни обычно определить не удаётся: среди полного здоровья и при отсутствии каких-либо субъективных ощущений в крови у пациента обнаруживают небольшой, но постоянно нарастающий лимфоцитоз. На ранних этапах содержание лейкоцитов может быть нормальным, затем по мере увеличения количества лимфоцитов растёт и лейкоцитоз. При возрастании количества лейкоцитов в несколько раз обычно появляется и неспецифическая симптоматика — слабость, потливость, утомляемость. Характерный признак — увеличение лимфатических узлов, тем не менее на ранних стадиях заболевания он может отсутствовать. Часто отмечают увеличение размеров селезёнки, реже — печени. В крови наряду с большим количеством лимфоцитов, иногда пролимфоцитов, довольно часто можно обнаружить типичные для хронического лимфолейкоза тени Гумпрехта — разрушенные при приготовлении мазка ядра лимфоцитов, в которых среди глыбок хроматина можно заметить нуклеолы. Абсолютное количество в крови нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов в течение многих лет в развёрнутой стадии болезни может оставаться нормальным. При гистологическом исследовании красного костного мозга выявляют диффузную или очаговую инфильтрацию лимфоцитов. В развёрнутой стадии болезни могут развиваться иммунные цитолитические процессы (анемия, тромбоцитопения).

Характерное для хронического лимфолейкоза угнетение гуморального иммунитета — следствие депрессии нормального лимфоцитопоэза, что проявляется частыми инфекционными осложнениями (ангины, пневмонии), которые становятся самыми частыми причинами смерти больных. При хроническом лимфолейкозе дефектны и все другие звенья иммунитета, в частности противоопухолевый, поэтому довольно часто развиваются другие ЗН (рак различной локализации). У небольшой части больных возможна трансформация хронического лимфолейкоза в злокачественную лимфому.

Лечение

Показаниями к началу терапии хронического лимфолейкоза считают ухудшение общего состояния, развитие цитопении, быстрое нарастание лейкоцитоза, увеличение печени, селезёнки, лимфатических узлов. Обычно начинают с монотерапии хлорамбуцилом в дозе 5—10 мг/сут, с дальнейшим переходом на длительную поддерживающую терапию (5—10 мг 1—2 раза в неделю). Циклофосфамид назначают при резистентности к хлорамбуцилу (отмечают у 20—30% больных), значительном увеличении лимфатических узлов или селезёнки, тромбоцитопении, обычно в дозе 2—3 мг/кг/сут 5 дней каждые 3 нед или 600 мг/м² 1 раз в неделю каждые 3—4 нед. Высокая эффективность отмечена при лечении флударабином. Глjkоокортикоиды при хроническом лимфолейкозе обладают симптоматическим действием (снижают интоксикацию, уменьшают размеры лимфатических узлов и селезёнки), но их назначение оправдано только при цитолитических осложнениях (гемолиз, тромбоцитопения) или при проведении курсов полихимиотерапии (в схему входит преднизолон). В других ситуациях глюкокортикоиды не назначают, так как на фоне их длительного применения возникают очень много тяжёлых инфекционных и других осложнений. Комбинированные курсы химиотерапии по программам *СVP* (циклофосфамид, винкристин, преднизолон), *СНОР* (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) используют при опухолевой форме, пролимфоцитарном лейкозе.

Дальнейшее наблюдение

Клинический анализ крови 1 раз в 3 мес. Регулярный осмотр лимфатических узлов, печени и селезёнки. Исследование красного костного мозга — по показаниям.

Прогноз

При 0 и I стадии продолжительность жизни составляет 10 лет и более, при III и IV — 2—3 года; при II стадии прогноз промежуточный.

Профилактика

Радиологический контроль окружающей среды и продуктов питания. Предотвращение контактов с канцерогенами на производстве и по месту жительства.

ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Волосатоклеточный лейкоз — форма хронического лимфолейкоза, при которой лимфоциты имеют ряд характерных морфологических признаков: выросты цитоплазмы в виде ворсинок, гомогенное, иногда с нуклеолами ядро, напоминающее ядро бластной клетки. В большинстве случаев клетки волосатоклеточного лейкоза имеют В-клеточный фенотип. Заболевание намного чаще возникает у мужчин. Характерны увеличение селезёнки, нередко значительное, отсутствие увеличения периферических лимфатических узлов, а также выраженная цитопения. Часто возникают инфекционные осложнения, некротические васкулиты и поражения костей.

Давно применяемый метод лечения — спленэктомия, которая у многих пациентов позволяет значительно улучшить показатели периферической крови, снимает интоксикацию, улучшает качество жизни на длительное время. В последние годы всё более широкое применение получает интерферон альфа, который эффективен у 80% пациентов. В части случаев эффективна терапия хлорамбуцилом.

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Парапротеинемические гемобластозы — опухоли, развивающиеся из В-лимфоцитов, дифференцирующихся до стадии секретирующих иммуноглобулинов. По существу они представляют собой хронические В-клеточные лейкозы, опухолевые предшественники которых сохраняют способность к дифференцировке до конечной стадии — плазмочитов (миелома) или до Ig секретирующих переходных лимфоидных и лимфоидно-плазматочных элементов.

Миеломная болезнь

Миеломная болезнь (генерализованная плазмоцитома, множественная миелома) — злокачественная опухоль из плазматических клеток (В-лимфоциты конечной стадии дифференцировки).

Эпидемиология. Миеломная болезнь составляет приблизительно 10% всех гемобластозов. Пик заболеваемости приходится на возраст 70 лет, только 2% больных младше 40 лет. В детском возрасте миеломная болезнь не возникает, существуют единичные описания заболевания у 17—20-летних пациентов. Мужчины и женщины страдают одинаково часто.

Классификация. Иммунохимические варианты миеломной болезни выделяют по классу иммуноглобулинов и типу лёгких цепей (κ и λ), секретируемых опухолью. На IgG миелому приходится 55—65% всех случаев, на IgA миелому — 20—25%, на IgD миелому — 2—5%, на IgE миелому — единичные случаи. Если опухоль секретирует только лёгкие цепи, её называют миеломой Бенс Джонса (12—20% всех случаев). В 1—4% случаев диагностируют несекретирующую миелому, в 1—2% — диклоновую миелому (секретирует два парапротеина).

Клинической картина. Преобладают неспецифические симптомы (слабость, утомляемость, головокружения). Характерные клинические проявления могут быть сгруппированы в несколько синдромов — болевой, висцеральных поражений, белковой патологии, периферической невропатии.

В анализе крови у большинства больных обнаруживают анемию, иногда тромбоцитопению, высокую СОЭ (при миеломе Бенс Джонса СОЭ может быть нормальной). В биохимических анализах крови у 30% больных выявляют увеличение концентрации креатинина, гиперкальциемию, у 98—99% — М компонент при иммуноэлектрофорезе, высокую концентрацию общего белка. Следует подчеркнуть, что при неясной протеинурии и подозрении на патологию почек надо воздерживаться от внутривенной урографии до получения результатов иммунофореза белков мочи и плазмы, поскольку внутривенная урография абсолютно противопоказана при протеинурии Бенс Джонса (вызывает необратимую анурию).

На основании клинико-лабораторного исследования определяют стадию миеломной болезни.

- I стадия: концентрация гемоглобина более 100 г/л, концентрация кальция нормальная, содержание IgG менее 50 г/л (или IgA менее 30 г/л), протеинурия Бенс Джонса менее 4 г/сут, отсутствие очагов костной деструкции или один очаг.
- II стадия: показатели средние между I и III стадиями.
- III стадия: концентрация гемоглобина 85 г/л и меньше, концентрация кальция 3 ммоль/л и выше, содержание IgG более 70 г/л (или IgA более 50 г/л), протеинурия Бенс Джонса более 12 г/сут, выраженный остеодеструктивный процесс.

В зависимости от состояния почек все стадии разделяют на подстадии А (нет почечной недостаточности) или Б (почечная недостаточность).

Диагностика миеломной болезни основывается на следующих критериях.

- Увеличение количества плазматических клеток более 15% в красном костном мозге (однако меньшее их количество ещё не исключает диагноз миеломы).

- Обнаружение моноклонального парапротеина в сыворотке крови или моче.
- Поражение плоских костей и позвоночника.

Дифференциальная диагностика. Сходную клиническую картину имеют остеомиелит, метастазы в скелет. Лимфоплазмодитарная лимфома с секрецией моноклонального протеина или одного типа тяжёлых цепей характеризуется увеличением лимфатических узлов, поражением костного мозга (возможна лейкемизация и поражение лёгких).

Лечение. Современное лечение миеломной болезни включает цитостатические средства (химиопрепараты), глюкокортикоиды и анаболические гормоны, лучевую терапию, ортопедические и хирургические восстановительные методы, симптоматическое лечение осложнений. При IA и ПА стадии миеломы допустима выжидательная тактика с контролем показателей крови и уровня парапротеина ежемесячно. При появлении признаков прогрессирования процесса (усиление анемии, гиперкальциемии, развитие почечной недостаточности, увеличение концентрации патологических белков в крови и моче и др.) начинают цитостатическую терапию. Обычно применяют мелфалан в сочетании с преднизолоном. При неэффективности начинают терапию по схеме М 2 (мелфалан, циклофосфамид, белустин, винкристин, преднизолон). Эту программу можно использовать и как терапию первого ряда. Широко распространена программа VAD (винкристин, адриабластин, дексаметазон), в большинстве случаев её используют при резистентности. У молодых больных в настоящее время используют трансплантацию аутологичных стволовых клеток после интенсивной подготовки химиопрепаратами.

Прогноз. У 10% больных наблюдается медленное прогрессирование болезни в течение многих лет, редко требующее противоопухолевой терапии. У больных с солитарной экстрамедуллярной миеломой (плазмодитомой) облучение или операция может привести к длительной ремиссии. В целом после проведения современного лечения медиана выживаемости больных достигает 4 лет (1,5 года без лечения). Длительность жизни во многом зависит от чувствительности к лечению цитостатиками. При первичной резистентности к лечению средняя продолжительность жизни менее 1 года. При длительном на значении цитостатических лекарственных средств возможно развитие острого лейкоза (до 5% случаев).

Макроглобулинемия Вальденстрёма

Макроглобулинемия Вальденстрёма — хронический В клеточный лейкоз, характеризующийся лимфоидно плазмодитарной пролиферацией с продукцией моноклонального парапротеина М (PIgM). Клинические проявления напоминают таковые при миеломной

болезни, но более характерен синдром гипервязкости (нарушения зрения, головная боль, головокружения), чаще наблюдают гепато и спленомегалию, реже возникают очаги деструкции в костях и поражение почек. Типичные лабораторные признаки: анемия, высокая СОЭ, наличие М компонента (PIgM) в сыворотке крови. В красном костном мозге выявляют инфильтрацию лимфоидными и плазматическими клетками. В отличие от миеломы увеличивается количество тучных клеток.

Лечение чаще всего начинают с применения хлорамбуцила. Дозу подбирают в зависимости от содержания лейкоцитов и тромбоцитов. Используют и другие алкилирующие цитостатики (например, циклофосфамид). В ряде случаев при неэффективности монотерапии применяются комбинации цитостатических средств, например программу М 2. Средняя продолжительность жизни — 5 лет после установления диагноза.

Доброкачественные парапротеинемии

Частота парапротеинемии среди здоровых лиц среднего возраста составляет 0,1—0,25%, после 70 лет она достигает 3%, после 80 лет — 5,5%, после 90 лет — 9%. Все доброкачественные парапротеинемии разделяют на реактивные, ассоциированные и идиопатические.

- Реактивную преходящую моноклональную парапротеинемию наблюдают при наследственных и приобретённых иммунодефицитах в раннем детском возрасте, очень редко — у взрослых при инфекционных и неинфекционных заболеваниях.
- Ассоциированная доброкачественная парапротеинемия развивается при заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шёгрена), аутоиммунной гемолитической анемии, доброкачественных и злокачественных опухолях, острых и хронических лейкозах (не В клеточной природы), лимфогранулематозе, болезни Гоше, острых и хронических инфекциях. Ассоциированные парапротеинемии не постоянны.
- При идиопатической парапротеинемии выявляют стабильный не высокий уровень моноклонального парапротеина в сыворотке крови у практически здоровых людей (преимущественно пожилых).

Исключая истинно реактивные преходящие формы парапротеинемии, всех пациентов с моноклональной гаммапатией следует относить к группе высокого риска по парапротеинемическому гемобластозу. В таких случаях необходим регулярный иммунохимический, морфологический и рентгенологический контроль.

16.2. НЕЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Нелейкемические гемобласты — разнородная группа новообразований системы крови, которые на первых этапах пролиферации либо совсем не поражают костный мозг, либо опухолевая пролиферация в нём незначительная. Все эти опухоли в своём развитии могут лейкоцизировать, т.е. метастазировать в костный мозг. Нелейкемические гемобласты в свою очередь могут быть подразделены на две большие подгруппы: лимфатического (лимфогранулематоз, лимфомы и лимфосаркомы) и нелимфатического (макрофагальные опухоли, злокачественные гистиоцитозы, миелоидные саркомы) происхождения.

Нелейкемические гемобласты лимфатического происхождения

Классификация

В отечественной практике нелейкемические гемобласты лимфатического происхождения в зависимости от клеточного субстрата опухоли разделяют на лимфоцитомы и лимфосаркомы.

- Лимфоцитомы — внекостномозговые опухоли, состоящие из зрелых лимфоцитов или лимфоцитов и пролимфоцитов. Это доброкачественные моноклоновые лимфатические опухоли; трансформация в лимфосаркому возможна, но её наблюдают редко.
- Лимфосаркомы — внекостномозговые опухоли, состоящие из молодых клеток лимфоидного происхождения — лимфобластов или лимфобластов и пролимфоцитов. Это злокачественные новообразования.

Лимфосаркомы и лимфоцитомы могут быть Т и В клеточного происхождения. По характеру роста в лимфатических узлах или других очагах выделяют нодулярные и диффузные опухоли. Одинаковые по морфологии, принадлежности к Т и В ряду, антигенным маркерам, но разные по локализации, лимфатические опухоли отличаются по характеру и особенностям роста. Поэтому при выделении нозологических форм ЗН лимфатической ткани учитывают первичные очаги их возникновения.

Существует несколько международных классификаций нелейкемических гемобластозов лимфатической природы (неходжкинских лимфом). Исходя из практических соображений, все неходжкинские лимфомы разделены на четыре подгруппы в зависимости от эффективности лечения и, соответственно, продолжительности жизни больных:

- Доброкачественные лимфомы: из малых лимфоцитов; фолликулярная из малых расщеплённых лимфоцитов; фолликулярная смешанно клеточная; диффузная из малых лимфоцитов.

- Злокачественные лимфомы: фолликулярная крупноклеточная; диффузная крупноклеточная; диффузная смешанно клеточная; диффузная иммунобластная.
- Лимфобластная лимфома.
- Лимфома Беркитта.

Лимфоцитомам соответствуют доброкачественные лимфомы (или лимфомы низкой степени злокачественности), а лимфосаркомам — злокачественные лимфомы, лимфобластная лимфома и лимфома Беркитта.

Группировка на I—IV стадии зависит от объёма вовлечения лимфатических узлов, органов и тканей в опухолевый процесс. Определение стадии осуществляют по аналогии с лимфогранулематозом (см. ниже).

Этиология

Этиология большинства форм лимфом не известна. В развитии лимфомы Беркитта и фолликулярных лимфом определена роль онкогенов (например, с *tus*, локализующегося на хр. 8 в месте транслокации генетического материала на/с хр. 14, 2, 22). Определённое этиологическое значение возможно имеют вирусные инфекции (например, установлена роль вируса Эпштейна—Барр при лимфоме Беркитта).

Клиническая картина

Клиническая картина лимфоцитом (доброкачественных лимфом) относительно проста — появляется опухоль в области лимфатического узла или любой другой локализации, состоящая из зрелых, хорошо дифференцированных лимфоцитов, характер роста чаще всего узловой. Начало болезни зачастую не сопровождается интоксикацией. В крови при лимфоцитоме любой локализации изменения либо отсутствуют, либо выявляют абсолютный лимфоцитоз при невысоком лейкоцитозе, показатели красной крови и тромбоцитов нормальные. Описаны лимфоцитомы селезёнки, лимфатических узлов, лёгких, миндалин, желудка и др.

Клиническая картина лимфосарком весьма разнообразна. В одних случаях первым симптомом болезни становится увеличение лимфатических узлов, селезёнки, яичек или доли щитовидной железы. В других случаях обнаружению опухоли могут предшествовать симптомы интоксикации, развитие аутоиммунной гемолитической анемии, лейкокластического васкулита, полисерозита, экземоподобных высыпаний на коже. Болезнь может начинаться с синдрома сдавления венозных и лимфатических сосудов с нарушением функции органов.

Лимфобластная лимфома по клиническим, морфологическим и цитогенетическим свойствам очень близка к острому лимфобластному

лейкозу (но чаще имеет Т клеточное происхождение — в 80% случаев, тогда как острый лимфобластный лейкоз чаще имеет В клеточное происхождение). Чаще всего лимфобластная лимфома развивается у детей и молодых людей. Обычно при рентгенологическом исследовании выявляют увеличение тени средостения, что часто связано с поражением вилочковой железы (а не лимфатических узлов средостения). Для лимфобластной лимфомы типичны быстрое метастазирование в костный мозг и ЦНС, поэтому терапевтический подход аналогичен таковому при остром лимфобластном лейкозе.

Лимфоме Беркитта обычно наблюдают у населения тропической Африки, она отличается частым поражением лицевых костей черепа и метастазированием (при генерализации) в органы брюшной полости.

Диагностика

Единственный метод диагностики лимфом — биопсия опухолевого образования. Показанием к её проведению считают наличие безболезненной плотной опухоли (лимфатического узла, доли щитовидной железы и др.), возникшей без связи с инфекцией. До проведения биопсии нельзя назначать больному глюкокортикоиды, поскольку в противном случае гистологическая диагностика будет крайне затруднена.

Дифференциальная диагностика

Исследование костного мозга и периферической крови позволяет избежать ошибки. Наибольшие трудности встречаются при дифференциальной диагностике лимфосаркомы, поражающей костный мозг с выходом лимфоидных клеток в кровь.

ЛЕЧЕНИЕ

Схемы и результаты химиотерапии лимфоцитом и лимфосарком принципиально отличны.

Лимфоцитомы

Даже при генерализованных лимфоцитомах у некоторых больных при стабильном состоянии лечение проводят только при появлении признаков прогрессирования.

- Во многих случаях полного излечения добиться не удаётся, т.е. проводят паллиативную сдерживающую терапию (циклофосфамид в дозе 100 мг/сут внутрь до стойкого эффекта или хлорамбуцил по 4–6 мг, затем в меньшей поддерживающей дозе). Возможно применение полихимиотерапии по схемам *CP*, *CVP*, *CVPP*, *BCVP*. Лечение проводят до получения стабильной полной или частичной ремиссии. Затем возможен перерыв в лечении. При последующих рецидивах аналогичные режимы эффективны в достижении второй, третьей и

последующих ремиссий. Резистентность к обычной химиотерапии может свидетельствовать о переходе доброкачественной моноклоновой опухоли в злокачественную. В таких случаях лечение проводят как при лимфосаркомах. Благоприятные результаты получены при лечении пентостатином.

- Хирургическое лечение проводят при локализованных лимфоцитоммах, что часто приводит к стойкому многолетнему эффекту (например, спленэктомия при лимфоцитоме селезёнки).
- Лучевую терапию проводят в комбинации с полихимиотерапией (используют при локальных лимфоцитоммах или при наличии большой опухолевой массы).

Лимфосаркомы

Основу лечения лимфосарком составляет многокомпонентная многодневная агрессивная полихимиотерапия. Лечение следует продолжать до достижения доказанной полной ремиссии. Затем терапию прекращают. При рецидиве возможно достижение второй полной ремиссии, однако шансов на излечение в этих случаях практически не остаётся. К программам I поколения относят *CHOP*, *BACOP*, *COMLA*, *СРОВ*. Лечение обычно продолжается 6–8 мес (проводят как минимум 2 курса после констатации полной ремиссии). Частота ремиссий при использовании программ II (*COP BLAM*, *Pro MACE MOPP P2oMACE*, *mBACOD*) и III (*MACOP B*, *Pro MACE CytaBOM*) поколения выше, однако данные по длительной выживаемости при их использовании пока не получены.

Лечение при лимфобластной лимфосаркоме аналогично программе терапии острого лимфобластного лейкоза (индукция ремиссии, консолидация, поддерживающая терапия с обязательной профилактикой нейролейкоза).

Лечение лимфомы Беркитта проводят по программам полихимиотерапии злокачественных лимфом с обязательной профилактикой нейролейкоза. Лейкемизация, высокая активность лактатдегидрогеназы и вовлечение ЦНС считают крайне неблагоприятными признаками, у этих больных результаты лечения неудовлетворительные.

При резистентных к полихимиотерапии лимфосаркомах рассматривают возможность проведения аутологичной трансплантации костного мозга после подготовки высокими дозами цитостатиков с тотальным облучением тела или без такового.

Дальнейшее наблюдение

Контрольное обследование проводят 1 раз в 3 мес на протяжении первых 2 лет, затем каждые полгода, а после 3 лет — 1 раз в год. Обращают внимание на возможность возникновения вторичного лейкоза. После высокодозной химиотерапии нужен более частый контроль.

Прогноз

При злокачественных лимфомах современная полихимиотерапия позволяет достичь ремиссии у 70—80% больных; причём 5 летняя выживаемость у них достигает 50—60%. При лимфобластной лимфоме 5 летняя безрецидивная выживаемость достигает 50%, аналогичные показатели получены и при лимфоме Беркитта.

Профилактика

Специфические методы не разработаны. Радиологический контроль окружающей среды и продуктов питания. Предотвращение контактов с канцерогенами на производстве и в быту.

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

Лимфогранулематоз — первичное ЗН лимфатической системы, первоначально возникающее в одном очаге и затем распространяющееся метастатическим путём.

Эпидемиология

Заболеваемость составляет 3—4 случая на 100 000 населения. Чаще болеют мужчины (60—70%, однако при нодулярном склерозе соотношение обратное). Лимфогранулематоз может начаться в любом возрасте, заболеваемость повышается в 25 30 лет и после 45 лет.

Этиология

Этиология неизвестна. Происхождение злокачественной клетки Березовского—Штернберга и клеток Ходжкина до сих пор точно не установлено.

Классификация

По морфологическим признакам различают четыре основных варианта лимфогранулематоза: лимфоидное преобладание, смешанно-клеточный вариант, нодулярный склероз, лимфоидное истощение. Выделяют 4 стадии лимфогранулематоза.

- Вовлечение лимфатических узлов одного региона или единичный экстранодальный очаг.
- Вовлечение лимфатических узлов двух регионов и более по одну сторону диафрагмы или локализованный экстранодальный очаг по одну сторону диафрагмы.
- Вовлечение лимфатических узлов многих регионов по обе стороны диафрагмы с увеличением селезёнки и/или в сочетании с локализованным экстранодальным поражением.
- Генерализованное вовлечение в процесс одного или более экстранодальных органов и тканей с увеличением лимфатических узлов

или без такого. При поражении печени и костного мозга всегда констатируют IV стадию.

А — отсутствие симптомов интоксикации.

В — симптомы интоксикации (лихорадка, потливость, похудание).

Клиническая картина

К характерным клиническим проявлениям относят увеличение шейных лимфатических узлов, лихорадку, потливость, кожный зуд. В анализах крови обычно выявляют неспецифические изменения: нейтрофилёз, моноцитоз, лимфопению и/или анемию, увеличение СОЭ. Лимфопения и анемия характеризуют более поздние стадии заболевания. Характерны дефекты в иммунной системе, что проявляется склонностью к некоторым грибковым, вирусным и бактериальным инфекциям (страдает клеточное звено иммунитета, концентрация иммуноглобулинов в крови обычно в пределах нормы).

Диагностика

Диагноз лимфогранулематоза подтверждают при исследовании биоптата лимфатического узла или другого очага поражения (необходимо обнаружение клеток Штернберга и/или Ходжкина). Во всех случаях показана КТ органов грудной клетки и брюшной полости.

Лечение

Лечение в большинстве случаев можно проводить амбулаторно. Терапия зависит от стадии заболевания. При локализованных формах (IA/IIA) возможно применение только лучевой терапии, во всех других случаях показана комбинированная цитостатическая и лучевая терапия, при IV стадии — химиотерапия с возможным облучением локальных очагов поражения.

- Лучевую терапию следует проводить по радикальной программе. Суммарную дозу в очагах поражения доводят до 40—45 Гр за 4~6 нед, а в зонах профилактического облучения она составляет 35 40 Гр за 3 4 нед.
- При химиотерапии наиболее эффективными остаются протоколы *MOPP/ABVD* или *COPP/ABVD*. Обычно комбинируют лучевую терапию с цитостатической в определённом порядке: например, 2 курса химиотерапии — программа радикального облучения — 4 курса химиотерапии. При резистентных формах (отсутствие эффекта после 2—3 курсов) и рецидивах болезни используют новые мощные программы лечения, включающие этопозид, ломустин, кармустин, высокие дозы циклофосфида, цисплатин, дексаметазон. Также целесообразно применение супервысоких доз химиопрепаратов с дальнейшим введением аутологичных стволовых клеток периферической крови.

Дальнейшее наблюдение

Реальной проблемой для больных, излеченных от лимфогранулематоза, становятся новые первичные ЗН. Приблизительно у 9—10% больных в дальнейшем развиваются саркомы, острые лейкозы, меланомы, опухоли щитовидной железы, рак кожи и, наиболее часто (7%), — острый миелоидный лейкоз. В настоящее время проводят интенсивные клинические исследования по возможности редуцирования доз лучевой терапии и более короткого лечения цитостатическими средствами.

Прогноз

Безрецидивная 10 летняя выживаемость при IA/IIA стадии составляет 75 85%, при IB стадии 65 70%, при IIIA стадии — 80 85%, при IIIB/IVAB стадиях — 55 70%.

Профилактика

Радиологический контроль окружающей среды и продуктов питания. Предотвращение контактов с канцерогенами на производстве и в быту.

Нелейкемические гемобластозы нелимфатического происхождения

Опухоли из фагоцитов включают острый моноцитарный лейкоз, злокачественную гистиоцитому и гистиоцитарную саркому. В принципе эти ЗН этого типа связаны с разными стадиями созревания и дифференцировки мононуклеаров. В отличие от острого миелоидного лейкоза, кроме костного мозга, часто поражаются кожа и дёсны. У каждого второго больного отмечается увеличение лимфатических узлов, у каждого четвёртого — увеличение печени и селезёнки. Гистиоцитарная саркома поражает ретикулоэндотелиальную систему, включая кожу и кости. Иногда отмечается спонтанная регрессия ЗН этого типа. Злокачественный гистиоцитоз часто связан с другими видами гемобластозов. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с терминальными стадиями лейкозов, гемофагоцитарными синдромами и гистиоцитозом Х. Лечение и прогноз зависят от возраста больного и распространённости очагов поражения. Схемы лечения подбирают индивидуально в зависимости от степени злокачественности нелимфатического гемобластоза в специализированном гематологическом отделении.

Глава 17

ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

К этой группе относят неэпителиальные злокачественные опухоли, возникающие из клеточных элементов головного и спинного мозга или их оболочек.

МКБ 10. Новообразования головного и спинного мозга, других и неуточнённых отделов нервной системы: **C70.0; C71.0—C71.8; C72.0 C72.5.**

Эпидемиология

Заболеваемость первичными новообразованиями ЦНС колеблется от 2 до 19 случаев на 100 000 населения в год в зависимости от возраста. В 2005 г. в России этот показатель составил в целом 3,97 случаев на 100 000 населения. Вторичное поражение (метастазы) в ЦНС выявляют у 13–14 больных на 100 000 населения в год, но к нейрохирургам направляют менее 20% лиц из этой группы. Источником метастазирования в головной мозг может быть любое злокачественное новообразование, но чаще всего первичный очаг локализуется в лёгком, реже — в молочной железе, почке и желудке.

Опухоли головного мозга встречаются во всех возрастных группах, однако чаще всего в возрасте 20–40 лет с примерно одинаковой частотой у мужчин и женщин.

Этиология и патогенез

Канцерогенез в ЦНС связывают с генетическими факторами (изменения в хр. 17p, 22p и др.), с химическими препаратами (инсектициды, гербициды), вирусной инфекцией, ионизирующим облучением, воздействием сильных магнитных полей. Существенную роль играет иммунодепрессия. Большое разнообразие злокачественных новообразований нервной ткани и мозговых оболочек связано с фенотипическим своеобразием клеток (около 15 типов), способных к злокачественной трансформации. Наиболее часто первичные опухоли

возникают из предшественников глии (астроцитов, эпендимоцитов, олигодендроцитов).

Классификация

Принципиальное значение имеет отношение опухоли к мозгу, её точная локализация и гистологическая характеристика. По отношению к мозгу первичные злокачественные новообразования делят на внутримозговые (происходящие из клеток мозга) и внемозговые.

По локализации опухоли ЦНС делят на внутричерепные (90%) и спинальные (10%). В свою очередь спинальные опухоли в зависимости от их отношения к спинному мозгу делят на интрамедуллярные и экстрамедуллярные, последние в зависимости от расположения по отношению к твёрдой мозговой оболочке подразделяют на интрадуральные и экстрадуральные.

Внутричерепные внутримозговые опухоли классифицируют по поражённым долям или более мелким структурам мозга, а внемозговые — по месту исходного роста в мозговых оболочках или нервах.

Согласно используемой в настоящее время гистологической классификации ВОЗ, опухоли ЦНС делят на 10 групп:

- опухоли из нейроэпителиальной ткани;
- опухоли нервов;
- опухоли мозговых оболочек;
- лимфомы и другие опухоли кроветворной ткани;
- опухоли из зародышевых клеток (герминогенные);
- кисты и опухолевидные поражения;
- опухоли области турецкого седла;
- опухоли, врастающие в полость черепа;
- метастазы;
- неклассифицируемые опухоли.

Классификацию по стадиям заболевания в нейроонкологии не меняют. Оценку распространённости по TNM используют только при метастазах рака в головном мозге или вторично врастающих в полость черепа новообразованиях. Первичные злокачественные опухоли ЦНС обычно не могут быть удалены радикально, но, вместе с тем, практически никогда не метастазируют ни в лимфатические узлы, ни за пределы ЦНС.

Клиническая картина

Клиническая картина представлена общими признаками, обусловленными внутричерепным объёмным процессом, а также очаговыми симптомами в связи с повреждением, сдавлением или раздражением

местных тканей. Симптоматика прогрессирует медленно. Острое развитие заболевания возможно при кровоизлиянии в опухоль. При медленно растущих опухолях головной мозг приспосабливается к дополнительному объёму, поэтому симптомы повышения внутричерепного давления могут появиться довольно поздно (при больших размерах опухоли). При истощении компенсаторных возможностей симптоматика быстро прогрессирует.

- Эпилептические припадки — первое проявление опухоли головного мозга приблизительно у 15% больных (в целом они развиваются приблизительно в 30% случаев). При развитии эпилепсии (особенно парциальной) у лиц зрелого возраста всегда необходимо помнить о возможности опухоли головного мозга.
- Головная боль часто появляется довольно поздно. Она возникает при развитии гидроцефалии, обусловленной нарушением циркуляции ликвора, или при незначительном размере опухоли, когда её объём сам по себе увеличивает внутричерепное давление. Для головной боли характерно непрерывное прогрессирование, усиление в положении лёжа, по утрам, при кашле или физическом напряжении. Довольно часто боль сопровождают тошнота и рвота.
- Очаговые симптомы.

— Опухоль переднего отдела лобной доли вызывает изменения личности: общую заторможенность и потерю самокритики. Иногда развивается аносмия. При опухоли заднего отдела лобной доли может развиваться компрессия зрительного нерва. При прорастании опухоли в прецентральный извилину может развиваться медленно прогрессирующий гемипарез или эпилепсия джексоновского типа (парциальные судороги, возникающие в конечностях на одной стороне). Опухоль в доминантной полушарии иногда приводит к развитию дисфазии.

Опухоль теменной доли может вызвать односторонние чувствительные и двигательные нарушения, а также расстройство высших корковых функций. При глубокой локализации опухоли возможна гомонимная гемианопсия.

Опухоли височной доли часто вызывают височную эпилепсию. Также могут развиваться нарушения памяти и изменения личности. Опухоль, локализованная в области Вернике, приводит к развитию сенсорной афазии. Иногда появляются дефекты полей зрения.

— Опухоль затылочной доли вызывает дефекты полей зрения или пароксизмальные нарушения зрения. Поражение мозжечка часто вызывает повышение внутричерепного давления в ранней стадии, очаговые симптомы (астазия, атаксия, дизартрия) могут быть не выраженными. Опухоли ствола мозга часто приводят

- к развитию альтернирующих синдромов (сочетание поражения черепных нервов и длинных проводящих путей). Нередко нарушается циркуляция ликвора. Опухоли турецкого седла вызывают гормональные расстройства и дефекты полей зрения (сдавление зрительного перекрёста).
- Признаки опухоли срединной зоны: периодические нарушения циркуляции ликвора (приступы головной боли, тошноты и слабости).

Диагностика

Основным методом диагностики опухолей ЦНС признана МРТ, позволяющая выявлять даже небольшие (2—3 мм в диаметре) новообразования головного и спинного мозга.

Рентгеновская КТ обычно дополняет МРТ, поскольку обеспечивает лучшую визуализацию костных структур. Трёхмерная спиральная КТ позволяет уточнить топографические соотношения опухоли с магистральными сосудами, мозгом и структурами черепа.

При необходимости в диагностический комплекс включают селективную ангиографию мозговых сосудов, электрофизиологические исследования (электроэнцефалография, электрокортикография, исследование слуховых, зрительных, соматосенсорных и прочих вызванных потенциалов), определение опухолевых маркеров и некоторые другие методы.

Для выбора тактики лечения, особенно при опухолях, расположенных вблизи «функционально значимых», т.е. речевых, двигательных зон коры мозга, применяют предварительную гистологическую верификацию диагноза с помощью стереотаксической биопсии, выполняемой из минимального отверстия в черепе с использованием компьютерных методов наведения инструмента в зону поражения.

Дифференциальная диагностика

В первую очередь нужно исключить неонкологические очаговые поражения головного мозга (инсульт). Важную роль играет анализ предшествующих заболеваний и последовательность появления симптомов. Углублённое неврологическое исследование играет ключевую роль в распознавании злокачественных опухолей. Оболочечные и корешковые симптомы значительно чаще появляются при метастазах в головном мозге. Для них характерно более острое начало, раннее и внезапное появление головной боли, относительно быстрое прогрессирование оболочечных и корешковых симптомов, а также психических нарушений.

В некоторых случаях возникают трудности с дифференциальной диагностикой новообразований, растущих из костей черепа. Как правило, КТ помогает правильно установить исходную точку роста. С помощью пункционной биопсии следует исключить лимфому, так как у таких больных выбор метода лечения отличается некоторыми особенностями.

Лечение

При значительном повышении внутричерепного давления или выраженной неврологической симптоматике состояние больного можно облегчить на 6–24 ч введением дексаметазона, способствующего уменьшению отёка тканей, окружающих опухоль. Дексаметазон назначают до 5 мг 4 раза в сутки внутрь или в/в. При угрожающих жизни состояниях (потеря сознания, сопровождающаяся расширением зрачков) можно использовать маннитол в дозе 1,5–2 г/кг массы тела в/в. Введение маннитола улучшает состояние больного приблизительно на 3 ч, что позволяет доставить его в нейрохирургическое отделение.

Обычно после установления (предположительного или верифицированного биопсией) диагноза опухоль удаляют. После операции, независимо от макроскопической радикальности, обычно используют лучевое лечение и, при показаниях, химиотерапию.

Иногда схема комплексного лечения меняется. Так, во многих случаях опухоли основания черепа, распространяющиеся на лицевой скелет и придаточные пазухи носа, после биопсии проводят предоперационное облучение и по показаниям химиотерапию, затем удаляют опухоль с последующим продолжением лучевого и медикаментозного лечения. При некоторых опухолях (например, лимфомах и герминомах) прямое хирургическое вмешательство не улучшает прогноз, поэтому после установления диагноза проводят лучевую и химиотерапию.

У неизлечимых больных возможны вмешательства, направленные на уменьшение внутричерепной гипертензии (шунтирующие операции на ликворной системе, имплантация устройств для периодической аспирации содержимого опухолевых кист, изредка — декомпрессионная трепанация черепа).

Рецидив опухоли головного мозга можно заподозрить при усилении неврологических симптомов (врач должен быть знаком с ранее имевшейся клинической картиной), при повышении внутричерепного давления, при учащении эпилептических приступов или изменении их клинических проявлений, при нарушении общего состояния больного.

Прогноз, дальнейшее наблюдение

Для оценки прогноза в каждом индивидуальном случае необходимо опираться на следующие прогностические факторы. В первую очередь — нозологическая форма и степень гистологической злокачественности (зрелости клеток — G), наличие некрозов в опухоли, количество пролиферирующих клеток, число митозов. Важную роль играют возраст и общее состояние больного, а также функциональный неврологический статус. Следует учитывать и локализацию опухоли, условную радикальность операции, адъювантные методы.

В целом после радикального лечения первичных новообразований головного мозга у взрослых 5 лет живут 30%. Среди детей этот показатель достигает 64%.

Первичное наблюдение за больными с опухолью головного мозга обычно осуществляют в нейрохирургической или неврологической поликлинике. Симптоматическое лечение в терминальной стадии можно проводить в учреждениях общей лечебной сети или в хосписах.

Профилактика

Комплекс профилактических мер при злокачественных новообразованиях ЦНС совпадает с таковыми при других локализациях. В основном это поддержание экологии окружающей среды, улучшение условий труда на вредных производствах, повышение качества сельскохозяйственной продукции, улучшение планирования населённых пунктов с учётом снижения радиоактивного фона, улучшение качества питьевой воды, снижение уровня электромагнитного облучения. Особое значение имеют ограничения показаний к лучевой терапии при неонкологических заболеваниях у детей и борьба с иммунологическими нарушениями.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Опухоли из нейроэпителиальной ткани (глиомы)

Опухоли из нейроэпителиальной ткани (глиомы) составляют свыше 50% опухолей ЦНС.

По степени злокачественности глиомы делят на 4 группы (G).

Глиомы характеризуются длительным (годы) развитием заболевания. При наличии чёткой границы могут быть радикально удалены. Но при инфильтрирующем росте опухоли в окружающие ткани, особенно в функционально значимых зонах мозга, операцию ограничива

Опухоли области турецкого седла

Опухоли области турецкого седла представлены преимущественно аденомами гипофиза. Они составляют около 8% внутричерепных новообразований и практически всегда носят доброкачественный характер. Опухоли менее 1 см в максимальном измерении называют микроаденомами.

Хирургическое лечение опухолей гипофиза осуществляют посредством либо трансназосфеноидального (через основную пазуху), либо транскраниального (лобного или височного) доступов. Первый доступ признан методом выбора при микроаденомах, второй — при больших и гигантских очагах поражения. В некоторых случаях применяют консервативные методы лечения.

Опухоли гипофиза разделяют по вырабатываемому гормону, 30% из них гормонально не активны. При опухолях, клетки которых вырабатывают пролактин (пролактиномы) и соматотропин (соматотропиномы), возможно нехирургическое медикаментозное лечение.

Опухоли нервов

Опухоли нервов составляют около 8% нейроонкологической патологии. Гистологически чаще всего встречаются шванномы (невриномы) — доброкачественные новообразования, возникающие из клеток оболочки нервов, чаще чувствительных, и нейрофибромы — также доброкачественные опухоли. Метод выбора — радикальное удаление опухоли, вероятность рецидива в этом случае не превышает 1%.

Внутричерепные и спинальные нейрофибромы озлокачиваются редко, периферические (в первую очередь плексиформные) — в 5% случаев, при этом возникает злокачественная опухоль оболочек периферического нерва (практически резистентная к лучевой и химиотерапии).

Первичная лимфома центральной нервной системы

Первичная лимфома ЦНС — единственная опухоль, заболеваемость которой за последние десятилетия достоверно выросла примерно в 3 раза и составляет 0,6 случаев на 100 000 населения, или около 5% нейроонкологической патологии.

Диагноз верифицируют посредством стереотаксической биопсии. Удаление опухоли не улучшает прогноз. Облучение всего мозга в дозе 50 Гр приводит к временному уменьшению размера опухоли и клиническому улучшению практически в 100% случаев, но медиана продолжительности жизни составляет около 1 года. Полихимиотерапия увеличивает медиану выживаемости до 3 лет. Рецидивы наблюдают в 80% случаев, чаще после года наблюдения. В этих случаях схему химиотерапии пересматривают и дополняют лучевой терапией.

Герминогенные опухоли

Герминогенные опухоли (герминома, эмбриональный рак, хориокарцинома и опухоль желточного мешка) возникают из эктопических зародышевых клеток. Чаще всего локализуются в области шишковидной железы.

Проводят стереотаксическую биопсию, в зависимости от гистологического диагноза — лучевую или химиотерапию. В некоторых случаях проводят удаление опухоли или разгрузочную операцию на ликворной системе.

Метастазы в головном мозге

В нейроонкологической клинике больные с метастатическим поражением головного (и очень редко спинного) мозга (рис. 17 2) не превышают 20%. Внутричерепные метастазы могут быть наиболее существенной причиной тяжести состояния и, в конечном итоге, смерти больного, а адекватное нейрохирургическое лечение позволяет улучшить качество и увеличить продолжительность жизни.

У взрослых в 40% случаев встречаются метастазы рака лёгкого (чаще мелкоклеточного), затем рака молочной железы (10%), почечно-клеточного рака (7%), рака ЖКТ (6%) и меланомы (от 3 до 15% в раз

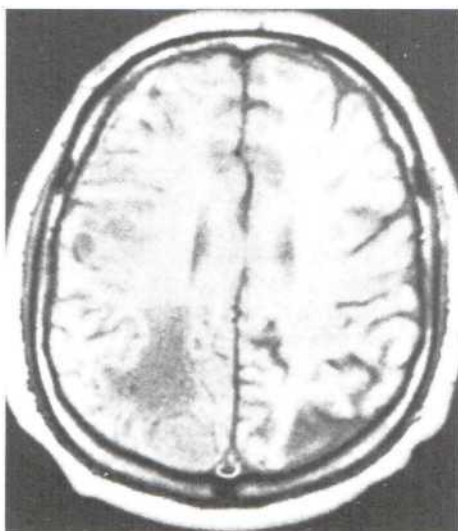


Рис. 17 2. Метастазы в головном мозге (компьютерная томография, режим T1).

ных странах, в Европе — около 5%). У детей чаще всего наблюдают метастазы нейробластомы, рабдомиосаркомы и опухоли Вильмса (см. главу 18 «Злокачественные опухоли у детей»).

Медиана продолжительности жизни у больных с диагностированными метастазами в ЦНС составляет в среднем менее 3 мес, но при условии комплексного лечения превышает 2 года.

Рекомендуют следующий алгоритм лечения.

- При выявлении солитарного метастаза в головном или спинном мозге показано удаление патологического очага с последующей лучевой или лекарственной терапией.
- При выявлении двух или трёх метастазов, расположенных в поверхностных отделах полушарий мозга, также возможно одномоментное или многоэтапное хирургическое вмешательство.
- При множественных или расположенных в области жизненно важных структур метастазах оптимальным методом лечения признана радиохирurgia, обычно комбинируемая с облучением всего мозга (см. главу «Лучевая терапия»).
- В качестве паллиативного средства назначают дексаметазон.

Опухоли, врастающие в полость черепа

Опухоли, врастающие в полость черепа, составляют около 1% всех злокачественных новообразований. Развиваются чаще из эпителия придаточных пазух носа (рак). Встречают саркомы, нейроэпителиомы и злокачественные опухоли оболочек периферического нерва, плазмодцитомы и гистиоцитомы. Распространение опухоли в полость черепа происходит как при разрушении кости, так и по ходу черепных нервов.

Лечение включает хирургические, лучевые и химиотерапевтические методы. Выбор оптимальной тактики определяется гистологической природой и распространённостью опухоли.

В зависимости от гистологического типа злокачественной опухоли применяют следующие алгоритмы лечения.

- При раке — нсоадьювантная химиотерапия, канперостатическая доза лучевой терапии, удаление опухоли, лучевая терапия, повторные курсы химиотерапии.
- При саркоме — операция с послеоперационным курсом лучевой терапии. При хондросаркоме дистанционная лучевая терапия мало эффективна, возможно радиохирургическое лечение.
- При злокачественных опухолях оболочек периферического нерва показано хирургическое лечение, затем курс лучевой терапии, на заключительном этапе — поддерживающие курсы химиотерапии.
- При миеломной болезни и гистиоцитоме — лучевая терапия в сочетании с химиотерапией при признаках генерализации процесса.

Кисты и опухолевидные поражения

Кисты и опухолевидные поражения к нейроонкологии относят косвенно, поскольку они являются объёмными образованиями не опухолевого генеза. Бывают врождёнными (коллоидные кисты 3 го желудочка, кисты межжелудочковой перегородки и арахноидальные) и приобретёнными (посттравматические, постинсультные и послеоперационные кисты). Если киста вызывает клиническую симптоматику, производят хирургическое вмешательство (иссечение, фенестрацию стенок или шунтирование), часто с использованием эндоскопической техники.

Особенности опухолей спинного мозга и позвоночника

Интрамедуллярные (внутри мозговые) опухоли составляют менее 10% спинальных опухолей. Представлены, в основном, астроцитами и эпендимомами. При наличии границ могут быть радикально удалены, при инфильтративных и злокачественных формах после операции проводят лучевую и химиотерапию.

Экстрамедуллярные интрадуральные опухоли составляют около 40%, представлены преимущественно доброкачественными образованиями — невриномами и менингиомами. После радикального хирургического лечения прогноз благоприятный.

Экстрадуральные опухоли составляют свыше 50%. Представлены в основном метастазами (в порядке убывания частоты — рака лёгкого, молочной железы, предстательной железы, почки, меланомы и системной лимфомы). Реже встречаются экстрадуральные менингиомы, нейрофибромы, остеомы, остеобластокластомы, аневризматические костные кисты, гемангиомы и хордомы. При экстрадуральных злокачественных новообразованиях проводят комплексное лечение, включающее при необходимости удаление поражённых структур позвоночника с одномоментной стабилизацией.

Особенности нейроонкологии детского возраста — см. главу 18 «Злокачественные опухоли у детей».

Глава 18

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ У ДЕТЕЙ

Онкологическая педиатрия отличается рядом особенностей, обуславливающих её выделение в самостоятельную специальность. Прежде всего, эти особенности касаются структуры злокачественных новообразований. Если для взрослых характерны опухоли эпителиальной природы (раки), то у детей опухоли в подавляющем большинстве случаев имеют неэпителиальную природу. Большинство злокачественных новообразований у детей отличаются значительно более высокой чувствительностью к химиолучевой терапии, чем у взрослых, что определяет более благоприятный прогноз. При многих злокачественных опухолях у детей длительной ремиссии можно добиться у 70—90% пациентов.

Эпидемиология

Опухоли у детей встречаются относительно редко. На 100 000 детского населения злокачественными опухолями заболевают 10—15 человек. При этом отмечаются значительные колебания, как по частоте, так и по структуре опухолей в разных регионах. Наибольший уровень риска заболевания отмечен в возрасте от 0 до 4 лет. Среди причин смерти у детей старше 5 лет в экономически развитых странах злокачественные опухоли занимают второе место после травм.

В структуре заболеваемости можно условно выделить 2 примерно равные группы:

- гемобласты — составляют около 47%;
- солидные опухоли — составляют около 52%.

В группу гемобластозов входят следующие заболевания: лейкоз, Ходжкинская и неходжкинская лимфома. Лейкоз (лейкемия) является самым частым онкологическим заболеванием в детском возрасте и составляет не менее 30% от всех злокачественных опухолей. Ходжкинская лимфома (лимфогранулематоз) и неходжкинская лимфома (лимфосаркома) составляют около 17% случаев.

Среди солидных опухолей наиболее часто встречаются опухоли ЦНС — 19% случаев, нейробластома (8%), саркомы мягких тканей (7%), нефробластома (опухоль Вильмса — 6%). Ещё реже встречаются

опухоли костей (около 5%), половых органов, печени (3%) и редкие опухоли (рак щитовидной железы, яичка и т.д.) — около 2% случаев.

Этиология и патогенез

В настоящее время доказано влияние нескольких этиологических факторов на возникновение опухолевых заболеваний у детей.

Генетические факторы

Существует ряд наследственных заболеваний, при которых высок риск возникновения злокачественной опухоли. Наиболее известные из них: нейрофиброматоз (болезнь Реклинггаузена), синдром Дауна, семейный полипоз толстой кишки, множественный экзостоз и др.

Возраст родителей имеет определённое значение в возникновении опухолей у детей. Чем старше возраст матери, тем больше вероятность возникновения врождённых опухолей у детей.

Некоторые опухоли у детей передаются по наследству. Наследственная связь выявлена примерно у одной трети больных с опухолью сетчатки глаза (ретинобластомой).

Вирусы

Роль вирусов в этиологии раковых заболеваний подтверждается многими фактами. Вирус Эпштейна—Барр признан основным этиологическим фактором возникновения лимфомы Беркитта.

Лекарственные препараты

Достоверно известно, что приём женщинами во время беременности некоторых препаратов (диэтилстилбэстрол, нитрозамины) вызывает возникновение злокачественных опухолей у детей. Приём иммунодепрессантов после трансплантации органов значительно увеличивает риск развития злокачественных опухолей, таких как лимфома, опухоль печени.

Факторы окружающей среды

По сравнению со взрослыми пациентами, у детей факторы внешней среды играют значительно меньшую роль в возникновении злокачественных опухолей. Тем не менее известно, что в зонах заражённых радионуклидами после Чернобыльской аварии в несколько раз повысилась частота рака щитовидной железы. В городах Японии, подвергшихся атомной бомбардировке, отмечался значительный рост заболеваемости детей лейкемией. Курение сигарет матерью (в том числе пассивное) способствует повышению онкологического риска у ребёнка. Некоторые химические агенты, например нитраты, обладают мутагенными свойствами.

Клиническая картина

Успех лечения любого заболевания, а онкологического особенно, во многом зависит от ранней и точной диагностики. Для врача первого контакта, педиатра или детского хирурга, чрезвычайно важно свое временно заподозрить у ребёнка наличие злокачественной опухоли и провести все необходимые диагностические мероприятия для исключения либо подтверждения этой тяжёлой патологии.

К частым врачебным ошибкам приводят объективные трудности диагностики. Они связаны с тем, что наиболее распространённые опухоли у детей располагаются в труднодоступных областях — за брюшинном пространстве, средостении, полости черепа. Проявления онкологических заболеваний у детей, как правило, бывают неспецифическими. Они длительное время протекают под маской различных заболеваний. Редкость опухолевых заболеваний также зачастую приводит к отсутствию онкологической настороженности у педиатров. Подсчитано, что педиатр в поликлинике за 30 лет работы наблюдает всего 2—3 случая злокачественных новообразований. Дополнительные трудности диагностики обусловлены ранним возрастом многих пациентов, невозможностью установить у них жалобы и собрать анамнез.

Онкологические заболевания у детей длительное время могут протекать вообще без каких-либо клинических проявлений. Это также приводит к поздней диагностике. Только у 25% больных детей диагноз устанавливают в Ж-1 стадии, остальные 75% диагностируют уже в III—IV стадиях.

Диагностика

При постановке диагноза злокачественной опухоли врач должен ответить на следующие вопросы: есть ли у данного пациента опухоль, от куда она исходит, какова её морфологическая структура. Необходимо определить стадию заболевания, наличие метастазов.

Практически во всех случаях начальный этап диагностики — **лучевые методы исследования**.

Возможности **УЗИ**, в сравнении с другими диагностическими мероприятиями, позволяют считать его одним из первых и обязательных в комплексе диагностических исследований, а также незаменимым при оценке эффективности проводимой терапии.

Неоспоримое преимущество метода — отсутствие отрицательных биологических влияний на организм ребенка.

Использование приборов, работающих в режиме реального времени позволяет визуализировать внутренние органы в двухмерном изо-

бражении, оценивать их анатомическое и функциональное состояние, определять характер и распространённость опухолевого процесса.

Методы традиционной рентгенодиагностики сохраняют своё значение у детей для выявления многих онкологических заболеваний. В то же время наиболее информативными являются КТ и МРТ.

КТ применяют для установления распространения опухоли, оценки результата лечения. С помощью КТ можно исследовать любой участок тела. Её разрешающая способность много выше, чем обычной рентгенографии. Так, с помощью КТ можно выявить микрометастазы в лёгких, невидимые при обычной рентгенографии. Поэтому проведение КТ абсолютно показано при первичной диагностике у детей с опухолями, дающими ранние метастазы в лёгкие (остеогенная саркома, опухоль Вильмса, опухоли печени). У детей раннего возраста применение КТ ограничено.

МРТ — высокочувствительный метод, возможности которого превосходят УЗИ и КТ. Проведение МРТ у детей незаменимо при опухолях заднечерепной ямки, позвоночника. К противопоказаниям использования МРТ следует отнести: наличие любого ферромагнитного объекта в зоне исследования (клипсы на сосудах, эндопротезы, инородные тела), наличие кардиостимуляторов.

Радионуклидный метод диагностики позволяет изучать состояние обмена веществ функции органов и систем, получать анатомическое изображение органов и тканей, что особенно важно, так как в ряде случаев функциональные нарушения наступают значительно раньше анатомических морфологических изменений.

В основе диагностики злокачественных опухолей, как в онкологии вообще, так и в детской онкологии, лежит **морфологическая верификация** диагноза. Специфическое лечение (химиотерапия, лучевая терапия) может быть начато только после получения морфологического заключения.

В настоящее время для верификации диагноза в детской онкологии используются следующие методы: светооптическая и электронная микроскопии, иммунологическое и цитогенетическое исследования и др.

- Светооптическая микроскопия гистологических и цитологических препаратов после стандартных окрасок остаётся основным методом диагностики в детской онкологии. Для получения материала используют исследование операционного материала, открытую биопсию тканей, трепанобиопсию кости, пункцию и др.
- Однако в ряде случаев обычное гистологическое исследование не может ответить на вопрос о происхождении опухоли. В таких случаях незаменим иммуногистохимический метод, который позволяет провести более точную морфологическую диагностику. В основе

иммуногистохимического метода лежит взаимодействие Ag и АТ. Исследование проводится со срезами тканей и мазками.

В некоторых случаях допускается проведение химиолучевого лечения без морфологической верификации опухоли (нефробластома, гепатобластома, ретинобластома).

Лечение

Впечатляющие успехи детской онкологии связаны в первую очередь с внедрением комплексного лечения опухолей — сочетания хирургического, лучевого и лекарственного методов. Успех терапии зависит от рационального их сочетания. Ведущим, а часто и единственным методом лечения в детской онкологии является химиотерапия. Именно она сыграла революционную роль в улучшении результатов терапии. Химиотерапия, как элемент комплексной терапии, проводится в неоадьювантном (дооперационном), так и адьювантном (послеоперационном, вспомогательном) режимах. Химиотерапия опухолей активно развивается, разрабатываются новые более эффективные средства. Всё более широкое распространение получает высокодозная терапия опухолей с трансплантацией костного мозга. При этом в лечении многих опухолей сохраняется определяющая роль хирургического и лучевого лечения. Разработка программ комплексного лечения опухолей позволяет быстро развиваться такому направлению, как органосохраняющие операции. В частности, разработаны и обоснованы принципы органосохраняющих операций при раке щитовидной железы, ретинобластоме, опухолях костей, саркоме мягких тканей, нефробластоме, опухолях половых органов у девочек. Лучевая терапия как элемент комплексного лечения используется почти у 70% детей с опухолями. Однако при использовании лучевой терапии возникают серьёзные проблемы, связанные с высокой частотой осложнений, приводящих к нарушению развития органов и тканей ребёнка.

Реабилитация в детской онкологии

Роль реабилитации в детской онкологии очень высока. В отличие от взрослых пациентов, ребёнок, страдающий онкологическим заболеванием, ещё не сформировался как личность. Ему приходится переносить длительное лечение, часто сопровождающееся опасностью для жизни, длительными болевыми ощущениями, ограничением умственной и двигательной активности, косметическими дефектами. Задача реабилитационных мероприятий — не только медицинская, но и социальная адаптация ребёнка. Выполнение этой задачи возможно только при объединении усилий команды специалистов, в которую

должны входить педиатры онкологи, психологи, психотерапевты, педагоги и социальные работники.

Реабилитация детей инвалидов с онкологическими заболеваниями должна проводиться на всех этапах оказания специализированной помощи, начиная с момента установления диагноза и далее в процессе специального лечения и диспансерного наблюдения.

Содержание и задачи этой работы существенно различаются на разных этапах. На первых этапах главное направление работы — психологическое сопровождение ребёнка и его близких. Одновременно осуществляется анализ социальных проблем семьи с целью оказания соответствующей помощи.

На этапе специальной терапии доминирующими направлениями реабилитационных мероприятий становятся профилактика и коррекция побочных эффектов и осложнений цитостатической терапии и хирургических вмешательств, диагностика и лечение сопутствующих заболеваний. Огромное значение в это время имеет психологическая и социальная поддержка больного ребёнка и семьи.

На этапе диспансерного наблюдения, безусловно, очень важным остаётся решение задач медицинской реабилитации, направленной, в первую очередь, на коррекцию нарушений, связанных с проведенной специальной терапией, а также лечение сопутствующей патологии. Другим разделом работы является психологическая поддержка не только ребенка инвалида, но и его ближайшего окружения.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Гемобластозы

ЛЕЙКОЗЫ (ЛЕЙКЕМИИ)

Лейкозы — группа опухолей, характеризующихся бесконтрольной пролиферацией кроветворных клеток. Это заболевание является клоновым, поскольку все лейкемические клетки — потомки одной мутировавшей клетки. Все лейкозы делятся на острые и хронические. Это деление основано на способности опухолевых клеток к дифференцировке. Если опухолевая клетка на определённом этапе болезни способна к дифференцировке, то лейкозия протекает как хроническое заболевание, в том же случае, когда мутировавшая клетка не способна к дифференцировке, происходит накопление огромного количества незрелых (бластных) клеток и развивается острый лейкоз.

Острые лейкозы делятся на лейкозы лимфоидного и миелоидного происхождения. У детей отмечается резкое преобладание острого

лимфоидного лейкоза, доля которого составляет 80—85%. Пик заболеваемости приходится на возраст от 2 до 5 лет. Клинические проявления острого лейкоза разнообразны. Не существует какого либо одного клинического признака, который был бы патогномоничным для этого заболевания. Чаще всего отмечаются следующие клинические синдромы: анемический, геморрагический, интоксикационный, гиперпластический (увеличение размеров лимфатических узлов, печени и селезёнки) и болевой.

Как правило, имеются неопределённые жалобы на слабость, утомляемость, снижение аппетита, субфебрилитета. У большинства детей отмечается бледность кожных покровов. Почти треть детей жалуется на боли в костях и суставах. Гепатоспленомегалия определяется почти в 80% случаев, нередко она сопровождается болями в животе. Геморрагический синдром разной степени выраженности (от петехиальной сыпи до носовых, десневых, маточных кровотечений) встречается примерно у 50% больных.

Первое диагностическое мероприятие при подозрении на острый лейкоз — общий анализ крови. Гематологические изменения при остром лимфобластном лейкозе могут быть крайне разнообразны, но чаще всего отмечают снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, абсолютную нейтропению, тромбоцитопению, наличие бластных клеток, увеличение СОЭ. В том случае, если у ребёнка на основании анамнеза, объективного исследования и общего анализа крови заподозрен гемобластоз, то дальнейшее обследование целесообразно проводить в специализированном онкогематологическом отделении, где проводятся анализы пунктата костного мозга и другие дополнительные исследования. Важно не только установить диагноз лейкоза, но и определить его морфологический, цитохимический, иммунологический вариант для выбора адекватной программы лечения.

Лечение больных с острым лейкозом основано на применении различных программ полихимиотерапии. Применение различных протоколов полихимиотерапии существенно изменило результаты лечения острых лейкозов. У 90—95% больных с острым лимфобластным лейкозом стало возможным достижение полной клинико-гематологической ремиссии. При других формах лейкоза частота ремиссий не превышает 30—40%. В случаях резистентности к химиотерапии, а также при рецидивах заболевания, используют высокодозную химиотерапию с трансплантацией костного мозга.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

К злокачественным лимфомам относят болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) и неходжкинскую лимфому (лимфосаркому).

Лимфома Ходжкина

Лимфома Ходжкина — первичное опухолевое заболевание лимфатической системы.

Среди первичных больных лимфогранулематозом дети до 16 лет составляют от 10 до 23%. Стандартизованный показатель заболеваемости в России составляет 1,9 случаев на 100 000 детского населения. В возрасте до года лимфогранулематоз не встречается, в 4–6 лет наблюдаются первый пик заболеваемости, в 12–14 лет — второй. Мальчики до 7 лет болеют в 3 раза чаще девочек, но к 15–16 годам соотношение выравнивается. В препубертатном и пубертатном периоде (до 30% случаев) наблюдается первичное поражение средостения, чаще отмечается устойчивость к проводимой терапии и склонность к рецидивам заболевания, что снижает выживаемость больных и требует более интенсивных режимов лечения.

Клинические проявления, диагностика, морфологические варианты и стадирование процесса у детей не отличаются от таковых у взрослых. Ведущий симптом — увеличение периферических лимфатических узлов, чаще всего в области шеи. В 20–25% случаев в процесс вовлекаются медиастинальные лимфатические узлы, что может привести к сдавлению дыхательных путей и синдрому компрессии верхней полой вены. Возможно поражение селезенки, забрюшинных и паховых лимфатических узлов.

Выделяют четыре стадии лимфомы Ходжкина по международной классификации с подстадиями «А» и «Б» в зависимости от отсутствия или наличия симптомов общей интоксикации и «а» и «б» в зависимости от отсутствия или наличия показателей «биологической активности».

В лечении лимфогранулематоза ведущая роль принадлежит химиотерапии. Лучевая терапия утратила свои позиции, крайне редко применяется самостоятельно и входит в состав комплексного лечения.

Современные программы лечения лимфогранулематоза у детей позволяют достичь весьма успешных результатов: общая выживаемость свыше 10 лет отмечена более чем у 90% больных, безрецидивная выживаемость — у 80%. Однако с увеличением продолжительности жизни больных манифестируют последствия интенсивного лечения в виде задержки роста, гипотрофии, эндокринных нарушений, патологии со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, последствий вторичного иммунодефицита. Существенную угрозу жизни представляют вторые опухоли, риск развития которых возрастает с каждым прожитым десятилетием от окончания лечения.

Неходжкинские лимфомы

Неходжкинские лимфомы представляют собой группу злокачественных опухолей лимфопролиферативной (иммунной) системы.

Выделение каждого варианта неходжкинской лимфомы основывается на гистологических критериях, иммунологических, цитогенетических характеристиках. Эта группа заболеваний у детей существенно отличается от лимфосаркомы у взрослых пациентов. У детей неходжкинские лимфомы, как правило, имеют быстро прогрессирующее течение с диссеминацией по костному мозгу и ЦНС и относятся к лимфомам высокой степени злокачественности. На долю неходжкинских лимфом приходится 7–8% от всех опухолевых заболеваний у детей и диагностируются наиболее часто в возрасте 5–9 лет. Мальчики болеют в 2–3 раза чаще девочек.

Существует большое количество морфологических классификаций неходжкинских лимфом. В практическом плане важным является разделение лимфом на две большие группы, в зависимости от иммунологического фенотипа опухоли: В-клеточные и Т-клеточные неходжкинские лимфомы. Каждый вариант характеризуется своей клинической картиной.

Самая частая локализация В-клеточных лимфом — брюшная полость (60–70%). Опухоль может возникать в любом отделе кишечника, однако чаще всего поражает терминальный отдел подвздошной кишки, илеоцекальный угол, мезентериальные лимфатические узлы. Клинические проявления разнообразны, от симптомов острой кишечной непроходимости, инвагинации кишечника до постепенного бессимптомного течения с поражением всей брюшной полости. Кроме брюшной полости, частые локализации поражения — периферические лимфатические узлы, Вальдейерово кольцо.

Для Т-клеточной лимфомы характерна первичная локализация в лимфатических узлах средостения. Пациенты жалуются на одышку, вплоть до асфиксии, иногда дисфагию. Характерен синдром верхней полой вены с отеком лица, шеи, верхних конечностей.

Для диагностики неходжкинской лимфомы необходимо выполнить морфологическое и иммуногистохимическое исследования пункционного и биопсийного материала.

Ведущая роль в лечении неходжкинских лимфом принадлежит химиотерапии. Выбор программы зависит от иммунологического вида лимфомы (Т-клеточная или В-клеточная), стадии заболевания и прогноза. Хирургический метод имеет очень ограниченное значение и используется, в основном, только для диагностических целей. Лучевая терапия показана только с профилактической целью при Т-клеточной лимфоме (облучение черепа). При адекватной интенсивной химиотерапии удаётся добиться полной ремиссии у 75–80% больных. При лечении резистентных форм и рецидивов, широко применяется трансплантация костного мозга или периферических стволовых клеток.

Солидные опухоли

ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Опухоли ЦНС в структуре заболеваемости злокачественными опухолями у детей занимают второе место после гемобластозов. Интракраниальные опухоли могут быть доброкачественными и злокачественными.

У детей первого года жизни в полости черепа чаще возникают злокачественные опухоли (обычно тератомы), в последующие годы — доброкачественные: астроцитомы (35%), эпендимомы (15%) и примитивные нейроэктодермальные опухоли (20%). Последние специфичны для детского возраста.

Примитивные нейроэктодермальные опухоли — медуллобластома, ретинобластома, пинеобластома. Все опухоли высоко злокачественные, рано метастазируют по ликворным путям и в случае установки больному вентрикулоперитонеального шунта могут метастазировать в брюшную полость. В полости черепа чаще (почти 20% случаев) встречаются медуллобластомы.

При подозрении на опухоль головного мозга выполняют КТ или МРТ головного мозга.

Лечение опухолей ЦНС комплексное и включает в себя нейрохирургическую операцию, лучевую терапию и химиотерапию. При невозможности удаления опухоли для уменьшения выраженности гидроцефалии проводят вентрикулоперитонеальное шунтирование.

Исход лечения зависит от гистологического варианта опухоли, радикальности выполнения операции. Так, при медуллобластоме, высокочувствительной к облучению и цитостатикам, прогноз более благоприятный, чем при анапластической астроцитоме или глиобластоме, резистентных к цитостатическому воздействию.

Поскольку краниальное облучение детям в возрасте до 3 лет не проводят, прогноз у пациентов данной возрастной группы менее благоприятен.

ОПУХОЛИ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА

Злокачественные новообразования в забрюшинном пространстве могут возникать из всех расположенных в нём органов и тканей. Наиболее частые опухоли забрюшинного пространства — нефробластома и нейробластома.

Нефробластома

Нефробластома (опухоль Вильмса) — высокозлокачественная эмбриональная опухоль, наиболее частое злокачественное новообразование мочеполового тракта у детей. Распространённость нефробластомы

составляет 7,8 случаев на 1 000 000 детей в возрасте от 1 до 14 лет. Наиболее часто опухоль встречается у детей до 5 лет (75%) и в некоторых случаях может быть врождённой. Частота нефробластомы среди мальчиков и девочек примерно одинакова.

Нефробластома чаще всего обнаруживается матерью или педиатром во время обычного диспансерного наблюдения за ребенком. Гладкая, иногда с неровной поверхностью, плотная, безболезненная опухоль в брюшной полости часто становится первым признаком заболевания. Макрогематурия встречается более чем в 25% случаев. Другие симптомы неспецифичны, к ним относят желудочно-кишечные расстройства, общее недомогание, лихорадку, боль в животе и повышение артериального давления.

В настоящее время общепризнана комплексная терапия детей, больных нефробластомой, включающая оперативное удаление опухоли, лучевое и интенсивное лекарственное лечение. Вопрос о дооперационной терапии остается дискуссионным. Предоперационное облучение или химиотерапевтическое лечение облегчает выполнение радикальной операции и уменьшает частоту разрыва опухоли.

Выбор тактики лечения зависит от стадии заболевания и морфологического типа опухоли. Новообразования благоприятного гистологического типа, хорошо поддаются медикаментозному лечению. В современных схемах комбинированного лечения лучевая терапия играет минимальную роль по сравнению с химиотерапией. В частности, у детей, имеющих опухоль, ограниченную почкой, она вообще не применяется, что позволяет избежать назначения лучевого лечения почти у половины заболевших детей.

Нефробластомы неблагоприятного гистологического строения от носительно устойчивы к обоим видам лечения, поэтому используются агрессивные комплексные схемы терапии.

Прогноз при нефробластоме зависит от гистологического варианта и от стадии заболевания. При I стадии выживают до 90% больных, при II — до 80%, при III — до 60%, при IV — до 20%. Прогноз при IV стадии зависит от возможности резекции одной из поражённых почек.

Нейробластома

Нейробластома (злокачественная опухоль симпатической нервной системы) — самая загадочная опухоль детского возраста, как с клинической, так и с биологической точек зрения. Заболеваемость составляет 0,85—1,1 случаев на 100 000 детей в возрасте до 15 лет. По мере взросления ребенка заболеваемость снижается. У детей первого года жизни нейробластома — самая частая злокачественная опухоль, заболеваемость составляет 6,1 случаев на 100 000 детей. Заболеваемость в

возрасте от 1 года до 5 лет составляет 1,7 случая на 100 000 детей, а в возрасте от 5 до 10 лет — 0,2 случая на 100 000 детей.

Нейробластому отличают ряд уникальных черт, несвойственных другим злокачественным опухолям. Во первых, это способность к спонтанной регрессии. В клинической практике хорошо известны примеры, когда у грудных детей с классической картиной нейроblastомы 4S стадии (как правило, с массивным поражением печени) наблюдалась инволюция опухоли. Лишь очень небольшая часть таких больных нуждается в химио или лучевой терапии для «индукции» регрессии. Во вторых, это способность к дифференцировке, «созреванию». Дифференцировка злокачественных нейробластом в доброкачественные опухоли происходит довольно редко (1:1150). Третья особенность нейробластомы заключается в её способности к стремительному агрессивному развитию и бурному метастазированию.

Клиническая картина заболевания зависит от локализации первичной опухоли, наличия и локализации метастазов, количества вазоактивных веществ, продуцируемых опухолью. Основные жалобы: боль (у 30–35% пациентов), лихорадка (25–30% больных), потеря веса (около 20% детей). Локализация опухоли в заднем средостении может стать причиной постоянного кашля, дыхательных расстройств, деформации грудной стенки, вызывает дисфагию, а у детей до года — частые срыгивания. Поражение костного мозга приводит к анемии и геморрагическому синдрому. Характерен симптом «очков» с экзофтальмом при поражении ретробульбарного пространства у детей с IV стадией заболевания. Метастазы в кожу имеют синюшно багровую окраску и плотную консистенцию. При локализации процесса в забрюшинном пространстве пальпация выявляет бугристую, каменистой плотности, практически несмещаемую опухоль (ранняя фиксация опухоли происходит из-за быстрого врастания в спинно-мозговой канал через межпозвоночные отверстия). Распространение опухоли из грудной полости в забрюшинное пространство через диафрагмальные отверстия вызывает симптом «песочных часов» или «гантелей».

Диагноз нейробластомы может быть установлен на основании гистологического исследования биопсийного материала, полученного из первичной опухоли (либо из метастазов), или при выявлении поражения костного мозга в сочетании с повышенным содержанием катехоламинов или их производных: ванилилминдальной, гомованилиновой кислот и дофамина в крови или в моче. Уровень экскреции катехоламинов не влияет на прогноз, тогда как высокое соотношение гомованилиновой к ванилилминдальной кислоте свидетельствует о наличии низкодифференцированной опухоли и плохом прогнозе.

В лечении нейробластомы применяются все три метода противоопухолевого лечения: хирургический метод, химиотерапия, лучевая

терапия. При I и ПА стадиях чаще всего бывает достаточным радикальное удаление опухоли. Наличие микроскопической резидуальной опухоли практически никогда не ведёт к возникновению рецидива или к метастазированию, что отличает нейробластому от большинства других солидных опухолей. Крайне важно производить биопсию регионарных лимфатических узлов с обеих сторон от опухоли для точного установления стадии заболевания. У больных с ИВ стадией необходимо дополнительно к удалению опухоли использовать химиотерапию, облучение очага и вовлечённых лимфатических узлов. Больные с III стадией заболевания уже в дебюте имеют нерезектабельную опухоль, поэтому необходима предоперационная химиотерапия, которая приводит к значительному уменьшению размеров опухоли. В случае неполного удаления лучевая терапия на ложе удаленной опухоли может помочь справиться с резидуальной опухолью. Современные программы химиотерапии и совершенствование хирургической техники (микрохирургия) дают возможность излечивать до 60% больных с III стадией нейробластомы. Больные с IV стадией заболевания, которые составляют большинство случаев, имеют худший прогноз, 5 летняя выживаемость даже при использовании современных программ химиотерапии не превышает 20%.

САРКОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Злокачественные опухоли мягких тканей встречаются в 8% регистрируемых случаев солидных злокачественных опухолей у детей. При этом показатель заболеваемости составляет 0,4—0,5 случаев на 100 000 детского населения.

Происхождение злокачественных опухолей мягких тканей в детском возрасте разнообразно. У детей до 15 лет наиболее распространены рабдомиосаркома (до 40%), ангиогенная саркома (22%) и синовиальная саркома (19%). Фибросаркома, нейрогенная саркома, периферические нейроэктодермальные опухоли у детей встречаются редко.

Также разнообразна и локализация злокачественных опухолей мягких тканей у детей. Процесс может развиваться в области головы и шеи (35% от всех случаев), конечностей (25%), органов мочеполовой системы (20%), туловища (10%), других органов и систем (10%).

Клиническая картина злокачественных опухолей мягких тканей у детей складывается из общих и местных симптомов. К числу общих симптомов относятся слабость, вялость, повышенную утомляемость, снижение аппетита, похудание, повышение температуры тела, увеличение СОЭ. Местные симптомы заболевания в значительной степени определяются локализацией опухолевого процесса и характеризуются развитием пальпируемого опухолевидного мягкотканного образования, болевым синдромом и увеличением регионарных лимфатических

узлов, а также клиническими проявлениями нарушения функции органов и систем, вовлечённых в зону развивающегося патологического процесса. Так, при локализации опухолевого процесса в области головы и шеи при рабдомиосаркоме у детей могут развиваться опухолевидные образования данной области, болевой синдром, экзофтальм, паралич черепно мозговых нервов, изменение тембра голоса, кровотечения из носа, дисфагия, синуситы, непостоянный кашель, хронический отит и другие симптомы.

Развитие опухолевого процесса в области конечностей сопровождается развитием опухолевидного образования, болевым синдромом, нарушением функции конечности.

Локализацию опухолевого процесса в области органов мочеполовой системы можно предположить по таким клиническим симптомам, как опухолевидное образование, боли в животе, гематурия, затруднение мочеиспускания, задержка мочи, вагинальные полипы с кровоточивостью слизистой оболочки и др.

Рабдомиосаркома с локализацией в области туловища и вовлечением в патологический процесс органов грудной клетки или брюшинного пространства манифестирует опухолевидным образованием соответствующей локализации, болевым синдромом, кашлем, одышкой, асцитом, кишечной непроходимостью, симптомами сдавления мочеочника и др.

В основе диагностики сарком мягких тканей лежит морфологическая верификация диагноза. Необходима оценка первичного очага опухоли и локализаций возможных метастазов. При диагностике первичного опухолевого очага в диагностический план включают исследования, которые применимы при данной локализации опухоли: рентгенографию, УЗИ, КТ и МРТ, экскреторную урографию, цистграфию и др.

Лечение сарком мягких тканей включает химиотерапию, радикальную операцию и лучевую терапию.

Прогноз при саркомах мягких тканей связан с гистологической структурой, стадией и локализацией.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ КОСТЕЙ

Опухоли костей составляют около 10% всех злокачественных новообразований у детей старше 10 лет. Более 95% опухолей костей у детей приходится на остеогенную саркому и саркому Юинга.

Остеогенная саркома

Остеогенная саркома развивается вследствие злокачественной трансформации быстро пролиферирующих остеобластов и состоит из веретенообразных клеток, формирующих остеоид. Типичным ис

точником опухолевого роста при остеогенной саркоме служит метадиафизарная зона роста. Наиболее типична локализация опухоли в метафизарных зонах костей: нижнем метафизе бедренной, верхнем метафизе большеберцовой и плечевой костей. Реже опухоль поражает проксимальный отдел малоберцовой кости, позвонки, нижнюю челюсть.

Наиболее ранний симптом — боль в области поражённой кости. Затем в этой зоне развивается опухолевидное образование, гиперемия кожи. Остеогенная саркома наиболее часто метастазирует в лёгкие и кости. Рентгенологическая картина разнообразна и зависит от морфологического варианта опухоли. Наиболее характерные рентгенологические симптомы — наличие «козырька» или треугольной шпоры, расположенной под углом к длинной оси кости.

Современная терапия остеогенной саркомы предполагает интенсивную предоперационную и послеоперационную химиотерапию, хирургическую операцию. Лучевая терапия применяется в редких случаях, в основном для лечения метастазов. В последние годы всё большее распространение получают органосохраняющие операции с эндопротезированием.

В настоящее время при остеогенной саркоме вылечивают до 70% больных. У больных с метастазами в лёгкие этот показатель достигает 30%.

Саркома Юинга

Саркома Юинга — злокачественная опухоль, развивающаяся в костях и происходящая из стромальных клеток костного мозга. Заболеваемость саркомой Юинга составляет 0,6 случаев на 1 000 000 населения в год.

Источником опухолевого роста при саркоме Юинга становятся стромальные клетки костного мозга, располагающиеся в диафизах длинных трубчатых костей и в плоских костях. Для саркомы Юинга, наряду с метастазированием в лёгкие и кости, характерно метастатическое поражение костного мозга.

При современном лечении вылечивают до 60% больных с резектабельными формами саркомы Юинга (длинные трубчатые кости, ребро, лопатка, ключица). При нерезектабельных локализациях и при диагностике IV стадии саркомы Юинга возможно проведение высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга. После такого лечения стойкая ремиссия возникает у 30% больных.

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Герминогенные опухоли — группа доброкачественных и злокачественных новообразований, развивающихся в любой части репродук-

тивной системы или в областях произошедшей внутриутробно эктопии зародышевых клеток в другие органы и ткани. Герминогенные опухоли составляют 3—5% от всех злокачественных опухолей детского и подросткового возраста.

Эти опухоли в 3 раза чаще встречаются у девочек. Частота каждого гистологического типа опухоли варьирует в зависимости от возраста. Доброкачественные и незрелые тератомы встречаются при рождении, опухоли желточного мешка в возрасте от 1 до 5 лет, дисгерминомы и злокачественные тератомы наиболее часты в подростковом возрасте, семиномы встречаются после 16 лет.

Клиническая картина герминогенных опухолей чрезвычайно разнообразна и в первую очередь определяется локализацией поражения. Самыми частыми локализациями являются головной мозг (15%), яичники (26%), копчик (27%), яички (18%). Гораздо реже эти опухоли локализуются в забрюшинном пространстве, средостении и других органах.

Первичная диагностика при тератоидных опухолях включает УЗИ, рентгенографию, КТ и МРТ, ультразвуковую доплерографию. Для этой группы опухолей характерно продуцирование опухолевых маркеров (а фетопротеин, хориогонический гонадотропин), определение которых важно не только для первичной диагностики, но и для контроля эффективности терапии.

Радикальная операция — основной метод лечения герминогенных опухолей. Крестцово копчиковые тератомы, диагностируемые сразу после рождения, должны быть удалены немедленно вместе с копчиком для предупреждения малигнизации. Каждая локализация и гистологический вариант опухоли требуют своего сочетания хирургического, химиотерапевтического и лучевого методов лечения.

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

Первичные опухоли печени у детей занимают третье место по частоте среди абдоминальных опухолей у детей.

Гистологически возможны два варианта опухолей печени — гепатобластома и гепатоцеллюлярный рак (печёчно клеточный рак). Соотношение частоты гепатобластомы и гепатоцеллюлярного рака — 5:1.

Гепатобластома — типичная для детского возраста опухоль, носящая врождённый характер. В 25% случаев симптомы развиваются в первый год жизни.

При диагностике первичного очага особенно важно установить истинные границы опухоли, оценить степень поражения долей и сегментов печени. Метастазы выявляют при рентгенографии грудной клетки, исследовании миелограммы, остеосцинтиграфии.

Метод выбора лечения — радикальная операция. Химиотерапия наиболее эффективна при гепатобластоме. Облучение печени неэффективно и опасно из-за возможности распада и острой печёночной недостаточности.

Прогноз при ЗН после радикальной операции благоприятный.

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак щитовидной железы составляет около 5—8% всех опухолей детского возраста. Чаще страдают мальчики — соотношение с заболевшими девочками составляет 5:1.

Выделяют четыре типа рака щитовидной железы: папиллярный (70%), фолликулярный (20%), медулярный и недифференцированный варианты (10%).

Для рака щитовидной железы характерны и гематогенный, и лимфогенный пути метастазирования. «Органы мишени»: лёгкие и кости. При лимфогенном метастазировании поражаются регионарные лимфатические узлы (у 85% первичных больных).

Из симптомов рака щитовидной железы первой обращает на себя внимание асимметрия и деформация передней поверхности шеи. Больные жалуются на ощущение инородного тела и дискомфорт при глотании и поворотах головы. Опухолевая интоксикация для рака щитовидной железы не характерна.

Диагностику затрудняют «маски» рака щитовидной железы: аденома щитовидной железы, узловый зоб, тиреоидиты. «Масками» регионарных метастазов рака щитовидной железы служат банальные лимфаденопатии, туберкулёз, срединные и боковые кисты шеи, лимфогранулематоз.

Оценку первичного очага опухоли проводят при помощи УЗИ, обследования щитовидной железы, её радиоизотопного исследования, рентгенографии, по показаниям — КТ и МРТ области шеи.

При I—III стадиях показана только гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия с фасциально-футлярным иссечением регионарных лимфатических узлов и клетчатки. При IV стадии (папиллярный и фолликулярный рак) используют комбинацию операции с лечением ¹³¹I. При местно распространённом опухолевом процессе в послеоперационном периоде возможно применение дистанционной лучевой терапии.

При I и II стадиях 5 лет живут 100% больных, при III стадии — около 85%, при IV стадии 70% больных.

Глава 19

ПЕРВИЧНОМНОЖЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ. МЕТАСТАЗЫ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

Первичномножественные опухоли

МКБ 10. Каждую из опухолей следует регистрировать отдельно по соответствующей рубрике. Рубрику **C97** [Злокачественные новообразования самостоятельных (первичных) множественных локализаций] не рекомендуют использовать как при первичной регистрации, так и при кодировании основной причины смерти в медицинском свидетельстве.

Полинеоплазия — одновременное или поочерёдное образование очагов злокачественного роста, патогенетически не связанных друг с другом. Они развиваются самостоятельно и независимо в пределах одного или нескольких органов одного организма. Среди полинеоплазий преобладает сочетание двух опухолей. Случаи тройной локализации отмечают в 5—8% наблюдений. Наличие у одного больного четырёх, пяти, шести и более опухолей считают казуистикой.

Синхронные первично множественные злокачественные новообразования — опухоли, выявленные одновременно или в сроки до 6 мес включительно. Метахронными считают очаги, обнаруженные через больший период времени. Нужно подчеркнуть, что указанное разделение носит чисто эмпирический характер. В клинических условиях уточнить период роста, предшествующий выявлению нового очага, невозможно. Кинетика размножения клонов злокачественных клеток и динамика гетерогенности обычно не известны. Принятый большинством онкологов срок 6 мес удобен для статистических расчётов и соотносится с правилами мониторинга в диспансерах. При выявлении третьего очага возможны различные комбинации — метасинхронные и синхронно метахронные поражения.

Различают односторонний и двусторонний рак парных органов (лёгкое, молочная железа). Первично множественные злокачественные новообразования эндокринных органов (рак яичников, надпочечников) в эту группу не включают.

Мультифокальный рак — первично множественные злокачественные новообразования одного органа, обычно синхронные. Иногда к мультифокальным относят системные поражения (дыхательных путей, ЖКТ).

Настоятельная потребность в изучении первично множественных злокачественных новообразований возникла только после широкого распространения радикальных методов лечения онкологических заболеваний, когда хирурги столкнулись с проблемой оценки критериев излеченности. Неудивительно, что пальма первенства принадлежит знаменитому хирургу Т. Бильроту. В последующем бурное развитие методов диагностики и радикального лечения резко повысило интерес онкологов к первично множественным злокачественным новообразованиям. В настоящее время диагностика и лечение множественной онкологической патологии приобрели такую же важность, как и вопросы отдаленного метастазирования.

Эпидемиология

Учёт первично множественных злокачественных новообразований в России начат с 1989 г. Заболеваемость в России в 2005 г. составила 10,6 случая на 100 000 населения (в 2003 г. — 7,5 случая) (табл. 19 1). Доля первично множественных злокачественных новообразований среди всех впервые диагностированных ЗН в 2005 г. составила 3,4%. Доля синхронных поражений от общего количества первично множественных злокачественных новообразований достигла 27,1%.

Факторы, влияющие на рост заболеваемости первично множественными опухолями, включают увеличение средней продолжительности жизни, возрастание интенсивности канцерогенных воздействий, урбанизацию, накопление наследственной отягощённости, улучшение диагностики онкологических заболеваний.

Низкая частота множественных опухолей может быть обусловлена рядом причин, и в первую очередь связанных с диагностическими ошибками, когда метакронная опухоль может быть расценена как метастаз.

Таблица 19 1. Контингент больных с первично множественными злокачественными новообразованиями в России за 1994 2003 гг.

Показатели заболеваемости	Годы									
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Количество случаев первично множественных новообразований в России	4 448	4 489	5 462	5 930	7 508	8 142	7 956	9 282	10 246	10 664
Доля синхронных первично множественных новообразований, %	35,5	37,8	35,7	36,7	32,6	34,7	38,9	34	34,5	32,9
Доля первично множественных новообразований среди всех злокачественных опухолей, %	1,1	1,1	1,3	1,4	1,7	1,8	1,8	2,1	2,3	2,5
Заболеваемость первично множественными новообразованиями на 100 000 населения	3	3	3,7	4	5,1	5,6	5,5	6,5	7,2	7,4

Множественными 3Н чаще поражаются те органы, в которых обычно развиваются солитарные опухоли: кожа, желудок, молочная железа, матка, яичники, толстая кишка. Особое внимание в изучении полинеоплазий уделяют поражению функционально связанных (пищевод, желудок, кишечник) и гормонально зависимых (щитовидная и молочная железа, матка, яичники, надпочечники, предстательная железа) органов и систем. У мужчин чаще наблюдают множественные опухоли функционально связанных, а у женщин — гормонально зависимых органов, тем не менее нередко множественные опухоли локализуются в органах и системах, не имеющих прямых функциональных и гормональных связей, формируя группу несистематизированных опухолей. Например, у женщин вторые злокачественные опухоли желудка, яичников, ободочной и прямой кишки в большинстве случаев возникают после рака молочной железы.

Этиология

Этиология первично множественных злокачественных новообразований не имеет принципиальных отличий от таковой солитарных опухолей, хотя и существуют определённые особенности в длинной цепи канцерогенных влияний. На первое место выступают генетические факторы и неблагоприятное воздействие окружающей среды. Относительный риск развития рака тела матки у больных раком толстой кишки возрастает в 37 раз по сравнению с общей популяцией женщин старше 40 лет. Риск возникновения рака молочной железы после лечения рака толстой кишки повышается в 17 раз, тела матки — в 15 раз, шейки матки — в 10 раз. Аналогично, риск развития рака толстой кишки у женщин, излеченных от рака тела матки, повышается в 179 раз. Указанные значения не зависят от применяющихся методов лечения, а отражают общую предрасположенность к полинеоплазии.

Особой значимостью в развитии первично множественных злокачественных новообразований обладают ятрогенные воздействия — лучевая или химиотерапия онкологического заболевания, что связано с их прямым канцерогенным и иммунодепрессивным действием.

В практическом отношении важно помнить, что первично множественные злокачественные новообразования чаще всего развиваются в группах повышенного онкологического риска, особенно при сочетании неблагоприятной наследственности со злостным курением, а также воздействием ионизирующего излучения, асбеста и других канцерогенных факторов.

Критерии первичной множественности новообразований

О полинеоплазиях можно говорить в случаях, когда каждая опухоль имеет определённые признаки злокачественности и не является метастазом другой опухоли. Наиболее полный перечень критериев первич

но множественных злокачественных новообразований представлен в табл. 19 2. Полинеоплазию следует заподозрить при выявлении второго очага поражения у онкологического больного, особенно после радикального лечения. К оценке вероятности развития первично множественных злокачественных опухолей следует всегда подходить с позиций глубокого анализа известных онкологических закономерностей в каждом конкретном случае. Как правило, эти вопросы решают на расширенном консилиуме с участием специалиста по эндоскопии, морфолога, рентгенолога и хирурга. Такой подход сводит к минимуму субъективизм в отношении первично множественных ЗН и позволяет избрать оптимальную тактику углублённой диагностики и лечения.

Таблица 19 2. Основные критерии дифференциальной диагностики первично множественных злокачественных новообразований

Метастаз	Вторая первичная опухоль
Та же гистологическая структура	Другая гистологическая структура
Отсутствие предопухолевых изменений окружающих тканей	Предопухолевый фон (дисплазия, рубец, неинвазивный рак)
Нет признаков регионарного метастазирования	Регионарные метастазы каждой опухоли
Поражение паренхимы	Поражение структур (протоков, бронхов, стенок)
Более низкая дифференцировка клеток метакронного очага	Более высокая дифференцировка клеток метакронного очага
Рентгенологические и эндоскопические признаки метастаза	Характерные рентгенологические и эндоскопические симптомы первичной опухоли
Отсутствие факторов риска	Наличие одного или нескольких факторов риска
Характерная связь очагов по путям лимфогенного или гематогенного метастазирования	Отсутствие связи по путям метастазирования
Небольшие сроки до появления второй опухоли	Длительный временной интервал перед появлением второй опухоли (более 2 лет)
Нехарактерные паранеопластические синдромы	Типичные паранеопластические синдромы
Повышение уровня индивидуальных сывороточных или тканевых онкомаркёров	Характерные изменения уровня специфических онкомаркёров
Быстрая генерализация после радикального лечения	Отсутствие генерализации после радикального лечения
Отсутствие генетической предрасположенности к развитию злокачественных опухолей	Генетическая предрасположенность к полинеоплазии

Особенности роста и местного метастатического распространения злокачественных опухолей столь разнообразны и неожиданны, что отличить вторую первично множественную опухоль от рецидива или метастаза с абсолютной точностью в практической работе удаётся далеко не во всех случаях.

В 1967 г. Р.А. Виллис предложил теорию опухолевого поля. Она объясняет возможность развития мультицентрических ЗН одного органа из многочисленных точек роста в пределах единого пространства под готовленных тканей. Канцерогены, воздействуя на множество клеток одновременно, могут вызывать малигнизацию отдельных клеток или небольших обособленных групп клеток (см. главу 3 «Канцерогенез»).

Кроме того, важным моментом считают дополнительное деление множественных поражений на функционально связанные, гормонально зависимые и несистематизированные.

Особое место в объяснении природы первично множественных опухолей отводят некоторым наследственным синдромам, для которых характерно закономерное сочетание различных неоплазий у одного индивидуума. Выделяют не менее сотни наследственных синдромов, сопровождающихся повышенным риском возникновения первично множественных злокачественных новообразований, причём некоторые из них считаются облигатными или факультативными предраковыми состояниями (синдромы Линча, семейного полипоза кишечника, Гарднера, Пейтца—Егерса, Клиппеля—Линдау и др.). Особо следует выделить синдромы множественной эндокринной неоплазий I, II, III, для которых характерны опухоли эндокринной системы (синдром множественного эндокринного аденоматоза).

- Множественная эндокринная неоплазия I — многочисленные аденомы парашитовидной и щитовидной желёз, карциноиды в лёгких и бронхах, злокачественные опухоли тонкой кишки и коры надпочечников. Существует мнение, что множественная эндокринная неоплазия I развивается в результате генетически обусловленного нарушения дифференцировки ткани неврального гребешка, хотя такая интерпретация, учитывая гистогенез отдельных органов, представляется весьма упрощённой.
- Множественная эндокринная неоплазия II (синдром Сиппла) — сочетание феохромоцитомы и медулярного рака щитовидной железы. Одновременно отмечают гиперплазию парашитовидных желёз. Установлено, что этому синдрому свойственна повышенная трансформация клеток под действием вирусов. Эти данные соответствуют гипотезе Кнудсона, согласно которой для инициации образования опухоли необходимо вторичное соматическое событие.
- Множественная эндокринная гиперплазия III: феохромоцитома, медулярный рак щитовидной железы, невромы слизистой оболочки губ, щёк, языка, гортани, ЖКТ, мегаколон.

При наследственных синдромах обнаруживают самые различные сочетания первично множественных опухолей, но при этом нельзя считать, что их возникновение обусловлено только наличием синдромальной патологии, так как даже суммарная частота всех наследственных синдромов существенно ниже частоты первично множественных опухолей в популяции.

Клиническая картина и диагностика

Выявление и своевременное лечение больных с предопухолевыми заболеваниями и доброкачественными опухолями, а также адекватный отбор лиц в группы повышенного риска заболеваемости раком обеспечивает в определённой степени и раннюю диагностику множественных злокачественных опухолей, а также служит одним из наиболее надёжных методов их профилактики.

Клиническая картина первично множественных ЗН не отличается от таковой при солитарном раке. В одних случаях полностью отсутствуют либо, напротив, чётко очерчены клинические признаки обеих опухолей, в других случаях одна опухоль сопровождается выраженными симптомами, а проявления второй опухоли слабо выражены или скрываются под «масками» неопухолевых заболеваний. В таких случаях адекватная интерпретация истинного характера патологического процесса может быть крайне сложной.

Трудности диагностики множественных опухолевых поражений и недостаточная исследованность этой проблемы зачастую приводят к неверной интерпретации данных, получаемых при клиническом обследовании, когда у одного онкологического больного выявляется множественное поражение различных органов. Складывается порочная тенденция рассматривать подобных больных как incurable, что ведёт к отказу от специфического лечения — единственной возможности продлить, а в ряде случаев и сохранить им жизнь и даже трудоспособность. Основная причина диагностических ошибок заключается в том, что после выявления одной злокачественной опухоли исключают возможность существования другой, вследствие чего отказываются от целенаправленного исследования как других отделов поражённого органа, так и других органов, что часто делает невозможным проведение радикального лечения.

Для своевременного распознавания метакронных ЗН необходимо правильно организованное диспансерное наблюдение за больными после радикального лечения. Многие авторы подчёркивают целесообразность длительного, фактически пожизненного наблюдения за онкологическими больными. Вероятность появления второй опухоли увеличивается в возрасте от 55 до 70 лет, что следует учитывать при мониторинге и составлении схем обследования онкологических больных в ремиссии.

Диспансерное наблюдение рекомендуют проводить не реже 2—3 раз в год — таким образом, эти больные автоматически попадают в группу вторичного онкологического риска. Значительный временной интервал возникновения метакронных ЗН обуславливает необходимость обязательного диспансерного наблюдения на протяжении всей жизни больного. Наибольшее внимание следует уделять органам, в которых риск метакронного поражения наиболее высок (табл. 19 3).

Таблица 19 3. Зоны наиболее частой локализации метакронных опухолей

Локализация первой опухоли	Локализация второй опухоли
Молочная железа	Вторая молочная железа, матка, желудок, кожа, яичники
Желудок	Молочные железы, матка, толстая кишка, кожа
Матка	Молочные железы, желудок, кожа, яичники
Яичники	Молочные железы, матка, желудок, толстая кишка
Кожа	Молочные железы, матка, желудок, толстая кишка
Толстая кишка	Желудок, матка, кожа

Лечение

При выборе метода лечения второго и последующих метакронных очагов ЗН нередко возникают затруднения. В типичных случаях поступают согласно общим установкам с учётом распространённости поражения и функциональных нарушений после предшествующего воздействия. При синхронных первичных очагах лечение начинают с наиболее распространённой опухоли, с высокой степенью злокачественности или с наиболее трудно осуществимого технически метода лечения. Учитывают и степень риска. Возможности использования радикальных методов и результаты зависят от конкретной локализации множественной опухоли.

Метастазы без выявленного первичного очага

Метастазы из невыявленного первичного очага — разнородная группа ЗН, первым проявлением которых являются очаги вторичного роста опухоли в различных органах и системах. Первичный очаг при углублённом обследовании выявить не удаётся. В 15—20% случаев его не находят даже на аутопсии. Диагноз метастазов из невыявленного первичного очага следует ставить после тщательного однократного обследования больного с использованием современных инструментальных и лабораторных методов.

МКБ 10. С77 Вторичное и неуточнённое ЗН лимфатических узлов: **С77** головы, лица и шеи; **С77.1** внутригрудных; **С77.2** внутри

брюшных; **C77.3** подмышечной впадины и верхней конечности; **C77.4** паховой области и нижней конечности; **C77.5** внутрибрюшных лимфатических узлов; **C77.8** множественных локализаций; неуточнённой локализации; **C78** Вторичное ЗН органов дыхания и пищеварения: **C78.0** лёгкого; **C78.1** средостения; **C78.2** плевры; **C78.3** других и неуточнённых органов дыхания; **C78.4** тонкой кишки; **C78.5** толстой и прямой кишок; **C78.6** забрюшинного пространства и брюшины; **C78.7** печени; **C78.8** других и неуточнённых органов пищеварения; **C79** Вторичное ЗН других локализаций: **C79.0** почки и почечных лоханок; **C79.1** мочевого пузыря, других и неуточнённых органов мочевого выделения; **C79.2** кожи; **C79.3** головного мозга и мозговых оболочек; **C79.4** других и неуточнённых отделов нервной системы; **C79.5** костей и костного мозга; **C79.6** яичника; **C79.7** надпочечников; **C79.8** других и неуточнённых локализаций; **C80** ЗН без уточнения локализации.

Эпидемиология

Метастазы из невыявленного первичного очага составляют 4—15% всех онкологических заболеваний. Среди больных с солидными ЗН они занимают по частоте 8-е место. У мужчин метастазы из невыявленного первичного очага наблюдают несколько чаще, особенно при изолированном поражении шейных лимфатических узлов, костей и средостения. При гистологическом исследовании приблизительно в 60% случаев выявляют аденокарциному, в 5—15% — плоскоклеточный рак. Другие клеточные типы (герминомы, меланомы, саркомы) наблюдают реже. Наиболее часто скрытый рак локализуется в лёгком, ЛОР органах, предстательной и поджелудочной железах. У 50% больных отмечают изолированное поражение метастазами одной зоны лимфатических узлов или одного органа.

Клиническая картина и диагностика

Симптоматика зависит от локализации и роста метастатического очага. Диагноз устанавливают на основании пункционной или открытой биопсии. Морфологические данные могут предположительно указать на характер первичной опухоли или её локализацию. Следующий этап — углублённое исследование зон возможного расположения первичного очага. Выполняют полное физикальное обследование (включая органы головы и шеи, таза, прямую кишку, молочные железы), общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, тест на скрытую кровь в кале, рентгенографию органов грудной клетки. КТ органов брюшной полости и малого таза.

Морфологическая структура опухоли и её гистогенез играют ключевую роль в поисках первичного очага. Во многих случаях уточнить происхождение метастазов удаётся с помощью иммуногистохими

ческих методов, электронной микроскопии, проточной цитометрии. Дополнительные исследования способствуют уточнению характера опухоли, помогают более определённо предположить локализацию первичного очага, исключить системное заболевание (лимфомы, лейкозы). В некоторых случаях редкую нозологическую форму метастазов из невыявленного первичного очага удаётся выяснить с помощью хромосомного анализа (см. главу 4 «Диагностика онкологических заболеваний»).

Следует отметить, что поиск первичного очага не должен становиться самоцелью. При безуспешном поиске первичного очага с использованием современных методов после оценки общего состояния больного следует в кратчайшие сроки принять решение о лечебной тактике. Учитывают гистогенез и предполагаемую локализацию первичной опухоли. В соответствии с гистологическим строением выделяют следующие группы метастазов из невыявленного первичного очага.

- Высоко и умеренно дифференцированная аденокарцинома.
- Низкодифференцированный рак.
- Плоскоклеточный рак.
- Недифференцированный (анapлазирова́нный) рак.
- Рак с нейроэндокринной дифференцировкой.

Аденокарциному обнаруживают у 60% больных с метастазами из невыявленного первичного очага. Поскольку наиболее частый первичный очаг недифференцированной аденокарциномы — рак поджелудочной железы, лёгкого и толстой кишки, диагностику начинают с рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ и КТ брюшной полости, исследования кала на скрытую кровь, колоноскопии. Типичный контингент больных — лица пожилого возраста со множественными метастазами в лёгких, печени или костях. В течение последующей жизни больного первичную опухоль удаётся обнаружить в 15–20% случаев. На аутопсии этот показатель достигает 80%. Первичный очаг обычно обнаруживают в лёгком и поджелудочной железе (40%). Реже опухоль локализуется в желудке, толстой кишке или яичнике. При множественном метастазировании аденокарциномы прогноз особенно неблагоприятен. Средняя продолжительность жизни больных не превышает 4 мес.

У больных с метастазами аденокарциномы в подмышечных лимфатических узлах исследования необходимо дополнить маммографией и УЗИ тазовых органов. При резектабельных поражениях после подмышечной лимфодиссекции рекомендуют определение уровня экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона. При подтверждённой гормональной чувствительности ЗН всегда возникает подозрение на скрытый рак молочной железы, которое подтверждается после

эктомии у каждой второй больной. Как правило, первичная опухоль не превышает 2 см в диаметре. После исследования хирургического препарата устанавливают стадию заболевания и проводят соответствующую дополнительную терапию. В случае отсутствия первичного очага при изолированном поражении подмышечных лимфатических узлов проводят лечение по схемам, применяемым при местно распространённом раке молочной железы с регионарными метастазами (см. главу 9 «Опухоли визуальной локализации»),

Низкодифференцированный рак (аденокарцинома или плоскоклеточный тип) проявляется отдалёнными метастазами достаточно часто. Обязательно иммуногистохимическое исследование для исключения высокочувствительных к химиотерапии и потенциально излечимых ЗН (лимфомы и герминогенные опухоли). У мужчин необходимо определить ПСА в крови. У больных с подозрением на герминому нужно исследовать содержание в крови хорионического гонадотропина и α -фетопротеина.

Плоскоклеточный рак из невыявленного первичного очага без отдалённых метастазов часто поражает лимфатические узлы шеи. Скрытый очаг поражения обычно локализуется в труднодоступных для визуализации зонах ЛОР органов. У операбельных больных показана шейная лимфодиссекция с адъювантной лучевой терапией (см. главу 5 «Лечение онкологических заболеваний»). У больных с метастазами плоскоклеточного рака в надключичных лимфатических узлах первичный очаг обычно располагается в лёгком. Дальнейшие исследования, включая эндоскопические, должны ориентироваться на присутствующие симптомы и ранее полученные результаты. После надключичной лимфодиссекции проводят повторные курсы химиотерапии с включением цисплатина. Лечение цитостатиками позволяет существенно продлить жизнь этой категории больных, независимо от того, проявится скрытый очаг ЗН или нет.

При поражении плоскоклеточным раком паховых лимфатических узлов основные усилия направляют на поиск первичного очага в зоне гениталий, прямокишечной и анальной областях. Выяснение происхождения метастазов имеет принципиальное значение при этой локализации. В случае безуспешности поисков с применением современной диагностической аппаратуры проводят пахово-подвздошную лимфодиссекцию с адъювантным облучением или химиотерапией. Известны случаи длительного выживания после комбинированного лечения.

Лечение

Тактику лечения определяют в индивидуальном порядке с учётом клинико-морфологических данных. Для её разработки каждый боль-

ной нуждается в детальном разборе на консилиуме специалистов с привлечением диагностов. При безуспешности поисков первичного очага проводят пробный курс химиотерапии. Операция — обязательный компонент комбинированного лечения. Она носит радикальный или циторедуктивный характер.

Наибольший лечебный эффект наблюдают при применении цисплатина, этопозиды, митомицина и доксорубицина. Не следует относить к IV клинической группе потенциально чувствительные к химиотерапии ЗН (в частности, при преимущественном поражении лимфатических узлов низкодифференцированным раком или при карциноматозе брюшины). Анапластические (недифференцированные) опухоли средостения или забрюшинной клетчатки у молодых мужчин (в особенности при повышенной концентрации α -фетопротеина или хорионического гонадотропина в крови) эффективно лечат теми же химиопрепаратами, что и герминогенные опухоли яичка. У неоперабельных больных при низкодифференцированном раке обычно используют схемы полихимиотерапии на основе препаратов платины.

При карциноматозе брюшины руководствуются схемами, рекомендованными при III стадии *FIGO* рака яичников (см. главу 15 «Опухоли женских половых органов»). Оценку эффективности рекомендуют проводить после 2–3 курсов химиотерапии.

Дальнейшее ведение

Больных наблюдают по стандартной схеме (см. главу 6 «Организация онкологической службы в России»). Исследования проводят по клиническим показаниям. В алгоритм обследования включают повторное определение уровня онкомаркеров в сыворотке крови, особенно если он был повышен до первичного лечения. У 35% больных в ближайшие месяцы может проявиться первичный очаг. Повторное лечение проводят с учётом распространённости и состояния больного.

Прогноз

Средняя продолжительность жизни после подтверждения диагноза составляет 5–6 мес, но она может варьировать в очень широких пределах. Наибольшую выживаемость отмечают при единичных метастазах плоскоклеточного рака и герминогенных ЗН без признаков генерализации: 3–5% больных могут жить 5 лет и более. Наименее благоприятен прогноз у больных со множественными метастазами аденокарциномы и светлоклеточного рака.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Антионкогены 54
Асцит 134

Б

Базалиома 200
Биопсия
— открытая инцизионная 76
— тонкоигольная аспирационная 76
— тотальная эксцизионная 76
Биотерапия 56
Болезнь
— Боуэна 195
— миеломная 504
— Педжета 196, 245
— трофобластическая 481
— фон Клиппеля—Линдау 428
Боль 135
— диагностика 137
— классификация 136
— лечение 137
Брахитерапия 117

В

Выступ Блюмера 362

Г

Гамартома 29
Гемобластозы 489
— лейкоэмические 489
— нелейкемические 508
— парпротеинемические 504
Ген
APC 374

BRCA 470
BRCA 1, BRCA 2 243, 244
CDH1 371
D10S170 294
FOS 274
HVBS1 393
MET 274
p53 372

Гепатобластома 397, 541
Гидроторакс 130
Глиомы 520
Гормонотерапия 106
Группы онкологического риска 151
Гумпфрехта тени 502

Д

Диагностика
лучевая 69
общие принципы 63
Деонтология 160
Диарея 132
Диспансер онкологический 145
Диспепсия 131
Дисплазия 59
— железистого эпителия 61
— многослойного плоского эпителия 60

З

Заболеваемость 38
Занос
инвазивный 482
— пузырный 481
Запор 132

И

Излучение ионизирующее 35, 113

Икота 135

Индекс накопления
контингентов 156

Исследование

— бронхологическое 324

— гистологическое 76

— дерматоскопия 211

— иммуногистохимическое 77

— иммуногистохимическое 82

— молекулярно генетическое 78

— пальцевое прямой кишки 381

— радионуклидное 70

— рентгенологическое 69

— ультразвуковое 72

— цитологическое 80

— эндоскопическое 73

— флюоресцентная эндоскопия 74

— хромоэндоскопия 74

К

Кабинет онкологический 148

Канцерогенез 62

— генетические нарушения 49

— иммунная защита 55

— инвазия 54

— молекулярные механизмы 48

— неоваскуляризация 55

— теории 47

Карциноматоз 316

Кашель 127

Кератоакантома 194

Кератоз старческий 194

Кератома 193

Кистомы 29

Классификация

— Dukes 377

— FAB 492

— FIGO 459

Т N M 31

— биологическая 28

— Боррманна 357

— Лаурена 358

— МКБ 10 30

— МКБ 0 30

— онкологических заболеваний 28

Клетки

— Березовского—Штернберга 512

— Ходжкина 512

Кондиломы 29

Крихирургия 102

Кровохарканье 128

КСеродерма пигментная 194

Л

Лазерная хирургия 102

Лейкоз

— волосатоклеточный 504

— острый 492

— хронический 498, 501

Лентиго

— злокачественное 206

— старческое 197

Лечение

— комбинированное 124

— лекарственное 104

— адьювантное 109

— неоадьювантное 109

— резистентность 112

— лучевое 113

— дозировка 116

— интраоперационное 122

— конформное 121

— паллиативное 98

— радикальное 98

— симптоматическое 125

— хирургическое 98

— дополнительные физические
методы 102

— органосохраняющее 103

— паллиативное 101

— профилактическое 104

— радикальное 99

Лимфогранулематоз 512, 533

Лимфолейкоз хронический 502

Лимфомы неходжкинские 533

Лимфосаркома 508

Лимфоцитомы 508

М

Макроглобулинемия Вальден
стрёма 506
Меланоз Дюбрея 197
Меланома 203
Менингиомы 521
Метаплазия 59
Метастаз
— Вирхова 65, 362
— Крукенберга 65, 362
— Шнитцлера 65
Миелолойкоз хронический 498
Миелоз сублейкемический 500
Модификаторы биологических
реакций 107

Н

Невус 198
гигантский волосяной пигмент
ный 199
диспластические 199
меланомонеопасные 199
меланомоопасные 199
Ота 199
пограничный пигментный 199
синий 199
Нейробластома 536

О

Одышка 126
Онкогены 52
Онкомаркёры 83
Bone TRAP 96
□ BTA 93
□ CYFRA21 □ 1 89
Nuclear Matrix Protein 22 94
SCC 89
TPA 94
TPS 94
Tu M2 PK 94
UBC 93
белок S 100 96
ингибин 90
кальцитонин 95

— классификация 83
— нейронспецифическая енолаза 95
— ПСА 91
— РЭА 85
— СА 125 88
— СА 15 3 91
— СА 19 9 86
— СА 242 87
— СА 72 4 87
— сурвивин 93
— тиреоглобулин 95
— трофобластический глобулин 90
— фетопротеин 85
— ХГЧ 90
— эстрадиол 91
Операция
— Добром ыслова—Торека 350
— Крайла 240, 302
— Льюиса 350
— Маддена 257
— Пейти 257
— Холстеда 257
Опухолевидные заболевания 29
Опухоль(и)
— Вильмса 535
— гигантоклеточная 276
— Гравитца 427
— костей
— вторичные злокачественные 269
— метастатические 280
— первичные злокачественные 269
— Юинга 278

П

Парапротеинемии доброкачествен
ные 507
Пищевод Барретта 337
Показатель
— запущенности 156
— кумулятивный 38
— распространенности 156
Полинеоплазия 543
Полипы 29
Полихимиотерапия 111
Пневмонит лучевой 129
Предлущевая подготовка 121

Предопухолевые заболевания 58

Предрак

— облигатный 58

— факультативный 58

Проба

— гваяковая 376

— Шиллера 452

Протоонкогены 51

Р

Радиобиология 114

Радиомодификаторы 108

Рак 24

— гепатоцеллюлярный 392

— гортани 230

— губы 215

— желудка 355

— кожи

— базально клеточный 200

— плоскоклеточный 201

— колоректальный 372

— лёгкого 307

— молочной железы 242

— мочевого пузыря 436

— мультифокальный 544

— органов билиопанкреатодуоденальной зоны 399

— органов полости рта 226

— Педжета 249

— печени

— пищевода 334

— почки

— предстательной железы 410

— тела матки 457

— толстой кишки

— шейки матки 448

— щитовидной железы 293

— эндометрия 457

— языка 220

— яичников

Рвота 131

Рог кожный 194

С

Саркома

— мягких тканей 282

— остеогенная 539

— Юинга 540

Синдром

— FAP 374

— Lynch II 372

— атипичного родимого пятна 205

— Бернара—Хорнера 316

Линча 471

— миелодиспластический 490

— множественной эндокринной

неоплазии 294, 548

— наследственного неполипозного рака толстой кишки 374

— наследственного рака 372

— наследственного рака желудка диффузного типа 371

— паранеопластический 430

— Пламмера—Винсона 336

— Сиппла 295, 548

Скрининг 151

Служба онкологическая 144

Смертность 38

Согласие информированное 170

Суицид 162

Т

Тайна врачебная 164

Тилоз 336

Тошнота 131

Тромбоцитопения первичная 501

Тромбоземболия лёгочной артерии 129

У

Узлы

— Герота 387

— сестры Мери Джозеф 362

Х

Химиотерапия 105

— адьювантная 259

— алкилирующие препараты 105

— антиметаболиты 105

— ингибиторы топоизомеразы 106
 — неоадьювантная 259
 — противоопухолевые антибиотики 106
 Холангиокарцинома 397
 Хориокарцинома 482
 Хористомы 29

Ш

Шкала Глиссона 411

Э

Эвтаназия 173
 Электрохирургия 102
 Эритроплазия Кейра 196

Учебное издание

ОНКОЛОГИЯ

Под редакцией
В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой

Подписано в печать 20.03.07.
Формат 60х90 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объём 35 п.л. Тираж 3000 экз. Заказ № 361

Издательская группа «ГЭОТАР Медиа».
119828, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а,
тел./факс: (495) 101 39 07, e mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>

Отпечатано в ООО «Чебоксарская типография № 1».
428019, г. Чебоксары, пр. И. Яковлева, 15

ISBN 978 5 9704 0454 6



9 785970'404546