

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

В. И. Стариков, А. Н. Белый

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Учебное пособие

Харьков
«Коллегиум»
2011

УДК 616-024-006.6-07
ББК 55.6
С 77

Рекомендовано Центральным методическим кабинетом высшего медицинского образования МОЗ Украины как учебное пособие для студентов высших медицинских заведений III–IV уровня аккредитации (лист №23-01-25/38, протокол № 5 от 28.12.2010).

Рецензенты:

Ю. А. Винник — заведующий кафедрой онкохирургии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор, директор Харьковского областного клинического онкологического центра

А. Ю. Попович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии Донецкого национального медицинского университета

В. П. Баиштан — заведующий кафедрой онкологии Украинской медицинской стоматологической академии, доктор медицинских наук, профессор

Стариков В. И., Белый А. Н.

С 77 Клиническая онкология : Учеб. пособие. — Харьков : Коллегиум, 2011. — 336 с.
ISBN 978-966-8604-68-3

Рассмотрены вопросы эпидемиологии, этиологии, патоморфологии, диагностики основных онкологических заболеваний, их осложнений. Описана клиническая картина и дифференциальная диагностика. Также приведены современные классификации. Детально представлены вопросы хирургического, лучевого, химиотерапевтического методов лечения и их комбинаций, приведены стандарты диагностики различных онкологических заболеваний. Учебное пособие соответствует требованиям Болонской системы обучения по онкологии и рассчитано на студентов медицинских вузов III–IV уровня аккредитации.

УДК 616-024-006.6-07
ББК 55.6

Старіков В. І., Білий О. М.

С 77 Клінічна онкологія : Навч. посібник. — Харків : Колегіум, 2011. — 336 с.
ISBN 978-966-8604-68-3

Розглянуто питання епідеміології, етіології, патоморфології, діагностики основних онкологічних захворювань, їх ускладнень. Описана клінічна картина і диференціальна діагностика. Також наведено сучасні класифікації. Детально представлені питання хірургічного, променевого, хіміотерапевтичного методів лікування та їх комбінацій, наведені стандарти діагностики різних онкологічних захворювань. Навчальний посібник відповідає вимогам Болонської системи навчання з онкології і розрахований на студентів медичних вузів III–IV рівнів акредитації.

УДК 616-024-006.6-07
ББК 55.6

ISBN 978-966-8604-68-3

© В. И. Стариков, А. Н. Белый, 2011.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
РАЗДЕЛ 1. ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ.....	6
1.1. Рак нижней губы	6
1.2. Рак слизистой оболочки полости рта.....	12
1.3. Опухоли слюнных желез.....	17
1.4. Опухоли придаточных пазух носа и верхней челюсти...	21
1.5. Рак гортани.....	24
РАЗДЕЛ 2. РАК ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА	40
2.1. Рак пищевода	40
2.2. Рак желудка	52
РАЗДЕЛ 3. РАК ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ..	69
3.1. Первичный рак печени	69
3.2. Рак поджелудочной железы	78
РАЗДЕЛ 4. РАК ОБОДОЧНОЙ И ПРЯМОЙ КИШКИ.....	101
РАЗДЕЛ 5. РАК ЛЕГКОГО, ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ	129
5.1. Рак легкого	129
5.2. Опухоли средостения.....	150
РАЗДЕЛ 6. РАК ГРУДНОЙ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	169
6.1. Рак грудной железы	169
6.2. Рак щитовидной железы.....	185
РАЗДЕЛ 7. РАК КОЖИ, МЕЛАНОМА, ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ.....	207
7.1. Рак кожи	207
7.2. Базальноклеточный рак кожи	207

7.3. Плоскоклеточный рак кожи	209
7.4. Меланома	214
7.5. Лимфогранулематоз	228
РАЗДЕЛ 8. РАК ПОЧКИ, МОЧЕТОЧНИКА, МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	249
8.1. Рак почки	249
8.2. Опухоли верхних мочевых путей	259
8.3. Рак мочевого пузыря.....	268
РАЗДЕЛ 9. РАК ТЕЛА МАТКИ, ШЕЙКИ МАТКИ, ЯИЧНИКОВ	285
9.1. Рак тела матки	285
9.2. Рак шейки матки.....	293
9.3. Рак яичников	301
РАЗДЕЛ 10. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	316
Указатель терминов.....	334

ВВЕДЕНИЕ

Высокая заболеваемость злокачественными опухолями и смертность от них обуславливают необходимость глубокого изучения онкологии студентами. Проблема рака стала одной из главных, решить ее стремятся ученые многих стран мира. Достижения фундаментальных, экспериментальных и клинических исследований непосредственно влияют на улучшение диагностики и результаты лечения больных злокачественными опухолями.

Только понимание биологии опухоли и осведомленность о наиболее современных исследованиях в онкологии помогают клиницисту в повседневной работе при лечении больных на основе индивидуализации прогноза.

Особый интерес несет информация о причинах возникновения рака, предотвращение которых зависит от каждого индивидуума. Сокращение смертности возможно за счет первичной профилактики и ранней диагностики, а также улучшения терапии больных. Также мы старались предоставить наиболее современную информацию о диагностике, классификациях, лечении данного контингента больных, возможных перспективных направлениях развития науки в этой области медицины.

Каждый раздел заканчивается контрольными тестами и задачами для закрепления пройденного материала.

Пособие полностью отвечает учебной кредитно-модульной программе по курсу «Онкология», утвержденной МОН Украины.

*Зав. кафедрой онкологии ХНМУ,
д. мед. н., профессор
Стариков В. И.*

РАЗДЕЛ 1.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

1.1. РАК НИЖНЕЙ ГУБЫ

Эпидемиология

Рак нижней губы принадлежит к раковым заболеваниям, которые встречаются часто. Рак верхней губы встречается исключительно редко. Это обусловлено, в определенной степени тем, что в области нижней губы слюнных желез значительно меньше, чем в области углов рта и верхней губы, а в функциональном отношении она более активная и подвижная.

Заболеваемость данной патологией составляет 4,3 % на 100 тыс. населения. Наиболее высокие показатели регистрируются в Винницкой (7 %), Черкасской (6,2 %) и Сумской (6,1 %) областях, низкие — Львовской (2,6 %), Ивано-Франковской (3,1 %) и Ровенской (3,2 %). Мужчины болеют раком нижней губы приблизительно в 5 раз чаще женщин и чаще всего в возрастной группе 60–70 лет.

Этиология

На развитие рака нижней губы оказывает влияние продолжительная инсоляция, обветривание, изменение температуры и влажности воздуха, что объясняет более высокую частоту заболеваемости сельских жителей. Значительную роль играют также и химические факторы, в частности, курение табака. Данная патология часто встречается и у работников угольной и нефтеперерабатывающей промышленности, что обусловлено действием ароматических углеводов. Большое внимание отводится изучению роли механической травмы в развитии рака нижней губы. Несоблюдение гигиены полости рта, кариозные зубы также оказывают влияние на возникновение рака нижней губы.

Существуют предраковые заболевания нижней губы. К облигатным предракам относятся:

Лейкоплакия (белая бляшка) — проявляется в виде четко ограниченного беловатого пятна и является следствием продуктивного процесса.

Папилломы — мелкие сосочковые разрастания на красной кайме губы.

Кожный рог — ячейковый гиперкератоз в виде конусообразного разрастания плотной консистенции.

Кератоакантома (роговой моллюск) — проявляется опухолевым узлом до 1 см в диаметре с блюдцеобразным вдавлением в центре. Характеризуется быстрым ростом.

Перечисленные предраковые заболевания представляют продуктивные процессы.

Эритроплакия — характеризуется появлением на красной кайме ограниченных эрозий, трещин и язв. Относится к деструктивным процессам.

К факультативным предракам относятся: диффузный гиперкератоз, хронический хейлит, незаживающие трещины.

Патоморфология

По гистологическому строению рак губы чаще всего бывает плоскоклеточным и возникает из многослойного плоского эпителия красной каймы. Плоскоклеточный рак делится на ороговевающий (95 %) и неороговевающий (5 %). Базальноклеточный встречается в редких случаях.

По анатомической форме роста различают:

1. Папиллярная — развивается, как правило, из папилломы, которая изменяет контуры, покрывается коркой, язвами, основа ее плотная и безболезненная.

2. Бородавчатая — появляется на основе диффузного продуктивного гиперкератоза и проявляется мелкими выростами на губе, которые потом сливаются и напоминают по форме цветную капусту. Процесс прогрессирует медленно, увели-

чивается инфильтрация тканей и наступает распад опухоли. Папиллярная и бородавчатая формы имеют экзофитный рост.

3. Язвенная и язвенно-инфильтративная формы имеют эндофитный рост и протекают злокачественнее, развиваясь на фоне эритроплакии.

Метастазирование рака нижней губы происходит преимущественно лимфогенным путем в подбородочные и подчелюстные лимфатические узлы, глубокие шейные поражаются реже. Гематогенное метастазирование бывает крайне редко.

Ороговевающий рак растёт медленнее и поздно метастазирует, неороговевающий плоскоклеточный характеризуется быстрым изъязвлением, инфильтративным ростом и ранним лимфогенным метастазированием.

Клиника

Папиллярная форма сначала развивается в виде бугорка, покрытого сухой коркой. После снятия корки остается белесоватая мокнущая поверхность, которая легко кровоточит. В дальнейшем опухоль покрывается язвами, края ее становятся плотными, валикообразными.

Раковый процесс, который начался в толще эпителиального слоя, быстро распространяется в глубину тканей губы, разрушает круговую мышцу рта, захватывает кожу и слизистую оболочку, а при дальнейшем прогрессировании переходит на подбородок и альвеолярный отросток нижней челюсти. В результате поражения подбородочных, подчелюстных и шейных лимфатических узлов появляются уплотнения в этих участках. На поздних стадиях отмечается гиперсаливация, инфицирование опухоли, которая распадается, появляется зловонный запах и боль.

При отсутствии лечения болезнь сопровождается кровотечениями, нарушением питания, интоксикацией, аспирационной пневмонией и приводит к летальному исходу.

**Классификация (губа, полость рта) по системе TNM,
7-е издание (2010)**

T — первичная опухоль:

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 — первичная опухоль не определяется;

Tis — преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*);

T1 — опухоль до 2-х см в наибольшем измерении;

T2 — опухоль до 4-х см в наибольшем измерении;

T3 — опухоль более 4-х см в наибольшем измерении;

T4 — губа: опухоль распространяется на соседние структуры — кость, язык, кожу шеи; полость рта: опухоль распространяется на соседние структуры — кость, глубокие мышцы языка, максиллярный синус, кожу.

N — регионарные лимфатические узлы:

NX — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

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

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

N3 — метастазы в лимфатических узлах больше 6 см в наибольшем измерении.

М — отдаленные метастазы:

МХ — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

М0 — нет признаков отдаленных метастазов;

М1 — имеются отдаленные метастазы.

Диагностика

Диагностика часто не вызывает трудностей в связи со специфической клинической картиной и может осуществляться на ранних стадиях, так как рак губы относится к визуальным формам. Морфологическая верификация диагноза осуществляется путем взятия мазка-отпечатка или соскоба из центра опухоли с последующим цитоморфологическим исследованием.

Рак нижней губы необходимо дифференцировать с туберкулезной и сифилитической язвой. Характерными признаками туберкулезной язвы является мягкость основы и краев, подрытость последних, болезненность и поверхностное расположение, чаще всего на границе красной каймы и слизистой. Язвы в области губ могут быть множественными. Как правило, при этом наблюдается поражение туберкулезом и легких.

Сифилитическая — хотя и имеет плотный инфильтрат в основе, характеризуется четкостью краев, сального вида дном, воспалительной реакцией вокруг и коротким анамнезом заболевания. Лимфатические узлы ближайших и отдаленных зон могут быть увеличены и уплотнены.

При подозрении на туберкулез проводится рентгенологическое исследование легких, на сифилис — серологические исследования (реакция Васермана).

Лечение

Выбор метода лечения зависит от стадии заболевания.

При I стадии применяется хирургическое лечение в объеме квадратной резекции нижней губы. От опухоли отступают 1,5–2 см в обе стороны. Хорошие результаты в этой стадии заболевания дает криодеструкция. Возможно проведение близкофокусной рентгенотерапии, которая в этой стадии дает 100 % излечение.

При II стадии показана лучевая терапия. В случае рентгенрезистентной опухоли или рецидива проводится квадратная резекция, при поражении подбородочных или подчелюстных лимфатических узлов выполняется подчелюстная лимфаденэктомия с удалением подчелюстных слюнных желез (операция Ванаха).

При III стадии необходимо лечение первичного очага и удаление пораженных лимфатических узлов. Лечение опухоли проводится с использованием близкофокусной рентгенотерапии или телегамматерапии. При неполной резорбции опухоли или рецидиве выполняется квадратная резекция. Следующим этапом является операция Ванаха, а при поражении шейных лимфатических узлов — фасциально-футлярная лимфаденэктомия шейной клетчатки (операция Крайля). Возможно предоперационное облучение зон регионарного метастазирования.

При IV стадии проводится преимущественно лучевая терапия с паллиативной целью или как элемент комбинированного лечения. В дальнейшем, по показаниям, выполняется хирургическое лечение с пластикой дефекта и лимфаденэктомией, которые носят паллиативный характер.

Химиотерапия распространенных форм проводится платином, метотрексатом, блеомицином. Эффективность химиотерапии отмечается у 30–40 % больных.

Профилактика

Первичная — направлена на устранение длительно действующих негативных факторов и на поддержку защитной

способности эпителиального покрова. Лицам, продолжительное время занятым работой на открытом воздухе, необходимо рекомендовать систематически смазывать красную кайму жиром или защитными кремами. Эта мера особенно необходима при уже возникших диффузных дискератозах и трещинах в участке красной каймы. При всех формах дискератозов необходимо отказаться от курения и провести санацию полости рта.

Вторичная — подразумевает активное лечение имеющихся предраковых состояний: лейкоплакии, гиперкератоза, папиллом, эритроплакии. Для лечения применяют хирургический метод, криодеструкцию, а иногда и близкофокусную рентгенотерапию.

Диспансерное наблюдение за больными, прошедшими радикальное лечение по поводу рака нижней губы, проводится на протяжении 5 лет.

1.2. РАК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Эпидемиология

К опухолям полости рта относят: рак языка (70 %), дна полости рта (10 %), слизистой оболочки щеки (5 %), мягкого и твердого неба (7 %), альвеолярных отростков верхней и нижней челюсти (5 %). Реже наблюдается рак язычка (1,7 %) и передних небных дужек (1,3 %). В 96 % опухоли этой локализации имеют эпителиальное происхождение. Частота возникновения рака этой локализации значительно возросла и составила в Украине 8,6 % на 100 тыс. населения, переместившись с 7-го места на 4-е. Наибольший рост отмечается в Одесской (14,0 %), Сумской (12,9 %) и Киевской (11,8 %) областях. Эта форма заболевания встречается у мужчин в 5–7 раз чаще, чем у женщин и чаще всего после 50 лет.

Этиология

В возникновении опухолей полости рта значительную роль играет курение. Почти 100 % больных — злостные курильщики, около 70 % — злоупотребляют алкоголем. Горячая и острая пища также является неблагоприятным фактором в развитии рака полости рта.

Отмечается связь данного заболевания с жеванием и закладыванием под язык «насвара». В состав этой пасты входят раздражающие вещества: мелкий табак (талкан), зола, хлопчатобумажное и кунжутное масло, мел и известь. Жевание насвара распространено в средней Азии. Опухоль развивается где-то через 5–10 лет от начала употребления. Известный русский онколог Н. Н. Петров писал, что рак полости рта, который возникает как следствие применения насвара, вызывает большой научный интерес, так как является научным экспериментом, осуществляемым бессознательно людьми над самими собой.

Важную роль в канцерогенезе опухолей полости рта играет механическое травмирование слизистой оболочки неполноценными кариозными зубами, плохо подогнанными протезами. Чаще повреждение зубами наблюдаются на боковых поверхностях языка и щек, протезы же главным образом повреждают десны и дно ротовой полости. Развитию рака оказывает содействие также и негигиеничное содержание полости рта.

К предопухолевым заболеваниям относят лейкоплакии, папилломы и хронические язвы.

Патоморфология

Выделяют три анатомические формы роста опухолей: папиллярную, узловую и язвенную. В большинстве случаев гистологически опухоли полости рта представлены плоскоклеточным раком, что характеризуется высокой биологической активностью. Это определяет бурное метастазирование в подчелюстные и шейные лимфатические узлы у 40–85 %

больных. TNM классификация опухолей полости рта, 7-е издание (2010), приведена в главе «Рак губы».

Рак языка является самой частой опухолью полости рта. Почти все раки передних отделов языка плоскоклеточные ороговевающие. В задних отделах чаще наблюдаются железистые, низкодифференцированные раки. В 90 % случаев опухоль локализуется на боковой поверхности языка.

Клинически заболевание проявляется наличием язвы с плотной основой и распадом в центре. Появляются боли, вызванные инфекцией, с неприятным запахом изо рта. Боль часто иррадирует в ухо, висок, затрудняется глотание пищи, появляется гиперсаливация. Рост опухоли быстрый с переходом на соседние структуры: небные дужки, ротоглотку, надгортанник.

Опухоль метастазирует преимущественно в подчелюстные и шейные лимфатические узлы. Гематогенные метастазы наблюдаются редко (4–5 % больных).

При этом заболевании чаще поражается слизистая дна полости рта и слизистая щеки с тенденцией к быстрому изъязвлению. Излюбленной локализацией для рака дна полости рта является участок уздечки, для рака слизистой щеки — складка впереди от восходящей области нижней челюсти и щечный карман возле ее горизонтальной области.

Чаще всего первым симптомом является зловонный запах изо рта вследствие распада опухоли. Раковая язва на слизистой имеет плотный валикообразный край и серо-розовое дно. Со временем появляются боли и слюнотечение.

При раке дна полости рта опухоль быстро переходит на язык или на нижнюю челюсть. Рак слизистой щеки характеризуется быстрым прорастанием в мышцы щеки, которое сопровождается болевым синдромом при разговоре и приеме пищи.

Диагностика опухолей полости рта

Диагностика опухолей слизистой языка и полости рта в период манифестации заболевания не затруднительна. Сбор анамнеза (наличие в прошлом лейкоплакии, папилломы), осмотр опухоли и ее пальпация позволяют верно поставить диагноз. Морфологическая верификация наиболее часто осуществляется путем микроскопии мазка-отпечатка или соскоба из опухоли. В редких случаях прибегают к биопсии участка опухоли и гистоморфологическому исследованию.

Рак необходимо дифференцировать с туберкулезной и сифилитической язвой. Туберкулезные язвы располагаются, как правило, на кончике языка снизу. Они резко болезненны и мягкие на ощупь, по краям дряблые, дно покрыто вялыми грануляциями. При туберкулезе возможны множественные язвы. При рентгенологическом исследовании, как правило, определяется поражение легких. Сифилитические — характеризуются хрящевидной плотностью, что делает их подобными с раком, часто сочетаясь с множественным лимфаденитом. Основным диагностическим тестом является цитоморфологическое исследование и серологические реакции.

Лечение рака слизистой полости рта

Рак полости рта принадлежит к визуальным формам, что облегчает его диагностику, однако, статистические данные свидетельствуют о высокой запущенности этой локализации рака. Так смертность до года при опухолях полости рта составляет в Украине 47,2 %. Этот показатель наиболее объективно характеризует высокую запущенность. Второй особенностью является сложность лечения первичного очага. От местного прогрессирования умирает около 40 %. Главным при этой патологии является комбинированный метод лечения.

При I стадии показана объединенная лучевая терапия (телегамматерапия + близкофокусная рентгенотерапия) с после-

дующим хирургическим удалением опухоли, если существует такая возможность. Если опухоль локализуется на боковой поверхности языка, то после лучевой терапии выполняется его гемирезекция. Удаление опухоли после лучевой терапии улучшает отдаленные результаты лечения.

Во II стадии заболевания характерным является поражение регионарных лимфатических узлов, поэтому вышеприведенное лечение дополняется фасциально-фулярным иссечением клетчатки шеи.

Лечение в III стадии включает лучевую терапию на первичный очаг и на зоны регионарного метастазирования. В частности, при наличии регионарных метастазов участок облучения распространяется до надключичного уровня. В дальнейшем желательно удаление остаточной первичной опухоли, а также показано одновременное фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи или операция Крайля.

При IV стадии проводится паллиативная лучевая терапия первичной опухоли и зон регионарного метастазирования. По жизненным показаниям могут выполняться симптоматические операции: трахеостомия — при нарушении дыхания, перевязка наружной сонной артерии — при кровотечении. Возможно проведение регионарной и системной химиотерапии. Для этого используется платидиам (цисплатин), 5-фторурацил, метотрексат, сарколизин.

Следует отметить, что при лечении опухолей полости рта ведущая роль принадлежит лучевой терапии. Иногда она является единственным методом лечения.

Прогноз

Результаты комбинированного лечения зависят от стадии заболевания. Так в I и II стадиях излечение возможно у 80 % больных, при III — у 30 %, а в IV — лечение только продлевает жизнь.

Профилактика рака полости рта

Первичная профилактика должна включать отказ от вредных привычек: курение, употребление концентрированного алкоголя, жевание насвара и бетеля, приема горячей пищи. Необходима санация кариозных зубов и соблюдение гигиены полости рта. Учитывая большую роль механической травмы, необходимо точное установление зубных протезов, удаление зубов, которые травмируют язык и слизистую щеки.

Вторичная — состоит в выявлении существующих предраковых состояний и их санации. Опухоли этой локализации относятся к визуальным формам и для их диагностики не нужно сложных приборов и инструментов. Ведущую роль играют профилактические осмотры слизистой полости рта и языка, которые осуществляют, главным образом, стоматологи и оториноларингологи при любом обращении больного за врачебной помощью. Оздоровление больных с предраковой патологией снижает вероятность развития рака полости рта.

1.3. ОПУХОЛИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Эпидемиология и этиология

Эта патология встречается сравнительно редко и занимает от 1 до 1,5 % от всех опухолей. В 90 % случаев поражаются околоушные, а в 10 % — малые слюнные железы. Преобладают доброкачественные опухоли, они составляют около 60 %. Данные опухоли встречаются в 3 раза чаще у женщин, чем у мужчин и чаще всего в возрасте от 40 до 60 лет. После 70 лет эта патология встречается редко.

Этиология опухолей слюнных желез окончательно не установлена. В 90–95 % случаев встречаются эпителиальные опухоли. Злокачественные эпителиальные опухоли представлены аденокарциномой, эпидермоидным и мукоэпидермоидным раком, цилиндромой, полиморфной аденомой. Иногда полиморфную аденому называют смешанной опухолью, так

как она состоит из разных эпителиальных структур и составляет 87 % среди доброкачественных эпителиальных опухолей. Малигнизированная смешанная опухоль отличается более длительным анамнезом (более 4 лет), ее развитие из доброкачественной может длиться более 10–12 лет.

Метастазирование злокачественных опухолей слюнных желез происходит в глубокие и поверхностные шейные лимфатические узлы, возможно гематогенное метастазирование в легкие и кости.

**Классификация рака слюнных желез по системе TNM,
7-е издание (2010).**

T — первичная опухоль:

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 — первичная опухоль не определяется;

T1 — опухоль до 2 см в наибольшем измерении;

T2 — опухоль до 4 см в наибольшем измерении,

T3 — опухоль до 6 см в наибольшем измерении;

T4 — опухоль больше 6 см в наибольшем измерении.

N — регионарные лимфатические узлы:

NX — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

N0 — нет признаков метастатического 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 до 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 с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении;

N3 — метастазы в лимфатических узлах больше 6 см в наибольшем измерении.

М — отдаленные метастазы:

MX — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 — нет признаков отдаленных метастазов;

M1 — имеются отдаленные метастазы.

Клиника

В начале заболевания опухоли плотные, безболезненные с отсутствием четких границ. В дальнейшем присоединяется боль в участке слюнной железы, инфильтрация кожи и поражение лицевого нерва, иногда появляются свищи с жидкостью, которая напоминает густой гной. В дальнейшем опухоль прорастает в нижнюю челюсть. В 25 % случаев опухоли метастазируют в регионарные лимфатические узлы.

Диагностика

Важным моментом в диагностике является решение вопроса о злокачественности новообразования, которое влияет на характер лечения. Ведущее значение имеет метод цитоморфологического исследования пунктата из опухоли. Как дополнительный метод проводится УЗИ и рентгенография костей черепа для уточнения распространенности процесса. Дифференциальный диагноз проводят при доброкачественных опухолях слюнных желез, кистах, туберкулезе, воспалительном процессе. Однако только цитологическое или гистологическое исследования позволяет точно установить диагноз.

Лечение

При доброкачественных опухолях применяется хирургический метод — энуклеация опухоли без повреждения капсулы железы. Для доброкачественных опухолей характерны частые рецидивы. Для злокачественных принята следующая тактика.

При I стадии заболевания показан предоперационный курс гамматерапии на первичную опухоль и паротидэктомия с сохранением лицевого нерва.

Во II, когда есть данные о поражении регионарных лимфатических узлов, лечение дополняется фасциально-футлярным иссечением клетчатки шеи.

В III проводится предоперационный курс гамматерапии на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования, потом проводится паротидэктомия или экстирпация подчелюстной слюнной железы и операция Крайля.

При IV лечение чаще всего сводится к паллиативной лучевой терапии на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования со следующей химиотерапией платиндиамом, циклофосфаном, 5-фторурацилом, адриамицином, метотрексатом.

Иногда выполняются симптоматические операции по жизненным показаниям (перевязка наружной сонной артерии, трахеостомия).

Прогноз и профилактика

Радикальное комбинированное лечение приводит к полному излечению только 30 % больных, в других случаях отмечается пролонгация заболевания в виде местных рецидивов, роста лимфогенных и гематогенных метастазов. Поэтому больные с этой локализацией рака имеют потребность в тщательном диспансерном наблюдении на протяжении 5 лет.

Профилактика сводится, в основном, к своевременному лечению больных с доброкачественными опухолями, так как последние имеют высокую вероятность (около 30 %) малигнизации.

1.4. ОПУХОЛИ ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ НОСА И ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Опухоли этой локализации отличаются значительным разнообразием, как по гистогенезу, так и по клиническим проявлениям. Это обусловлено большим разнообразием тканей, которые представляют верхнюю челюсть, носовые ходы и придаточные пазухи носа. Опухоли могут исходить из эпителиальной, соединительной и нервной ткани. Заболевания встречается чаще в возрасте 40–60 лет.

К доброкачественным опухолям относятся:

1. Папиллома переходно-клеточная — состоит из васкуляризированной соединительной ткани и покрыта многослойным плоским эпителием, который чаще локализуется в пазухах — верхнечелюстной и решетчатой, реже — в полости носа.

2. Аденома — развивается, как правило, на носовой перегородке и латеральной стенке полости носа, имеет розовый цвет, гладкую или слегка бугристую поверхность.

3. Фиброма — встречается в полости носа, чаще на широком основании, бугристая, серого цвета.

4. Ангиома — встречается наиболее часто в юношеском возрасте. Кавернозная гемангиома располагается преимущественно на латеральной стенке полости носа. Состоит из больших полостей, наполненных кровью.

5. Хондрома — растет медленно, располагается на верхней и верхнелатеральной стенках верхнечелюстной пазухи. Встречается чаще в юношеском возрасте.

6. Остеома — локализуется в лобной и решетчатой пазухах, растет медленно, покрыта слизистой оболочкой.

В 80 % случаев злокачественные опухоли придаточных пазух носа и верхней челюсти имеют эпителиальное происхождение, другие представлены саркомами (нейросаркома, остеогенная саркома, фибросаркома).

Клиническая картина

Для рака слизистой оболочки носа и его синусов характерны гнойные выделения, затруднение носового дыхания. Часто развивается синусит, что вызывает головную боль. При распространении в верхнечелюстную и решетчатую пазухи рак вызывает инфильтрацию мягких тканей щеки и деформацию носа.

Рак верхнечелюстной пазухи характеризуется симптомами риносинусита. Распространение опухоли на твердое небо и альвеолярный отросток верхней челюсти сопровождается болями в зубах и их патологическим смещением, а также деформацией твердого неба.

При поражении решетчатой пазухи и полости носа появляется чувство заложенности носа, гнойно-кровянистые выделения из него, слезотечение, припухлость у внутреннего угла глаза. Разрушение задней и внешней стенок верхнечелюстной пазухи сопровождается невралгией тройничного нерва. Распространение опухоли на орбиту вызывает сдвиг глазного яблока, экзофтальм.

Симптомы поражения решетчатой пазухи зависят от распространения опухоли в полость носа, верхнечелюстную пазуху, орбиту и основание черепа. Диагноз рака полости носа и придаточных пазух в ранних стадиях установить тяжело.

Диагностика

Частота диагностических ошибок при первичном обращении к врачу больных со злокачественными опухолями верхней челюсти и полости носа составляет от 30 до 70 %. Основные причины этого — скрытое течение заболевания в начальной стадии, отсутствие онкологической настороженности у врачей, несовершенство способов диагностики и анатомических особенностей строения этой области. До выхода опухоли за границы верхнечелюстной пазухи симптомы заболевания не отличаются от тех, которые наблюдаются при хроническом ее

воспалении (чувство распирания, боли, слизисто-гнойные выделения, головная боль). При обследовании изучают анамнез больного, который свидетельствует о неуклонном нарастании выраженности симптомов заболевания и отсутствии эффекта от лечебных мероприятий.

С помощью пальпации удастся определить инфильтрацию мягких тканей в области собачьей ямки и нижнеглазного края, деформацию ската носа и скуловой кости.

При передней риноскопии обнаруживают опухоль в полости носа, при задней — обнаруживают прорастание опухоли в носоглотку.

Осмотр полости рта позволяет определить деформацию альвеолярного отростка и твердого неба, расшатывание или выпадение зубов, опухоль в виде бугристости или язвы. Необходимо тщательно пальпировать возможные зоны метастазирования на шее.

Ведущую роль в диагностике играют лучевые методы. Сначала выполняется рентгенография черепа. В дальнейшем необходимо проведение КТ. Метод МРТ также имеет высокую разрешающую способность и не несет лучевой нагрузки.

Материал для цитологического и гистологического исследования может быть получен из полости носа, твердого неба, при пункции верхнечелюстной пазухи. В неясных случаях необходима диагностическая гайморотомия.

Лечение

Лечение рака полости носа и придаточных пазух комбинированное. Проводится предоперационный курс лучевой терапии на первичную опухоль с дальнейшим хирургическим удалением опухоли. В связи с особенностью локализации часто отмечается поражение соседних анатомических структур, что усложняет радикальное удаление, поэтому для опухолей полости носа и придаточных пазух характерно местное рецидивирование.

При поражении регионарных лимфатических узлов шеи удаление первичного очага дополняется фасциально-фулярным иссечением клетчатки шеи. При IV стадии проводится паллиативная лучевая терапия и полихимиотерапия (см. опухоли слизистой полости рта).

1.5. РАК ГОРТАНИ

Эпидемиология

Гортань представляет собой начальный отдел дыхательных путей, а также обеспечивает одну из чрезвычайно важных функций — фонацию. Поэтому поражение опухолевым процессом этого сложного анатомического образования часто ведет к нарушению проходимости воздуха и, что очень существенно, к нарушению голоса.

Данная патология в Украине составляет 5,8 на 100 тыс. населения. Наиболее высокая заболеваемость регистрируется в автономной республике Крым (7,7), а также в Кировоградской (6,9), Хмельницкой (6,8) и Одесской (6,8) областях. Заболеваемость у мужчин намного выше чем у женщин (соотношение составляет 12:1) и чаще встречается в возрастной группе старше 40 лет.

Этиология

Ведущей причиной возникновения рака гортани является курение (более 90 % всех случаев). Среди других канцерогенных факторов выделяют влияние продуктов переработки нефти, ароматические углеводороды, бензпирен.

В большинстве случаев рак развивается из длительно существующих предраковых заболеваний.

Лейкокератоз, который характеризуется ороговением слизистой оболочки гортани серовато-белого цвета с неровной ворсинчатой поверхностью. Чаще он локализуется на голосовых складках.

Лейкоплакия — развивается на голосовых складках в виде белых пятен с шероховатой поверхностью.

Пахидермия — патология, которая проявляется в виде эпидермальных наростов, которые располагаются на голосовых складках и напоминают собой изолированные утолщения слизистой.

Фиброма голосовых связок составляет около 50 % всех доброкачественных опухолей гортани. Различают твердые и мягкие фибромы округлой формы на широком основании красного или розового цвета, которые находятся чаще на свободном крае.

Папилломы гортани характеризуются быстрым ростом, чаще локализуются на голосовых и вестибулярных складках. Малигнизация отмечается в 5–18 % случаев.

Кисты подразделяются на ретенционные, врожденные, травматические и развиваются в толще желудочковых или голосовых складок.

Рак гортани часто развивается на фоне хронического ларингита.

В 98 % случаев рак гортани представлен плоскоклеточным раком и значительно реже железистым, который развивается из эпителия слизистых желез. Очень редко возможно развитие опухоли из тканей мезенхимального происхождения (фибросаркома, ангиосаркома, рабдосаркома).

Для рака гортани характерно местное распространение с быстрым вовлечением соседних отделов гортани. Заболевание рано лимфогенно метастазирует в среднюю и верхнюю группу лимфатических узлов глубокой яремной цепи, паратрахеальные и загрудинные лимфоузлы, гематогенное метастазирование встречается редко.

Макроскопически в гортани встречаются три основных формы роста: экзофитная (папиллярная), эндофитная (инfiltrативная) и смешанная. Эндофитная и смешанная формы протекают более неблагоприятно.

**Классификация рака гортани по системе TNM,
7-е издание (2010)**

T — первичная опухоль:

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 — первичная опухоль не определяется.

Tis — прединвазивная карцинома (carcinoma in situ).

Надсвязочная область:

T1 — опухоль ограничена одной анатомической частью надсвязочной области, подвижность голосовых связок сохранена.

T2 — опухоль поражает слизистую оболочку нескольких анатомических частей надсвязочной области или одну часть надсвязочной области и одну или несколько частей голосовых связок (например, корня языка, валекулы, медиальной стенки грушевидного синуса), подвижность голосовых связок сохранена.

T3 — опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок и/или с распространением на позадиперстневидную область или преднадгортанные ткани.

T4a — опухоль распространяется на щитовидный хрящ и/или другие прилегающие к гортани ткани: трахею, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи, включая глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, поднебно-язычную и шиловидно-язычную), подподъязычные мышцы.

T4b — опухоль распространяется на превертебральное пространство, медиастинальные структуры или охватывает сонную артерию.

Область голосовых связок:

T1 — опухоль ограничена голосовой (ыми) связкой (ами) без нарушения подвижности (могут быть привлечены передняя или задняя комиссуры).

T1a — опухоль ограничена одной голосовой связкой.

T1b — опухоль распространяется на обе голосовые связки.

T2 — опухоль распространяется на надсвязочную и/или подсвязочную области, и/или нарушение подвижности голосовой связки, и/или распространяется за границы голосовой щели, и/или с небольшой эрозией щитовидного хряща (например: внутренний кортикальный слой).

T3 — опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовой связки.

T4a — опухоль распространяется на щитовидный хрящ и/или на другие прилегающие к гортани ткани: трахею, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи, включая глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, поднебно-язычную и шиловидно-язычную), подподъязычные мышцы.

T4b — опухоль распространяется на превертебральное пространство, медиастинальные структуры или охватывает сонную артерию.

Подсвязочная область:

T1 — опухоль ограничена подсвязочной областью.

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

T3 — опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовой связки.

T4a — опухоль распространяется на перстневидный или щитовидный хрящи и/или на другие прилегающие к гортани ткани: трахею, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи, включая глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, поднебно-язычную и шиловидно-язычную), подподъязычные мышцы.

T4b — опухоль распространяется на превертебральное пространство, медиастинальные структуры или охватывает сонную артерию.

N — регионарные лимфатические узлы:

Регионарными лимфатическими узлами гортани являются предгортанные, паратрахеальные и глубокие шейные лим-

фатические узлы, расположенные вдоль сосудисто-нервного пучка шеи.

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 в наибольшем измерении.

N2 — метастазы в одном или 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 с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении.

N3 — метастаз в лимфатическом узле больше 6 см в наибольшем измерении.

M — **отдаленные метастазы:**

MX — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 — нет признаков отдаленных метастазов.

M1 — имеются отдаленные метастазы.

Клиника

Клинические проявления рака гортани разнообразны и зависят прежде всего от локализации и распространенности поражения, а также формы роста опухоли. Первые признаки заболевания в подавляющем большинстве случаев может заметить только сам больной.

Гортань делится на три отдела: верхний (надскладочный), средний (складочный) и нижний (подскладочный).

Наиболее злокачественно протекает рак надскладочного отдела. Опухоли быстро распространяется вверх и вперед на корень языка и преднадгортанное пространство, реже — переходит в средний и нижний отделы. Длительный период заболевания протекает бессимптомно. Характерным является ощущение инородного тела и боль при глотании, иррадиирующая в ухо, возможно затруднение прохождения пищи. При раке верхнего отдела гортани дисфония появляется поздно и проявляется хрипотой. Затруднение дыхания также наступает поздно и может появляться в результате пареза возвратного нерва. Рак надскладочного отдела чаще метастазирует в верхнюю группу глубоких боковых шейных лимфатических узлов. Частота регионарного метастазирования достигает 50 %.

Опухоли складочного отдела составляют около 25 % всех раков гортани и характеризуются медленным течением и поздним метастазированием. Гематогенное метастазирование в легкие, средостение, плевру, печень, кости встречается редко. Основным симптомом служит стойкая прогрессирующая охриплость голоса, которая переходит в афонию. При инфильтрации передней комиссуры больных нередко беспокоит постоянный кашель, особенно во время приема жидкой пищи.

Рак в подскладочном отделе встречается наиболее редко (5 %) и характеризуется склонностью к инфильтративному подслизистому росту. Для этой локализации наиболее характерно нарушение дыхательной функции иногда принимающее характер острого стеноза. Голосовая функция нарушается чуть позже и обусловлена инфильтрацией опухолью голосовых складок. Опухоль метастазирует прежде всего в средние и нижние глубокие боковые шейные и претрахеальные лимфатические узлы.

В поздних стадиях, при прорастании хрящей гортани (преимущественно щитовидного), увеличивается объем хря-

щечевого скелета, вся гортань как бы уплотняется, становится массивной, контуры ее сглаживаются.

Существует ряд симптомов, характерных для всех локализаций: кашель со значительным количеством мокроты, иногда с примесью крови, гнилостный запах изо рта за счет изъязвления и инфицирования опухоли, боль с односторонней иррадиацией в ухо.

Таким образом, стойкая дисфония, чувство инородного тела и боль при глотании считаются основными клиническими проявлениями злокачественных опухолей гортани. Они всегда должны настораживать врача, к которому впервые обратился пациент и требуют проведения специального обследования.

Диагностика

Обследование больного при подозрении на рак гортани следует начинать со сбора анамнеза. Выясняют перенесенные и сопутствующие заболевания, профессию, вредные привычки. В хронологическом порядке выясняют начало и динамику развития заболевания, возможные причины болезни, проведенное лечение. При осмотре изучают состояние кожи, форму и контуры шеи, степень активных движений гортани, ее конфигурацию.

При пальпации оценивают изменения хрящевого каркаса, определяют симптом крепитации, которая существует в норме при сдвиге гортани в стороны и отсутствует при раке. В поздних стадиях при прорастании опухолью хрящей гортани, преимущественно щитовидного, увеличивается размер хрящевого каркаса, вся гортань как бы уплотняется, контуры ее сглаживаются, щитоподъязычная связка оттесняется вперед и набухает. Одновременно определяют состояние лимфатических узлов шеи.

Следующим обязательным этапом является инструментальное обследование. Проводится непрямая ларингоскопия,

которая у большинства больных позволяет установить наличие опухоли. На ранних стадиях рак гортани имеет вид утолщения, узелка, шершавости, бугристости, эрозии или язвы. Ткани, которые окружают опухоль, как правило, разрыхленные. При ларингоскопии тяжело обследовать гортанные желудочки, подскладочный отдел, а у ряда больных — фиксированный отдел надгортанника.

Информативным методом диагностики является фиброларингоскопия, что в 25 % случаев, в сравнении с непрямой ларингоскопией, позволяет получить дополнительную информацию. При фиброларингоскопии выполняется прицельная биопсия в том числе в труднодоступных участках. При наличии трахеостомы у больных со стенозом возможно выполнение ретроградной фиброларингоскопии.

Большое значение в ранней диагностике имеет микроларингоскопия, которая проводится с помощью операционного микроскопа. Данный метод позволяет выявить микроэрозии, кровоизлияния, хаотичное расположение сосудов и распознать ранние формы рака или малигнизацию предопухолевого процесса.

При электронной стробоскопии обнаруживают нарушение вибрации голосовых связок в ранних стадиях заболевания, когда эти нарушения нельзя выявить при ларингоскопии.

Боковая рентгенография позволяет выявить поражение преднадгортанного пространства, а томография — получить дополнительную информацию о поражении подскладочного отдела (сглаженность и выпячивание) и гортанного (морганьева) желудочка.

Высокоинформативным является метод КТ, который позволяет определить не только локализацию, размеры и распространенность опухоли, но и выявить глубину инфильтрации тканей органа.

В последние годы широкое распространение получает метод МРТ, что дает возможность судить о глубине инвазии опухоли и ее биологической природе.

В отдельных случаях проводится радионуклидная диагностика с применением туморотропного радиофармпрепарата ^{32}I .

Обязательным в диагностике рака гортани является морфологическая верификация диагноза, которая может проводиться в виде цитоморфологического или гистологического исследования. Материалом для цитологического исследования может служить мазок-отпечаток, соскоб или пунктат из опухоли. Наиболее точным является гистоморфологическое исследование биоптата из опухоли.

При наличии клинических данных о раке гортани и отсутствии морфологического подтверждения при неоднократном цитологическом или гистологическом исследовании выполняют тиреофиссуру с расширенной биопсией и срочным гистологическим субоперационным исследованием.

Лечение

При лечении ставится задача не только вылечить больного, но и, по возможности, сохранить орган со всеми его функциями. На выбор лечения влияет локализация и распространенность опухоли, форма роста (экзофитная, эндофитная), стадия процесса, гистологический вариант, общее состояние больного.

В I–II стадии рака гортани надскладочного и складочного отделов показана лучевая терапия как самостоятельный метод лечения. Хирургический метод (резекция гортани) применяется только при рецидивах после лучевого лечения или неполного эффекта от его применения.

При III и IV стадиях показана комбинация предоперационной лучевой терапии и операции. Предоперационную лучевую терапию проводят для угнетения биологической активности всей опухоли, уменьшения границ опухолевого процесса за счет повреждения наиболее радиочувствительных периферических участков опухоли, уменьшения сопутствующего воспалительного процесса.

В дальнейшем выполняется резекция гортани или ларингэктомия. При наличии метастазов в лимфатических узлах шеи выполняют фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи или операцию Крайля.

Опухоли подскладочного отдела радиорезистентны, поэтому лечение при I–III стадии, как правило, начинают с операции с последующим облучением.

Химиотерапия применяется как в комбинации с операцией так и самостоятельно при больших инфильтрирующих опухолях гортани, при метастазах в отдаленные органы, рецидивах, а также при невозможности радикальной операции. Химиотерапию используют и в комплексе с лучевой терапией. Противоопухолевую активность при раке гортани проявляют блеомицин, метотрексат, проспидин, винкристин, платидиам.

Монохимиотерапия: проспидин. Далее лучевая терапия.

Полихимиотерапия.

1. Блеомицин, цисплатин, метотрексат, винкристин. Повторные курсы через 4 недели. Затем лучевая терапия.

2. Метотрексат, блеомицин, проспидин. Далее через 2 недели проводят лучевую терапию.

3. Фторурацил, блеомицин, цисплатин. Повторные курсы через 4 недели. Затем лучевая терапия.

Профилактика

Первичная — отказ от курения. Реализация мероприятий общего санитарно-гигиенического характера: защита воздуха, водоёмов и грунта от загрязнения выбросами предприятий и транспорта, проведение санитарно-технических мероприятий, которые обеспечивают уменьшение контакта со вредными веществами рабочих химической, нефтеперерабатывающей и никелевой промышленности, а также шоферов автотранспорта, организация широких профилактических осмотров для определения групп риска, выявление и лечение лиц, которые

страдают предопухолевыми, хроническими воспалительными процессами, отказ от курения и употребления крепких алкогольных напитков.

Вторичная — лечение больных с предраковой патологией (папилломы, лейкоплакия, лейкокератоз, пахидермия).

Контрольные вопросы:

1. Доброкачественные опухоли губы.
2. Этиология, патогенез, патоморфология рака губы.
3. Классификация рака губы по стадиям.
4. Клиника и лечение рака губы.
5. Доброкачественные опухоли слизистой оболочки полости рта, языка.
6. Эпидемиология, этиология, предрак, патанатомия рака слизистой оболочки полости рта, языка.
7. Классификация, клиника рака слизистой оболочки полости рта, языка.
8. Доброкачественные опухоли гортани.
9. Эпидемиология, этиология, предрак, патологическая анатомия, пути метастазирования при раке гортани.
10. Классификация рака гортани по стадиям.
11. Клиника рака гортани.
12. Диагностика рака гортани.
13. Лечение рака гортани.

Тестовые задачи (верные ответы обозначены *):

1. Раком нижней губы чаще болеют:
 - мужчины 60-летнего возраста;*
 - женщины 50-летнего возраста;
 - одинаково часто мужчины и женщины;
 - мужчины 80-летнего возраста;
 - женщины 80-летнего возраста.

2. Этиологические факторы рака нижней губы, это преимущественно:

- употребление в пищу белков, жиров в чрезмерном количестве;
- женский пол;
- мужской пол;
- курение табака;*
- травматизация губы.

3. T2 для рака нижней губы это:

- опухоль до 3 см;
- опухоль больше 3 см;
- опухоль, которая распространяется на соседние структуры;
- опухоль до 4 см;*
- метастатическое поражение лимфоузлов (л/у) шеи.

4. N3 для рака нижней губы это:

- метастаз в 1 гомолатеральный л/у до 3 см;
- метастаз в 2 гомолатеральных л/у до 3 см;
- метастаз в 3 и более гомолатеральных л/у до 3 см;
- билатеральные метастатические лимфоузлы до 6 см;
- метастаз в лимфоузел размером более 6 см.*

5. Лечение II стадии рака нижней губы это:

- операция;
- дистанционная гамма-терапия;
- близкофокусная рентгенотерапия;*
- иммунотерапия;
- комбинированное.

6. Лечение III стадии рака губы это:

- операция (удаление первичной опухоли);
- химиолучевое лечение;
- близкофокусная рентгенотерапия;
- операция Крайля;
- комбинированное: лучевое + удаление первичной опухоли и операция Крайля.*

7. Рак боковой поверхности языка встречается в:
- 60 % случаев;
 - 20 % случаев;
 - 40 % случаев;
 - 80 % случаев;*
 - 10 % случаев.
8. Лечение рака языка I-III стадии:
- облучение первичной опухоли;
 - гемирезекция языка;
 - комбинированное: облучение + операция;*
 - удаление опухоли с дальнейшей лучевой терапией;
 - удаление языка и химиотерапия.
9. Облигатный предрак гортани это:
- хронический фарингит;
 - папилломатоз;*
 - фиброма;
 - пахидермия;
 - дискератозы гортани.
10. Поражение опухолью вестибулярного отдела гортани сопровождается:
- ощущением инородного тела в глотке;*
 - охриплостью голоса;
 - афонией;
 - нарушением дыхания;
 - кровотечениями.
11. Лечение III и IV стадии рака гортани:
- ларингэктомия;
 - лучевая терапия;
 - химиотерапия;
 - химиолучевое лечение;
 - лучевая терапия с последующей расширенной ларингоэктомией.*

Тестовые ситуационные задачи
(верные ответы обозначены *):

1. В клинику обратился больной С., 45 лет, с наличием опухоли в области нижней губы размером 1 см. Какую вы примете тактику обследования и лечения?

Обследование:

- А. Осмотр;
- В. Осмотр и мазок;*
- С. Пункция опухоли;
- Д. УЗИ и пункция;
- Е. КТ.

Лечение:

- А. Динамическое наблюдение;
- В. Близкофокусная рентгенотерапия;*
- С. Дистанционная гамматерапия;
- Д. Дистанционная гамматерапия и подбородочная лимфаденэктомия;
- Е. Операция Крайля.

2. Больная Б., 54 года, обратилась к онкологу с жалобами на наличие опухоли диаметром 2 см в области нижней губы. Образование белого цвет. После снятия роговых наслоений оголяется розовая кровоточивая поверхность. Какой диагноз наиболее возможен в этом случае?

- А. Твердый шанкр;
- В. Рак нижней губы;*
- С. Лейкоплакия;
- Д. Дискератоз;
- Е. Гранулёма.

3. У больного В., 70 лет, диагностирован рак нижней губы при пункционной биопсии опухоли. Образование размером 5 × 4 см, увеличены подбородочные, подчелюстные, заднешейные л/у. Размер л/у более 6 см. Какая стадия заболевания?

- А. II;

- В. III;
- С. IV А;
- Д. IV В;*
- Е. IV С.

4. У больного. Г., 72 года, диагностирован рак языка III ст., T2N1M0. Опухоль локализуется на боковой поверхности языка. Какое лечение показано данному больному?

- А. Динамическое наблюдение;
- В. Близкофокусная рентгенотерапия;
- С. Дистанционная гамматерапия;
- Д. Дистанционная гамматерапия и подбородочная лимфаденэктомия;
- Е. Облучение + операция.*

5. Мужчину 65 лет беспокоит наличие язвы на слизистой оболочке правой щеки в месте травматизации ее протезом. Язва существует около года, медикаментозному лечению не поддаётся, за последние 3 месяца увеличилась вдвое. Размер язвы 2–2,5 см, дно — некротическое. Регионарные лимфоузлы — 3 подчелюстных до 2 см, мягко-эластичные, ограничено мобильные. Ваш диагноз:

- А. Декубитальная язва;
- В. Афтозный стоматит;
- С. Рак слизистой оболочки ротовой полости;*
- Д. «Аспириновая» язва;
- Е. Лейкоплакия.

6. К хирургу обратился больной 46 лет, у которого на нижней губе отмечается безболезненная язва размерами 0,5 × 0,5 см. На протяжении последнего года на нижней губе образовывались чешуйки, которые периодически отпадали. Язва появилась 2 месяца назад. В левой подчелюстной области выявлены плотные л/у размерами 0,5 × 1,0 см. Ваш диагноз:

- А. Herpes labialis;
- В. Базалиома нижней губы;
- С. Твердый шанкр нижней губы;

Д. Рак нижней губы с метастазами в подчелюстные лимфатические узлы;*

Е. Лейкоплакия.

Литература

1. Білінський Б. Т. Онкологія. Львів, 1998. — 288 с.
2. Бондарь Г. В., Думанский Ю. В., Антипова С. В. и др. Избранные лекции по клинической онкологии. Луганск ВАТ «Луганская областная типография», 2009. — 559 с.
3. Щепотин И. Б. Онкология. Киев, Книга плюс. — 2006. — 250 с.
4. Петерсон Б. Э. Онкология. М. : Медицина, 1980. — 540 с.
5. Слинчак С. М. Онкология. Киев, 1989. — 440 с.

РАЗДЕЛ 2.

РАК ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

2.1. РАК ПИЩЕВОДА

Эпидемиология

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями человека рак пищевода занимает 9–10 место. Рак пищевода чаще встречается у мужчин, женщины болеют им в 2–3 раза реже. В возрастной группе лиц старше 60 лет находится до 80 % всех заболевших раком пищевода. Особенно высокая заболеваемость раком пищевода в государствах Средней Азии.

Этиология

Курение является фактором риска развития рака пищевода, как плоскоклеточного, так и аденокарциномы. Вдыхание продуктов сгорания табака приводит к возникновению контакта между канцерогенами, особенно нитрозоаминами, со слизистой оболочкой стенки пищевода. Наличие в анамнезе лучевой терапии на область средостения (при лечении, например, рака грудной железы, лимфомы и других опухолей) также повышает вероятность развития заболевания. В этих случаях рак пищевода развивается через 10 и более лет после окончания лучевой терапии.

Любой фактор, который приводит к хроническому раздражению и воспалению слизистой оболочки стенки пищевода, повышает риск развития плоскоклеточного рака пищевода. Продолжительное употребление алкоголя, особенно в сочетании с курением, значительно повышает шансы развития плоскоклеточного рака (и в меньшей степени аденокарциномы) пищевода и объясняет 90 % случаев этой гистологической

формы опухоли в развитых странах. Другими причинами хронического раздражения слизистой пищевода является ахалазия и дивертикулы пищевода, когда пища, перевариваясь, приводит к высвобождению химических агентов. В некоторых странах частое использование чрезмерно горячих напитков также приводит к более частому возникновению рака пищевода.

При наличии желудочно-пищеводного рефлюкса риск развития аденокарциномы пищевода увеличивается в 7,7 раз. Другие состояния, которые сопровождаются рефлюксом, такие, как диафрагмальная грыжа, язва пищевода, частое использование антацидов и гистаминных блокаторов, также повышает риск развития рака пищевода.

Ожирение — еще один фактор риска развития аденокарциномы. Повышение индекса массы тела сопровождается повышением риска развития аденокарциномы пищевода, при этом уменьшается риск заболеть плоскоклеточным раком пищевода. Увеличение числа лиц, которые страдают ожирением, особенно в странах Запада, вносит свой вклад в повышение частоты аденокарциномы пищевода, которое наблюдается в последние десятилетия. Одна из гипотез, которые объясняют влияние ожирения на частоту рака пищевода — повышение внутрибрюшного давления и желудочно-пищеводный рефлюкс.

Клиника

В клиническом проявлении рака пищевода можно выделить три группы симптомов:

- 1) местные;
- 2) вторичные, возникающие в результате распространения процесса на соседние органы и ткани;
- 3) общие.

Начало развития рака пищевода проходит бессимптомно. Латентный период может длиться 1–2 года.

Дисфагия (у 70–98 % больных) является первым симптомом заболевания, но собственно говоря, это поздний симптом, который возникает при закрытии просвета пищевода опухолью на 2/3 и более, при этом у 60 % больных имеются метастазы в лимфоузлах. Нарушение проходимости пищевода связано не только с сужением его просвета опухолью, оно может быть обусловлено развитием перифокального воспаления, возникновением спазма пищевода при поражении опухолью интрамуральных нервных сплетений. Чаше спастические явления отмечаются при эндофитных опухолях.

В начальном периоде заболевания дисфагия возникает при проглатывании плотной или недостаточно пережеванной пищи. Больные ощущают как бы «прилипание» ее к стенке пищевода или временную задержку на определенном уровне. Глоток воды устраняет эти явления. В дальнейшем перестает проходить даже хорошо прожеванная пища, и больные вынуждены принимать полужидкую и жидкую пищу, дисфагия становится постоянной и возникает даже при употреблении жидкости. Иногда после стойкого периода дисфагии возникает улучшение проходимости пищи по пищеводу, связанное с распадом опухоли. Возникновению дисфагии могут предшествовать ощущение инородного тела в пищеводе, которое появляется при проглатывании твердой пищи, чувство «царапания» за грудиной, боль на уровне поражения.

Боль — частый симптом рака пищевода. Боли за грудиной тупого тянущего характера возникают во время приема пищи, могут иррадиировать в спину, шею, левую половину грудной клетки. Боль за грудиной, которая возникает во время приема пищи, обусловлена травмированием пищей стенки пищевода возле опухоли и эзофагоспазмом. Тупые схваткообразные боли во время приема пищи возникают при обтурации пищевода опухолью. В этом случае появление боли связано с усиленным сокращением стенки пищевода, направленным на продвижение пищи через суженный участок. Постоянные боли, которые не зависят от приема пищи или усиливаются

после пищи, обусловлены прорастанием опухоли в окружающие ткани и органы, сдавливанием блуждающих и симпатических нервов, развитием перизофагита и медиастинита. Причиной боли могут быть метастазы в позвоночник.

Отрыжка пищей и пищеводная рвота появляются при значительном стенозировании просвета пищевода и сосредоточении пищи над местом сужения. Рвотные массы состоят из непереваренной пищи, слюны и слизи, иногда с примесью крови. Некоторые больные искусственно вызывают рвоту для снятия ощущения распирания за грудиной и ощущения, которое появляется во время еды.

Неприятный запах изо рта отмечается в связи с застоем пищи, которая задержалась над опухолью, или распадом самой опухоли. Тошнота и отрыжка наблюдаются у больных при инфильтрации опухолью стенок пищевода в области физиологической кардии.

Усиленное слюнотечение при раке пищевода, как и при стенозах другой этиологии, возникает в результате рефлекторного раздражения слюнных желез при инвазии рецепторов пищевода и блуждающих нервов. Массивные кровотечения из пищевода в связи с распадом опухоли бывают редко.

Симптомы рака пищевода, которые возникают вследствие распространения процесса на соседние органы и ткани, относят к поздним проявлениям болезни. При прорастании опухолью возвратных нервов у больных развивается охриплость голоса. Поражение узлов симпатического нерва проявляется синдромом Горнера. Сдавление блуждающего нерва может вызвать брадикардию, приступы кашля, рвоту. Прорастание опухолью диафрагмального нерва сопровождается параличом диафрагмы на соответствующей стороне, а плечевого сплетения — болью, парестезией, а потом и параличом верхней конечности. Переход опухоли на гортань сопровождается изменением голоса, появлением одышки и стридорозного дыхания. При сдавлении или прорастании трахеи и бронхов возникает кашель, одышка. Образование пищеводно-бронхиального сви-

ща проявляется кашлем при употреблении жидкости. Это осложнение заканчивается развитием пневмонии, абсцесса или гангрены легкого с летальным исходом.

Рак верхнегрудного и шейного отделов пищевода протекает особенно тяжело. Сначала больные жалуются на ощущение инородного тела, царапание, жжение в пищеводе во время еды. Позднее появляются симптомы глоточной недостаточности — частая рвота, приступы асфиксии.

При раке среднегрудного отдела пищевода нередко на первое место выступает дисфагия, потом появляются симптомы прорастания опухоли в соседние органы и ткани (корень легкого, грудной лимфатический проток, блуждающие и симпатические нервы, позвоночник и др.). У этих больных возникают тяжёлые осложнения: медиастиниты, трахео- и бронхопищеводные свищи, кровотечения, плевриты, от которых они и погибают.

Рак нижней трети пищевода проявляется часто болями в эпигастральной области, иррадиирущими в левую половину грудной клетки и симулирующими стенокардию. Происхождение подобных болей связано с прорастанием опухолью диафрагмального нерва. При поражении физиологической кардии у больных отмечается тошнота и отрыжка. Прорастание опухоли в диафрагмальный нерв вызывает икоту. В поздних стадиях возникают дисфагия и пищеводная рвота.

Диагностика

Рентгенконтрастное исследование позволяет выявить патологическое сужение или язву в пищеводе. При эзофагогастродуоденоскопии можно увидеть опухолевую массу, установить, на каком расстоянии от резцов и располагается опухоль, и взять биопсию для последующего гистологического исследования. При наличии сомнений относительно границ поражения при эндоскопичном исследовании используется метод окрашивания слизистой оболочки раствором Люголя. Метод позволяет выявить патологические (окрашенные) участки,

которые подлежат биопсии. Диагностическая точность эзофагогастроскопии достигает 99 %.

Поражение средне- или верхнегрудного отделов пищевода, особенно наличие кровохарканья или охриплости голоса, является показанием к выполнению бронхоскопии для исключения поражения возвратного нерва или пищеводно-трахеальной фистулы.

Компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости с контрастированием позволяет установить распространенность опухоли. Точность в определении глубины инвазии составляет 70 %, поражение регионарных лимфатических узлов — 50–70 %, резектабельности — 65–88 %.

Если рак пищевода носит локальный характер, то следующим шагом в диагностике может быть эндосонография пищевода и желудка. Исследование позволяет установить глубину инвазии стенки пищевода и состояние регионарных лимфатических узлов. Во многих центрах получила распространение методика пункции лимфатических узлов под контролем эндоскопического ультразвукового исследования. Эндоскопическая ультрасонография позволяет уточнить стадию заболевания и имеет высокую точность при выявлении поверхностных форм рака, при лечении которых возможно использование только хирургического метода. Эффективный метод и в выявлении рецидивов заболевания.

Позитронно-эмиссионная томография с использованием ¹⁸F-дезоксиглюкозы получает все большее распространение как метод, который позволяет определить поражение лимфатических узлов или органов, которое лежит за пределами возможностей компьютерной томографии и эндоскопического ультразвукового исследования.

Дифференциальный диагноз

При проведении дифференциального диагноза рака пищевода следует исключить другие заболевания, которые сопровождаются дисфагией: ахалазия кардии, рубцовые сужения

после химических ожогов, доброкачественные стенозы у больных с пептическим эзофагитом и язвами пищевода, доброкачественные опухоли, туберкулез. Для стриктур после ожога, травм пищевода характерен анамнез. При рентгенологическом исследовании контуры пищевода волнистые, сужение распространяется на большом протяжении. Больным показана эзофагоскопия для исключения малигнизации. У больных с пептическим эзофагитом и язвами пищевода в анамнезе имеются указания на наличие язвенной болезни, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и другие заболевания, которые сопровождаются симптомами рефлюкс-эзофагита. Большое значение для дифференционной диагностики имеет эзофагоскопия с биопсией.

При доброкачественных интрамуральных опухолях пищевода дисфагия нарастает очень медленно на протяжении многих лет. Общее состояние больных не изменено. Рентгенологическое и эндоскопическое исследования указывают на отсутствие изменений слизистой оболочки пищевода.

Следует исключить также сдавление пищевода извне опухолями заднего средостения, внутригрудным зобом, аневризмой аорты, увеличенными лимфатическими узлами, заполненным дивертикулом. Важным рентгенологическим признаком сдавления пищевода является его смещение. Даже значительное увеличение соседних органов длительное время не вызывает дисфагии, так как смещаемость пищевода в рыхлой соединительной клетчатке довольно велика.

Сдавление и нарушение проходимости пищевода может быть обусловлено склерозирующим медиастинитом (рубцовым изменением клетчатки средостения), который развивается после воспалительных заболеваний легких и лимфатических узлов средостения. В анамнезе у этих больных имеются указания на острые и хронические заболевания легких, беспричинное повышение температуры тела. Дисфагия у них развивается быстро. При рентгенологическом исследовании контуры суженного участка пищевода ровные, реже — волни-

стые, рельеф слизистой оболочки сохранен, стенка пищевода при глотании и дыхании не смещается.

При туберкулезе пищевода клиническая и рентгенологическая картина заболевания может иметь большое сходство с проявлениями рака пищевода. Характерные для туберкулеза изменения в легких могут отсутствовать. Окончательный диагноз возможен только после эзофагоскопии с биопсией.

TNM классификация, 7-е издание (2010).

T — первичная опухоль:

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 — первичная опухоль не определяется.

Tis — преинвазивная карцинома: интраэпителиальная опухоль без инвазии базальной мембраны (carcinoma in situ).

T1 — опухоль инфильтрирует слизистую и подслизистый слой стенки пищевода.

T2 — опухоль инфильтрирует мышечную оболочку стенки пищевода.

T3 — опухоль инфильтрирует все слои стенки пищевода, включая адвентицию.

T4 — опухоль распространяется на соседние структуры средостения.

N — регионарные лимфатические узлы:

NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

M — отдаленные метастазы:

MX — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 — нет признаков отдаленных метастазов.

M1 — имеются отдаленные метастазы.

Критерий **M1** подразделяется на **M1a** и **M1b** в зависимости от локализации опухоли в пищеводе.

Карциномы нижнегрудного отдела пищевода:

M1a — метастазы в брюшных лимфоузлах.

M1b — другие отдаленные метастазы.

Карциномы среднегрудного отдела пищевода:

M1a — не применяется.

M1b — нерегионарные лимфатические узлы и/или отдалённые метастазы.

Карциномы верхнегрудного отдела пищевода:

M1a — метастазы в шейных лимфоузлах.

M1b — другие отдаленные метастазы.

Группирование по стадиям

Стадия 0	Tis N0 M0
Стадия I	T1 N0 M0
Стадия IIA	T2 N0 M0 T3 N0 M0
Стадия IIB	T1 N1 M0 T2 N1 M0
Стадия III	T3 N1 M0 T4 любая N M0
Стадия IV	любая T любая N M1
Стадия IVA	любая T любая N M1a
Стадия IVB	любая T любая N M1b

Лечение

Выбор метода лечения рака пищевода зависит от уровня локализации опухоли, стадии процесса, наличия сопутствующих заболеваний.

Хирургическое лечение

При раке шейного и верхнегрудного отделов пищевода опухоль быстро прорастает в окружающие органы и рано

дает метастазы. Рак этой локализации более успешно лечат с помощью лучевой терапии.

При раке среднегрудного отдела пищевода раньше операцией выбора считалась операция Добромыслова-Торека. Из плеврального доступа удаляли грудной отдел пищевода и накладывали гастростому и эзофагостому на шее. Со временем (через 3–6 мес.) создавали искусственный пищевод из толстой или тонкой кишки. Сейчас все шире выполняется резекция пищевода с наложением анастомоза между остаточной частью пищевода и перемещенным в правую плевральную полость желудком (операция Льюиса). Доступ позволяет осуществить широкий осмотр операционного поля, безопасно мобилизовать грудной отдел пищевода на всем протяжении, при этом выполнить лимфодиссекцию в любом объеме, и, если будет потребность, сделать резекцию сопредельных органов, сохранить легочные ветви блуждающего нерва (крайне важная деталь для профилактики послеоперационных дыхательных нарушений), надежно сформировать пищеводный анастомоз в верхней апертуре грудной клетки, где есть хорошие условия для его нормального функционирования.

При раке нижнегрудного отдела пищевода оптимальный доступ Осава-Гарлока (косая тораколапаротомия), через который выполняется резекция пищевода с одномоментным наложением внутригрудного желудочно-пищеводного анастомоза под дугой аорты или на ее уровне.

При нерезектабельных опухолях пищевода с прогрессирующей дисфагией выполняют симптоматическую операцию — наложение гастростомы по Бэку.

Лучевая терапия

Лучевая терапия в самостоятельном варианте используется у больных плоскоклеточным раком пищевода при наличии сопутствующей соматической патологии, которая исключает применение хирургического лечения. Анализ проведенных

исследований по применению лучевого лечения показал (СОД 50–68 Гр), что у этого контингента больных 5-летняя выживаемость сравнима с такой при хирургическом лечении. Важным преимуществом лучевой терапии является возможность избежать послеоперационной летальности и осложнений. Следует отметить, что применение лучевой терапии в паллиативных целях у больных дисфагией значительно менее эффективно, чем оперативное лечение, и с большей вероятностью приводит к возникновению таких фатальных осложнений, как пищеводно-трахеальные фистулы и кровотечения.

Комбинированное лечение

Учитывая мало обнадеживающие результаты применения химиотерапии, лучевого лечения и хирургического метода в самостоятельном варианте, были начаты попытки применения этих методов в комбинации для улучшения выживаемости больных раком пищевода.

При планировании послеоперационной лучевой терапии важно оценить характер операции. Выполненные резекции считают паллиативными в тех случаях, когда остается не удаленный фрагмент опухоли или метастаз, или есть признаки опухолевого роста по краю резекции.

Однако, кроме этих ситуаций, по совокупности прогностически неблагоприятных факторов, к паллиативным можно отнести резекции, при которых выявлены:

- множественные метастазы (выделенные) в 3 и более коллекторах или выше и ниже диафрагмы, или в сочетании с внутристеночными метастазами;
- инвазия опухолью всей толщи стенки органа с выходом на адвентицию;
- наличие выраженной эмболии опухолевыми клетками кровеносных и/или лимфатических сосудов или врастание опухоли в большой кровеносный сосуд.

Сейчас в объем облучения, кроме ложа пищевода от грудинно-ключичного уровня до диафрагмы и параэзофагального лимфатического коллектора, включают паракардиальную область и шейно-надключичные зоны с подведением СОД 40–45 Гр в режиме классического фракционирования или укрупненного с дневным дроблением дозы.

Если в связи с ограниченными техническими возможностями хирургического этапа комбинированного лечения в средостении оставлен участок опухоли, не удалённый технически локорегионарный метастаз и т.п., используют методику облучения с прицельным подведением на оставленный участок опухоли СОД 60–65 Гр с обязательным включением в объем облучения, кроме ложа пищевода, областей шейно-надключичных и паракардиальных лимфатических коллекторов, где очаговые дозы достигают уровня 45–50 Гр в режиме укрупненного или классического фракционирования.

Когда операция расценена как паллиативная, но при этом нет оставленного фрагмента опухоли в средостении, проведение послеоперационной лучевой терапии более всего целесообразно в режиме классического фракционирования или суперфракционирования дозы. В объем облучения входят ложе пищевода, области шейно-надключичных и паракардиальных лимфатических коллекторов. На ложе пищевода подводят до 50 Гр, на зоны регионарного метастазирования — 40–45 Гр.

При радикальном характере операции в объем облучения, кроме ложа пищевода от грудино-ключичного уровня до диафрагмы и параэзофагального лимфатического коллектора, включают паракардиальную область и шейно-надключичные зоны с подведением СОД 40–45 Гр в режиме классического фракционирования.

Всем больным с местнораспространёнными формами рака пищевода комплексное лечение завершают 3–5 курсами адъювантной полихимиотерапии препаратами платины, блеомицина, метотрексата, циклофосфана, этопозиды.

Прогноз

Показатели 5-летней выживаемости низкие, однако, отмечается тенденция к улучшению результатов лечения. Так, если в 70-х гг. XX ст. 5-летняя выживаемость составляла 4 %, то в настоящее время она достигла 14 %. После радикального хирургического лечения, 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 50–80 %, при IIA стадии — 30–40 %, при IIB стадии — 10–30 %, III стадии — 10–15 %. Медиана выживаемости больных с IV стадией заболевания, которые получили паллиативное лечение, меньше 1 года.

2.2. РАК ЖЕЛУДКА

Эпидемиология

Рак желудка (РЖ) остается одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. Ежегодно регистрируется почти 800 тысяч новых случаев и 628 тысяч смертей от этого заболевания. Странами-«лидерами» являются Япония, Россия, Чили, Корея, Китай (40 % всех случаев), Коста-Рика, Филиппины. Странами с низкой заболеваемостью являются США, Австралия, Новая Зеландия. Доля раннего РЖ в Японии наибольшая и представляет половину всех случаев заболевания, тогда как в Европе, США и других странах — не более 20 %. Успех в улучшении выживаемости в Японии связан с массовым скринингом населения и принятием национальных программ по борьбе с раком желудка.

Этиология

Преобладание в пище сложных углеводов (картофель, хлеб, мучные продукты более характерны для России, Украины, Белоруссии), риса (страны Азии, Япония) ассоциировано со сниженным потреблением витамина С и свежих овощей

и фруктов, которые содержат аскорбиновую кислоту. Повышенное потребление соли, маринованных, пережаренных, копченых продуктов, острой пищи также повышает риск развития РЖ. Так, национальное корейское блюдо кимчи (разновидность квашеной капусты), что содержит в больших количествах соль и нитраты, было признано одной из причин развития РЖ в Корее. Потребление большого количества соленого чая в Кашмире (Северный Пакистан) может быть основным фактором развития рака желудка и пищевода в этом регионе. В 2,5 раза выше риск заболеть РЖ у людей, которые каждый день употребляют животное масло в сравнении с лицами, которые отдают предпочтение растительному маслу. Повышенное потребление алкоголя, особенно водки, повышает риск развития РЖ, особенно рака кардии у мужчин, в то время как у женщин повышает риск РЖ других локализаций.

Нитраты и нитриты при продолжительном применении также обладают канцерогенным эффектом. Основным источником их поступления в организм человека являются овощи в зависимости от способа выращивания, вида удобрений, воды для полива, вяленые и копченые продукты, пиво, специи.

Имеются сообщения о протективном эффекте зеленого чая, полифенолы которого содержат вещество эпигаллокатехин-3-галлат, что угнетает выработку интерлейкина-8. Представляет интерес информация о низкой заболеваемости РЖ в некоторых регионах Юго-Восточной Азии и Китая, население которых занимается выращиванием и продажей чеснока. Защитным эффектом обладают фрукты и овощи (за счет содержания аскорбиновой кислоты, токоферола, β -каротина).

Международным Агентством по изучению рака *Helicobacter Pylori* (НР) признан канцерогеном первого порядка, т.е. связь с развитием РЖ считается доказанной. Длительность влияния НР (более 20 лет), влияние других факторов (характер питания, употребление спиртных напитков, курение) усиливают эффект. Большинство исследователей считают, что НР

вызывает РЖ не непосредственно, а через развитие гастрита, развитие кишечной метаплазии, дисплазии и т.д.

Вторым инфекционным агентом, выявленным при РЖ, является вирус Эпштейна-Барр (EBV). EBV инфицированы более 90 % населения. Весомым доказательством патогенетической роли EBV в возникновении определенных морфологических форм РЖ стало выявление вирусных маркеров (mРНК EBER-1) в 80–100 % опухолевых клеток этих больных, а также демонстрация моноклональной интеграции генома в клетках опухоли.

Роль генетического фактора в развитии РЖ была заподозрена в связи с тем, что у лиц с группой крови А(II) заболеваемость выше на 20 %, чем у лиц с группой О(I) и В(III). Основной вклад в исследование генетического фактора внес анализ наследственного РЖ. В случаях семейного РЖ выявлен мутантный ген Е-кадгерин (CDH-1).

В большинстве случаев РЖ развивается на фоне длительных существующих предопухолевых состояний слизистой оболочки. Термин «предопухолевые» означает морфологически подтвержденное замещение нормальной слизистой на диспластическую. Выделяют три степени дисплазии (слабую, умеренную и тяжёлую). Фоновыми заболеваниями считаются хронический атрофический гастрит, аденоматозные полипы, пернициозная анемия, состояние после резекции желудка, болезнь Менетрие (гипертрофическая гастропатия, гигантский гиперпластический гастрит).

Ранее в учебниках часто указывалось, что хронические язвы желудка являются предраковыми заболеваниями. Сейчас большинством исследователей признают, что «малигнизированная язва» — это первичный, своевременно не установленный рак. ВООЗ исключил язвенную болезнь желудка из списка фоновых предраковых заболеваний желудка. Данный факт совсем не означает, что больные с язвой желудка не должны быть под пристальным вниманием терапевтов. Наоборот, регулярные гастроскопии с биопсией не только

краев язвы, но и других участков слизистой, должны быть обязательными.

Клиника

Клиническая картина, казалось бы, описана детально во многих учебниках по онкологии. Проблема заключается в том, что клиническая картина раннего РЖ скудна и симптомы не являются патогномоничными. Ранним раком называется опухоль, которая локализуется в слизистой и подслизистой основе, независимо от наличия отдаленных метастазов или метастазов в регионарных лимфоузлах.

Тщательный анамнез больных с ранним РЖ позволяет выяснить, что все-таки большинство имеют неспецифичные жалобы, чаще всего диспептического характера. Поэтому необходимо подозревать РЖ у любого пациента старше 40 лет с новыми диспептическими жалобами, особенно с анорексией.

Рак желудка на протяжении продолжительного времени ничем себя не проявляет. По мере дальнейшего развития симптомы рака желудка подобны предыдущим хроническим заболеваниям (хронический гастрит и т.д.), на фоне которых, как правило, он возникает и лишь в поздних стадиях клиническая картина в большинстве случаев не вызывает сомнений.

Общие нарушения функционального характера, названные А. И. Савицким (1947) синдромом малых признаков, включает следующие клинические проявления:

- изменение самочувствия больного, беспричинная общая слабость, снижение трудоспособности;
- немотивированное стойкое снижение аппетита, и иногда полная потеря его вплоть до отказа от пищи или некоторых ее видов (мяса, рыбы и т.д.);
- явления «желудочного дискомфорта» (потеря физиологического чувства удовлетворения от пищи), наличие

местных желудочных симптомов (ощущение переполнения желудка, чувство его расширения, боль в эпигастральной области, иногда тошнота или рвота);

- беспричинное прогрессирующее похудение (без выраженных желудочных расстройств);
- стойкая анемия с побледнением кожных покровов;
- психическая депрессия (потеря интереса к работе, отчужденность, апатия).

Клиническая картина распространенных форм рака желудка более типична. Из местных проявлений опухолей желудка в первую очередь следует отметить боли, которые наблюдаются у 60–90 % больных раком желудка. Обычно отмечаются ноющие, глухие, разной интенсивности (чаще всего несильные), не связанные с приемом пищи, без периодичности и сезонности боли в эпигастральной области. Это отличает их от болей при язвенной болезни и хроническом гастрите. При вовлечении в опухолевый процесс поджелудочной железы боли усиливаются и иррадиируют в спину.

Вторым по значению среди местных проявлений у больных с опухолями желудка является диспептический синдром. Он характеризуется появлением тошноты, ощущением переполнения и тяжести в эпигастральной области сразу после еды, отрыжки или рвоты съеденной пищей.

Дисфагия (нарушение глотания, затрудненное продвижение пищевого кома и жидкости по пищеводу) — симптом, наиболее характерный для опухолей, которые локализуются в верхней трети желудка, но он не может считаться ранним проявлением заболевания.

Чаще всего (до 100 %) рак желудка проявляется похудением. В нарушении питания немаловажную роль играют диспептические нарушения, связанные со снижением или отсутствием кислотности желудочного сока, дисбактериозом, застоем пищи. Они вызывают чувство неудовлетворенности от приема пищи, частичную или полную потерю аппетита, а вследствие этого ограничение в количественном и каче-

ственном отношении приема пищи или полный отказ от еды.

Важным симптомом рака желудка является желудочное кровотечение, которое может развиваться уже на ранней стадии опухолевого процесса. Частота кровотечений колеблется от 4,6 до 23,4 %. В зависимости от интенсивности кровотечения может проявляться рвотой, которая имеет вид «кофейной гущи», или появлением черного, дегтеобразного стула. Эти проявления возникают при массивной кровопотере. Намного чаще кровотечение из опухоли носит характер хронической потери небольших количеств крови и проявляется нарастающей слабостью, одышкой, бледностью кожных покровов вследствие анемии. Диагностировать его часто можно лишь при исследовании кала на скрытую кровь (реакция Грегерсена).

Рак нижней трети желудка чаще всего проявляется диспептическими нарушениями, болью. По мере роста опухоли и стенозирования (перекрытие просвета) выходного отдела желудка отрыжка воздухом с неприятным запахом и пищей сменяется рвотой съеденной пищей или застойным желудочным содержимым. В связи с нарастанием нарушения эвакуации пищи из желудка присоединяются общие симптомы.

Рак средней трети желудка длительное время может протекать без явно выраженных местных признаков. На первый план выступают нарушения общего характера. При язвенных опухолях этой локализации может наблюдаться субфебрильная температура. Одним из первых выраженных проявлений нередко служит желудочное кровотечение. При распространении опухоли на поджелудочную железу присоединяется болевой синдром (под маской радикулита).

Клиническая картина опухолей верхней трети желудка чрезвычайно разнообразна. Ранее уже говорилось о дисфагии как о одном из основных проявлений рака верхней трети желудка. Она приводит к голоданию, следствием которого является нарастание общих симптомов заболевания. Дисфагия

часто сопровождается обильным слюноотечением. Нередко опухоль, достигая больших размеров, длительное время остается «немой». Боль появляется лишь при распространении опухоли на соседние анатомические образования. Иногда боль при данной локализации носит характер сердечных приступов.

Осложнениями рака желудка является кровотечение, стеноз, перфорация.

Признаками запущенности болезни есть доступные осмотру и пальпации метастазы следующей локализации:

- 1) **метастаз Вирхова** — в надключичную область слева между ножками кивательной мышцы;
- 2) **метастаз Шницлера** — в параректальную клетчатку;
- 3) **метастаз Крукенберга** — в яичник у женщин;
- 4) **метастаз Айриша** — метастаз в аксиллярные лимфоузлы;
- 5) **метастаз сестры Джозеф** — в пупок.

Классификация рака желудка

Гистологическая классификация:

1. Аденокарцинома — наиболее частая форма (95 %):
 - папиллярная,
 - тубулярная,
 - муцинозная,
 - перстневидно-клеточный рак.
2. Железисто-плоскоклеточный рак.
3. Плоскоклеточный рак.
4. Недифференцированный рак.
5. Мелкоклеточный рак.

Макроскопические формы:

Полипообразный рак (экзофитный) — в виде полипа.

Блюдцеподобный рак (экзофитный) — когда опухоль разрушается в центре, образуется форма блюдца — подрывные края с кратером в центре.

Язвенно-инфильтративный.

Диффузно-инфильтративный (linitis plastica, пластичный линит). При этой форме заболевания наблюдается распространенная опухолевая инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек.

Классификация по системе TNM, 7-е издание (2010)

T — первичная опухоль:

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 — первичная опухоль не определяется.

Tis — преинвазивная карцинома (carcinoma in situ): внутриэпителиальная опухоль без поражения собственного слоя слизистой оболочки.

T1 — опухоль инфильтрирует собственный слой слизистой оболочки или подслизистую основу.

T2 — опухоль инфильтрирует мышечную оболочку или субсерозную.

T2a — мышечную оболочку.

T2b — субсерозную оболочку.

T3 — опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину) без инвазии в соседние структуры.

T4 — опухоль распространяется на соседние структуры.

N — регионарные лимфатические узлы:

Nx — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 — метастазы в 1-6 лимфатических узлах.

N2 — метастазы в 7-15 лимфатических узлах.

N3 — метастазы более чем в 15 лимфатических узлах.

M — отдаленные метастазы:

Mx — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 — нет признаков отдаленных метастазов.

M1 — имеются отдалённые метастазы.

Группирование рака желудка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T1	N1	M0
	T2a\ b	N0	M0
Стадия II	T1	N2	M0
	T2a\ b	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T2a\ b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Стадия IIIB	T3	N2	M0
Стадия IV	T4	N 1–2	M0
	T 1–4	N3	M0
	Любая T	Любая N	M1

Диагностика

Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией и рентгенисследованием желудка с сульфатом бария являются ведущими методами диагностики РЖ. Как правило, рентгенологическое исследование более точно оценивает распространение опухоли по подслизистому слою за счет видимой ригидности стенок органа (пищевода, желудка или 12-перстной кишки).

Компьютерная томография (КТ) иногда выполняется для уточнения диагноза, но метод нельзя назвать точным и чувствительным при РЖ. Основная роль сводится к определению метастазов в печени и определению увеличенных лимфоузлов.

Лапароскопия в большинстве случаев применяется тогда, когда есть подозрение на наличие отдаленных метастазов, подозрение на асцит (небольшое количество жидкости в малом тазу или боковых отделах живота), при увеличенных яичниках у женщин (подозрение на метастазы Крукенберга).

Рутинными методами в диагностике РЖ являются УЗИ органов брюшной полости, рентгеноскопия грудной клетки.

Лечение

Хирургический метод является ведущим в лечении РЖ, так как позволяет в ряде случаев, добиться полного излечения больного. Лучевой и химиотерапевтические методы используются как адъювантные или с паллиативной целью.

Ключевой позицией в понимании подхода к операции являются знание и понимание лимфатического аппарата желудка и путей метастазирования.

Японское Общество по изучению рака желудка (Japanese Research Society for Gastric Cancer) предложило номенклатуру лимфоузлов (1–16), которая легла в основу терминологии по лимфодиссекции при операциях на желудке.

Условно вышеприведенные лимфоузлы формируют 4 этапа метастазирования.

Первый этап (N_1): лимфоузлы связочного аппарата желудка (1–6).

Второй этап (N_2): лимфоузлы левой желудочной (7), общей печеночной (8), чревного ствола (9), ворот селезенки (10), вдоль селезеночной артерии (11).

Третий этап (N_3): лимфоузлы гепатодуоденальной связки (12), ретропанкреатодуоденальные лимфоузлы (13), корня брыжейки поперечноободочной кишки (14).

Четвертый этап (N_4): лимфоузлы вдоль средней ободочной артерии (15), парааортальные (16).

Основными радикальными операциями при раке желудка является субтотальная дистальная резекция желудка, субтотальная проксимальная резекция желудка, гастрэктомия. Главное условие радикальности операции состоит в удалении единым блоком пораженного опухолью желудка или соответствующей его части и регионарных лимфоузлов с окружающей их клетчаткой и обоими сальниками.

Показанием к выполнению дистальной субтотальной резекции желудка является наличие экзофитной опухоли или небольшой инфильтративной опухоли в нижней трети желудка. Дистальная субтотальная резекция желудка должна

завершаться впередиободочным гастроэнтероанастомозом и межкишечным анастомозом по Брауну.

Показанием к выполнению проксимальной субтотальной резекции желудка является наличие рака желудка в его верхней трети без перехода опухоли на кардиальный жом или абдоминальный сегмент пищевода.

Во всех других случаях рака желудка показана гастрэктомия, что связано с биологическими особенностями распространения раковых клеток.

При экзофитной опухоли линия резекции желудка в проксимальном направлении должна проходить в 3–5 см от видимой границы опухоли, а при эндофитной форме — в 8–10 см. Дистальная граница резекции должна пролегать не менее чем в 3 см от видимой или пальпируемой границы опухоли.

Гастрэктомия D_1 (от слова Dissection) предусматривает удаление перигастральных лимфоколлекторов, расположенных в связочном аппарате желудка (N_{1-6}), гастрэктомия D_2 означает удаление кроме N_{1-6} лимфоузлов брюшного ствола (N_9) и его ветвей — левой желудочной (N_7), общей печеночной артерии (N_8), селезеночной (N_{11}), лимфоузлов ворот селезенки (N_3). Лимфодиссекция D_3 предполагает в дополнение к выше перечисленным лимфоузлы гепатодуоденальной связки (N_{12}), ретропанкреатодуоденальные (N_{13}), лимфоузлы корня брыжейки (N_{14}), брыжейки поперечноободочной кишки (N_{15}), парааортальных лимфоузлов, расположенных на уровне брюшной аорты (N_{16}). На IV Международном Конгрессе по раку желудка в Нью-Йорке (США, 2001 год) лимфодиссекция D_2 признана, как стандартный объем радикального хирургического вмешательства, так как улучшает отдаленные результаты и снижает частоту местных рецидивов.

Паллиативные операции

Больные с явлениями стеноза выходного отдела, дисфагией, кровотечением из опухоли, с инвазией опухоли в соседние

органы и структуры, явлениями кишечной непроходимости (чаще при прорастании в поперечнободочную кишку), анемией, кахексией с обезвоживанием (особенно при дисфагии) часто попадают в общехирургические отделения и больницы терапевтического профиля. Среди паллиативных операций, вместе с общеизвестными (гастростомия, еюностома, обходные гастроэнтероанастомозы при раках, которые локализуются в антральном отделе), следует отметить «шунтирующие» операции, которые выполняются чаще при неоперабельном раке проксимального отдела и кардиоэзофагеальной зоны. Суть операции заключается в обходном эзофагоеюноанастомозе, который может быть выполнен как плевральным, так и абдоминальным доступом, который освобождает больного от тяжёлой дисфагии.

Химиотерапия при раке желудка

Эффективность химиотерапии при РЖ не превышает 30–40 %. В большинстве стран применяются комбинации PF (цисплатин и 5-фторурацил), ELF (этопозид, кальция фолинат и 5-фторурацил), ECF (эпирубицин, цисплатин и 5-фторурацил). Ряд исследований в Японии и Корее показал эффективность адъювантной внутрибрюшной химиотерапии при прорастании опухоли серозной оболочки. Как модификация указанного метода применяется внутрибрюшная гипертермическая химиотерапия. Эффективность метода показана как при наличии метастазов на брюшине, так и с точки зрения профилактики последних. «Золотым стандартом» в лечении РЖ последние 10 лет считалась комбинация с включением цисплатина, фторурацила и кальция фолината. Препараты, которые показали эффективность в двух современных рандомизированных исследованиях — это иринотекан и доцетаксел.

Прогноз

Прогноз неблагоприятный. Во время установления диагноза лишь у 40 % пациентов потенциально курабельная опухоль. Прогноз после оперативного лечения в значительной мере зависит от глубины прорастания опухолью стенки желудка, степени поражения регионарных лимфатических узлов и наличия отдаленных метастазов, но прогноз в целом остается довольно плохим. Если опухоль не прорастает серозную оболочку желудка при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах, 5-летняя выживаемость составляет приблизительно 70 %. Это значение катастрофически снижается, если опухоль прорастает серозную оболочку или поражает регионарные лимфатические узлы.

Профилактика

Профилактика рака желудка состоит в своевременном лечении предраковых состояний — полипоза желудка, хронической язвы и анацидного гастрита, а также в соблюдении нормального режима питания.

Клинические ситуационные задачи (верные ответы обозначены *):

Тест № 1. Больной А., 45 лет. Жалобы на общую слабость, постоянные боли в эпигастрии, иррадиирующие в спину. Объемно: сниженного питания, в левой надключичной зоне плотноэластичный л/у до 1,5 см в диаметре. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии, где определяется бугристое образование до 8 см в диаметре. Какие дополнительные методы исследования наиболее информативны в данном случае?

- А. ФГДС с биопсией. *
- В. Рентгенография желудка.
- С. Ретропневмоперитонеум.
- Д. Ирригоскопия.
- Е. КТ брюшной полости.

Тест № 2. Больной О., 56 лет. Жалобы на тупые боли в эпигастрии, отрыжку воздухом, запоры. Считает себя больным на протяжении 2-х лет. 1 год назад ФГДС — хронический атрофический гастрит. Консервативное лечение — без эффекта. Объективно: периферические л/у не увеличены, живот мягкий, болезненный в эпигастрии. Какое заболевание наиболее вероятно в данном случае?

- А. Холецистопанкреатит.
- В. Хронический гастрит.
- С. Рак желудка. *
- Д. Гепатит.
- Е. Болезнь Менетрие.

Тест № 3. Больная 80 лет. Жалобы на боли в эпигастральной зоне, связанные с приемом пищи, отказ от мясной пищи, рвоту «кофейной гущей», общая резкая слабость. При осмотре: сниженного питания, периферические л/у не увеличены. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии. Печень возле края реберной дуги. Кал черного цвета при ректальном осмотре. Ваш диагноз?

- А. Рак желудка с кровотечением. *
- В. Перитонит.
- С. Острый аппендицит.
- Д. Гепатит.

Тест № 4. Больной С., 59 лет. Жалобы на затруднённое прохождение твердой пищи по пищеводу, потерю в весе до 6 кг за 3 месяца. При ФГДС в кардиальном отделе желудка определяется сужение просвета за счет экзофитного компонента. Объективно: периферические л/у не увеличены. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии. Печень не увеличена. При пальцевом исследовании прямой кишки патологические изменения не выявлены. Какое наиболее информативное исследование необходимое для уточнения распространенности процесса?

- А. Рентгенография органов брюшной полости.
- В. Рентгенография органов грудной клетки.
- С. КТ грудной и брюшной полости. *

Д. УЗИ органов брюшной полости.

Е. Остеосцинтиграфия.

Тест № 5. Больной, 44 лет, обратился к хирургу с жалобами на ощущение боли за грудиной, нарушение прохождения твердой пищи. Обследован: при ФГДС в средней трети (с/3) пищевода (26 см от края верхних резцов), определяется сужение, на 1/2 просвета, при цитологическом исследовании найдены клетки плоскоклеточного рака, при Ро-графии пищевода определяется сужение с/3 пищевода на протяжении 4 см. При УЗИ, рентгенографии ОГК патологии не найдено. Установлен диагноз: Рак пищевода Т3 NX MO кл. гр. II. Какова лечебная тактика?

А. Наложение гастростомы.

В. Курс гамматерапии.

С. Курс полихимиотерапии.

Д. Резекция пищевода (операция Льюиса) + гамматерапия. *

Е. Наложение еюностомы.

Тест № 6. Больная 64 лет, поступила в хирургический стационар с жалобами на общую слабость, рвоту пищей принятой накануне, похудение на 8 кг за 2 месяца. При рентгеновском исследовании нижняя граница желудка в малом тазу, через 12 часов часть сульфата бария находится в просвете желудка. Диагноз: субкомпенсированный стеноз выходного отдела желудка. По жизненным показаниям больной после предоперационной подготовки сделана верхнесрединная лапаротомия. Во время операции выявлена экзофитная опухоль пилорического отдела желудка размером 5×6×5 см, которая практически полностью перекрывает просвет последнего, серозную оболочку не прорастает. Опухоль не прорастает в соседние органы, лимфатические узлы не увеличены, данных за отдаленные метастазы нет. Диагноз: Рак желудка T2N0M0. Какая операция показана пациентке?

А. Субтотальная проксимальная резекция желудка.

В. Субтотальная дистальная резекция желудка. *

С. Гастрэктомия.

Д. Гастроэнтероанастомоз.

Е. Гастростомия.

Тест № 7. Больной М., 57 лет. Жалобы на боли за грудиной, нарушение прохождения твердой пищи, рвоту съеденной пищей через 15–20 минут, слюнотечение. Обследован: при эзофагоскопии в в/3 пищевода на расстоянии 16 см от резцов определяется сужение, за которое невозможно пройти, при биопсии найдены клетки плоскоклеточного рака, при рентгеноскопии пищевода определяется сужение в/3 пищевода на протяжении 5 см. При УЗИ, рентгенографии ОГК патологии не найдено. Установлен диагноз: Рак пищевода Т3 NX MO кл. гр. II. Какое лечение?

А. Хирургическое.

В. Предоперационное облучение, операция.

С. Хирургическое и химиотерапия.

Д. Химиотерапия.

Е. Лучевое. *

Тест № 8. У больного 50 лет при фиброгастроскопии в зоне угла желудка по малой кривизне выявлено плоское новообразование слизистой оболочки, покрытое язвами, с подрытыми краями, до 5 см в диаметре. Какие дополнительные методы обследования необходимы для установления окончательного диагноза?

А. Биопсия. *

В. Рентгенография желудка.

С. УЗИ брюшной полости.

Д. КТ брюшной полости.

Е. Общий анализ крови.

Тест № 9. У больного раком желудка после лапаротомии во время ревизии органов брюшной полости выявлена подвижная опухоль тела желудка, регионарные лимфоузлы не увеличены. Какой необходим объем оперативного лечения?

А. Гастрэктомия. *

В. Дистальная резекция желудка.

С. Проксимальная резекция желудка.

Д. Гастростомия.

Е. Гастроэнтеростомия.

Тест № 10. У больного раком желудка выполнена гастрэктомия, получено гистологическое заключение: аденокарцинома, прорастающая все слои стенки желудка, с метастазами в 5 лимфоузлах по ходу левой желудочной артерии. Какой план дальнейшего ведения больного?

А. Адьювантная химиотерапия. *

В. Лучевая терапия.

С. Гормонотерапия.

Д. Иммунотерапия.

Е. Без лечения.

Литература

1. Білінський Б. Т. Онкологія. Львів, 1992. — 288 с.
2. Бондарь Г. В., Думанский Ю. В., Антипова С. В. и др. Избранные лекции по клинической онкологии, Луганск ВАТ «Луганська обласна друкарня.» — 2009. — 560 с.
3. Щепотин И. Б. Онкологія. Киев, Книга плюс. — 2006. — 250 с.
4. Касьянов Н. В., Пинчук В. Г. Мясоедов Д. В. и соавт. Онкология. Словарь-справочник.— Киев: «Наук. Думка», 1992. — 264 с.
5. Справочник по онкологии. Под редакцией С. А. Шалимова, Ю. А. Гриневича, Д. В. Мясоедова. Киев, «Здоров'я». — 2000. — 558 с.
6. Бондарь Г. В., Думанский Ю. В., Попович А. Ю., Бондарь В. Г. Рак желудка, 30 лет поиска: успехи и проблемы. — Архив клин. и эксперим. мед. — 2000; (4): 520–3.
7. Черноусов А. Ф., Поликарпов С. А., Черноусов Ф. А. Хирургия рака желудка. М. : ИздАТ, 2004. — 560 с.

РАЗДЕЛ 3.

РАК ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1. ПЕРВИЧНЫЙ РАК ПЕЧЕНИ

Эпидемиология

Среди всех злокачественных опухолей печени чаще всего встречается первичный рак печени (ПРП) — до 80 %. По данным ВООЗ в 1995 г. ПРП занимал восьмое, а в 2005 г. — уже пятое место среди всех злокачественных опухолей. ПРП составляет от 2,5 % всех злокачественных опухолей в Европе и Северной Америке до 16–19 % в странах Юго-Восточной Азии и 50 % в отдельных регионах Южной Африки.

Этиология

Ведущим фактором возникновения ПРП считается цирроз печени, обусловленный преимущественно гепатитом В или С. При этом эпидемиологическая связь между гепатитом, циррозом и развитием ПРП достигает почти 90 %. Для носителей вируса гепатита В или С риск развития гепатоцеллюлярной карциномы возрастает более чем в 100 раз.

Важным фактором развития цирроза, а, следовательно, и ПРП, является алкоголь. Эта причина более значима для Европейских стран, так как распространенность вирусного гепатита в них значительно ниже, чем в других регионах.

Микотоксины (метаболиты сапрофитных грибов), постоянно в небольших количествах попадают в организм с пищей и способны вызывать рак печени. Наиболее известным фактором риска для Африки является афлотоксин В1 — один из самых токсичных агентов группы дифуранкумаринов (вторичный метаболит спор *Aspergillus flavus*, который поражает злаковые культуры).

Среди других причин следует упомянуть врожденные метаболические нарушения, такие как генетический гемохроматоз, тирозинемия, гиперцитрулинемия, недостаточность α 1-антитрипсина и болезнь Вильсона.

Патоморфология

Злокачественные опухоли печени развиваются как из печеночных клеток — гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), так и из эпителия желчных протоков — холангиоцеллюлярный рак (ХЦР). ГЦР встречается в 60–90 % случаев. Холангиогенный рак печени наблюдается значительно реже (10–20 %) и микроскопически имеет вид аденокарциномы.

Макроскопически выделяют несколько форм ПРП:

- 1) узловая форма, которая характеризуется наличием множественных узлов разного размера, которые остаются изолированными (вокруг больших узлов могут располагаться мелкие, метастатические узелки);
- 2) массивная форма, при которой опухолевый узел больших размеров, захватывает иногда всю долю;
- 3) диффузная форма характеризуется образованием мелких, почти неразличимых глазом опухолевых узлов.

Метастазирует рак печени в саму печень, регионарные лимфоузлы, головной мозг, легкие и кости.

Основными факторами, которые определяют течение заболевания и прогноз для жизни больного, считаются размер опухоли, количество и распределение очагов, наличие инвазии в воротную вену, вовлечение регионарных лимфоузлов и отдаленные метастазы.

Классификация ПРП по системе TNM, 7-е издание (2010)

T — первичная опухоль:

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 — первичная опухоль не определяется.

T1 — солитарная опухоль без инвазии сосудов.

T2 — опухоль с каждым из этих признаков: солитарная опухоль с инвазией сосудов; или множественные опухоли не более 5 см.

T3 — с каждым из следующих признаков: множественные опухоли более 5 см; опухоль, которая поражает основную ветвь портальной или печеночной вены (вен).

T4 — опухоль(и) с прямой инвазией соседних органов, кроме желчного пузыря, или повреждающие висцеральную брюшину.

N — регионарные лимфоузлы:

K регионарным лимфатическим узлам относят лимфоузлы ворот печени (расположенные в гепатодуоденальной связке), лимфоузлы вдоль нижней полой вены, вдоль печеночной артерии, вдоль воротной вены.

Nx — недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов.

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 — имеются поражения регионарных лимфатических узлов метастазами.

M — отдаленные метастазы:

Mx — недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов.

M0 — нет признаков отдаленных метастазов.

M1 — имеются отдалённые метастазы.

Группирование рака печени по стадиям

Стадия I	T1N0M0
Стадия II	T2N0M0
Стадия IIIA	T3N0M0
Стадия IIIB	T4N0M0
Стадия IIIC	любая TN1 M0
Стадия IV	любая T любая N M1

Клиника

ПРП — быстро прогрессирующее заболевание, при котором от появления первых симптомов до обращения к врачу редко проходит больше 3–4 мес., а от установления диагноза к смерти больного 5–6 мес. Большинство больных умирают от кровотечения из желудочно-кишечного тракта, прогрессирующей портальной гипертензии, кахексии или печеночной недостаточности.

В клинической картине можно выделить симптоматику, характерную для рака любой локализации: слабость, недомогание, уменьшение массы тела, снижение аппетита, тошнота. Прогрессирование заболевания приводит к появлению локальных, но все-таки неспецифичных симптомов — чувство тяжести, давления или боли в эпигастральной области и правом подреберье, диспноэ, нарастание асцита, желтухи. При объективном исследовании у ряда больных иногда удается пропальпировать плотный опухолевый узел в верхнем этаже брюшной полости.

Поскольку в большинстве случаев ПРП развивается на фоне цирроза печени, поэтому спленомегалию, желтуху, асцит, признаки портальной гипертензии расценивают скорее как признак запущенности цирроза, а не рака печени.

Иногда в центре опухолевого узла возникает полость распада с нагноением и развитием клинической симптоматики абсцесса печени. Такую форму называют абсцессоподобной.

В зависимости от локализации опухоль может сдавливать воротную или нижнюю полую вены, что проявляется признаками портальной гипертензии или хронической венозной недостаточности нижних конечностей. При сдавлении или прорастании в желчные пути появляются признаки холестаза: желтуха, кожный зуд, неустойчивый стул. Относительно часто ПРП протекает бессимптомно, а клиническая картина может быть обусловлена метастатическим поражением легких, костей или головного мозга.

Диагностика

При ПРП в клиническом анализе крови нередко наблюдаются анемия, лейкоцитоз, увеличенная СОЭ, а при биохимическом исследовании — гипербилирубинемия, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), признаки снижения функции печени (снижение уровня альбумина, протромбина, повышение АЛТ и АСТ). Поскольку такие же изменения наблюдаются и при циррозе печени, то дифференциально-диагностического значения они не имеют.

Среди современных аппаратных методов диагностики объемных образований печени основное значение имеют УЗИ, КТ и МРТ. Эти методы имеют высокую диагностическую чувствительность и специфичность, а также позволяют использовать их неоднократно для динамического наблюдения.

При УЗИ злокачественная опухоль представляет собой очаг различной величины и степени экзогенности, с неровными нечеткими контурами, окруженными гипоехогенным ободком. Появление последнего объясняют наличием слоя опухолевых клеток, которые активно размножаются, и избыточной васкуляризацией вокруг очага. Эхография должна применяться не только до, но и во время оперативного вмешательства для выявления малых опухолей — диаметром менее 1 см. Диагностическая чувствительность интраоперационной сонографии достигает 98 %.

Диагностическая чувствительность и специфичность МРТ в выявлении злокачественных опухолей печени составляет 98 % и 90 % соответственно.

В дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных новообразований печени имеет место определение в крови маркеров рака: α -фетопroteина (АФП), раково-эмбрионального антигена (РЕА), карбоангидратного антигена (СА 19-9 и СА 72-4). Вместе с тем информативность этих иммуноферментных методов исследования, по данным ряда исследователей, варьирует от 37 % до 98 %. Сочетание

УЗИ и определение уровня АФП в крови считается одним из наиболее эффективных методов диагностики рака печени.

Радиоизотопное сканирование с Tc^{99m} и Au^{198} используется в настоящее время не столько для выявления самих новообразований («немые» зоны), сколько для оценки функционального состояния паренхимы печени вне зоны поражения и планирования будущего объема оперативного вмешательства.

С целью дифференциальной диагностики объемных образований печени выполняется пункционная биопсия под контролем УЗИ или КТ. Так по данным некоторых авторов, диагностическая чувствительность и специфичность этого исследования в выявлении злокачественности процесса достигают 90 %.

В связи с довольно высокой диагностической точностью современных малоинвазивных методик, особенно в сочетании с пункционной биопсией, несколько изменилась роль исследований, связанных с катетеризацией и прямым контрастированием сосудов. Селективная артериография печени, транскутанная чрезпечёночная портография выполняются на заключительном этапе обследования больного при окончательном определении тактики лечения. Главными ее задачами являются выявление опухолевой инвазии сегментарных и долевых печеночных сосудов, что влияет на выбор объема резекции печени. Кроме того, при подтверждении нерезектабельности опухоли, диагностическая ангиография может перейти в лечебную, путем чрезкатетерного введения специфических противоопухолевых препаратов в сосудистое русло печени.

Лечение

В лечении ПРП используют следующие методы: хирургические, интервенционные радиологические методики, системную химиотерапию или их комбинации.

Как показывают многочисленные исследования, выполнение радикальных операций (удаление одного или нескольких сегментов печени) возможно у довольно ограниченного числа больных (10-20 %). У других пациентов резекция печени невозможна из-за выраженной печеночной недостаточности вследствие цирроза печени, хронического гепатита или распространенности процесса.

В это время считается допустимым удаление до 80 % объема печени при соблюдении следующих условий:

- наличие нормальных или близких к ним функциональных показателей;
- отсутствие выраженного или осложненного портальной гипертензией цирроза печени;
- возможность сохранения адекватного прилива и оттока крови и желчевыведения из остаточной части печени;
- относительно удовлетворительное общее состояние больного.

Объем резекции печени диктуется также размерами и локализацией опухоли, наличием «дочерних» метастатических узлов. Важным моментом является отступление от края опухоли не менее, чем на 1 см.

Летальность после радикальных операций по поводу ПРП в наше время не превышает 10 %. Ее причиной, как правило, является острая печеночная недостаточность, или осложнения со стороны других органов, связанные со сложностью операции и значительной операционной кровопотерей.

В последние годы разработаны различные методы предоперационной рентгенэндоваскулярной окклюзии печеночной артерии или ее ветвей, а также ветвей воротной вены. Применение артериальной рентгенэндоваскулярной окклюзии при операциях на печени по поводу объемных образований позволяет уменьшить объем кровопотери, а эмболизация ветвей воротной вены в доле печени, пораженной опухолью, позволяет достичь быстрой (на протяжении 1 мес.) компенсаторной ги-

пертрофии контрлатеральной доли, что значительно снижает послеоперационную печеночную недостаточность. Пятилетняя выживаемость после радикальных операций, по данным отечественных авторов, колеблется от 10 % до 17,8 %.

Прогноз при нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциноме плохой и лечение направлено лишь на продление жизни больного. Опухоль почти не чувствительна к воздействию ионизирующего излучения и результаты химиотерапии также неудовлетворительны.

Паллиативное лечение ПРП представлено системной и регионарной химиотерапией и деструкцией опухоли этанолом или низкой температурой (криодеструкция). Системная химиотерапия больных ПРП с использованием 5-фторурацила, фторафура, доксорубина и митомицина оказалась малоэффективной. Средняя продолжительность жизни при лечении неоперабельных больных не превышает 6 мес.

Более эффективной является регионарная химиотерапия, которая осуществляется с помощью, так называемых интервенционных радиологических методик: химиоинфузия в печеночную артерию (ХИПА), химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) и воротной вены (ХЭВВ).

Химиоэмболизация совмещает в себе эффекты регионарной химиотерапии и ишемии опухоли. ХЭПА выполняется суспензией цитостатика в масляном контрастном веществе с окклюзированием печеночной артерии кусочками гемостатической губки. Приблизительно у 1/3 больных процедура усложняется развитием постэмболизационного синдрома (боль в области печени, повышение температуры тела, тошнота и рвота, парез кишечника). Средняя продолжительность жизни больных ПРП при данном методе лечения составила 16,6 мес. Следует отметить ряд ограничений при этом: выраженная печеночная недостаточность (общий билирубин более 50 мкмоль/л, альбумин менее 25 г/л, протромбин менее 50 %); объем опухоли более 70 % объема печени по данным КТ; опухолевый тромбоз с нарушением кровотока воротной вены и признаками

портальной недостаточности; выраженный асцит опухолевого генеза; наличие внепечёночных метастазов.

Криохирургия злокачественных опухолей печени — относительно новый метод, который активно развивается в последнее десятилетие. Основной принцип — деструкция опухолевой ткани *in situ* путем замораживания-оттаивания с последующим развитием коагуляционного некроза. Преимуществом метода перед резекцией печени является возможность сохранения нормальной печеночной паренхимы. Криодеструкция показана при множественных билобарных опухолях размерами до 5 см или опухолях, расположенных вплотную с магистральными сосудами, когда резекция очень рискованна или невозможна. Криохирургическое лечение при раке печени показало высокую эффективность, а его результаты приравнены к таковым при резекциях печени. Применение криотехники во время оперативного вмешательства позволяет предотвратить диссеминацию опухолевых клеток, уменьшить паренхиматозное кровотечение.

Разрушение опухолевых узлов этанолом выполняется методом чрескожной инъекции 96 % этилового спирта в опухолевый узел под контролем УЗИ.

Профилактика

Профилактика ПРП состоит в устранении самих канцерогенов, что далеко не всегда выполнимо, а также в применении специфических препаратов у больных группы риска. В первую очередь это касается α -интерферона, ингибитора ангиогенеза TNP-470 и глициризина (гликозид из корня солодки). Проведенные исследования продемонстрировали значительное снижение риска развития ГЦР у больных компенсированным циррозом (HCV-обусловленным), пролеченных α -интерфероном.

3.2. РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эпидемиология

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 13-е место в мире по частоте и 8-е место по смертности среди злокачественных опухолей. Соотношение смертности к заболеваемости составляет около 0,99. РПЖ наиболее распространен в экономически развитых странах и, наоборот, реже встречается в африканских странах, Индии, Вьетнаме, Южной Америке. Возможно, что разность в заболеваемости не объективна и обусловлена трудностями распознавания.

Наибольшая заболеваемость в Европе — в Дании, Ирландии, Великобритании, наименьшая — в Испании, Португалии, Греции. 5-летняя выживаемость в странах Европы — менее 5 %. Средний возраст заболевших 69 лет.

Этиология

Наиболее доказательны материалы о курении. Риск у курильщиков, которые выкуривают одну пачку в день в 4 раза выше, чем у некурящих. При курении более 40 сигарет в день риск развития РПЖ повышается в 10 раз. Считается, что основную ответственность несут нитрозоамины, которые находятся в табаке. Когда они попадают в панкреас, то взаимодействуют с ДНК и активируют специфические онкогены. Кроме того, у многих курильщиков, которые заболели РПЖ, обнаруживают мутацию гена p-53 (что типично для молекулярных нарушений этого гена и при других опухолях под влиянием табачных канцерогенов).

Однозначно достоверно мнение о роли пищевых продуктов в генезе РПЖ. Особое значение уделяется потреблению животных белков и мяса. Показана прямая зависимость между смертностью от РПЖ и уровнем потребления мясных продуктов. В Новой Зеландии, Дании, США, Канаде каждый день потребляется от 140 до 160 г мяса и жира на душу населения. В этих странах смертность от РПЖ наиболее вы-

сокая. В Японии, Италии, Израиле потребление названных продуктов от 40 до 80 г в день. Показатели смертности от РПЖ в этих странах на 40–50 % ниже.

Существуют данные о значении насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Употребление первых не приводит к индукции экспериментальных опухолей панкреас; кормление животных ненасыщенными жирными кислотами — линолевой и линоленовой (в свином мясе в 2–3 раза больше, чем в говяжьем жире) приводит к развитию РПЖ у крыс достоверно чаще. Наоборот, имеются данные о защитном эффекте фруктово-овощной диеты в отношении РПЖ.

Значение алкоголя в возникновении РПЖ не доказано. Результаты публикаций довольно противоречивы. В споре о роли алкоголя в происхождении РПЖ существуют компромиссные суждения. Они сводятся к ответственности алкоголя за развитие хронического панкреатита. Это заболевание является фоновым, которое приводит к возникновению рака.

Крайне противоречивы сведения о роли потребления кофе. Сенсационными и пугающими были материалы эпидемиологического исследования, осуществленного в Бостоне McMahon и следующего за этим международного исследования в 22 странах. Была показана связь между ежедневным потреблением этого напитка и повышенным риском возникновения РПЖ. Однако, если в первой публикации утверждалось, что риск повышен лишь для женщин, то во время второй — наоборот — риск оказался повышенным только для мужчин. Тем временем, следующие, более строгие эпидемиологические исследования, были отрицательными, не подтверждающими канцерогенный эффект кофе и чая.

Целая группа индустриальных химических веществ повышает риск развития РПЖ при продолжительном производственном или бытовом контактах. Среди них дериваты бензидина, бетанафтиламинов, нитрозоаминов, металлическая пыль, различные растворители, ДДТ и др.

У небольшого процента заболевших имеются доказательства наследственного РПЖ. Описываются до 30 семей, в которых риск развития РПЖ превышал популяционный в 5–13 раз.

Предраковые заболевания и состояния

В первую очередь следует назвать диабет. В больших исследованиях выяснилось, что среди больных РПЖ диабетиков было 22,8 %, а в контрольной когорте людей того же возраста — 8,3 %.

Хронический панкреатит, особенно длительный, повышает риск развития РПЖ в 2 раза по сравнению с контрольной когортой.

Гастрэктомия или резекции желудка, произведенные по поводу пептических язв, доброкачественных опухолей желудка, в 3–5 раз повышают риск развития РПЖ. Существует несколько теоретических объяснений этих наблюдений. Одно из которых — желудок принимает участие в деградации некоторых канцерогенных агентов.

Патоморфология

Опухоли поджелудочной железы возникают из эндокринной и экзокринной паренхимы железы. 95 % опухолей имеют экзокринное происхождение, 5 % — эндокринное.

Наиболее частой злокачественной опухолью поджелудочной железы является протоковая аденокарцинома. Такой морфологический вариант встречается у 80 % больных РПЖ. Средний размер опухоли при диагностике — 5 см. Медиана выживаемости — 16 недель. 1 год живут 17 % больных, 5 лет — 1 %.

В 6 % случаев диагностируются гигантоклеточные аденокарциномы (по внешнему виду они выглядят как геморрагические кисты). Опухоли при первичной диагностике имеют большие размеры — до 11 см. Медиана выживаемости — 8

недель. Никто не прожил более 1 года.

Железисто-плоскоклеточный рак составляет 4 % от всех опухолей, у мужчин отмечается в 3 раза чаще. Редко диагностируется в хвосте; в головке — 60 % всех опухолей. Медиана выживаемости — 24 недели. Этот вариант имеет тенденцию к множественности очагов в панкреас. 5 лет не прожил никто, 1 год живут 5 % больных.

Муцинозная аденокарцинома составляет 2 % от всех опухолей панкреас. 78 % локализуются в головке, 22 % — в других отделах железы. Средний размер опухоли при первичной диагностике — 6 см. Медиана продолжительности жизни — 44 недели. 33 % живут 1 год.

Муцинозная цистаденокарцинома встречается в 1 % всех случаев РПЖ. Болеют чаще женщины. В 60 % опухоль локализуется в теле железы, по 20 % в головке и хвосте. Во время первичной диагностики некоторые опухоли достигают 16 см в диаметре, 50 % могут быть излечены хирургическим путем (живут до 5 лет). От доброкачественных кист отличаются присутствием стенок и перегородок.

Ацинарный рак отмечается у 1,5 % больных. У мужчин в 2,5 раза чаще. Типичен для лиц более молодого возраста. В головке и теле опухоль локализуется одинаково часто — по 43 %. Средний размер опухоли во время первичной диагностики — 5 см. Медиана выживаемости — 28 недель. 1 год живут 14 % больных, 5 лет — никто.

Классификация РПЖ по системе TNM, 7-е издание (2010)

T — первичная опухоль:

TX — первичная опухоль недоступна оценке.

T0 — нет признаков первичной опухоли.

Tis — рак in situ .

T1 — опухоль в пределах поджелудочной железы, размеры которой не превышают 2 см в наибольшем измерении.

T2 — опухоль в пределах поджелудочной железы, размеры которой превышают 2 см в наибольшем измерении.

T3 — распространение опухоли за границы поджелудочной железы, но без вовлечения в процесс ствола брюшной артерии или верхней мезентериальной артерии.

T4 — опухоль вовлекает в процесс ствол брюшной аорты или верхнюю мезентериальную артерию (первично нерезектабельная опухоль).

N — **регионарные лимфатические узлы:**

NX — регионарное метастазирование недоступно оценке.

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 — имеются поражения регионарных лимфатических узлов метастазами.

M — **отдаленные метастазы:**

MX — отдаленное метастазирование недоступно оценке.

M0 — отсутствие отдаленного метастазирования.

M1 — наличие отдаленного метастазирования.

Группирование по стадиям

Стадия рака	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
III	T1–3	N1	M0
IVA	T4	Любое N	M0
IVB	Любое T	Любое N	M1

Клиника

Ранние симптомы РПЖ связаны с давлением опухоли на висцеральные афферентные нервы. Среди этих ранних признаков — эпигастральное вздутие, общее недомогание, слабость, запор. Маскирует заболевание развитие диабета, нередко подозревают болезни желчного пузыря, язвенную болезнь желудка.

Симптомы РПЖ различаются в зависимости от места опухолевого поражения в поджелудочной железе.

Основные симптомы РПЖ — желтуха и боль. Эти симптомы отмечаются у 90 % заболевших. Желтуха — признак опухолевого поражения головки поджелудочной железы — является следствием сдавления дистальной части общего желчного протока. При раке тела панкреас желтуха регистрируется лишь у 7 % заболевших. При раке хвоста желтуха может быть обусловлена метастазами в печень. Безболевая желтуха не типична для РПЖ. Среди симптомов, которые сопровождают желтуху — зуд, темная моча, светлый кал. Пальпируется увеличенный желчный пузырь (у 29 %) — симптом Курвуазье.

Боли — наиболее тяжёлый симптом РПЖ. При раке хвоста и тела они регистрируются у 87 % пациентов, при раке головки — у 72 %. Обусловлены боли сдавлением нервного сплетения за верхней мезентериальной артерией, или метастазированием в забрюшинные лимфоузлы и прорастанием экстрапанкреатических нервных сплетений. Боли могут локализоваться или в левом верхнем квадранте живота, или в спине. Характер их может меняться при изменении положения. Иногда боли «грызущие», что напоминает симптомы язвенной болезни, могут быть спастическими, усиливающимися в ночное время, могут сопровождаться гиперэстезией кожи. От панкреатитов, при которых также наблюдаются похожие боли, РПЖ отличается отсутствием гипертермии и лейкоцитоза.

Третий важный симптом РПЖ — неясная для пациентов потеря веса, даже при сохранении аппетита. Наблюдается она у 92 % больных с локализацией рака в головке и в 100 % при поражении тела или хвоста. Потеря веса скорее всего связана со стеатореей. С калом выделяется повышенное количество нейтрального жира, жирных кислот — из-за нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Анорексия отмечается у 64 % больных РПЖ. Тошнота и рвота фиксируются соответственно у 43–45 %. Чаще всего это обусловлено сдавливанием двенадцатиперстной кишки и желудка. Иногда развивается клиника острого холецистита или острого панкреатита.

Опухолевое образование в животе, в околопупочной области, асцит, спленомегалия (обусловленная сдавливанием воротной или селезеночной вен) обнаруживается у некоторых пациентов уже при первом визите к врачу. Метастазы по брюшине могут обусловить сдавление кишечника с симптоматикой запора или непроходимости. Нередко до постановки диагноза РПЖ развивается картина диабета. Часты нарушения свёртываемости крови — тромбозы, тромбофлебиты. Почти 67 % больных находится в тяжёлой психической депрессии.

Диагностика

Рак головки и дистальных отделов поджелудочной железы (в преобладающем количестве случаев это протоковая аденокарцинома), характеризуется довольно низкой резектабельностью, которая не превышает 25–30 %. В первую очередь это обусловлено сравнительно поздним появлением клинических симптомов, скудными проявлениями со стороны общеклинических лабораторных показателей, малой информативностью традиционных инструментальных методов и трудностями интерпретации начальных изменений в головке поджелудочной железы даже при ревизии во время операции. Как следствие, опухоли диагностируются поздно.

Роль симптомов и данных анамнеза в постановке диагноза и особенно его стадии при раке головки поджелудочной железы остается спорной. Ранние клинические проявления РПЖ, с одной стороны скудные, а с другой могут указывать на отнюдь не раннюю стадию заболевания.

Преобладающая локализация рака в области головки железы обуславливает раннюю обструкцию общего желчного

протока. Механическая желтуха при РПЖ нередко в широкой практике рассматривается, чуть ли не как финал болезни. Но этот синдром нельзя рассматривать как признак запущенного заболевания, хотя именно желтуха является, как правило, основной причиной позднего целенаправленного обследования в хирургическом стационаре. Большое количество таких больных попадает в поле зрения хирургов после продолжительного наблюдения, обследования и бессмысленного лечения в инфекционных больницах. Выраженная интоксикация у большинства больных с продолжительной механической желтухой, как правило, не дает возможности адекватно оценить их соматический статус на начальных этапах обследования. Однако после осуществления билиарной декомпрессии в состоянии больных, чаще всего быстро происходит значительное улучшение функции печени и почек и появляется возможность оперативного лечения.

Комплекс методов клинического и инструментального обследования позволяет разделить больных РПЖ на три группы:

- пациенты с отдаленными метастазами;
- пациенты с локализованной опухолью, но возможным вовлечением сосудов;
- пациенты с высокой возможностью радикальной операции.

Широко доступным и довольно информативным является ультразвуковое исследование, хотя у лиц с избыточной массой тела или метеоризмом визуализация поджелудочной железы, особенно ее дистальных отделов, оказывается сложной. Ультразвуковое исследование с цветным доплеровским картированием расширяет возможности дифференцировки опухолевых и воспалительных процессов, оценки взаимоотношения их с магистральными сосудами и окружающими органами.

Но основное диагностическое значение имеют все-таки рентгеновская спиральная КТ или МРТ. Спиральная КТ с

рентгенконтрастированием в наше время является методом выбора в диагностике РПЖ и в определении его стадии, позволяет установить природу образования и его локализацию, метастазы, сосудистую анатомию и инвазию. Спиральная КТ обнаруживает в 100 % нерезектабельность и в 75 % резектабельность опухоли.

Огромную перспективу имеет МРТ с контрастированием протоков.

При раке головки поджелудочной железы высокую информативность несет внутрипротоковое УЗИ, хотя опыт его применения пока небольшой.

Наличие асцита, метастазов, местного распространения опухоли с вовлечением висцеральных сосудов свидетельствует о поздней стадии и нерезектабельности опухоли. В этих случаях должны быть использованы транскутанная тонкоигольная биопсия опухоли или лапароскопическое исследование с УЗИ и биопсией.

В диагностике раннего РПЖ большое значение может иметь и эндоскопическое исследование с использованием транспапиллярной катетеризации главного панкреатического протока с аспирационной биопсией для выявления оккультного РПЖ.

В ряде случаев и эзофагогастродуоденоскопия может показывать косвенные признаки РПЖ:

- пищеводные или изолированные желудочные варикозно расширенные вены при окклюзии воротной или селезеночной вены;
- вдавление опухоли или утолщение стенок в выходном отделе желудка, а также сужение просвета;
- отек слизистой начального отдела двенадцатиперстной кишки, вдавление, опухолевые эрозии или язва. Эти локальные изменения могут приводить к дуоденальной непроходимости, которая развивается у 5–10 % больных опухолью головки поджелудочной железы.

Перспективным направлением в уточняющей диагностике РПЖ является лапароскопия с интракорпоральным ультра-

звуковым исследованием, цитологией перитонеальной жидкости и даже биопсией опухоли или метастатических очагов. В условиях механической желтухи при подтверждении нерезектабельности опухоли этот метод позволяет сразу же осуществить и билиодигестивное шунтирование.

Необходимо ли морфологическое подтверждение диагноза до операции? На такой вопрос может быть лишь один ответ — НЕТ. Уже на заре радикальной хирургии периампулярных опухолей, в 50-х годах, такой аргументированный ответ дали многие хирурги того времени. Пункционная биопсия имеет значительную частоту диагностических ошибок. И все-таки роль этого диагностического метода нельзя игнорировать полностью. До операции биопсия необходима в тех случаях, когда данные обследования четко указывают на нерезектабельность. Результаты биопсии необходимы, рассчитывая на следующую адъювантную терапию. Биопсия достаточно необходима также в тех случаях, когда нет прямых признаков нерезектабельности опухоли, но имеются очаги подозрительные на метастазы в печени. Подтверждение метастатического характера этих очагов позволяет избегать диагностической лапаротомии.

Таким образом, абсолютным свидетельством нерезектабельности РПЖ могут быть лишь гистологически верифицированные метастазы аденокарциномы в печени, регионарных лимфатических узлах или другие отдаленные метастазы, канцероматоз брюшины.

Хирургическое лечение РПЖ

Дискуссии по поводу роли хирургии при РПЖ не прекращаются и длятся на протяжении многих лет. Существуют крайние точки зрения. Одни исследователи считают, что после паллиативных вмешательств больные живут комфортнее и дольше, чем после радикальных резекций (ведущих к полной реконструкции верхнего отдела желудочно-

кишечного тракта) и при которых высока послеоперационная летальность и неудовлетворительны отдалённые результаты. Вторые исходят из того, что послеоперационная летальность, благодаря развитию анестезиологии и реанимации сократилась, а шанс выжить имеют лишь радикально прооперированные больные.

Отсутствие отдаленных метастазов и инструментальных или клинических признаков нерезектабельности — основание для предложения больному хирургического лечения. Для больных с желтухой преобладает тактика предшествующего проведения желчеразгрузочных операций, поскольку на фоне гипербилирубинемии частота осложнений после радикальных вмешательств увеличивается.

Радикальные операции при РПЖ технически очень сложные и должны выполняться в больших центрах высококвалифицированными хирургами.

Панкреатодуоденальная резекция — основной тип радикальной операции, не выполняется при инвазии опухолью нижней поллой вены, аорты, верхней мезентериальной артерии и вены, воротной вены. Для принятия операционного решения следует мобилизовать двенадцатиперстную кишку и головку панкреас от подлежащей нижней поллой вены и аорты. Этот прием также позволяет судить о вовлечении верхней мезентериальной артерии. Важным считается оценка возможности диссекции воротной вены и верхней мезентериальной вены.

Удалённый при панкреатодуоденальной резекции анатомический препарат состоит из общего желчного протока, желчного пузыря, головки, шейки и секреторной части панкреас, двенадцатиперстной кишки, малого и части большого сальника, дистальной половины желудка. Кроме того, иссечению подлежит паракавальная клетчатка, удаляются супрапилорические, инфрапилорические, передние панкреатодуоденальные, задние панкреатодуоденальные лимфоузлы. Удаляются также лимфоузлы гепатодуоденальной связки и по ходу общей печеночной артерии. Простое перечисление

удалённых органов свидетельствует о сложной технике этого оперативного вмешательства, ведь хирург должен выполнить серию восстановительных манипуляций (панкреатоеюностомия, билиодигестивный анастомоз, гастроеюностомия и межкишечный анастомоз). В среднем, продолжительность операции 6,5–7 часов.

Шанс выжить после гастропанкреатодуоденальной резекции имеют лишь больные, у которых по краям резекции не определяются опухолевые клетки. Те, у кого находят эти клетки живут в среднем столько же, сколько больные после химиолучевого лечения.

Низкая резектабельность РПЖ и слабые возможности стандартных радикальных операций (несмотря на их исключительную техническую сложность) в обеспечении удовлетворительных отдаленных результатов констатируются большинством специалистов, которые занимаются лечением этой категории больных.

При РПЖ выполняются еще более объемные операции — тотальная панкреатэктомия и расширенная панкреатодуоденальная резекция. Потребность тотальной панкреатэктомии обосновывается исключением мультифокальных очагов в поджелудочной железе и более радикальной диссекцией регионарных лимфоузлов. Удаляются лимфоузлы корня селезенки, лимфоузлы вокруг хвоста панкреас. Среди частых осложнений после таких операций — тяжёлый диабет. Считается, что нет прямых доказательств роли мультифокальности при рецидивах болезни. Более вероятно, что рецидивирование обусловлено метастазами в лимфоузлах.

Расширенная панкреатодуоденальная резекция предусматривает удаление сегмента воротной вены и вовлеченных в опухолевый процесс артерий с васкулярной реконструкцией. Кроме того, широко иссекаются забрюшинные лимфоузлы от брюшной артерии до подвздошной бифуркации. Оптимистичные результаты достигнуты от этой операции в Японии. Было показано, что выживаемость после расширенной

панкреатодуоденальной резекции достоверно выше, чем при стандартной.

К сожалению, большинство случаев РПЖ нерезектабельны. Хирургия, тем не менее, используется с паллиативными целями у многих больных для контроля желтухи, непроходимости, болей.

Желтуха и целый комплекс связанных с ней симптомов — тяжелые испытания для больных. Первый и важный вопрос, который следует решить врачу — является ли последняя следствием внутripечёчного метастазирования, или связана она с холестазом или со сдавлением желчных протоков. Желтуха при раке головки панкреас связана со сдавлением дистального отдела общего желчного протока. Методы желчевыведения: хирургическое формирование обходных билиодигестивных анастомозов, чрезкожная, чрезпечёчная холангиостомия и эндоскопическое ретроградное дренирование с эндопротезированием протоков. Желтуха также устраняется путем наложения анастомоза между желчным пузырем или общим желчным протоком и петлей тощей кишки. Технически выполнение анастомоза между желчным пузырем и подвздошной кишкой проще и послеоперационная летальность также почти в 2 раза меньше, чем при наложении холедохоэнтероанастомоза.

Последние годы выведение желчи при сдавленном общем желчном протоке осуществляют с помощью пластиковых, резиновых или металлических трубчатых стентов, которые вводят чрезкожно транспечёчно или эндоскопически. Эти манипуляции легче переносятся больными, чем наложение хирургических анастомозов, но послеоперационная летальность остается высокой (25 %) за счет частого развития инфекционных холангитов.

В поздних случаях РПЖ развивается сдавление опухолью двенадцатиперстной кишки и как следствие этого, рвота. Паллиативным вмешательством при этой ситуации является выполнение гастроэнтеростомии. К сожалению, контроль рвоты возможен на протяжении 1–2 месяцев лишь у 10 % больных.

Лучевая терапия РПЖ

Итак, радикальные и паллиативные операции выполняются менее чем половине больных. Что же делать с другими? При чистой симптоматической терапии, которая часто не облегчает последние месяцы жизни больных, лишь 26 % выживают на протяжении 6 месяцев.

Принципиально клетки РПЖ радиочувствительны. Эффект зависит от дозы и степени повреждения нормальных структур. Для паллиативных целей (контроль симптомов боли, желтухи) план внешнего облучения предусматривает обычно дозу в 50 Гр. Более высокие дозы > 60 Гр назначают больным с надеждой продлить их жизнь.

Для интерстициальной лучевой терапии применяются I-125 (общая доза ниже 50 Гр) вместе с внешним облучением (50 Гр).

Накоплен опыт интраоперационного облучения при РПЖ. Интраоперационное облучение может комбинироваться с внешним с целью увеличить дозу на панкреас и обеспечить лучший локальный контроль болезни. Доза интраоперационного облучения варьирует от 10 до 20 Гр, а внешнего от 45 до 50 Гр. При этом средняя выживаемость составляет 16 месяцев, отдельные больные живут на протяжении 30 месяцев.

Облучение остается важным методом в лечении РПЖ, так как вносит свой вклад в увеличение продолжительности жизни этих пациентов.

Химиотерапия

Развитие химиотерапии в последнее десятилетие и внедрение в клиническую практику гемцитабина привели к тому, что химиотерапия обсуждается, как полноценный метод лечения у больных РПЖ. У больных удастся увеличить медиану выживаемости и улучшить качество жизни.

Наиболее популярным, хорошо изученным в лечении больных РПЖ препаратом является 5-фторурацил. Изучались

и используются разные режимы введения 5-фторурацила, разные модуляции противоопухолевого эффекта (лейковорин, α -интерферон), однако в этих исследованиях не получено важного увеличения продолжительности жизни. Работы последних лет указывают на преимущество продолжительных инфузий химиопрепаратов.

В последние 15 лет появилось много препаратов из новых групп, которые также изучались при РПЖ. Несмотря на небольшую активность этих препаратов при РПЖ, в наше время продолжают исследования комбинаций, которые включают доцетаксел, паклитаксел, иринотекан, элоксатин, капецитабин). Один из этих новых препаратов — гемцитабин — является в настоящее время базовым препаратом для химиотерапии диссеминированного РПЖ.

Учитывая положительные изменения в химиотерапии РПЖ, начинают обсуждаться проблемы 2-й линии химиотерапии — целесообразность проведения в сравнении с лучшим поддерживаемым лечением. На ASCO 2005 представлены результаты II фазы клинического изучения режима OFF (оксалиплатин + лейковорин + 5-фторурацил инфузия 24 часа) в качестве 2-й линии лечения при рефрактерности к гемцитабину. В другом исследовании изучалась комбинация GEMOX (гемцитабин + оксалиплатин) у больных с прогрессированием после применения монотерапии гемцитабином. Исследование подтвердили целесообразность проведения химиотерапии у ранее леченых больных.

Также проводятся исследования по оценке 3- и 4-компонентных комбинаций при РПЖ, в основном на базе гемцитабина.

Одним из направлений улучшения эффективности лечения местнораспространённого нерезектабельного РПЖ является объединение современных препаратов с лучевой терапией. Учитывая то, что сегодня стандартом химиотерапии диссеминированного РПЖ является гемцитабин, разрабатываются различные режимы химиолучевого лечения в сочетании со стандартными (1000 мг/м^2 1, 8, 15 дней) или низкими дозами

гемцитабина (400 мг/м² 2 раза в неделю 1–3 и 5–7 недели).

Новым направлением исследований при РПЖ является изучение новых групп препаратов (таргетных препаратов) — ингибиторов фarnезилтрансферазы, рецепторов тирозинкиназы и т.д. К сожалению, рандомизированное исследование по сравнению гемцитабина с комбинацией гемцитабин + ингибитор фarnезилтрансферазы (типифарниб-R11 5777) не показало увеличения выживаемости при комбинации в сравнении с монотерапией гемцитабином.

Эрлотиниб, пероральный ингибитор эпидермального фактора роста (EGFR), изучался в комбинации с гемцитабином в сравнении с монотерапией гемцитабином у больных диссеминированным РПЖ в Национальном онкологическом институте Канады. Отмечено значительно чаще улучшение в общем состоянии больных в группе с эрлотинибом.

В другом исследовании изучался ингибитор неоангиогенеза (VEGF) у больных местнораспространённым РПЖ в сочетании с облучением и капецитабином. Частичный эффект отмечен у 22 %, у 17 % — минимальный эффект, у 59 % — стабилизация процесса. Предварительные результаты этого исследования обнадеживают.

Интерес представляют моноклональные антитела против различных антигенов на поверхности клеток РПЖ. Работы пока находятся на стадии изучения. В клинических условиях препараты получили единичные больные. Вместе с тем, описываются даже полные эффекты. Например, от препарата Моав 17-1А из 25 пациентов у 1 отмечена полная регрессия опухоли.

Гормоны и биологические агенты в терапии РПЖ

Считается, что РПЖ принадлежит к гормонзависимым опухолям. В пользу этого суждения свидетельствуют половые расхождения в частоте РПЖ (у мужчин чаще), а также выявление рецепторов стероидных гормонов.

Обратила на себя внимание работа Philip et. al. которые показали, что гозерелин способен увеличивать 1-летнюю выживаемость РПЖ до 22 %.

У женщин преклонного возраста в ряде исследований отмечен эффект тамоксифена. Средняя выживаемость у них составляла 7 месяцев.

Привлек внимание специалистов октреотид или сандостатин. Стабилизация РПЖ после применения этого препарата (100–200 мг подкожно 3 раза) отмечена в 27 % случаев.

Прогноз

При опухолях панкреато-дуоденальной зоны прогноз неблагоприятный, так как раннее распознавание этих опухолей в большинстве случаев осложнено и выполнение радикальных вмешательств возможно лишь в ограниченном количестве случаев. Почти у 70 % больных диагноз ставят поздно. Результаты лечения таких больных в связи с этим очень плохие: медиана выживаемости — 4,1 месяца, одногодичная выживаемость — 20 %, пятилетняя выживаемость — 4 %.

Профилактика

Первичная профилактика: общие меры профилактики злокачественных опухолей, отказ от курения, исключение влияния вредных факторов внешней среды, профессиональных вредностей (асбестовая пыль).

Вторичная профилактика: своевременное лечение хронического панкреатита, сахарного диабета, систематические профилактические осмотры при наличии кист и доброкачественных опухолей поджелудочной железы.

Контрольные вопросы:

1. Первичный и метастатический рак печени. Заболеваемость и смертность.
2. Форма роста и гистологическое строение. Этиопатогенез гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного рака. Мероприятия профилактики.
3. Симптомы рака печени. Периоды развития и клинические формы.
4. Методы диагностики: реакция Абелева-Татарина, радиоизотопное сканирование. Эхография, КТ, пункция печени, лапароскопия.
5. Принципы лечения.
6. Заболеваемость и смертность от РПЖ. Мероприятия профилактики.
7. Патоморфология: локализации, макроскопические формы, гистологическое строение, метастазирование.
8. Симптомы РПЖ. Клиническая картина в зависимости от локализации опухоли.
9. Диагностика. Значение анамнеза, объективных и лабораторных исследований.
10. Дифференциальный диагноз желтухи на основании опухоли головки поджелудочной железы.
11. Современные методы обследования: релаксационная дуоденография, ретроградная эндоскопическая холангиопанкреатография, КТ.
12. Принципы хирургического лечения. Результаты.

Тестовые задачи (верные ответы обозначены*):

Задача 1. Больная 63 лет болеет на протяжении двух недель, когда заметила иктеричность склер, отмечалась незначительная боль распирающего характера в правом подреберье. Через двое суток от начала заболевания, заметила кал серого цвета, желтушность кожи, которая постепенно усиливалась. При поступлении в отделение общее состояние удовлетвори-

тельное. При УЗИ выявлено расширение внутрипеченочных и внепечёночных желчных протоков и главного протока поджелудочной железы. Какой диагноз наиболее вероятен?

- А. Опухоль общего печеночного протока;
- В. Холедохолитиаз, ущемление конкремента в супрадуоденальной части холедоха;
- С. Холестатическая форма вирусного гепатита;
- Д. Цирроз печени;
- Е. Опухоль большого дуоденального сосочка. *

Задача 2. У больного 60 лет желтуха на протяжении 3-х недель, началась без боли и интенсивность её нарастает. Живот при пальпации мягкий. Положительный симптом Курвуазье. При УЗИ желчных путей отмечается расширение желчного пузыря и холедоха. Какая первопричина этих изменений?

- А. Рак головки поджелудочной железы; *
- В. Желчнокаменная болезнь;
- С. Хронический индуративный панкреатит;
- Д. Инфекционный гепатит;
- Е. Рак печени.

Задача 3. Больной 62 лет обратился к терапевту по поводу боли в мезогастральной области, которая иррадирует в поясничный участок, общей слабости, плохого аппетита, потерю веса. Объективно: больной сниженного питания, кожа и склеры светло-желтого цвета, живот мягкий. В правом подреберье пальпируется увеличенный, безболезненный желчный пузырь. Моча темного цвета, кал бесцветный.

- А. Желчнокаменная болезнь, механическая желтуха;
- В. Рак головки поджелудочной железы, механическая желтуха; *
- С. Гемолитическая желтуха;
- Д. Паренхиматозная желтуха;
- Е. Цирроз печени.

Задача 4. Больная 62 лет поступила с жалобами на постоянные тупые боли, ноющую боль в правом подреберье.

Периодически приступы боли резко обостряются. Последние 2 месяца появилась общая слабость, потеря аппетита. В анамнезе у больной 20 лет желчнокаменная болезнь, калькулёзный холецистит. Объективно: кожа и склеры субиктеричны, печень у края реберной дуги, в области желчного пузыря определяется ригидность мышц. Анализ крови: Нб — 93г/л, Эр. — $4 \cdot 10^{12}$ /л, Л. — $6,7 \cdot 10^9$ /л, СОЭ-25 мм/ч, общий билирубин 180,6 мкмоль/л. Анализ мочи: реакция на желчные пигменты положительная, на уробилин — отрицательная.

- А. Вирусный гепатит;
- В. РПЖ;
- С. Желчнокаменная болезнь;
- Д. Рак желчевыводящих протоков;
- Е. Рак желчного пузыря. *

Задача 5. Больной С., 48 лет был госпитализирован в инфекционное отделение с жалобами на пожелтение кожи и склер глаз. При обследовании: УЗИ — в желчном пузыре и желчных протоках камни не найдены. Поджелудочная железа (головка) не увеличена. При биохимическом исследовании крови — резкое увеличение фракции прямого билирубина. Диагноз — инфекционный гепатит снят. Консультация онколога — подозрение на опухоль поджелудочной железы. Какие обследования нужно выполнить для уточнения диагноза?

- А. Компьютерная томография поджелудочной железы с пункцией; *
- В. Дуоденография;
- С. Р-графию желудка;
- Д. Гастродуоденоскопию;
- Е. Рентгеноскопию (графию) желудка и дуоденографию.

Задача 6. К врачу обратилась больная, 49 лет, с жалобами на появление желтухи на протяжении 3 недель, кожный зуд, общую слабость, похудение на 6 кг. Границы печени 15×12×10 см; край печени слегка закруглен, под краем печени пальпируется тугоэластичное, малоподвижное образова-

ние овальной формы до 7×4 см. Стул глиняно-серого цвета. Общий билирубин 256 ммоль/л, прямой — 96 ммоль/л. Ваш предварительный диагноз?

- А. Опухоль или киста правой доли печени;
- В. Болезнь Боткина;
- С. Опухоль панкреатодуоденальной зоны; *
- Д. Опухоль желчного пузыря;
- Е. Водянка желчного пузыря.

Задача 7. Больной А., 55 л., обратился в онкодиспансер с жалобами на боли в правом подреберье и эпигастрии, потерю аппетита, похудение, повышение температуры, увеличение живота в объеме. В анамнезе: перенес гепатит В, страдает циррозом печени. Объективно: кожа и видимые слизистые иктеричны, пальпируется увеличенная, плотной консистенции печень, которая выступает из подреберья на 12 см. В ней пальпируются плотные узлы. Определяется наличие асцитической жидкости в брюшной полости. При пункции живота асцитическая жидкость серозно-геморагического характера — 6 л. УЗИ печени: диффузное увеличение, выявлены множественные узлы. Исследование на АФП проявило его присутствие в сыворотке крови.

1. Поставьте диагноз?

- А. Обострение хронического гепатита. Асцит;
- В. Цирротический асцит;
- С. Опухоль желчного пузыря;
- Д. Гепатоцеллюлярный рак печени T4N2M1. Асцит; *
- Е. Гепатоцеллюлярный рак печени T3N1M0. Асцит.

2. Назначьте лечение?

- А. Удаление асцитической жидкости. Полихимиотерапия; *
- В. Внутривенная полихимиотерапия;
- С. Лучевая терапия;
- Д. Удаление асцитической жидкости;
- Е. Удаление асцитической жидкости. Лучевая терапия.

Задача 8. Больной С., 60 лет, обратился в клинику с жалобами на боли в эпигастрии, отсутствие аппетита, похудение, зуд кожи и желтуху. Считает себя больным на протяжении 3 месяцев, не лечился. Объективно: иктеричность кожи и склер, при пальпации живота определяется резистентность в эпигастральной области, увеличен желчный пузырь. При рентгенографии желудка с дуоденографией: развернутая подкова 12-типерстной кишки, сужен её просвет. КТ: выявлена опухоль в головке поджелудочной железы до 9 см в диаметре. Диагноз: рак головки поджелудочной железы, механическая желтуха. Назначьте лечение?

- А. Наложение холецистоеюноанастомоза;
- В. Полихимиотерапия;
- С. Наложение холецистоеюноанастомоза + полихимиотерапия; *
- Д. Панкреатодуоденальная резекция;
- Е. Симптоматическая терапия.

Задача 9. Больной 47 лет 3 месяца отмечает прогрессирующее пожелтение кожи, темную мочу и бесцветный кал. При обследовании выявлена опухоль большого дуоденального сосочка размером 2 см. Отдаленных метастазы не выявлены. Какое лечение для больного будет оптимальным?

- А. Консервативная терапия спазмолитиками и желчегонными препаратами;
- В. Папилосфинктеротомия;
- С. Панкреатодуоденальная резекция; *
- Д. Холедохотомия с внешним дренированием холедоха;
- Е. Холедохотомия с внутренним дренированием холедоха.

Задача 10. Больной 62-х лет на протяжении 2 месяцев ощутил общую слабость, тупые боли в эпигастрии, потерял аппетит, похудел на 12 кг. Две недели назад окружающие заметили у него прогрессирующее пожелтение кожи. Кал серого цвета, моча темная. При обследовании в правом под-

реберье пальпируется увеличенный напряженный жёлчный пузырь. Какое исследование наиболее эффективно поможет установить причину желтухи?

- А. УЗИ панкреатодуоденальной зоны; *
- В. Ангиография;
- С. Пероральная холангиография;
- Д. Гастрофиброскопия;
- Е. Рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта.

Литература

1. Білінський Б. Т. Онкологія. Львів, 1998. — 288 с.
2. Лапкин К. В., Пауткин Ю. Ф. Билиопанкреатодуоденальный рак. М. : УДН, 1991. — 112 с.

РАЗДЕЛ 4.

РАК ОБОДОЧНОЙ И ПРЯМОЙ КИШКИ

Эпидемиология

В цивилизованных, экономически развитых странах колоректальный рак является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей. В структуре онкологической заболеваемости в мире колоректальный рак в наше время занимает 4 место. Каждый год в мире регистрируется около 800 тысяч новых случаев колоректального рака, из них более половины (440 тысяч) умирает. По смертности колоректальный рак занимает третье место (после рака легкого и желудка у мужчин, после рака молочной железы и желудка у женщин).

Наиболее высокая заболеваемость раком толстой кишки в экономически развитых странах мира: США, Канада, Новая Зеландия, страны Западной Европы. Соотношение рака ободочной кишки к раку прямой кишки в развитых странах составляет приблизительно 2:1, в отсталых — 1:1. Частота распределения рака в различных отделах кишки следующая:

- слепая и восходящая ободочная кишка — 27 %;
- поперечная ободочная кишка — 10 %;
- нисходящая и сигмовидная ободочная кишка — 36 %;
- прямая кишка и анальный канал — 19 %;
- другие локализации — 8 %.

Этиология

Возникновение рака ободочной кишки связывают с влиянием канцерогенных веществ, которые образуются в кишечном содержимом из компонентов пищи под влиянием бактериальной флоры. В каловых массах находится огромное количество бактерий. Они исчисляются миллиардами в 1 мм³

вещества. Ферменты, которые выделяют микроорганизмы, принимают участие в обмене белков, фосфолипидов, жирных и желчных кислот, билирубина, холестерина и т.д. Под влиянием бактериальной флоры из аминокислот высвобождается аммиак, образуются нитрозамины, летучие фенолы, происходит преобразование первичных желчных кислот (холевой и хенодезоксихолевой) во вторичные (литохолевую и дезоксихолевую).

Многими тестами доказано канцерогенное, мутагенное действие вторичных желчных кислот. В развитии рака ободочной кишки они играют ведущую роль. Преобразование первичных желчных кислот во вторичные происходит под действием фермента холаноин-7-дегидроксилазы, производимой некоторыми анаэробными кишечными бактериями. Активность фермента возрастает при повышении концентрации желчных кислот. Концентрация желчных кислот зависит от характера питания: она увеличивается при приеме пищи, богатой белками и особенно жирами. Поэтому в развитых странах с высоким уровнем потребления мяса и животных жиров заболеваемость раком ободочной кишки выше, чем в развивающихся странах.

Считается, что тормозящее влияние на канцерогенез оказывает пища, которая содержит большое количество растительной клетчатки и насыщенная витаминами А и С. Растительная клетчатка содержит так называемые пищевые волокна. Этим термином обозначают вещества, стойкие к метаболическим процессам в организме. К ним принадлежат целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины, продукты из водорослей. Все они являются углеводами. Пищевые волокна увеличивают объем каловых масс, стимулируют перистальтику и ускоряют транспорт содержимого по кишечнику. Кроме того, они связывают соли желчных кислот, уменьшая их концентрацию в каловых массах. Высоким содержанием пищевых волокон характеризуется ржаная мука грубого помола, фасоль, зеленый горошек, пшено, чернослив.

В развитых странах потребление с пищей грубой клетчатки на протяжении последних десятилетий снижалось. Возможно, это привело к росту заболеваемости хроническими колитами, полипами и раком толстой кишки.

Определенное значение в возникновении рака играют генетические факторы. Об этом свидетельствуют случаи рака ободочной кишки среди кровных родственников.

Рак толстой кишки в большинстве случаев развивается из полипов. Они возникают в результате продуктивного воспалительного процесса (гиперпластические или регенераторные полипы) или являются доброкачественными новообразованиями (железистые или аденоматозные полипы). Аденоматозные полипы считают предраковым заболеванием толстой кишки. Они имеют вид округлых образований, розово-красного цвета, мягкой консистенции, расположенных на узкой ножке или широком основании с гладкой или бархатистой поверхностью (ворсинчатая опухоль). Размер их варьирует от нескольких миллиметров до 3–4 см и более. С увеличением размера полипов, их ворсинчатости и степени дисплазии повышается вероятность злокачественного перерождения. Полипы диаметром менее 1 см малигнизируются в единичных случаях, тогда как полипы более 2 см малигнизируются в 40–50 %. Различают одиночные, множественные полипы и диффузный полипоз.

Важными факторами риска являются генетические синдромы: семейный диффузный полипоз, синдром Пейтца-Егерса, синдром Гарднера, болезнь Тюрка и др. Некоторые формы колоректального рака являются преемственными. К ним принадлежит наследственный неполипозный колоректальный рак (синдром Lynch I и синдром Lynch II).

Облигатным предраком ободочной кишки является диффузный полипоз, при котором почти в 100 % случаев развивается рак. Заболевание передается генетически, малигнизация наступает в молодом возрасте. Лечение полипоза оперативное. В зависимости от объема поражения выполняют

резекцию кишки или субтотальную колэктомию. При одиночных полипах на узкой ножке возможна их эндоскопическая электроэксцизия. В дальнейшем через каждые 6 месяцев выполняют фиброколоноскопию с электрокоагуляцией вновь возникших полипов.

Неспецифичный язвенный колит и болезнь Крона считают факультативным предраком. Они подлежат консервативному лечению. Эндоскопическое обследование делают ежегодно. При отсутствии эффекта от консервативного лечения и прогрессировании дисплазии прибегают к резекции кишки.

Патоморфология

По характеру роста различают экзофитные и эндофитные опухоли. Экзофитные опухоли растут в просвете кишки в виде полипа, узла или ворсинчатого образования, которые напоминают цветную капусту. При распаде экзофитной опухоли возникает блюдцеобразный рак, который имеет вид язвы с плотным дном и валикообразными краями, которые выступают над поверхностью непораженной слизистой.

Эндофитный (инфильтративный) рак растет преимущественно в толще кишечной стенки. Опухоль распространяется по периметру кишки и охватывает ее циркулярно, вызывая сужение просвета. При распаде эндофитного рака образуется большая плоская язва, расположенная по периметру кишки со слегка поднятыми плотными краями и неровным дном (язвенная или язвенно-инфильтративная форма).

Существует закономерность в характере роста опухоли в различных отделах кишки. В правой половине ободочной кишки чаще встречаются экзофитные опухоли, в левой — 3/4 всех новообразований растут эндофитно.

В 70–75 % случаев злокачественные опухоли представлены аденокарциномой, реже встречаются солидные или слизистые раки. Две последние формы протекают более злокачественно.

Рак ободочной кишки характеризуется медленным ростом и поздним метастазированием. Рост опухоли происходит преимущественно в поперечном к кишечной стенке направлении. Путем прямого прорастания рак ободочной кишки может распространиться в забрюшинную клетчатку, на брюшную стенку, петли тонкой кишки и другие органы и ткани.

Основным путем метастазирования является лимфогенный. Частота лимфогенного метастазирования зависит от расположения, формы роста и гистологического строения опухоли. Метастазы в лимфатические узлы чаще встречаются при опухолях левой половины ободочной кишки, эндофитном росте, солидном и слизистом раке.

Распространение по венам наблюдается редко. Оно обусловлено прямым прорастанием опухоли в венозные сосуды и приводит к появлению отдаленных метастазов. Отдаленные метастазы обнаруживают у 20–25 % больных, чаще при опухолях левой половины кишки. Наиболее часто поражаются забрюшинные лимфатические узлы, печень, реже — легкие, надпочечники, брюшина.

Современные принципы скрининга колоректального рака

Своевременное выявление колоректального рака позволяет диагностировать его на ранних, доклинических стадиях, когда отсутствуют все клинические проявления этого заболевания. Скрининг, или раннее выявление колоректального рака, проводится с помощью пальцевого обследования, эндоскопического метода и гемоккультного теста.

Около 70 % всех ректальных карцином обнаруживается при пальцевом исследовании прямой кишки. Вот почему является обязательным пальцевое обследование прямой кишки при профилактических осмотрах у гинеколога, уролога и врачей других специальностей.

Ректоскопия, сигмоидоскопия и тотальная колоноскопия являются важными методами скрининга колоректального

рака. При использовании современных гибких сигмоидоскопов длиной 60 см удается выявить 55 % аденом и карцином сигмовидной и прямой кишки, которые развиваются *de novo*. Чувствительность этого метода составляет 85 %.

Исследование кала на скрытую кровь (гемоккультный тест) является основным методом скрининга. Гемоккульт-тест был разработан в 60-х гг. XX столетия и к настоящему времени апробирован на миллионах людей. К основным преимуществам 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 другой степени кровоточат. При проведении скрининга среди формально здорового населения от 2 до 6 % обследованных имеют положительный гемоккульт-тест. При дальнейшем обследовании пациентов, которые имеют положительный гемоккульт-тест, колоректальный рак оказывается в 5–10 %, а железистые аденомы — в 20–40 % случаев.

Клиническая картина

Клинические проявления рака ободочной кишки зависят от стадии процесса, морфологической формы опухоли, локализации.

Симптомы рака правой и левой половины ободочной кишки значительно отличаются.

При поражении **правой половины** характерны 5 основных симптомов: боль, анемия, потеря аппетита, общая слабость и наличие пальпируемой опухоли.

Боль встречается у 90 % больных и является наиболее частым и ранним симптомом. Она ощущается в правой половине живота или не имеет четкой локализации, носит постоянный ноющий или спастический приступообразный характер.

Анемия наблюдается у 65–70 % больных раком слепой и восходящей кишки, нередко является одним из первых

признаков заболевания. Большинство клиницистов связывает развитие анемии не только с кровотечением, но и с интоксикацией.

Немного реже встречаются симптомы интоксикации, характерные для злокачественных опухолей внутренних органов: потеря аппетита, общая слабость и повышенная утомляемость. Иногда эти признаки появляются относительно рано, тем не менее, причиной визита больных к врачу служат не часто. Следует отметить, что похудение при раке толстой кишки встречается редко и характерным для этой опухоли считаться не может.

Важным симптомом является наличие пальпируемой опухоли. Сами больные обнаруживают новообразование редко (3–8 %), но к моменту поступления в клинику опухоль удастся пропальпировать приблизительно у 70–80 % больных. Легче прощупываются экзофитные опухоли. При эндофитном росте определить новообразование сложнее. Пальпируемая опухоль имеет плотную или плотноэластическую консистенцию, поверхность ее нередко бугристая. При отсутствии воспалительных осложнений опухоль безболезненна или слегка чувствительна при пальпации, имеет четкие контуры и несколько закругленные края. Смещаемость новообразования зависит от подвижности пораженного отдела кишки и от прорастания опухоли в окружающие ткани. Наиболее подвижные опухоли поперечно-ободочной кишки, меньшая подвижность отмечается при опухолях слепой. Новообразования печеночного угла и восходящей ободочной кишки малоподвижны.

Из других клинических признаков, которые реже встречаются, следует отметить тошноту, отрыжку, вздутие в эпигастриальной области, редко рвоту и неприятные ощущения во рту.

Приблизительно у одного из пяти больных рак правой половины толстой кишки приводит к повышению температуры. Лихорадка может быть продолжительное время, а тем-

пература иногда достигает высоких цифр. Об этом следует помнить, и при продолжительных лихорадочных состояниях неясной природы проводить рентгенологическое исследование кишечника.

Симптомы рака **левой половины** ободочной кишки существенным образом отличаются от описанных выше. При этих опухолях на первый план выходит затруднение пассажа каловых масс по кишечнику. Приблизительно у половины больных оно выражается в стойких запорах, которые плохо поддаются диетическому и медикаментозному лечению и нередко сопровождаются чувством тяжести, урчанием и вздутием кишечника. После отхождения большого количества кала и газов эти симптомы на время исчезают.

Поносы для рака этого отдела кишечника не характерны, они скорее свидетельствуют о сопутствующем колите. В то же время чередование запоров с поносами, которое встречается относительно редко (у одного из 10–12 больных), может быть патогенетично связано с наличием опухоли. Это обусловлено интенсивными процессами, которые возникают при продолжительной задержке стула, которые сопровождаются выделением жидкости в просвет кишки и разжижением каловых масс, которые накапливаются выше сужения. В результате после продолжительной задержки стула появляется понос, а в дальнейшем снова возникает запор.

При значительном сужении просвета кишки у больных возникают явления кишечной непроходимости, чаще хронической, что проявляется периодической задержкой стула и газов, кратковременной болью и вздутием живота. В других случаях кишечная непроходимость возникает остро в виде приступа схваткообразной боли в животе, который сопровождается внезапной задержкой стула и газов, усиленной, видимой глазом, перистальтикой кишечника, вздутием живота, болезненностью при пальпации растянутых петель кишки, некоторым напряжением мышц и нередко выраженным симптомом Щёткина — Блюмберга.

Непроходимость кишечника может возникнуть при опухоли, расположенной в любой части ободочной кишки, но у большинства таких больных новообразование расположено в сигмовидной кишке.

Другой особенностью рака левой половины ободочной кишки является патологические примеси в каловых массах. Наиболее характерна примесь крови в результате травмы, которая возникает при прохождении твердых каловых масс через суженный опухолью участок. Видимая глазом кровь, смешанная с каловыми массами, наблюдается приблизительно у 1/3 больных. Еще чаще удается выявить скрытую кровь при копрологическом исследовании. Иногда вместе с кровью у больных отмечается выделение небольшого количества слизи, а при сопутствующих воспалительных изменениях кишечной стенки — примеси зловонного гноя.

Такие симптомы, как боль в месте поражения и пальпируемое новообразование, при раке левой половины толстой кишки встречаются в 2–3 раза реже, чем в правой, но наличие их существенным образом облегчает установление диагноза.

Другие клинические признаки, в том числе снижение аппетита, общая слабость, похудение, анемия, при раке левой половины толстой кишки встречаются редко, и характеризовать эту опухоль не могут.

В связи с разнообразием симптоматики, доминированием тех или иных признаков можно выделить следующие клинические формы рака ободочной кишки (А. И. Ганичкин): токсико-анемическая, энтероколитическая, диспептическая, обтурационная, псевдовоспалительная, опухолевая.

Значительно изменяют клинику, затрудняют диагностику, ухудшают прогноз заболевания и увеличивают риск операции различные осложнения, которые встречаются приблизительно в 25 % случаев. К осложнениям рака толстой кишки следует отнести кровотечение, перфорацию опухоли или приводящего отдела толстой кишки, кишечную непроходимость, развитие

абсцессов в стенке кишки, брюшной полости или забрюшинной клетчатке.

Для **рака прямой кишки и анального канала** характерна яркая клиническая симптоматика:

1. Патологические выделения из заднего прохода — самый характерный симптом при этом заболевании — кровотечение из заднего прохода наблюдается у 75–90 % всех больных, выделение крови происходит чаще с калом при дефекации, реже наблюдаются слизь и гной в кале;

2. Нарушение функции кишечника: запоры, поносы или их чередование;

3. Тенезмы — частые ложные позывы к дефекации, до 15–20 раз в день. Здесь необходимо проводить дифференциальный диагноз с дизентерией, больные с этими симптомами часто ошибочно попадают в инфекционную больницу;

4. Боль в заднем проходе при дефекации, а в запущенных стадиях — не связанная с ней, постоянная;

5. Общие проявления: анемия, похудение, плохой аппетит, слабость, землистый цвет кожи — в начальных стадиях рака прямой кишки бывают редко, характерны для уже запущенных форм.

Дифференциальный диагноз

Многообразие клинических проявлений рака толстой кишки создает значительные трудности в диагностике этого заболевания. Нередко, особенно в начальном периоде заболевания, когда клиническая картина не выражена, больным выставляют такие диагнозы как анемия, сепсис, хроническая дизентерия, хронический колит, хронический аппендицит, желчекаменная болезнь, гастрит, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, хронический панкреатит, спаечная болезнь и др. Не останавливаясь подробно на описании дифференциального диагноза в каждом конкретном случае, необходимо отметить следующее. Для рака толстой кишки не

характерен продолжительный анамнез, исчисляемый годами, обычно не бывает ремиссий с полным исчезновением симптомов на длительный промежуток времени.

При наличии диспептических жалоб нельзя ограничиться обследованием лишь верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Отсутствие патологии со стороны желудка, печени и поджелудочной железы требует более пристального внимания и настойчивости в обследовании кишечника.

Присоединение воспаления, локализация болезни и пальпируемое образование в правой подвздошной области могут привести к мысли об аппендикулярном инфильтрате. При подозрении на аппендикулярный инфильтрат с целью уточнения диагноза в остром периоде нельзя прибегать к ирригоскопии или фиброколоноскопии. Повышение внутрикишечного давления может привести к перфорации кишки или опухоли. Сначала рекомендуется провести противовоспалительную терапию.

TNM классификация колоректального рака, 7-е издание (2010)

T — первичная опухоль:

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 — первичная опухоль не определяется.

Tis — преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*): интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки.

T1 — опухоль инфильтрирует подслизистую основу.

T2 — опухоль инфильтрирует мышечную оболочку.

T3 — опухоль инфильтрирует серозную оболочку или ткани, прилегающие к неперитонизированным участкам ободочной кишки.

T4 — опухоль распространяется на другие органы или структуры и/или прорастает висцеральную брюшину.

N — регионарные лимфатические узлы:

Регионарными лимфатическими узлами являются периколлические, а также лимфатические узлы, которые располагаются вдоль подвздошно-ободочной, правой толстокишечной, средней толстокишечной, левой толстокишечной, сигмовидных и нижней мезентериальной артерий.

NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 — метастазы в 1-3 регионарных лимфатических узлах.

N2 — метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах.

M — отдаленные метастазы:

MX — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 — отдаленные метастазы не определяются.

M1 — имеются отдалённые метастазы.

Группирование по стадиям

Стадия 0	TIS	N0	M0
Стадия I	T1, T2	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T4	N0	M0
Стадия IIIA	T1, T2	N1	M0
Стадия IIIB	T3, T4	N1	M0
Стадия IIIC	Любая T	N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

В мировой литературе широко применяется классификация С. Е. Dukes, в которой также выделены 4 стадии:

A — опухоль распространяется не глубже подслизистого слоя.

B — опухоль прорастает все слои кишечной стенки.

С — опухоль любого размера, имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах.

D — имеются отдалённые метастазы.

Диагностика

Клинический минимум обследования больных включает опрос, объективное обследование, пальцевое исследование прямой кишки, лабораторное и рентгенологическое исследования, а также колоноскопию с биопсией.

Опрос. Жалобы и анамнез должны быть собраны тщательно. «Сигналами тревоги», которые позволяют заподозрить рак ободочной кишки, являются:

- 1) неприятные ощущения, чувство переполнения, неопределенная боль в животе;
- 2) запоры, чувство неполного опорожнения после акта дефекации, вздутие и урчание кишечника;
- 3) примесь крови в кале, мелена или признаки анемии;
- 4) ухудшение аппетита, слабость, тошнота, вздутие в эпигастральной области при отсутствии патологии желудка;
- 5) необъяснимое лихорадочное состояние;
- 6) наличие пальпируемой опухоли.

Объективное обследование. При осмотре обращают внимание на цвет кожных покровов. Бледность кожи и слизистой может навести врача на мысль о наличии анемии на фоне рака правой половины толстой кишки. При осмотре живота иногда удается определить усиленную перистальтику кишечника выше сужения, а при дряблой брюшной стенке — увидеть выбухание над опухолью. Перкуссия позволяет выявить притупление над опухолью, а также наличие свободной жидкости в брюшной полости. При аускультации можно услышать усиленное урчание на уровне и выше опухоли и «шум плеска» в переполненных петлях кишечника, которые могут свидетельствовать о стенозе кишки. Пальпация при подозрении на опухоль выполняется в положении больного на спине,

на правой и левой сторонах. Легче выявить новообразование в слепой, восходящей и нисходящей ободочных кишках. Опухоли поперечной ободочной и сигмовидной кишки могут выскальзывать из-под пальцев из-за подвижности этих отделов. Чаще удается пропальпировать экзофитные опухоли, эндофитные менее доступны пальпации.

Пальцевое исследование прямой кишки является обязательным при любых нарушениях функции кишечника.

Лабораторные исследования. Диагностическое значение имеют анализы крови и кала на скрытую кровь.

Общий анализ крови позволяет выявить повышенную СОЭ, выявить гипохромную анемию, а у некоторых больных — лейкоцитоз, который свидетельствует о сопутствующем воспалительном процессе.

Анализ кала на скрытую кровь выполняется с целью диагностики скрытого кровотечения. Реакция основана на свойстве некоторых веществ легко окисляться и изменять цвет в присутствии гемоглобина и перекиси водорода. В качестве реактива используют бензидин (проба Грегерсена). При наличии крови в кале бензидиновая проба дает сине-зеленое окрашивание.

Рентгенологическое исследование до сих пор остается основным способом распознавания рака ободочной кишки. В зависимости от цели исследования применяются различные методы. Ведущим является ирригоскопия. Следует отказаться от исследования толстой кишки путем приема бария внутрь из-за возможности ошибок при распознавании опухолей.

Ирригоскопия заключается в исследовании толстой кишки с бариевой суспензией, введенной с помощью клизмы. Предварительно из пищевого рациона исключают продукты, богатые клетчаткой (овощи, фрукты, хлеб и др.) и тщательно готовят кишечник с помощью очистительных клизм. Состояние кишки оценивают при тугом заполнении бариевой суспензией, после опорожнения и раздувая ее воздухом. При тугом заполнении исследуют контуры и расположение киш-

ки, обнаруживают наличие дефектов наполнения и сужений. После опорожнения изучают рельеф слизистой оболочки. Три основных рентгенологических признака характерны для рака: краевой дефект наполнения на стенке кишки с неровными контурами, плоский дефект с валикообразными краями и с депо бария в центре и циркулярное сужение просвета с ригидными стенками, которые не расправляются после раздувания воздухом. Обращают внимание на перестройку рельефа, обрыв складок слизистой и исследование перистальтики.

Эффективность ирригоскопии удается повысить, используя методику двойного контрастирования. Для этого используют бариевую суспензию с газообразующими добавками (лимонная кислота, гидрокарбонат натрия и др.), которые повышают адгезивность контрастной суспензии к слизистой оболочке. При этом на снимках получают картину внутренней стенки кишки, на которой удастся определить злокачественные опухоли и полипы размером до 0,5 см.

Ректороманоскопия с помощью жесткого ректоскопа позволяет обследовать прямую кишку до ректосигмоидного отдела и взять биопсию.

Колоноскопия — осмотр толстой кишки с помощью фиброколоноскопа. В зависимости от формы роста опухоль имеет вид узла с бугристой поверхностью или с разрастаниями типа цветной капусты. Обычно узел расположен на широкой ножке, иногда с язвой на верхушке. Блюдцеобразный рак представляет собой глубокую с утолщенными подрытыми краями и некротическим дном язву, расположенную циркулярно и суживающую просвет кишки.

Наибольшие трудности возникают при диагностике инфильтративных опухолей. Сама опухоль может быть не видна, определяется бледность и сглаженность складок, сужение просвета, ригидность и плотность стенки при продвижении прибора. На этом фоне при инфильтративно-язвенной форме видны поверхностные язвы.

Все другие методы: УЗИ, КТ, МРТ, ангиография, радионуклидное исследование, лапароскопия, определение РЕА и других маркеров являются дополнительными исследовательскими приемами и применяются по показаниям для уточнения степени распространенности опухолевого процесса.

Лечение

Единственным радикальным методом лечения колоректального рака является хирургический. Операции могут быть радикальными, паллиативными и симптоматическими. Радикальная операция предусматривает:

1. Удаление опухоли в пределах здоровых тканей, что означает необходимость пересечения кишки в 5–10 см от опухоли в дистальном и проксимальном направлениях.
2. Удаление регионарных лимфатических узлов (эпиколических, параколических и промежуточных).

К радикальным операциям относятся: сегментарная резекция, гемиколэктомия, колэктомия. При выполнении этих операций обязательным является удаление всех регионарных лимфоузлов по ходу магистральных сосудов: *a. ileocolica*, *a. colica dextra*, *a. colica media*, *a. mesenterica inferior*, что должно сопровождаться их высокой перевязкой.

Сегментарная резекция выполняется при опухолях средней трети поперечного и сигмовидного отделов толстой кишки. Вместе с участком кишки выполняется клинообразное иссечение брыжейки.

Правосторонняя гемиколэктомия показанная при раке слепой кишки, восходящего отдела, печеночного угла и проксимальной трети поперечного отдела. Одним блоком с кишкой удаляется забрюшинная клетчатка с лимфатическими узлами. Операция заканчивается наложением анастомоза между подвздошной кишкой и поперечным отделом толстой кишки.

Левосторонняя гемиколэктомия выполняется при локализации опухоли в дистальной части поперечного отдела, в се-

лезеночном углу, в нисходящем отделе и проксимальной части сигмовидной кишки. Одновременно удаляется забрюшинная клетчатка с лимфатическими узлами. Операция заканчивается наложением анастомоза между поперечным отделом и сигмовидной кишкой.

Удаление всей ободочной кишки — колэктомия — показано в случаях возникновения рака на фоне тотального полипоза или неспецифического язвенного колита.

В случаях, когда больные поступают по поводу кишечной непроходимости на фоне рака толстой кишки, возможны следующие варианты оперативного лечения:

Выведение кишечного содержимого наружу через энтеростому или колостому, которые накладываются проксимальнее опухоли.

Наложение обходных анастомозов (илеотрансверзоанастомоз, трансверзосигмоанастомоз) для восстановления пассажа по кишечнику.

Выполнение радикальной операции по Гартману. Она заключается в резекции кишки с опухолью и брыжейкой. Дистальный конец кишки зашивают, а проксимальный — выводят в виде одноствольной колостомы.

Наложение кишечных свищей и обходных анастомозов может оказаться первым этапом радикальной операции. В этом случае, через 10–12 дней после первой операции, после соответствующей подготовки больного выполняется второй этап — резекция кишки с опухолью. Если со временем через 6–7 месяцев после этого не наблюдается рецидивов и метастазов, выполняют удаление стомы с интраабдоминальным восстановлением нормального пассажа кала.

В случае неоперабельности выполняются следующие операции: паллиативная резекция, формирование обходных анастомозов или внешних кишечных свищей.

Хирургическое лечение рака прямой кишки

Длительное время в онкопроктологии преобладала мысль о том, что наиболее радикальным вмешательством при раке прямой кишки любой локализации является экстирпация органа, которая предполагает удаление не только самой прямой кишки, но и всех структур ее замыкающего аппарата. Работы В. Р. Брайцева (1910), С. А. Холдина (1977) и их последователей по изучению схемы лимфооттока от прямой кишки заставили изменить эти представления. Установлено, что лимфа от прямой кишки оттекает в основном по двум направлениям. Если условно разделить прямую кишку поперечной плоскостью на равные 6 см от края заднего прохода, то из отделов, которые лежат ниже этой плоскости (анальный канал, нижеампулярный отдел), отток лимфы происходит в основном по ходу средне- и нижнепрямкишечных сосудов, т.е. вниз и в стороны. Основные зоны метастазирования рядом с параректальными узлами — это пах, таз и подвздошные лимфатические узлы. От отделов, которые лежат выше 6 см (средне- и вышеампулярный отделы), отток лимфы осуществляется по ходу верхних прямокишечных сосудов, поэтому при такой локализации опухоли нет необходимости в удалении заднего прохода, пересечении порций леватора и широкого удаления тазовой клетчатки.

При расположении опухоли в анальном канале прямой кишки целесообразно выполнение брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с формированием колостомы. Суть операции состоит в удалении прямой кишки вместе с замыкающим аппаратом, при этом полностью удаляется параректальная клетчатка, пересекается мышца, которая поднимает задний проход, и удаляется клетчатка малого таза. В левой подвздошной области формируется колостома. Лапаротомная и промежностная раны ушиваются наглухо. В последние годы экстирпация прямой кишки выполняется крайне редко.

При расположении опухоли на 4 см от края заднего прохода возможна брюшно-анальная резекция, которая выполняется двумя бригадами хирургов — брюшной и промежностной (как при экстирпации). Промежностная бригада хирургов трансанальным доступом циркулярно рассекает все слои кишечной стенки сразу за верхней границей анального канала до соединения с абдоминальной бригадой хирургов. Операция заканчивается одним из трех способов: формирование колоанального анастомоза ручным швом, низведение отделов ободочной кишки в анальный канал с излишком, создание бесшовного адгезивного анастомоза или наложение колостомы. Выбор способа окончания брюшно-анальной резекции определяется состоянием больного, выраженностью перифокального воспаления, наличием других осложнений, например кишечной непроходимости.

Благодаря развитию хирургической техники и созданию нового поколения сшивающих аппаратов при этой локализации опухоли возможно выполнение низких передних резекций.

Лимфогенное метастазирование является 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, влияние на которую могло бы улучшить отдаленные результаты лечения рака прямой кишки. Т. Takahashi с соавт. (1997) предложили выделить несколько вариантов лимфаденэктомии в зависимости от ее объема: ограниченная лимфаденэктомия, стандартная лимфаденэктомия и расширенная лимфаденэктомия. При ограниченной лимфаденэктомии удаляются пара-ректальные лимфоузлы, по ходу *a. rectalis superior* и по ходу основного ствола *a. mesenterica inferior* (промежностные). При стандартной лимфаденэктомии, кроме вышеперечисленных лимфоузлов, удаляются также лимфоузлы в месте отхождения *a. mesenterica inferior* от аорты (главные или апикальные). При расширенной лимфаденэктомии выполняется вы-

сокая перевязка *a. mesenterica inferior* (у места отхождения от аорты), после чего отсекается париетальная фасция с клетчаткой и лимфатическими сосудами от аорты, нижней полой вены и общих подвздошных сосудов; кроме того, выполняется иссечение латеральных лимфатических коллекторов, включая удаление лимфоузлов из области замыкающих отверстий.

Впервые расширенная лимфаденэктомия была описана Kuru в 1942 г. Отношение к расширенной лимфаденэктомии при раке прямой кишки неоднозначное. Результаты исследований, проведенных в 60-х гг. XX столетия в Западной Европе, не показали статистически значимой разницы в 5-летней выживаемости между группами больных, которым производилась стандартная и расширенная лимфаденэктомия. В то же время количество интра- и послеоперационных осложнений и летальность после расширенных лимфаденэктомий возрастает. Школы западных и японских хирургов придерживаются двух противоположных точек зрения: в Японии расширенная лимфаденэктомия с латеральной лимфодиссекцией активно практикуется вот уже несколько десятилетий, в Западной Европе и США от нее практически отказались.

Лучевая терапия

При раке ободочной кишки лучевая терапия практически не применяется. Дальнейшее улучшение отдаленных результатов лечения рака прямой кишки возможно при применении комбинированных методов лечения, включая лучевую и химиотерапию. При операциях по поводу рака прямой кишки общепринятой во всех передовых клиниках мира является предоперационная лучевая терапия. По стандартной методике она проводится коротким курсом по 5 Гр каждый день, 5 сеансов, в СОД=25 Гр. При нижнеампулярном раке, который отличается высокой склонностью к рецидивам, целесообразно добавлять модификаторы ионизирующего влияния, например,

СВЧ-гипертермию. В случае поражения регионарных лимфоузлов, найденных в изъятном препарате, после операции по поводу рака прямой кишки целесообразно добавить лучевую терапию по 2 Гр каждый день к СОД=60 Гр, при раке ободочной кишки — адъювантную химиотерапию по той или другой схеме.

Химиотерапия

Колоректальный рак является довольно резистентным к влиянию цитостатиков. На протяжении продолжительного времени единственными препаратами, активными при этой форме опухолей оставались 5-фторурацил и его производные. В 90-х гг. XX столетия в онкологическую практику вошли принципиально новые препараты, которые обладают противоопухолевой активностью при колоректальном раке: иринотекан, оксалиплатин, ралтитрексид, а также новые пероральные фторпиримидины — UFT и капецитабин.

Клиническое изучение этих препаратов показало, что их использование в составе лечебных комбинаций позволяет повысить общую эффективность химиотерапии больных колоректальным раком и увеличить их шансы на продление жизни. Исследования показали, что медиана выживаемости больных метастатическим колоректальным раком при чисто симптоматической терапии составляла лишь 8 мес., при химиотерапии с использованием комбинации 5-фторурацила с лейковарином увеличилась до 12 мес., при использовании современной химиотерапии комбинациями, которые включают иринотекан и оксалиплатин, повысилась до 15–17 мес., а при последовательном применении этих комбинаций, которые содержат иринотекан или оксалиплатин, выросла до 20 мес.

Применение адъювантной химиотерапии целесообразно после радикальных операций по поводу рака ободочной кишки при выявлении в удалённом препарате метастазов в регионарных лимфоузлах. Применение адъювантной химиотерапии

в том или ином варианте (5-фторурацил с лейковарином, как общепринятый «золотой стандарт», оксалиплатин, иринотекан и др.) позволяет значительно улучшить результаты радикальных операций при раке ободочной кишки.

Отдаленные результаты лечения

Отдаленные результаты лечения после радикальных операций при колоректальном раке зависят от стадии процесса. При стадии заболевания по Dukes A и B (I и II стадии) 5-летняя выживаемость составляет 80 %, 10-летняя — 74 %; при стадии Dukes C (III b стадия) 5-летняя выживаемость составляет 46 %, 10-летняя — 36 %; при стадии Dukes D (IV стадия) 5-летняя выживаемость составляет 5,4 %, 10-летняя — 5 %. Таким образом, улучшение результатов лечения колоректального рака определяется ранней диагностикой, своевременным адекватным лечением и применением комбинированных методов лечения.

Профилактика

Первичная профилактика рака ободочной кишки сводится к рациональному питанию с включением продуктов, которые содержат достаточное количество пищевых волокон овощей и фруктов, богатых витаминами A и C.

Вторичная профилактика заключается в диспансеризации и лечении больных диффузным полипозом, раннем выявлении и лечении ворсинчатых опухолей, множественных и одиночных полипов, язвенного колита и болезни Крона, диспансеризации кровных родственников больных раком толстой кишки.

Тестовые задачи (верные ответы обозначены*):

1. Укажите страну с высокой заболеваемостью раком ободочной кишки:

- Япония;
- США;*;
- Сенегал;
- Ямайка;
- Шри-Ланка.

2. Какое место в мире занимает рак ободочной кишки среди всех злокачественных опухолей:

- Второе;
- Пятое;
- Третье;*;
- Четвертое;
- Шестое.

3. Какая наиболее частая локализация ракового поражения ободочной кишки:

- Нисходящий отдел ободочной кишки;
- Слепая кишка;
- Сигмовидная кишка*;
- Восходящий отдел ободочной кишки;
- Поперечно-ободочная кишка.

4. Какие различают экзофитные формы роста рака ободочной кишки:

- Полиповидная;
- Грибовидная;
- Язвенная;
- Язвенно-инфильтративная;
- 1 и 2.*

5. Блюдцеобразный рак относят к:

- Эндофитному;
- Экзофитному;
- Мезофитному;*;
- Инфильтративному;
- In situ.

6. Гематогенно при раке ободочной кишки чаще всего поражаются:

- Печень;*
- Мозг;
- Легкие;
- Кости;
- Почки.

7. Наиболее информативным исследовательским приемом при раке ободочной кишки считают:

- Рентгенологическое исследование;
- Ректороманоскопию;
- Фиброколоноскопию;*
- УЗИ;
- Гемоккульттест.

8. Основной рентгенологический исследовательский прием при раке ободочной кишки:

- Ретропневмоперитонеум;
- Ирригоскопия;*
- УЗИ;
- Обзорная рентгенография брюшной полости;
- Рентгеноскопия с сульфатом бария per os.

9. Укажите радикальный метод лечения рака ободочной кишки:

- Химиолучевая терапия;
- Лучевая терапия;
- Хирургический;*
- Гормоно и иммунотерапия;
- Все ответы верны.

10. Заболеваемость на РПК в Украине составляет:

- 17–18 на 100 тыс.;
- 14–15 на 100 тыс.;*
- 16–17 на 100 тыс.;
- 18–19 на 100 тыс.;
- 20–21 на 100 тыс.

11. Причины, которые приводят к развитию РПК в большинстве случаев:

- Характер питания;*
- Профессиональные вредности;
- Наследственность;
- Курение;
- Половые гормоны.

12. Какая наиболее частая локализация РПК:

- Нижнеампулярный отдел;
- Среднеампулярный отдел;*
- Верхнеампулярный отдел;
- Анальный канал;
- Ректосигмоидный отдел.

13. К эндофитным формам роста РПК принадлежит:

- Язвенный рак;*
- Полипоподобный рак;
- Грибовидный рак;
- Блюдцеобразный рак;
- Инфильтративный рак;

14. Основной путь метастазирования РПК:

- Гематогенный;
- Имплантационный;
- Лимфогенный.*
- Не метастазирует;
- По протяжению.

15. Наиболее частый симптом при РПК:

- Наличие патологических выделений;*
- Боли;
- Запоры;
- Вздутие живота;
- Рвота.

16. Основной метод скрининга РПК:

- Ректороманоскопия;
- Пальцевое исследование;*
- Ирригоскопия;

- Лапароскопия;
- Определение опухолевых маркеров.

**Клинические ситуационные задачи
(верные ответы обозначены*):**

Задача 1. Больная 78 лет ургентно поступила в хирургическое отделение по поводу хронической кишечной непроходимости. При обследовании выявлено резкое сужение анального отверстия за счет плотной бурсистой опухоли, которая занимает более половины окружности анального канала. В ампуле прямой кишки при пальцевом исследовании — плотные, как камень, каловые массы.

- А. Геморрой;
- В. Рак анального отдела прямой кишки*;
- С. Хронический парапроктит;
- Д. Атрезия анального канала;
- Е. Полип анального отдела прямой кишки.

Задача 2. Мужчина 55 лет жалуется на боль и ощущение постороннего тела в прямой кишке, вздутие живота, запоры, которые чередуются с поносами, наличие слизи и крови в кале. Болеет на протяжении 6 месяцев, не лечился. Объективно: живот вздут, печень у края реберной дуги, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Общий анализ крови — без изменений. При пальцевом исследовании прямой кишки определяется плотный вал с бугристой поверхностью, болезненный при пальпации; на перчатке после исследования — следы крови. При ректороманоскопии — на 3 см от ануса определяется плотный вал с бугорчатой эрозированной поверхностью, контактно кровоточит.

- А. Геморрой;
- В. Полип прямой кишки;
- С. Неспецифичный язвенный проктит;
- Д. Рак прямой кишки*;

Е. Дизентерия, колитическая форма, тяжелое течение.

Задача 3. Больной 67 лет жалуется на боль в правой подвздошной области, повышение температуры тела, потерю веса в течение последних 2-х месяцев. При пальпации определяется умеренно болезненный инфильтрат, в крови — анемия, умеренный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Симптом Щеткина — отрицательный. Симптом Ровзинга и Бартомье-Михельсона-сомнительный.

- А. Аппендикулярный инфильтрат;
- В. Сальпингоофорит;
- С. Псевдовоспалительная форма рака слепой кишки;*
- Д. Воспалительная псевдоопухоль брюшной полости;
- Е. Деструктивный аппендицит.

Задача 4. Больной С., 47 лет, поступил в ургентном порядке в хирургическое отделение городской больницы с жалобами на неотхождение газов и кала, рвоту кишечным содержимым, резкое вздутие живота. При обзорной рентгенографии брюшной полости-множественные «чаши Клойберга». Установлен диагноз: «Острая декомпенсированная кишечная непроходимость». В ургентном порядке выполнена лапаротомия, во время которой в ректосигмоидном отделе толстой кишки обнаружена опухоль 3×4 см., которая обтурирует просвет кишки, петли тонкой кишки резко раздуты. Ободочная кишка увеличена до 10 см в диаметре. Какой объем оперативного вмешательства нужно выполнить?

- А. Передняя резекция прямой кишки;
- В. Гемиколэктомия;
- С. Операция Гартмана;*
- Д. Цекостома;
- Е. Пробная лапаротомия.

Задача 5. Больной 67 лет жалуется на боль в правой подвздошной области, слабость, стойкие запоры более 6 месяцев. Объективно: больной бледный, при пальпации правой подвздошной области — инфильтрат 8×10 см, который не смещается, при перкуссии над ним тупой звук. Нв крови 80 г/л. Какой наиболее правильный диагноз?

- А. Аппендикулярный инфильтрат;
- В. Болезнь Крона;
- С. Злокачественная опухоль слепой кишки*;
- Д. Рак правой почки;
- Е. Забрюшинная опухоль.

Литература

1. Кныш В. И. Рак ободочной и прямой кишки. — М. : Медицина, 1997. — 304 с.
2. Мартынюк В. В. Рак толстой кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) Практическая онкология: избранные лекции. — СПб., 2004. — С. 151–161.
3. Переводчикова Н. И. Химиотерапия метастатического колоректального рака // Практическая онкология: избранные лекции. — СПб., 2004. — С. 230–244.
4. Федоров В. Д. Рак прямой кишки. — М. : Медицина, 1987. — 320 с.

РАЗДЕЛ 5.

РАК ЛЕГКОГО, ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ

5.1. РАК ЛЕГКОГО

Эпидемиология

Рак лёгкого (РЛ) остается одной из главных проблем современной онкологии. Считается, что во всем мире 47–52 % мужчин и 10–12 % женщин курят. Высокий уровень заболеваемости РЛ отмечен в Англии (57,5), Германии (62,7), Франции (66,2 на 100 тыс. населения). Мужчины болеют РЛ в 6–7 раз чаще, чем женщины. У мужчин РЛ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости (22 %). В то же время частота РЛ значительно увеличивается среди женского населения.

Этиология

РЛ — мультифакторная болезнь. Существуют химические, физические и генетические теории онкогенеза. Роль факторов окружающей среды в генезе РЛ считается основной. Самые существенные факторы: курение, профессиональные факторы, загрязнения атмосферного воздуха и воздуха жилых комнат.

Курение. Большинство ученых считают, что 80 % всех случаев возникновения РЛ связаны с курением. В сигаретном дыме насчитывается до 200 химических веществ, многие из них являются прямыми канцерогенными веществами или коканцерогенами.

Асбест причинно связан со злокачественной мезотелиомой. Контакт с асбестом также увеличивает риск развития рака легкого, особенно у курильщиков (в три раза больший риск, чем при обычном курении). Поэтому риск РЛ у курильщиков, которые находятся в контакте с асбестом, в сравнении с некурящими увеличивается в 90 раз.

Радиационное облучение может увеличить риск мелко-клеточного рака легкого, как у курильщиков, так и у некурящих.

Другие вещества, связанные с раком легкого, включают мышьяк, никель, хром, хлорметилловый эфир и воздушные загрязнения. Необходимо отметить, что курение и профессиональные факторы одновременно увеличивают риск РЛ.

Рак легкого увеличивает риск развития рака другого легкого, который встречается как синхронно так и метакронно.

Другие болезни легкого. Перенесенный в прошлом туберкулез и хронические обструктивные болезни легких также связаны с увеличенным риском рака легкого.

Знание большинства приведенных факторов развития РЛ позволяет установить **группы повышенного риска**.

Мужчины в возрасте старше 45 лет, которые курят более 1 пачки сигарет в день.

Люди, длительное время страдающие хроническими неспецифическими болезнями легких (хронический бронхит, хроническая пневмония, бронхоэктатическая болезнь).

Работники, связанные с изготовлением асбеста, хрома, никеля, радиоактивных изотопов, добычей радиоактивных элементов.

Люди с легочным туберкулезом в прошлом.

Контингенты, наследственно склонные к множественности злокачественных опухолей (вылеченные от рака кожи, рака гортани и т.д.), а также наличие трех и более случаев злокачественных опухолей у близких родственников.

Патоморфология

Злокачественные опухоли легких имеют большой метастатический потенциал. Это проявляется в быстром местном распространении опухоли с инфильтрацией окружающих анатомических структур: средостения, перикарда, диафрагмы, ребер и т.д., а также в бурном лимфогенном и гематоген-

ном метастазировании. «Органы-мишени» для отдаленных метастазов — печень, мозг, кости, почки, противоположное легкое.

В наше время наиболее широко распространенной является **морфологическая классификация РЛ** Н. А. Краевского, А. С. Ягубова и И. Г. Ольховской (1982), которая учитывает степень дифференцировки и вид опухоли:

1. Плоскоклеточный (эпидермоидный) рак:
2. Мелкоклеточный рак:
3. Аденокарцинома:
4. Крупноклеточный рак:
5. Смешанный рак.

Указанные группы составляют приблизительно 90 % всех случаев злокачественных опухолей легких: плоскоклеточный рак встречается у 40 % пациентов, аденокарцинома — у 15–20 %, мелкоклеточный рак легкого — у 20–25 %, крупноклеточный рак — у 10–15 %. Другие 10 % — карциноид, саркомы, меланомы, мезотелиома плевры и т.д.

Самой полной и удобной для практического использования является **клинико-анатомическая классификация РЛ** (А. И. Савицкий):

А. Центральный рак:

Эндобронхиальный.

Перибронхиальный узловой.

Разветвленный (древовидный).

В. Периферический рак:

Круглая опухоль.

Пневмониеподобный рак.

Рак Пенкоста.

Полостная форма.

С. Атипичные формы:

Медиастинальная.

Милиарный карциноз.

Костная.

Мозговая.

Сердечнососудистая.

Печеночная.

Желудочно-кишечная и т.д.

В случае центрального рака опухоль поражает крупные бронхи (главный, долевого, сегментарный) и локализуется близко от сердца, пищевода, крупных сосудов и т.д. В проявлении болезни в этом случае преобладает нарушение бронхиальной проходимости. Центральный рак встречается в 80 % случаев.

Периферический РЛ развивается в бронхах более мелкого размера, именно поэтому опухоль более далека от жизненно важных органов, и клиническая картина болезни не настолько выражена.

Атипичные формы представлены РЛ небольших размеров с обширным метастатическим поражением органов и систем. При этом преобладает клиника поражённого органа.

Клиника

Местные симптомы

Кашель — это наиболее частый и, как правило, первый признак РЛ. Его возникновение обусловлено рефлекторной реакцией на накопление слизи в бронхе. В случае центрального РЛ частота этого признака достигает 80-90 %. Кашель, как правило, бывает сухим, сначала преходящим, потом постоянным. Кашель может быть хриплым, изматывающим, иногда его характеризуют как «коклюшеподобный». Особенно сильный кашель встречается при переходе опухоли на трахею или карину.

Кровохарканье — второй по частоте симптом РЛ. Оно вызвано распадом опухоли, которая врастает в стенку бронха. Кровохарканье встречается у 25 % пациентов больных РЛ. Примесь крови в мокроте чаще встречается в виде мелких частичек свежей крови. Иногда пациенты откашливают мелкие кровяные сгустки. Онкологи считают, что даже небольшое

кровохарканье является показанием для рентгенологического и бронхоскопического исследования пациента и его направления к онкоторакальному хирургу. Проведение гемостатической терапии обязательно во всех случаях, так как кровохарканье может в любой момент перерости в профузное легочное кровотечение и привести к летальному исходу.

Боль в грудной клетке — также частый признак РЛ. Боль чаще всего бывает на стороне поражения, менее часто — на противоположной стороне. Она встречается у 60–77 % больных РЛ, однако частота этого признака зависит от стадии болезни. Причины возникновения боли в грудной клетке бывают разными и могут быть вызваны вовлечением париетальной плевры, грудной стенки, диафрагмы, перикарда, трахеи, нервных стволов и сплетений, а также органов средостения. При постоянной боли, как правило, прогноз неблагоприятный. Возникновение боли за пределами грудной клетки (в области шеи, позвоночника, верхних и нижних конечностей) часто свидетельствует о поражении указанных отделов скелета метастазами.

Одышка наблюдается у 30–40 % пациентов с центральным РЛ и выражена тем сильнее, чем больше диаметр поражённого бронха. Однако в некоторых случаях одышка встречается при обтурации бронха и, вероятно, имеет рефлекторный или воспалительный генез. В некоторых случаях одышка может быть вызвана гемодинамическими нарушениями в легком из-за сдавления опухолью больших легочных вен и артерий, а также сосудов средостения (верхняя полая вена) или плевральной жидкостью.

Периферический РЛ длительное время протекает без клинических симптомов и клинически манифестирует поздно. Боль в грудной клетке встречается при инвазии опухолью плевры или грудной стенки. Кровохарканье и кашель при периферическом РЛ не являются ранними симптомами. Одышка также не характерна для начальных стадий периферического РЛ.

Периферический рак верхушки легкого, клиническая картина которого была описана в 1924 г. американским рентгенологом Н. Pancoast, имеет самую яркую клиническую картину. Опухоль прорастает в первое ребро, вызывая его деструкцию, нервы плечевого сплетения и звездчатый узел симпатического ствола. Это сопровождается болью в верхнем крае на стороне поражения и развитием синдрома Горнера (птоз, миоз, энофтальм).

Полостные формы периферического РЛ также имеют яркую клиническую картину, которая вызвана распадом опухоли в ее центре. Если полость в опухоли дренируется через бронх, у больных отмечается тяжёлый кашель с выделением большого количества гнойной мокроты.

Вторичные симптомы

Высокая температура относится ко вторичным симптомам, которые развиваются в результате осложнений воспалительной природы, которые сопровождают бронхогенный рак. Увеличение температуры, особенно в случае центрального РЛ, наблюдается почти у всех пациентов. В начале болезни опухоль частично перекрывает просвет бронха. В результате этого уменьшается дренажная функция бронха, который приводит к рецидивирующему эндобронхиту и раковому пневмониту в соответствующем участке легкого. Температура в этот период имеет субфебрильный характер. После того, как наступает полная обтурация бронха опухолью с развитием ателектаза, там развивается воспаление. В этом случае наблюдается высокое и длительное повышение температуры (гектический характер).

Парез возвратного гортанного нерва у больных РЛ развивается в результате метастатического поражения лимфатических узлов в области аортального окна и реже при инвазии или сдавлении нерва опухолью. Для пареза возвратного нерва — типично возникновение дисфонии. Более редкий признак — поперхивание и кашель во время приема жидкой

пищи. Этот признак вызван отсутствием полного закрытия голосовых связок во время глотания, которое сопровождается попаданием пищи или жидкости в трахею.

Центральный рак в некоторых случаях может сопровождаться **дисфагией**, вызванной метастатическим поражением параэзофагеальной группы медиастинальных лимфатических узлов. Чаще стеноз развивается на уровне бифуркации трахеи. Также возможна прямая инвазия опухоли в пищевод, которая также может вызвать его стеноз.

Жидкость в плевральной полости наблюдается приблизительно у 1/3 пациентов с РЛ. Механизм развития плеврального выпота при опухолевом поражении не всегда одинаковый. Изолированное нарушение лимфатического оттока приводит к возникновению в плевральной полости выпота со свойствами транссудата. В некоторых случаях причина выпота — перифокальная пневмония.

Однако чаще это выпот с большим количеством эритроцитов (**геморрагический выпот**). Геморрагический характер выпота и его быстрое накопление после пункции можно считать основными признаками опухолевого плеврита. Геморрагический выпот, как правило, наблюдается при канцероматозе плевры.

Общие симптомы

Общие симптомы развиваются вследствие воздействия опухоли легкого на организм. Наиболее частые общие симптомы: слабость, утомляемость, потеря в весе. Симптомы, которые свидетельствуют о генерализации процесса, такие как потеря в весе, анорексия и усталость являются, вероятно, самыми общими. Их наличие или степень выраженности не могут быть обусловлены размером опухоли, и их причина неизвестна. Кахексия — неблагоприятный прогностический фактор при РЛ.

Нормохромная, нормоцитарная анемия встречается у менее, чем 10 % пациентов с РЛ и не связана с инфильтрацией

костного мозга или терапией. Много коагулопатий также связаны с раком легкого. Они включают мигрирующий тромбоз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, хронический геморрагический диатез, небактериальный тромботический эндокардит и артериальную эмболизацию. Мигрирующий тромбоз часто поражает такие структуры, как верхние конечности или полую вену и часто является стойким к терапии противосвёртывающими средствами.

Под влиянием злокачественного процесса могут развиваться неонкологические, так называемые «**паранеопластические**» процессы. Они развиваются не вследствие прямого действия опухоли на ткани и органы, а посредством ее воздействия на метаболизм, иммунитет и функциональную активность регулирующих систем организма. Паранеопластические синдромы могут быть характеризованы как конституциональные, гематологические, костные, нервно-мышечные, кожные и эндокринные.

Гипертрофическая легочная остеоартропатия встречается у 4–12 % пациентов с РЛ, чаще всего при плоскоклеточном и только у 5 % мелкоклеточном раке. В ее основе лежит периостальный неоостеогенез в длинных костях с утолщением концевых фаланг пальцев и симметричным артритом. Часто отмечаются вазомоторные нарушения с побледнением, отеком и повышенным потоотделением на коже кистей и стоп. Щиколотки, запястья и длинные кости могут быть очень болезненными и чувствительными. Патогенетически имеет место неоостеогенез, синдром, который не вызван эктопичной продукцией соматотропина, а обусловлен автономными рефлексам. Описанные явления обычно регрессируют после удаления опухоли.

Диагностика

Рентгенологическое исследование грудной клетки — основной метод при диагностике рака легкого. При периферическом

раке на интактном легочном фоне и размерах узла 1–1,5 см отмечается полигональный нечеткий контур. Опухоли, диаметр которых превышает 3–4 см, имеют главным образом шарообразную форму. При изучении контуров опухоли, удалось установить, что они всегда нечеткие, имеются короткие «лучи» или «спикулы», которые врастают в интактную легочную ткань. Их длина варьирует от 0,2–1,5 см и более. Наличие «спикул» свидетельствует об инвазивном росте опухоли вдоль стенок бронхов, лимфатических и кровеносных сосудов. Опухолевая инфильтрация окружающей легочной ткани заканчивается формированием вокруг опухолевого узла «сияющей короны», так называемой «corona maligna». Лучистость иногда неоднородная и может быть только вдоль одного края опухоли.

КТ часто позволяет выявить дополнительные изменения, которые не могут быть выявлены с помощью рентгенографии грудной клетки и играет важную роль в определении стадийности РЛ. Особенно это касается вопроса о распространенности РЛ в средостение, невыявленную на обзорных рентгенограммах. Общепринято, что нормальные медиастинальные лимфатические узлы имеют менее чем 1 см в поперечном диаметре. Любой лимфатический узел, больше чем 1 см, является подозрительным на лимфаденопатию и должен быть исследован далее инвазивными методами. КТ также позволяет выявить возможную местную инвазию первичной опухоли в грудную стенку, позвоночник или структуры средостения. Небольшие плевральные выпоты или плевральные узелки, часто невыявленные на обзорных рентгенограммах, четко определяются при КТ. Компьютерная томография способна выявить ателектазы небольшого объема (субсегментарный и сегментарный).

МРТ может быть более точной, чем КТ в дифференцировке стадии IIIa (операбельная) от IIIb (неоперабельная) опухоли у части больных из-за ее способности определять инвазию в структуры средостения, т.е. при T4. Кроме того,

метод эффективен при дифференцировании лимфатических узлов от сосудов корня легкого за счет феномена «полости потока».

Радионуклидное сканирование. Способность радионуклидного сканирования в диагностике РЛ ограничена вследствие низкой специфичности. Исследование с цитратом галлия-67 широко распространено при оценке внутригрудного поражения лимфатических узлов. Остеосцинтиграфия с Tc^{99} для исключения бессимптомных костных метастазов при ранних стадиях заболевания широко используется практикующими онкологами.

Позитронная эмиссионная томография. Метод ПЭТ обнаруживает злокачественные процессы в легких с чувствительностью 96 %, специфичностью 88 % и точностью 94 % при размере фокусов от 10 мм и более.

Клинический анализ крови позволяет выявить у большинства пациентов с РЛ (75 %) увеличение СОЭ более чем 30 мм/ч. Изменение этого параметра наблюдается у больных как с центральным, так и с периферическим РЛ.

Цитологическое исследование мокроты. При подозрении на РЛ простым и эффективным методом верификации морфологического диагноза является цитологическое исследование мокроты. Метод позволяет выявить рентген-отрицательный рак и даже рак *in situ*. Эффективность исследования зависит от многих факторов, включая способность пациента выделить достаточное количество мокроты, размер опухоли, близость опухоли к главным дыхательным путям, и в меньшей степени, от гистологического типа опухоли. При 5-кратном анализе мокроты диагностируется до 80 % центральных опухолей. Ценность метода намного ниже при периферических опухолях, уменьшаясь до 20 % и менее при периферических опухолях менее 3 см в диаметре. 5-дневный сбор утренней мокроты, сохраненной в растворе Saccamano является оптимальным.

Трансторакальная пункционная биопсия первичной опухоли легкого особенно показана при периферических опухолях,

которые примыкают к грудной стенке. При отрицательном ответе необходима повторная процедура. Трансторакальная пункция важна для верификации при неоперабельной болезни, чтобы определить дальнейшую терапию, а также для подтверждения метастатического характера очагов в легком. Пункционная биопсия обычно выполняется под контролем рентгеноскопии, УЗИ или КТ.

Фибробронхоскопия — один из основных методов в диагностике РЛ. Она визуально позволяет исследовать трахею, главные, долевые, сегментарные и субсегментарные бронхи, увидеть непосредственно опухоль и оценить ее размеры и, что особенно важно, локализацию. Локализация опухоли часто позволяет определить объем операции (пневмонэктомия, лобэктомия, билобэктомия) или невозможность ее выполнения. Бронхоскопия особо ценна для определения стадийности первичной опухоли. За исключением эндобронхиального распространения бронхоскопия на основе косвенных признаков позволяет определять экстрапульмональное распространение метастазов опухоли (бифуркационные и паратрахеальные лимфатические узлы).

Флюоресцентная бронхоскопия в настоящее время развивается как метод ранней диагностики РЛ, особенно рака *in situ* и диспластических поражений трахеобронхиального дерева.

Исследованием, которое становится все более и более важным при наличии увеличенных лимфоузлов средостения, является **чрезпищеводная тонкоигольная биопсия лимфоузлов под эндоскопическим контролем**. При этом биоптаты лимфоузлов не смешиваются с опухолевыми клетками бронхиального дерева, что может привести к ложноположительному результату, что часто бывает при трансбронхиальной биопсии. Пищеводная УЗД предоставляет доступ к субкаринальной, аортопульмональной зоне и заднему средостению и в состоянии визуализировать узлы размером до 3 мм.

Медиастиноскопия была разработана Carlens приблизительно 40 лет тому, чтобы облегчить определение стадийности верхних средостенных лимфатических узлов (N2 или N3) для решения вопроса о терапии у больных с РЛ. Методика остается самой точной для определения стадийности лимфоузлов в верхнем средостении, которые часто поражаются при РЛ. В будущем позитронно — эмиссионная томография может заменить эту инвазивную процедуру как метод точной идентификации поражения лимфоузлов средостения.

Видеоторакоскопия также используется в диагностике и определении стадийности рака легкого. Периферические субплевральные узелки возможно идентифицировать и иссечь с использованием видео-ассистированных минимально инвазивных методов. Также могут быть взяты для гистологической экспертизы лимфатические узлы средостения. Кроме того это исследование очень ценно при идентификации патологии плевры и точной оценке статуса плевральных выпотов.

Торакотомия является последним этапом инвазивной диагностики и определения стадийности рака легкого. Более, чем 95 % опухолей могут быть точно диагностированы и стадированы без торакотомии, используя меньшее количество инвазивных процедур. Несмотря на это, остается небольшой процент больных, у которых диагноз рака легких ставится лишь при торакотомии. Во время торакотомии диагноз может быть подтвержден тонкоигольной биопсией, инцизионной или преимущественно эксцизионной биопсией с интраоперационной морфологической экспресс-диагностикой. Во время торакотомии обязательно дальнейшее определение стадийности хирургом с помощью биопсии лимфоузлов корня легкого и средостения или полной лимфодиссекции. Довольно часто во время операции уточняется вовлечённость близлежащих структур, что идентифицирует первичную опухоль как Т3 или Т4.

Классификация рака легкого по системе TNM (7-е издание, 2010)

T — первичная опухоль:

TX — Первичная опухоль не может быть оценена или опухоль доказана наличием злокачественных клеток в мокроте или промывных водах бронха, но не визуализируется рентгенологически или при бронхоскопии.

T0 — Нет признаков первичной опухоли.

Tis — Рак *in situ*.

T1 — Опухоль, которая имеет 3 см или менее в наибольшем измерении, окруженная легким или висцеральной плеврой, и без бронхоскопических признаков поражения проксимального долевого бронха (т.е. не в главном бронхе).

T2 — Опухоль с каждой из следующих характеристик размера или распространением: более 3 см в наибольшем измерении; поражает главный бронх на расстоянии 2 см или дистальнее от карины трахеи; поражает висцеральную плевру; сопровождается ателектазом или обструктивным пневмонитом, которая распространяется на участок корня легкого, но не поражает все легкое.

T3 — Опухоль любого размера, которая непосредственно распространяется на: грудную стенку (включая верхнюю апертуру); диафрагму; медиастинальную плевру; париетальный перикард; опухоль в главном бронхе на расстоянии менее 2 см от карины, но без инвазии последней; опухоль, которая сопровождается ателектазом или обструктивным пневмонитом всего легкого.

T4 — Опухоль любого размера, которая инвазирует следующие структуры: средостение; сердце; крупные сосуды; трахею; пищевод; киль трахеи; отдельные опухолевые паренхиматозные узлы в той же самой доле; опухоль со злокачественным плевральным выпотом.

N — регионарные лимфатические узлы:

NX — Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.

N0 — Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы (должно быть исследовано более 6 лимфатических узлов).

N1 — Метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и/или лимфатических узлах корня легкого и интрапульмональных лимфоузлах, включая их поражение прямым распространением первичной опухоли.

N2 — Метастазы в ипсилатеральные медиастинальные и/или субкаринальные лимфатические узлы.

N3 — Метастазы в контрлатеральные медиастинальные, контрлатеральные лимфоузлы корня легкого или надключичные лимфатические узлы.

M — **отдаленные метастазы:**

MX — Отдаленные метастазы не могут быть оценены.

M0 — Нет отдаленных метастазов.

M1 — Присутствуют отдаленные метастазы.

Группирование по стадиям

Оккультный рак	TX, N0, M0
Стадия 0	Tis, N0, M0
Стадия IA	T1, N0, M0
Стадия IB	T2, N0, M0
Стадия IIA	T1, N1, M0
Стадия IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0
Стадия IIIA	T3, N1, M0 T 1-3, N2, M0
Стадия IIIB	T1-3, N3, M0 T4, N 0-3, M0
Стадия IV	Любое T, Любое N, M1

Атипичные формы

Медиастинальная форма РЛ характеризуется поражением средостенных лимфатических узлов. Первичная опухоль находится в бронхах и дает быстро прорастающие метастазы в средостение, значительно опережающие рост первичной опухоли. Клиническая картина характеризуется симптомами

компрессии верхней полой вены: цианоз и отек головы и шеи, расширение вен шеи и грудной стенки. При пальпации шеи часто определяется увеличение надключичных лимфатических узлов вследствие их метастатического поражения.

Милиарный карциноз развивается в связи с бурным лимфогенным или гематогенным метастазированием опухоли в ипсилатеральное или противоположное легкое. Легкое диффузно поражается множественными опухолевыми мелкими «милиарными» (просообразными) узелками. Первичную опухоль в легком найти невозможно.

Кардиальная форма РЛ характеризуется симптомами, которые напоминают ишемическую болезнь сердца. Пациенты обращаются к терапевту или врачу-кардиологу, и длительное время лечатся с диагнозом «ишемическая болезнь сердца». Часто причина такого проявления РЛ — инвазия опухоли в перикард. При левосторонней локализации в нижней доле левого легкого тень опухоли длительное время сливается с кардиальной тенью и только дополнительные методы рентген исследования позволяют ее определить.

Костная, мозговая, печеночная формы и т.д. — частые варианты атипичной картины РЛ. Каждая из перечисленных форм характеризуется доминирующей клиникой метастатического поражения одного из указанных органов или систем с минимальными проявлениями первичной опухоли бронха.

Осложнение рака легкого

Компрессия верхней полой вены (синдром верхней полой вены) развивается в результате сдавления этого сосуда непосредственно опухолью правого легкого или метастазами рака в средостение. Верхняя полая вена — уникальный сосуд, по которому кровь возвращается к сердцу от головы, шеи, верхних конечностей и верхней половины туловища. Сдавление или инвазия этой вены опухолью могут стать причиной декомпенсации, когда кровь от указанных отделов тела

практически не возвращается к правому предсердию, и возникает венозный застой. Появляются различные объективные и субъективные признаки: цианоз видимых слизистых оболочек и кожи; отек лица, шеи и верхних конечностей; расширение подкожных вен шеи и передней грудной стенки, венозная сеть напоминает голову медузы («Caput medusae»); шум и тяжесть в голове.

Пищеводно-бронхиальный свищ относится к несчастным, но самым тяжелым осложнениям РЛ. Патологическая связь между бронхами и пищеводом формируется вследствие распада или лучевой деструкции РЛ. Клинически формирование эзофаго-бронхиального свища характеризуют приступы тяжёлого кашля во время глотания пищи или жидкости. При рентгенологическом исследовании пищевода с использованием контрастного вещества отмечается попадание его из пищевода в бронхиальное дерево. Состояние пациента быстро ухудшается в связи с развитием аспирационной пневмонии. Основные действия должны быть направлены на предотвращение попадания пищи в бронхи из пищевода и борьбу с пневмонией.

Профузное легочное кровотечение при РЛ происходит в результате распада опухоли и эрозии бронхиальных или легочных сосудов. Легочное кровотечение характеризуется приступами кашля, которые сопровождаются выделением изо рта красной пенистой крови. Иногда пациенты захлебываются кашлем, не успевая откашлять кровь. Отмечаются бледность кожи, холодный пот, тахикардия, артериальная гипотензия. В легком развиваются множественные ателектазы и очаги аспирационной пневмонии.

Ателектаз легкого развивается вследствие обтурации опухолью главного бронха. Это сопровождается одышкой, болью в грудной клетке, тахикардией. Рентгенологически отмечается массивное затемнение (легкое без воздуха) и сдвиг средостения в сторону ателектаза.

Лечение

Основным методом радикального лечения РЛ является хирургический. Приблизительно 50 % пациентов с немелкоклеточным РЛ является потенциально операбельными, 50 % из этих больных оказываются прооперированными действительно радикально (25 % всех пациентов), и лишь 50 % радикально прооперированных больных переживают 5 лет (12 % всех пациентов, или 25 % всех оперированных).

Основными стандартными операциями является: лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия, расширенная пневмонэктомия — удаление средостенного жира с лимфатическими узлами, комбинированная пневмонэктомия — удаление легкого с участком перикарда, участком диафрагмы или участком грудной стенки.

Последние годы все чаще выполняются бронхопластические операции, которые позволяют в максимально возможной степени сохранить дыхательный объем легкого. Удаление верхней доли с круговой резекцией главного бронха — наиболее частая подобная операция.

Хирургический метод является основным радикальным методом лечения немелкоклеточного рака легкого. К сожалению, менее 30 % больных с впервые диагностированным раком легкого попадают в благоприятную группу операбельных больных. 5-летняя выживаемость при I стадии составляет в среднем 50–60 %, при II стадии 30–40 %, и 10–20 % при IIIA стадии. Самый неблагоприятный прогноз при недифференцированных формах рака (мелкоклеточный и крупноклеточный). Тщательный отбор пациентов и прогресс в предоперационной подготовке, методах анестезии и послеоперационной терапии привели к снижению показателей летальности в легочной хирургии. По данным группы по изучению РЛ (Lung Cancer Study Group) общемировые показатели летальности составили 6,2 % для пневмонэктомии, 2,9 % для лобэктомии и 1,4 % для других меньших по объему операций.

Общая 5-летняя выживаемость после хирургического лечения РЛ составляет приблизительно 30 %. При лечении пациентов в стадии T1-2N0M0 этот показатель увеличивается до 80 %, что еще раз подчеркивает важность ранней диагностики РЛ.

Лучевая терапия рака легкого

Лучевая терапия применяется как независимый метод лечения и в комбинации с хирургическим методом или химиотерапией. Суммарная доза, необходимая для деструкции первичной опухоли, колеблется от 50 до 80 Гр и зависит от гистологической структуры опухоли.

Для лучевой терапии периферического РЛ существуют свои особенности. В участок облучения включают тень опухоли, радиологический «путь» к корню легкого (который обусловлен инфильтрацией перибронхиальной и периваскулярной тканей опухолью), зоны регионарных лимфатических узлов.

В случае медиастинальной формы РЛ, а также любой другой формы с массивным метастазированием в лимфатические узлы средостения со сдавлением магистральных вен, которые вызывают развитие медиастинального компрессионного синдрома, лучевая терапия — метод выбора, причем в некоторых случаях при очень тяжёлом состоянии пациента ее начинают даже без верификации диагноза, ургентно, чтобы снять угрожающую жизни компрессию.

Послеоперационная лучевая терапия является стандартом после хирургического лечения больных с N2-статусом. Ее назначают в дозах 40-55 Гр, чтобы ликвидировать остаточные клетки и снизить вероятность рецидива.

Паллиативная лучевая терапия может быть эффективной для уменьшения местных симптомов рака легкого.

Меньшие дозы лучевой терапии могут быть применены, если подаются непосредственно к дыхательным путям (эндо-бронхиальная брахитерапия) и особенно показаны тем боль-

ным, которые получили дистанционную лучевую терапию, близкую к максимальной безопасной дозе, или если опухоль располагается в непосредственной близости от дыхательных путей. Таким путем также можно проводить радикальную лучевую терапию.

Эндобронхиальная брахитерапия используется в той или другой форме на протяжении, по крайней мере, 50 лет с радиевыми иглами и жемчужинами кобальта, которые применяли в 1960-х и 1970-х, чтобы разрушить местную опухоль в верхних дыхательных путях. Теперь стандартным способом эндобронхиальной брахитерапии стал иридий, который находится внутри зонда, помещенного в дыхательные пути через фибробронхоскоп под рентгенологическим контролем. Иридий позволяет облучать малый объем с резким уменьшением изодозы в пределах нескольких миллиметров от исходной оси. Суммарная доза составляет 10–15 Гр для паллиативной процедуры и 20–25 Гр для радикальной при ограниченном малом поражении. Ответ на брахитерапию медленный, более 10–20 дней. Паллиативная брахитерапия с иридием-192 значительно улучшает качество жизни больных, однако в 10–15 % случаев отмечаются такие осложнения, как кровотечение или образование бронхо-пищеводного свища.

Роль лазерной терапии при эндобронхиальном раке активно изучается. Возможная паллиативная терапия обструкции дыхательных путей, когда опухоль располагается в бронхах 2-го порядка или трахее. Лечение оказывается наиболее успешным, когда поражения короткие по длине, когда дистальные бронхи свободны от опухоли и когда функционирует ткань легкого дистальнее обструкции.

Эндобронхиальная фотодинамическая терапия (ЭФТ) используется для лечения раннего рака легкого (менее 10 мм в диаметре) с процентом успешного лечения более 75 %.

Химиотерапия немелкоклеточного рака легкого

С учетом отсутствия ясного преимущества адъювантной химиотерапии или послеоперационной лучевой терапии при радикально оперированном РЛ с N2 статусом, сейчас активно применяются комбинации этих методов. Проведено четыре рандомизированных исследования по сравнению сочетания хирургического метода плюс лучевой терапии и химиотерапии против операции и одной только лучевой терапии. Однако все эти исследования были не в состоянии доказать достоверное увеличение общей выживаемости, с новым провалом попытки продемонстрировать улучшение безрецидивной и общей выживаемости при добавлении химиотерапии к лучевой терапии.

Химиотерапия при поздних стадиях. Приблизительно 60 % пациентов немелкоклеточным РЛ имеют стадию IIIВ или IV, т.е. запущенную. Большой метаанализ 1990-х доказал незначительное достоверное улучшение выживаемости больных с запущенными стадиями при применении цисплатина в монорежиме или в схемах полихимиотерапии по сравнению с теми, кто получал лишь сопроводительную терапию.

Химиотерапия мелкоклеточного рака легкого

Мелкоклеточный рак легкого высокочувствителен к различным химиотерапевтическим препаратам. В режиме монотерапии удалось достичь значительной регрессии опухоли (50 % и более уменьшения размера опухоли) у более чем 30 % ранее нелеченных пациентов.

Несколько новых препаратов показали подобную активность. Большое количество исследований в 1970-х было посвящено разработке комбинаций средств, которые превзошли моносхемы по всем параметрам выживаемости.

Оптимальная продолжительность полихимиотерапии — 6–8 циклов. Однако несмотря на увеличение медианы выживаемости, отдаленные результаты после химиотерапии остаются неутешительными.

Прогноз

Наивысшая 5-летняя выживаемость отмечена при I–II стадии плоскоклеточного рака (50 %). Данные выживаемости при немелкоклеточном РЛ приведены в таблице 1.

Таблица 1. 5-летняя выживаемость

Стадия	5-летняя выживаемость
I	47 %
II	26 %
III	8 %
IV	2 %

Результаты выживаемости при мелкоклеточном РЛ неудовлетворительны (табл. 2).

Таблица 2. Выживаемость при мелкоклеточном РЛ

Стадия	Медиана выживаемости	5-летняя выживаемость
Ограниченная болезнь	18–20 месяцев	10 %
Распространенная болезнь	10–12 месяцев	1 %

Профилактика рака легкого

Первичная или гигиеничная профилактика включает систему мер, направленных на ликвидацию или уменьшение влияния на организм канцерогенных факторов. Улучшение экологической ситуации, направленное на снижение канцерогенных веществ в воздухе, воде и пище, отказ от курения. Последнее играет основную роль в первичной профилактике РЛ.

Вторичная или клиническая профилактика — организованная система выявления и лечения предопухолевых болезней легких, а также наблюдение за контингентом групп повышенного онкологического риска. Людям, включенным в эти группы, проводят рентгенографию грудной клетки 2 раза в год и раз в год 5-кратный анализ мокроты.

5.2. ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ

Опухоли средостения составляют 3–7 % в структуре онкологических заболеваний. Чаще всего они выявляются у лиц в возрасте 20–40 лет, т.е. у наиболее активной в социальном плане части населения. 80 % выявленных новообразований средостения принадлежат к доброкачественным, а 20 % — к злокачественным.

Различным отделам средостения характерны свои опухоли. Так, например, внутригрудной зоб чаще располагается в верхнем этаже средостения, особенно в переднем его отделе. Тимомы оказываются, как правило, в среднем переднем средостении, перикардальные кисты и липомы — в нижнем переднем. В верхнем отделе средостения наиболее часто также локализуются тератомы. В среднем этаже среднего отдела средостения чаще всего оказываются лимфомы. Наиболее частыми новообразованиями заднего отдела средостения на всем его протяжении являются нейрогенные опухоли.

Классификация

Все новообразования средостения по источнику их происхождения и гистогенезу можно разделить на следующие группы:

1. Первичные опухоли средостения.
2. Вторичные злокачественные опухоли средостения (метастазы злокачественных опухолей органов, расположенных вне средостения, в лимфатические узлы средостения).
3. Опухоли органов средостения (пищевод, трахея, перикард, грудной лимфатический проток).
4. Опухоли из тканей, которые ограничивают средостение (плевры, грудины, диафрагмы).
5. Псевдоопухолевые заболевания (поражение лимфатических узлов при туберкулезе, болезнь Бенье-Бека-Шаумяна, паразитарные кисты, аневризмы и пороки развития крупных

сосудов, ограниченные воспалительные процессы и некоторые другие).

Наиболее удачной является **клинико-морфологическая классификация первичных опухолей средостения (В. И. Стариков, А. Н. Белый, 1999):**

А. Опухоли системного характера (гемобластозы):

- 1) ходжкинские лимфомы (лимфогранулематоз);
- 2) неходжкинские лимфомы;
- 3) миеломная болезнь;
- 4) лейкозы.

Б. Органные опухоли:

- 1) тимуса;
- 2) щитовидной железы;
- 3) сердца и перикарда.

В. Внеорганные опухоли средостения:

- 1) опухоли мезенхимального происхождения;
- 2) нейрогенные опухоли;
- 3) тератоидные опухоли;
- 4) опухоли смешанного и неясного гистогенеза.

Клиническая картина

Клинические проявления более характерны для злокачественных опухолей средостения и встречаются в 80 % наблюдений. Однако в большинстве случаев симптомы опухолей средостения обусловлены развитием их осложнений.

Имеющиеся у части больных симптомы неспецифичны. Больные могут предъявлять жалобы на боли в грудной клетке, кашель или постоянную лихорадку. При физикальном обследовании нередко отмечаются телеангиоэктазии кожи грудной стенки, которые указывают на гиперплазию медиастинальных лимфатических узлов. У части пациентов с образованиями верхнего отдела заднего средостения наблюдается синдром Горнера. Иногда большая опухоль переднего средостения может приглушить тоны сердца.

У части пациентов отмечается разнообразная неврологическая симптоматика.

В большинстве же наблюдений образования средостения или определяются случайно при исследованиях, начатых по другим причинам или с профилактической целью, или проявляются осложнениями — компрессией или инвазией в окружающие органы и структуры.

Осложнения

Синдром верхней полой вены (ВПВ) — наиболее частый вариант медиастинальной компрессии. Симптомокомплекс, который формируется в результате окклюзии ВПВ и ее ветвей, включает: цианоз кожи головы, лица, шеи, верхних конечностей, верхней половины туловища; отечность мягких тканей этой же зоны, более заметную на лице и верхних конечностях; расширенные и напряженные вены шеи и верхних конечностей; усиление рисунка и расширение подкожных вен грудной стенки, иногда с формированием подобия *сарит Медусе*; повышенное давление в системе ВПВ при нормальном давлении в системе нижней полой вены.

Клинически компрессия трахеи проявляется стридорозным дыханием и дыхательной недостаточностью разной степени выраженности. Последняя зависит не только от степени окклюзии дыхательных путей, но и от фоновой патологии системы дыхания и сердечно-сосудистой системы, их компенсаторных возможностей. Считают, что ни наличие, ни выраженность одышки у таких больных не отвечают степени компрессии, за исключением одного симптома — ортопноэ, что, по-видимому, и следует считать главным клиническим ориентиром.

Один из частых клинических вариантов синдрома медиастинальной компрессии — дисфагия вследствие сдавления пищевода. У ряда больных наблюдаются дисфония, дисфункция надгортанника за счет вовлечения возвратных гортанных нервов.

Диагностика опухолей средостения

Рентгеноскопия и рентгенография грудной клетки позволяют выявить образование в средостении, локализовать его в том или другом отделе и тем самым предположить наиболее возможный нозологический диагноз.

КТ и МРТ, подтверждая и уточняя локализацию образования, дают ответы на связь образований средостения с теми или другими органами и структурами, а денситометрия позволяет отличить более плотную опухолевую ткань от менее плотного жидкостного содержимого кисты. Контрастирование сосудов в момент исследования и применение МРТ повышают точность визуализации магистральных сосудов, что важно для исключения или выявления их инвазии или компрессии. МРТ является методом выбора и в случае подозрения на нейрогенную опухоль заднего средостения, так как в подобных ситуациях всегда необходимо исключить опухоль типа «песочных часов», а относительно нервной ткани магнитно-резонансная томография более чувствительна, чем компьютерная.

Ангиография показана в тех сравнительно редких случаях, когда необходимо исключить или выявить инвазию или компрессию магистральных сосудов, или дифференцировать образование от сосудистой аневризмы, а компьютерная или магнитно-резонансная томография не дают определенного ответа на эти вопросы.

Бронхоскопия — наименее инвазивный, но и наименее информативный из инструментальных методов диагностики опухолей средостения. Это исследование дает возможность выявления и визуальной количественной оценки степени компрессии дыхательных путей, а также определяет прорастание трахеи и крупных бронхов инвазивными опухолями средостения.

Аспирационная тонкоигольная биопсия — метод более инвазивный, но более информативный, чем бронхоскопия. Цитологическое исследование полученного этим методом пун-

ктата обеспечивает морфологическую диагностику образований средостения в 80–90 % случаев.

Парастеральная медиастинотомия — полостная операция, которая требует госпитализации пациента и общей анестезии — представляет собой вариант открытой эксцизионной биопсии. Количество получаемого при этом патологического материала, как правило, достаточно для полноценного морфологического исследования. Однако возможности визуализации патологического образования в средостении из этого доступа довольно ограничены, и область применения диагностической медиастинотомии сводится к биопсии образований переднего средостения, которые прилегают парастерально к передней грудной стенке.

Медиастиноскопия в диагностике опухолей средостения также имеет довольно ограниченное применение. В связи с ограниченностью осмотра и инструментальных манипуляций поставить нозологический диагноз удастся немного более чем в половине случаев.

Однако, как видно из вышеизложенного, ни один из методов дооперационной диагностики, включая даже такой информативный, как видеоторакоскопия с биопсией, не исключает ошибок и расхождений с окончательным диагнозом, когда речь идет об опухолях средостения. В связи с этим обстоятельством особое значение приобретает последнее средство хирургической диагностики — ранняя торакотомия или стернотомия, за которой обычно следует удаление образования.

Лечение

Хирургическое лечение

Необходимость хирургического лечения злокачественных новообразований средостения — инвазивных тимом, сарком, карциноидных опухолей и др. — в настоящее время не вызывает сомнений. Любое образование средостения может оказаться злокачественным, и консервативная тактика

при отсутствии надежного морфологического подтверждения диагноза может привести к инвазии жизненно важных органов и структур, которая резко ухудшает прогноз. При этом надежным способом морфологической диагностики остается исследование операционного препарата. Другие, даже наиболее современные, методы морфологической диагностики не обеспечивают полной уверенности в диагнозе. Любой — как злокачественный, так и доброкачественный — объемный процесс в замкнутом пространстве средостения, который содержит жизненно важные органы, несёт в себе потенциальную угрозу опасных для жизни осложнений.

Принципы выбора оперативного доступа представлены в таблице 1.

Таблица 1. Принципы выбора оперативного доступа.

Доступ	Показания
Полная вертикальная стернотомия	Все инвазивные образования переднего средостения
Частичная вертикальная стернотомия	Неинвазивные образования верхнего отдела переднего средостения
Переднебоковая торакотомия	Неинвазивные образования нижнего отдела переднего средостения
Боковая торакотомия	Образования среднего и заднего средостения
Чрезшейный доступ	Медиастинально-шейный зоб
Чрезшейный доступ + частичная вертикальная стернотомия	Медиастинально-шейный зоб больших размеров; рак щитовидной железы медиастинально-шейной локализации с признаками инвазии окружающих структур
Боковая торакотомия + ламинэктомия	Нейрогенные опухоли заднего средостения типа «песочных часов»

Декомпрессия средостения — нерадикальное вмешательство, которое заключается в удалении как можно большей массы опухоли, но, как правило, без резекции вторично пораженных органов. Участки опухолевой ткани, которые остаются

ся после такого вмешательства, в таких случаях прошивают металлическими скобками, создавая тем самым «мишени» для послеоперационной лучевой терапии. Несомненным достоинством декомпрессионных операций является также обеспечение большого количества патологического материала для морфологических, иммунологических и других исследований, а также для осуществления биологических методов лечения.

Отдельные виды опухолей средостения

Опухоли вилочковой железы

Все многообразие опухолей вилочковой железы подразделяется на две больших группы:

I группа (органоспецифические) — гистогенез которых связан с ее эпителиальным компонентом (тимома, рак тимуса);

II группа (органонеспецифические) — гистогенез не связан с эпителиальным компонентом (карциноиды, герминогенные опухоли, лимфомы, мягкотканые опухоли, гиперплазия и кисты вилочковой железы).

Тимомы относятся к одним из наиболее частых новообразований средостения. Они одинаково часто встречаются у мужчин и женщин, составляют 3–7 % онкологических заболеваний и 10–20 % первичных новообразований средостения. Возраст заболевших в основном от 40 до 60 лет. В 65–70 % наблюдений тимома инкапсулирована, у 30–35 % больных отмечается инвазивный рост. Отдаленные метастазы встречаются менее чем в 5 % наблюдений.

Деление тимом на доброкачественные и злокачественные в определенной степени условное, а гистологическая характеристика для этого нередко является недостаточной. Ряд авторов считают, что отличия между доброкачественными и злокачественными тимомами не столько морфологические, сколько клинические, и предлагают тимомы называть не злокачественными, а «инвазивными» или «метастазирующими».

Основным признаком злокачественной тимомы, кроме метастазирования, является наличие инвазии в органы и ткани грудной полости, т.е. выход за границы капсулы опухоли. Инфильтративный рост выявляется при тщательном гистологическом исследовании изъятной опухоли.

Трудности прогнозирования злокачественности тимом привели к предложению различать эти опухоли только в зависимости от наличия и степени инвазии. Степень выраженности инвазивного роста определяется по критериям А. Masaoka:

I стадия (T1N0M0) полностью инкапсулированная опухоль без инвазии в медиастинальную жировую клетчатку;

II стадия (T2N0M0) — инфильтрация в пределах жировой клетчатки;

III стадия (T3N0M0) — инфильтрация медиастинальной плевры, или перикарда, или окружающих органов: а) отсутствие инвазии крупных сосудов; б) инвазия крупных сосудов.

IV стадия: а) опухоль с инвазией плевры и перикарда (T4N0M0); б) опухоль с лимфогенными метастазами (T1-4N1-2M0); в) опухоль с гематогенными метастазами (T1-4N0-2M1).

Клинические проявления тимом зависят от их эндокринной активности, характера роста и размеров. Неинвазивные тимомы в основном бессимптомны. По данным различных авторов, от 10 до 40 % тимом ассоциированы с миастенией.

Хирургический метод является основным в лечении опухолей вилочковой железы, так как тимэктомия обеспечивает наилучшие отдаленные результаты лечения. Оптимальным доступом является частичная или полная продольная стернотомия, а адекватным объемом операции — удаление опухоли вместе со всей тканью вилочковой железы и жировой клетчаткой с лимфоузлами переднего средостения. Переднебоковой или боковой доступ возможен лишь при относительно небольших новообразованиях, расположенных в среднем этаже средостения и интактных плечеголовных венах и ветвях

аорты, выделение которых из этих доступов затруднено или невозможно.

Большинство исследователей рекомендуют послеоперационную лучевую терапию у больных с II–IV стадиями. Адъювантная лучевая терапия благоприятно влияет на выживаемость больных резектабельною тимомой.

Химиотерапия находит все более широкое применение при лечении больных тимомой, особенно как компонент комбинированного лечения. Наиболее удачными считаются следующие комбинации: а) цисплатин, доксорубицин, винкристин, циклофосфамид; б) цитоксан, эпирубицин, винкристин; в) цисплатин, эпирубицин, этопозид и глюкокортикоидные гормоны. Многие авторы предлагают комбинированную тактику лечения инвазивных тимом, что включает неоадъювантную химиотерапию, хирургическую резекцию остаточной опухоли и послеоперационную лучевую терапию как завершающий этап лечения.

Неоперабельные опухоли вилочковой железы подлежат консервативному лечению. Наиболее оптимальной является крупнофракционная лучевая терапия в СОД 50–55 Гр. Подобная тактика позволяет добиться 5- и 6-летней выживаемости, составляющей 41 % и 37,5 % соответственно. В схему лечения добавляется также химиотерапия.

Лимфомы

Гемобластозы могут сначала протекать в виде изолированного поражения средостения. Это более всего характерно для лимфом, при которых в 30–40 % случаев первыми поражаются лимфатические узлы средостения. Опухоль достигает больших размеров и локализуется преимущественно в переднем средостении. 70 % пациентов с медиастинальной лимфомой имеют диагноз лимфогранулематоз, в то время как лишь у 30 % больных отмечаются неходжкинские лимфомы.

Опухоль при **лимфогранулематозе** чаще всего локализуется в переднем средостении. При этой форме лимфогранулематоза общие симптомы появляются поздно, а прогноз при значительных размерах опухолевого конгломерата в средостении плохой.

У больных с большой опухолью или опухолью, которая требует большого объема облучения нормальных тканей, лечение начинают с химиотерапии, сопровождаемой последующей лучевой терапией.

При ЛГМ наибольшее распространение получила методика последовательного многопольного облучения. Суммарная доза в очагах поражения достигает 40–45 Гр за 4–6 недель, а в зонах профилактического облучения составляет 35–40 Гр за 3–4 недели.

Прогноз пациентов с первичнорезистентным течением лимфогранулематоза крайне плохой. Подавляющее большинство пациентов оказываются резистентными к последующей лучевой терапии. Высокодозная терапия с трансплантацией стволовых клеток крови и костного мозга дает шанс на 5-летнюю безрецидивную выживаемость не более 35 % у пациентов этой группы. Более всего часто резистентными к терапии оказываются больные с исходно большой массой опухоли средостения.

Неходжкинские лимфомы средостения встречаются во всех возрастных группах. Для этой группы лимфом наличие общих симптомов менее характерно, отсутствует последовательность при поражении лимфоузлов. Существует два основных варианта неходжкинских лимфом — большая В-клеточная лимфома и лимфобластная лимфома.

По **степени злокачественности** согласно классификации ВОЗ лимфомы разделены на индолентные (медленно протекающие) и с различной степенью агрессивности. Сроки жизни больных с индолентными лимфомами исчисляются годами (медиана — 7–10 лет), агрессивными — месяцами и даже неделями (медиана — 1,5–2 года).

Комбинированное лечение всегда следует начинать с химиотерапии, которая сама по себе в I–II стадиях приводит к полной ремиссии не менее чем у 70–80 % больных. Несмотря на это, лучевая терапия обязательно входит в комплекс лечебных мероприятий, она дает более длительные местные лечебные результаты, а в дополнение к химиотерапии — более продолжительные ремиссии. Проводится комбинированное химиолучевое лечение по следующей методике («сэндвич»): 2–3 цикла химиотерапии — лучевая терапия — 2–3 цикла химиотерапии, проведенные последовательно. Облучению в дозе 32–36 Гр подлежат только исходные зоны поражения или зоны бывшего поражения (при высокой эффективности этапа химиотерапии). Комбинированное лечение может применяться повторно при поздних локальных рецидивах, что соответствует I–II стадиям.

После получения полной ремиссии проводят 2–3 цикла для **консолидации ремиссии**, после чего лечение прекращают. При обретении только частичной ремиссии лечение продолжают до полной ремиссии или до развития признаков токсичности.

С целью продления сроков ремиссии, лечение рецидивов и преодоления резистентности опухолей к лечению проводится высокодозная химиотерапия под защитой аутооттрансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови.

ТЕРАТОМЫ

Среди первичных неорганных новообразований средостения тератомы по частоте занимают второе место после нейrogenных опухолей и представляют 10–15 %. Тератомы состоят из тканей или элементов тканей, которые относятся ко всем трем зародышевым листкам. Эти новообразования имеют врожденный характер и возникают в процессе нарушенного эмбриогенеза.

По гистологическому строению различают зрелую тератому, незрелую тератому, тератому со злокачественной трансформацией.

Зрелая тератома состоит из нескольких зрелых, хорошо дифференцированных тканей, производных одного, двух или трех зародышевых листков, может быть солидного и кистозного строения. Микроскопически зрелые тератомы солидного и кистозного строения существенным образом не отличаются друг от друга. Нередко встречаются структуры периферических нервов, апокринные железы, кости, хрящ, зубы, ткань мозга, жировая клетчатка, гладкие мышцы. Реже в опухоли можно выявить ткань слюнной железы, поджелудочной железы, надпочечника, почки, легкого, молочной железы. Подавляющее большинство зрелых тератом кистозного строения является дермоидными кистами. Дермоидные кисты выстланы многослойным плоским ороговывающим эпителием; в толще стенки кисты, в отличие от эпидермоидной кисты, присутствуют потовые и сальные железы, фолликулы волос. Кроме того, в стенке дермоидной кисти и в соединительной ткани между кистами могут оказываться фрагменты и другие вышеперечисленные зрелые ткани. Зрелая тератома является доброкачественной опухолью и метастазов, как правило, не дает.

Незрелая тератома — опухоль, которая состоит из незрелых тканей, производных всех трех зародышевых листков, которые напоминают ткани эмбриона в период органогенеза. Размеры опухоли варьируют в широких пределах.

Признаки действительно злокачественной опухоли несут только те зрелые и незрелые тератомы, которые связаны с эмбриональным раком, опухолью желточного мешка, семиномой или хорионэпителиомой. В зависимости от морфологических особенностей второго компонента опухоль называют тератомой с эмбриональным раком, тератомой с семиномой или тератомой с хорионэпителиомой.

Очаги злокачественной герминогенной опухоли в зрелой и незрелой тератоме, даже при их небольшом объеме в зна-

чительной мере определяют прогноз заболевания. В связи с этим необходимым условием правильной морфологической диагностики является исследование как можно большего числа кусочков из разных участков опухолевого узла.

Тератома со злокачественной трансформацией — чрезвычайно редкая форма опухоли. Особенность ее состоит в возникновении в тератоме злокачественной опухоли, так называемого взрослого типа, такой как плоскоклеточный рак, аденокарцинома или меланома. Например, описаны случаи плоскоклеточного рака, который развился в дермоидной кисте.

Тератома средостения, как правило, локализуется в переднем средостении. На протяжении продолжительного времени клинически может не проявляться и выявляется случайно при рентгенологическом исследовании. Для тератомы средостения типичным является наличие в опухоли включений костной плотности (зубы, фаланги). Тератома кистозного строения с обызвествлением по краям определяется на рентгенограмме или КТ как интенсивная кольцевидная тень, которая окаймляет в виде скорлупы тень опухоли. В отдельных случаях в тератоме кистозного строения имеется горизонтальный уровень жидкости, тень тератомы более интенсивная в нижней половине и менее интенсивная в верхней (симптом Фемистера).

Лечение зрелых и незрелых тератом оперативное. При тератоме, которая связана с другими злокачественными герминогенными опухолями, а также при тератоме со злокачественной трансформацией применяют комплексное лечение. Оно включает оперативное удаление опухоли, использование противоопухолевых средств и лучевой терапии.

Медиастинальный зоб

К новообразованиям, которые развились из тканей, смещенных в средостение, принадлежит также *медиастинальный зоб*. Относят его к опухолям условно, так как в дослов-

ном содержании этого понятия он таковым не является. Медиастинальный зоб чаще встречается у женщин. Медиастинальный зоб может быть загрудинным, ныряющим и внутригрудным. Загрудинным называется зоб, верхний полюс которого удается прощупать со стороны яремной ямки. «Ныряющий» зоб располагается за грудиной. При глотании, кашле, натуживании зоб перемещается кверху, но не выходит полностью за рукоятку грудины. Прощупать в этот момент удается лишь поверхность его верхнего полюса. Внутригрудной зоб полностью находится за грудиной и пальпации не доступен. Зоб, который развился со смещенных в средостение зачатков щитовидной железы, называют абберантным. Абберантным может считаться зоб, полностью отделённый от щитовидной железы. Чаще малигнизации подвергаются узлы гипо- и эутиреоидной формы. Диагностика загрудинного и «ныряющего» зоба, в случаях, когда удается пропальпировать его верхний полюс, не представляет больших трудностей. Значительно сложнее диагностируется внутригрудной зоб. Типичным местом его локализации является передний отдел верхнего средостения, за рукояткой грудины по правую сторону или по левую сторону от трахеи, в зависимости от исходной его зоны — нижних отделов правой или левой части щитовидной железы. Правосторонние локализации встречаются чаще. Лечение — хирургическое. Доступ — шейный, или при больших опухолях комбинированный (шейный со стернотомией или торакотомией).

Контрольные вопросы:

Рак легкого:

1. Заболеваемость, причины, эпидемиология, предраковые заболевания.
2. Клиника, диагностика, ранняя диагностика рака легкого.
3. Дифференциальная диагностика.

4. Классификация.
5. Лечение: хирургическое лечение (общие принципы, методы); комбинированное и комплексное лечение.
6. Ближайшие и отдаленные результаты лечения; профилактика рака легкого. Метастатические опухоли легких: диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения.

Опухоли средостения (тимомы, лимфосаркома, тератома):

1. Заболеваемость, клиника, диагностика.
2. Дифференциальная диагностика.
3. Классификация.
4. Лечение: хирургическое лечение; комбинированное и комплексное лечение.
5. Ближайшие и отдаленные результаты лечения.

Тестовые задачи (верные ответы обозначены *):

1. Раком легкого чаще болеют:
 - мужчины пожилого возраста;*
 - женщины 50-летнего возраста;
 - одинаково часто мужчины и женщины.
2. Этиологические факторы рака легкого, это преимущественно:
 - употребление в пищу белков, жиров в чрезмерном количестве;
 - мужской пол;
 - курение табака;*
 - переохлаждение.
3. T2 для периферического рака легкого это:
 - опухоль до 3 см;
 - опухоль более 3 см;*
 - опухоль что распространяется на соседние структуры;
 - опухоль до 4 см;
 - метастатическое поражение лимфоузлов шеи.

Ситуационные задачи:

Тест 1. Больной В., 48 лет, жалуется на кашель, одышку, отек лица и шеи. На грудной клетке расширенные подкожные сосуды. В корне правого легкого патологическое образование. Печень не увеличена. Живот мягкий при пальпации. Какой предварительный диагноз?

- А. Рак легкого, цирроз печени;
- В. Рак легкого, метастазы в печень;
- С. Рак легкого, синдром верхней полой вены;
- Д. Рак легкого, метастазы в почки;*
- Е. Туберкулез легких.

Тест 2. Больной Г., 52 года, шахтер, курит. Жалобы на кашель, повышение температуры, небольшую одышку при физической нагрузке. При рентгенографии — снижение прозрачности легочной ткани в нижних отделах правого лёгкого. За последние четыре месяца трижды болел нижнедолевой пневмонией. Какая тактика обследования показана для подтверждения диагноза?

- А. Клинический анализ крови;
- В. Клинический анализ мочи;
- С. Фибробронхоскопия;*
- Д. Эзофагоскопия.
- Е. Томография.

Тест 3. Больной Н., 59 лет, не курит. Жалуется на кашель, одышку, боль в правой половине грудной клетки, повышение температуры. Болеет на протяжении двух недель. На рентгенограммах в корне правого легкого округлая тень до 3 см. в диаметре. Дыхание справа не прослушивается, перкуторно — легочный звук.

Какая тактика обследования и лечение?

- А. Повторные курсы антибиотиков;
- В. Специфическая противотуберкулезная терапия;
- С. Лучевая терапия;
- Д. Обследование в онкодиспансере.*
- Е. Химиотерапия.

Тест 4. У больного 53 лет установлен синдром ателектаза левого лёгкого. Как он клинически проявляется?

А. Жестким бронхиальным дыханием с сухими хрипами;

В. Амфоричным дыханием и тимпанитом;

С. Появлением разнокалиберных сухих и влажных хрипов;

Д. Ослаблением или отсутствием дыхания и голосового дрожания;*

Е. Грубыми сухими хрипами и укорочением перкуторного звука.

Тест 5. Больной З., 55 лет. Курит, жалуется на кашель, осиплость голоса на протяжении недели. В корне левого легкого объемное образование до 3 см. При УЗИ патологии внутренних органов не выявлено. Какой наиболее информативный метод диагностики в этом случае?

А. Общий анализ крови;

В. Бронхоскопия;*

С. Ларингоскопия;

Д. Томография средостения;

Е. Эзофагоскопия с биопсией.

Тест 6. На предприятии проводится профилактический осмотр. Какая рекомендация относительно здорового образа жизни основная в профилактике рака легких?

А. Прекратить курение;*

В. Не употреблять алкоголь;

С. Следить за весом тела;

Д. Заниматься физической культурой;

Е. Соблюдать режим труда и отдыха.

Тест 7. У больного подозревается центральный рак легкого. Какой исследовательский прием наиболее информативен для верификации и локализации первичического узла при данной патологии?

А. Бронхография;

В. Компьютерная томография;

- С. Бронхоскопия с биопсией;*
- Д. Обзорная рентгенография;
- Е. Полипозиционная рентгенография.

Тест 8. У больного 62 лет, который курит и часто болеет «пневмониями», при обзорной рентгенографии грудной клетки в правом легком выявлено треугольной формы затемнение с вершиной, направленной к корню легкого и сдвиг тени сердца и средостения в сторону поражения?

- А. Центральная раковая опухоль легкого с ателектазом доли;*
- В. Абсцесс легкого;
- С. Киста легкого;
- Д. Периферическая раковая опухоль легкого;
- Е. Ателектаз легкого.

Тест 9. При раке Пенкоста какое исследование более всего целесообразно?

- А. Трансторакальная пункция;*
- В. Компьютерная томография;
- С. Бронхография;
- Д. Бронхоскопия;
- Е. Ультразвуковое исследование.

Тест 10. Мужчина 72 лет жалуется на боли в суставах, кровохарканье. На флюорограмме выявлена округлая периферическая тень диаметром до 2 см в верхних отделах правого легкого. Клинически у больного имеется деформация фаланг пальцев в виде «барабанных палочек». Какое заболевание более всего вероятно?

- А. Рак легкого;*
- В. Туберкулез легкого с явлениями интоксикации;
- С. Петрификат в легком;
- Д. Метастатическое поражение легкого и суставов.
- Е. Туберкулома.

Литература

1. Алгоритми сучасної онкології. / Щепотин І. Б., Бондар Г. В., Ганул В. Л., Думанський Ю. В. та ін./ Київ. Книга плюс. — 2006. — 304 с.
2. Вибрані лекції з клінічної онкології: Навч. посіб. / Бондар Г. В., Уманський Ю. В., Антіпова С. В., Попович О. Ю. та ін. — Луганськ : ВАТ «Луганська обласна друкарня», 2009. — 560 с.
3. Трахтенберг А. Х., Чиссов В. И. Рак лёгкого: руководство, атлас. — М. : ГЭОТАР — Медиа, 2009. — 656 с.
4. Стариков В. И., Трунов Г. В. Рак легкого. — Харьков, «ООО Катран КПК», — 2002. — 212 с.
5. Харченко В. П., Кузьмин И. В. Рак легкого. руководство для врачей. — М. : Медицина. — 1994. — 480 с.
6. Щепотин И. Б. Онкология. Киев, Книга плюс. — 2006. — 250 с.
7. V. T. De Vita, Jr., S. Hellman // Cancer. Principles and Practice of Oncology. 5th Edition. — USA. — 1996. — 3125 p.

РАЗДЕЛ 6.

РАК ГРУДНОЙ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

6.1. РАК ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эпидемиология

Рак грудной железы (РГЖ) является наиболее распространенной онкологической патологией в большинстве стран мира, занимает первое место в структуре злокачественных новообразований у женщин, опережая рак легких, желудка, шейки матки и яичников. Ежегодно в мире обнаруживают около 1 млн. новых случаев РГЖ.

Динамика заболеваемости РГЖ свидетельствует о ее неуклонном росте со среднегодовым приростом 4,7 %. Максимальное число заболевших регистрируется в возрасте 50–59 лет. РГЖ у мужчин встречается в 100 раз реже, чем у женщин.

Этиология

Возраст. Вероятность заболевания РГЖ с возрастом существенным образом повышается. Он очень редко встречается у женщин в возрасте младше 20 лет, но начиная с 35-летнего возраста заболеваемость резко возрастает, и среди женщин в возрасте 85 лет и старше она максимальна.

Гормональные факторы. Точно установленная зависимость между уровнями гормонов, особенно эстрогена, и развитием РГЖ. Много раковых клеток грудной железы содержат рецепторы эстрогена. Эстроген связывается с этими рецепторами и проникает в клетку, способствуя ее росту. «Гормональный анамнез» каждой женщины является важным фактором, который определяет риск развития у нее РГЖ. Женщина, у которой менструации начались в очень молодом возрасте и/или менопауза наступила очень поздно, подвержена большему

риску, поскольку ее организм ощущает колебание уровней эстрогена, связанные с менструальным циклом, на протяжении более длительного времени в сравнении со средним периодом. То же самое относится к бездетным женщинам или тем, кто родил первого ребенка в позднем возрасте. Раннее рождение ребенка, много детей и длительное грудное вскармливание снижают вероятность заболевания, поскольку при этом увеличивается период времени, свободный от менструальных циклов.

Генетические факторы. Было выявлено, что вероятность заболевания РГЖ у некоторых женщин возрастает под влиянием наследственного фактора. Женщины, которые имеют одну или более родственниц первой степени (мать или сестру), больных раком этой локализации, сами подвергаются намного большему риску.

Алиментарные факторы. Рак грудной железы — болезнь развитых стран. Больше половины всех случаев этого заболевания в мире регистрируется в Северной Америке и Европе. Можно с достаточной уверенностью предположить наличие связи между некоторыми реалиями образа жизни (позднее замужество, поздние роды, прерывание беременности и т. д.), характерными для этих стран, и развитием РГЖ. Прямой корреляции между пищевым рационом и заболеваемостью РГЖ не выявлено, но имеются веские основания считать, что потребление большого количества жиров животного происхождения (с мясом и молочными продуктами) может оказывать воздействие его развитию, возможно в результате повышения уровней эстрогена, который циркулирует в организме.

Другие факторы. Каких-либо данных, которые свидетельствуют о том, что травма грудной железы (например, при ударе) вызывает рак этой локализации, нет. Если в прошлом у женщины было доброкачественное заболевание грудной железы (мастит, доброкачественные опухоли или кисты), она подвергнута более высокому риску развития злокачественного поражения этого органа.

Патогенез

Выделяют четыре патогенетические формы РГЖ.

1. *Гипотиреоидная* — выявляется у 4,3 % больных в возрасте до 30 лет, которые страдают гипотиреозом, ранним ожирением, фолликулярной кистой яичников, ранним появлением месячных.

2. *Яичниковая* — встречается приблизительно у половины больных в возрасте от 28 до 50 лет. Это женщины с выраженным нарушением функции яичников, с сексуальными нарушениями, склонные к дисгормональным дисплазиям грудных желез, а также женщины с поздними родами и склонностью к ожирению.

3. *Надпочечниковая* — наблюдается у 40 % больных женщин, которым свойственны заболевания, связанные с нарушением функции надпочечников. Опухоли этой формы растут по инфильтративному типу и склонны к ранней генерализации.

4. *Старческая* — встречается у 8 % больных старше 60 лет. Опухоли этой формы протекают, как правило, торпидно с низкой склонностью к местному распространению и метастазированию.

Регионарными лимфатическими коллекторами являются аксиллярные, подлопаточные, подключичные, надключичные и внутригрудные парастернальные лимфатические узлы. Гематогенное распространение метастазов осуществляется через венозное русло, началом которого являются межреберные вены. С током крови раковые клетки попадают во внутренние органы, костный мозг и кости. К органам «мишеням» РГЖ относятся легкие, плевра, печень, головной мозг, кости, яичники. Костные метастазы чаще всего локализуются в костях таза, позвоночнике, ребрах, крупных трубчатых костях.

Классификация РГЖ по системе TNM (7-е издание, 2010)

T — первичная опухоль:

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 — первичная опухоль не определяется.

Tis — преинвазивная карцинома (карцинома in situ).

Tis (DCIS) — интрадуктальная карцинома in situ.

Tis (LCIS) — лобулярная карцинома in situ.

Tis (Paget) — болезнь Педжета — рак соска без наличия опухолевого узла.

T1 — опухоль до 2 см в наибольшем измерении.

T1mic (микροинвазия) — до 0,1 см в наибольшем измерении.

T1a — до 0,5 см в наибольшем измерении.

T1b — до 1 см в наибольшем измерении.

T1c — 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 так как описано в T4a — T4d.

T4a — распространение на грудную стенку.

T4b — отек (включая «лимонную корку»), или язва кожи грудной железы, или сателлиты в коже железы.

T4c — признаки, перечисленные в 4a и 4b.

T4d — воспалительные формы рака. Воспалительная форма РГЖ характеризуется диффузным утолщением кожи с плотными краями, без подлежащей пальпируемой массы. Если биопсия кожи отрицательна или нет локализованной опухолевой массы, при патологической классификации используется категория pTx, а при клинической — T4d.

N — Регионарные лимфатические узлы:

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.

N1 — метастазы в менее чем 4 мобильных подмышечных лимфатических (ом) узлах(е) на стороне поражения.

N2 — метастазы в более чем 4 подмышечных лимфатических узлах или фиксированных друг к другу, или клинически обусловленные метастазы во внутренних лимфатических узлах грудной железы на стороне поражения при отсутствии клинически обусловленных метастазов в подмышечных лимфатических узлах.

N2a — метастазы в подмышечных лимфатических узлах, фиксированных друг к другу или к другим структурам.

N2b — метастазы, обусловленные только клинически, во внутренних лимфатических узлах грудной железы, при отсутствии клинически обусловленных метастазов в подмышечных лимфатических узлах.

N3 — метастазы в подключичных лимфатических узлах с или без метастазов в подмышечные лимфатические узлы или клинически обусловленные метастазы во внутренних лимфатических узлах грудной железы на стороне поражения при наличии метастазов в подмышечных лимфатических узлах; или метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения с или без метастазов в подмышечных или внутренних лимфатических узлах грудной железы.

N3a — метастазы в подключичных лимфатических узлах.

N3b — метастазы во внутренних лимфатических узлах грудной железы на стороне поражения.

N3c — метастазы в надключичных лимфатических узлах.

М — Отдаленные метастазы.

Mx — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 — нет признаков отдаленных метастазов.

M1 — имеются отдалённые метастазы.

Группирование РГЖ по стадиям

Стадия 0	T_{is}	N_0	M_0
Стадия I	T_1	N_0	M_0
Стадия IIА	T_0	N_1	M_0
	T_1	N_1	M_0
	T_2	N_0	M_0
Стадия IIВ	T_2	N_1	M_0
	T_3	N_0	M_0
Стадия IIIА	T_0	N_2	M_0
	T_1	N_2	M_0
	T_2	N_2	M_0
	T_3	N_1	M_0
	T_3	N_2	M_0
Стадия IIIВ	T_4	N_{0-2}	M_0
Стадия IIIC	любое Т	N_3	M_0
Стадия IV	любое Т	любое N	M_1

Клиника РГЖ

Клинически различают:

1. Узловая форма.
2. Диффузная форма:
 - Эризипелоидная;
 - Маститоподобная;
 - Отёчно-инфильтративная;
 - Панцирный рак.
3. Редкие формы:
 - Рак Педжета (рак соска);
 - Первично-множественный рак;
 - Оккультный (скрытый) рак;
 - Рак дополнительной грудной железы;
 - Непальпируемая форма;
 - Маргинальный рак.

Узловая форма встречается чаще всего. Она проявляется в виде плотного бугристого безболезненного узла в грудной железе с преобладающей локализацией в верхне-наружном квадранте. Опухоль смещается при пальпации вместе с окружающими тканями, часто в результате опухолевой инфильтрации кожи образуется характерный рисунок «лимонной корки» с четко обозначенными точечными втяжениями и площадкой втягивания кожи.

Диффузные формы часто протекают остро, чрезвычайно злокачественные, бурно метастазируют и имеют плохой прогноз.

Эризипилоидная форма — одна из разновидностей воспалительно-инфильтративного рака. Особенностью ее является внутрикожное распространение опухоли по лимфатическим сосудам. Клинически это проявляется воспалительной гиперемией кожи в результате ракового лимфангоита.

Маститоподобная форма характеризуется гиперемией кожи, отеком мягких тканей, участка или всей грудной железы и повышением температуры тела, которое создает картину острого мастита и является причиной диагностических и лечебных ошибок (раскрытие «маститита», применение физиопроцедур).

Отёчно-инфильтративная форма сопровождается увеличением грудной железы, инфильтрацией кожи в виде «лимонной корки». Пальпируемый инфильтрат не имеет четких границ и занимает большую часть железы.

Панцирный рак характеризуется опухолевой инфильтрацией как самой ткани железы, так и покрывающей ее кожи. Процесс может выходить за пределы железы и распространяться на грудную стенку. Кожа становится плотной, пигментированной, смещается плохо. Появляется множество плотных внутрикожных опухолевых узлов. Грудная железа уменьшается в размерах, подтягивается кверху, сморщивается. Опухолевый инфильтрат стягивает грудную стенку в виде панциря.

Отдельные формы

Рак Педжета или рак соска. С учетом клинического течения существует еще одно название этой опухоли — экземоподобный рак соска. Опухоль возникает в мальпигиевом слое и развивается из переходного эпителия, который имеет отношение к плоским эпидермальным клеткам грудных протоков соска. Первые признаки болезни напоминают «экзему соска», что проявляется в утолщении последнего, появлению на его поверхности корки. Постепенно возникают эрозии, а со временем и язвы. В процесс втягивается ареола и кожа железы. Больные с опухолью Педжета часто по ошибке лечатся у дерматологов по поводу экземы соска, который существенным образом ухудшает отдаленные результаты.

Первично-множественный РГЖ обусловлен одновременным развитием двух или нескольких опухолей у одной больной. При этом возможно четыре варианта первично-множественного рака: с одновременным поражением двух грудных желез, с локализацией двух опухолей в одной грудной железе, с наличием опухоли в одной из желез и в других органах. Риск развития опухоли во второй грудной железе у женщин, которые перенесли радикальное лечение по поводу РГЖ, увеличивается в 5–6 раз.

Окультная (скрытая) форма РГЖ характеризуется преимуществом клинической картины метастатического поражения лимфатических подмышечных узлов. При этом первичная опухоль имеет небольшие размеры и клинически не определяется.

Рак дополнительной грудной железы развивается в редких случаях. Ткань грудной железы в период эмбриогенеза попадает в подмышечный участок. Дополнительная грудная железа проявляется в период лактации.

Непальпируемая (начальная) форма РГЖ характеризуется наличием пальпаторно неопределяемой злокачественной опухоли, диагностика которой базируется на данных специальных методов исследования (маммография, УЗИ).

С каждым годом увеличивается число больных, у которых РГЖ диагностируется в доклинической стадии. В странах Западной Европы более 30 % больных РГЖ оперируется в этой стадии.

Диагностика

Первым этапом диагностики является изучение анамнеза пациентки. Сбор анамнеза необходимо проводить в следующей последовательности:

а) сроки появления или выявления опухоли, наличие подобных опухолей в прошлом;

б) операции на грудной железе;

в) замужество, семейный статус в это время, сексуальная функция;

г) возраст при первой беременности и первых родах, возраст при последней беременности, число беременностей и абортов;

д) полноценность кормления грудью;

е) возраст появления первых менструаций, время наступления менопаузы, срок последней менструации;

ж) гинекологические заболевания, в том числе фибромиомы матки, эндометриозы;

з) маститы в анамнезе.

Особенности осмотра грудной железы

После опрашивания больной следует перейти к осмотру и пальпации грудных желез. При осмотре необходимо обращать внимание на следующие моменты:

Увеличение или уменьшение размеров органа.

Подтянутость грудных желез вверх или в стороны, смещаемость их или фиксация.

Втянутость соска.

Локальная или тотальная гиперемия кожи грудной железы, а также распространение последней на грудную или брюшную стенки, верхнюю конечность.

Локальный или тотальный отек железы, которая имеет вид «лимонной корки».

Узловые уплотнения, язвы кожи, корочки, мокнутие соска, распад тканей.

Пальпация грудных желез

Пальпацию грудных желез следует проводить в положении больной стоя и в положении лежа. Изучают состояние сосков, наличие или отсутствие выделений из них. Осторожно собирая кожу в складки, осматривают наличие или отсутствие кожных симптомов — сморщенность или втягивание, лимфостаз, симптом «лимонной корки». После поверхностной проводят глубокую пальпацию, при которой изучают состояние железистых долек и определяют характер опухоли или другого образования в железе. Исследуют сначала одну, а потом другую грудную железу, прощупывая все отделы по направлению от соска до периферии. Для четкой локализации патологического процесса необходимо условно разделить грудную железу на четыре квадранта: верхне-наружный, верхне-внутренний, нижне-внутренний и нижне-наружный.

Основными клиническими проявлениями РГЖ является:

а) втягивание кожи в месте опухоли, симптом умбиликации или площадки;

б) утолщение соска и складки ареолы, где определено наличие опухоли — симптом Краузе;

в) явления лимфостаза — симптом «лимонной корки» над опухолью или за ее пределами;

г) симптом Кенига — при прижатии ладонью грудной железы опухоль не исчезает;

д) симптом Прибрама — при потягивании за сосок опухоль смещается за ним;

е) втяжение соска;

ж) патологические выделения из соска (кровь, темная или светлая жидкость).

Дополнительные методы исследования

Маммографическое исследование проводится в следующих случаях:

а) при профилактических осмотрах здоровых женщин для выявления ранних и непальпируемых форм рака и других патологических изменений в грудной железе;

б) для контроля за второй грудной железой после мастэктомии по поводу злокачественного новообразования;

в) для исключения мультицентрического роста опухоли при решении вопроса о возможности выполнения сохраняющих или косметических операций;

г) при выявлении метастатических изменений в подмышечных лимфатических узлах и отсутствии пальпируемых новообразований в грудных железах;

д) для дифференциальной диагностики между раком и доброкачественными опухолями.

Дуктография — это контрастная маммография, которую следует осуществлять после введения контрастного вещества в грудные протоки. Исследование показано при сецернирующем соске, внутрипротоковой папилломе, внутрипротоковом раке.

Пневмоцистография — контрастное исследование кистозных образований грудной железы путем эвакуации их содержимого и введение контрастного вещества или воздуха (8-10 мл). Рентгеновский снимок позволяет проследить строение стенки кисты, рельеф внутренней поверхности.

Очень точным рентгеновским исследовательским приемом грудной железы является **компьютерная томография** — выполняются послойные срезы (томограммы) грудной железы.

Метод **магнитнорезонансной томографии** также применяется для диагностики РГЖ.

Высокие показатели радионуклидной визуализации РГЖ, которые достигают 94–96 %, получены при применении туморотропных радиофармацевтических препаратов: блеомицина, меченного Co^{57} или $\text{Tc}^{99\text{m}}$

УЗИ позволяет выявить в грудной железе патологический

очаг, его локализацию, форму и размеры. С помощью ультразвука определяются участки, величина и плотность которых находится за пределами возможностей рентгеновского изображения. Под контролем ультразвука можно выполнять пункцию опухоли грудной железы.

Термографическая диагностика основана на принципе разности температур здоровой и опухолевой ткани. Известно, что злокачественные опухоли имеют более высокую температуру, чем окружающие ткани грудной железы. Для исследования применяется термограф. Этот метод особенно информативен при диагностике кожных метастазов после операции.

Морфологическая верификация РГЖ

Верификация рака с помощью цитологического исследования пунктатов из опухоли, выделений из соска является необходимым мероприятием при любом подозрении на злокачественный процесс в грудной железе.

Наиболее информативным методом диагностики РГЖ является эксцизионная биопсия, которая обеспечивает наиболее точную верификацию. Показаниями к диагностической секторальной резекции грудной железы являются отсутствие цитологического подтверждения диагноза рака при трехкратной пункции опухоли, а также выявление на маммограммах или при УЗИ непальпируемых образований, подозрительных на рак. Биоптат срочно доставляют в лабораторию, где проводят гистологическое экспресс-исследование. При выявлении рака сразу выполняют радикальную операцию (мастэктомию, квадрантэктомию).

Рецепторный статус опухоли

Необходимо помнить, что обязательным у больных РГЖ является изучение гормональных рецепторов, которые, находясь в клетке в виде растворимых протеинов цитоплазмы, имеют способность связываться со стероидами. Комплекс гормон-рецептор транслоцируется в ядро, в котором происхо-

дит взаимодействие его с хроматином. Ткани грудных желез содержат специфические рецепторы андрогенов, глюкокортикоидов, эстрогенов и прогестонов. Основными являются рецепторы к эстрогену и прогестерону. Была установлена прямая зависимость эффективности гормонотерапии от содержания в тканях опухоли рецепторов стероидных гормонов. Считают, что у 35–85 % больных имеются рецептор-положительные опухоли. Также проводятся исследования эпидермального фактора роста опухоли HER2/neu.

Для уточнения распространенности РГЖ к началу радикального лечения необходимо провести: рентгенологическое исследование легких, УЗИ печени и при наличии болевого синдрома рентгенографию (компьютерную томографию) позвоночника, костей таза или трубчатых костей. Необходим осмотр гинеколога для исключения метастазов в яичники.

Лечение

Хирургический метод

Ведущим методом лечения РГЖ является хирургический. Радикальная мастэктомия предложена в 1894 г. W. Holsted. При этой операции удаляется грудная железа, большая и малые грудные мышцы, подмышечная, подлопаточная и подключичная клетчатка в едином блоке.

Последние 20 лет «золотым стандартом» хирургического лечения РГЖ была операция Пейти, при которой удаляется грудная железа, малая грудная мышца, подмышечная, подлопаточная и подключичная клетчатки. Большая грудная мышца сохраняется.

Сейчас все большее значение уделяется вопросам улучшения качества жизни, которое достигается выполнением органосохраняющих операций на грудной железе, а также реконструктивно-восстановительных операций с использованием местных тканей. Показание к выполнению органосохраняющих операций на грудной железе (радикальная секторальная резекция грудной железы по Блохину и др.):

- желание больной сохранить грудную железу;
- наличие узловой формы рака, размером до 3,0–4,0 см;
- отсутствие мультицентрического роста (на маммограммах, УЗИ, или клинически);
- медленный и умеренный темпы роста, удвоение размера опухоли не быстрее чем за 3 мес. (по данным анамнеза);
- отсутствие отдаленных метастазов;
- допустимо наличие одиночных метастазов в подмышечной области;
- благоприятное соотношение размеров грудной железы и опухоли для получения удовлетворительного косметического результата операции.

При выполнении органосохраняющих операций обязательным является гистологическое исследование края резекции. Все случаи с наличием опухоли по краям резекции должны сопровождаться повторными операциями, включая реиссечение до здоровой ткани грудной железы или выполнение мастэктомии. В случае если позитивными оказались несколько краев реиссечения, мастэктомия является оптимальным методом лечения.

Лучевая терапия

Метод лучевой терапии РГЖ является основным компонентом в комбинированном лечении.

Предоперационная лучевая терапия проводится в двух случаях:

У больных с IIIA и IIIB стадией заболевания при N_1 и N_2 с целью уменьшения размеров опухоли. Облучение проводится дробными фракциями по 2 Гр каждый день. Облучается грудная железа и регионарные лимфатические узлы. СОД — 40-50 Гр на поле. Операция проводится через 4-5 нед. после угасания лучевой реакции.

Облучение большими фракциями (4–5 Гр) на протяжении 5 дней с общей суммарной дозой 25 Гр проводится больным

с IА и IБ стадией заболевания с целью антибластики для девитализации наиболее злокачественных опухолевых клеток. Операция выполняется сразу после облучения до развития лучевой реакции.

Послеоперационная лучевая терапия проводится больным, у которых при гистологическом исследовании оказываются пораженными лимфатические узлы. Облучение после операции проводится с целью антибластики для уничтожения раковых клеток, которые попали в рану. Облучают послеоперационный рубец, подмышечную, надключичную и парастермальную области суммарной дозой 45 Гр на поле.

Гормонотерапия

Гормональное лечение РГЖ определяется ее гормонозависимостью. Гормонотерапия заключается в назначении андрогенов (метилтестостерона) или антиэстрогенов (тамоксифена). Эффект гормонотерапии в основном зависит от наличия или отсутствия в опухоли рецепторов прогестерона (РП) или эстрогенов (РЭ). При наличии в опухоли рецепторов прогестерона (РП+) и эстрогенов (РЭ+) 78 % больных реагируют на гормонотерапию. Если эти рецепторы заблокировать, то раковая клетка не может захватывать необходимые ей гормоны, перестает делиться, стареет и гибнет.

В настоящее время синтезированы вещества, способные выборочно блокировать рецепторы стероидных гормонов, что приводит к прекращению деления клеток. Эти вещества называют антигормональными и, в частности, антиэстрогенами. Принимать антиэстрогены необходимо длительно (от 3 до 5 лет). Установлено также, что жировые клетки организма с помощью энзима ароматазы также вырабатывают эстрогены. Поэтому больным с положительными рецепторами дополнительно рекомендуется еще назначение ингибиторов ароматазы.

У менструирующих женщин выполняется хирургическая или медикаментозная кастрация.

Химиотерапия

Одним из важных компонентов комбинированного и комплексного лечения РГЖ является химиотерапия. При диффузном РГЖ химиотерапия является основным и часто единственным методом лечения.

Предоперационную химиотерапию проводят при больших размерах первичной опухоли без признаков распространенности процесса для регрессии опухоли и девитализации наиболее агрессивных клонов клеток.

У всех больных проводят послеоперационную адъювантную химиотерапию. Назначают от 3 до 6 таких курсов химиотерапии с интервалом в 1 мес. К наиболее распространенным схемам полихимиотерапии принадлежат следующие:

- СМФ: циклофосфамид, метотрексат, фторурацил.
- ФАС: фторурацил, адриабластин, циклофосфамид.
- ЕС: эпирубицин, циклофосфамид.
- Доксорубицин + доцетаксел.
- Доксорубицин + паклитаксел.
- ФЕС: фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид.
- Винорельбин + доксорубицин.
- Доцетаксел + карбоплатин.
- Винорельбин + трастузумаб.
- Трастузумаб + доцетаксел.
- Трастузумаб + паклитаксел.
- Трастузумаб + карбоплатин + доцетаксел.
- Трастузумаб + карбоплатин + паклитаксел.

Прогноз

Прогноз лечения РГЖ зависит от стадии заболевания, степени дифференцировки опухолевых клеток, возраста больной и от адекватности проведенного лечения. До 65 % женщин живут не менее 5 лет после постановки диагноза РГЖ. 5-летняя выживаемость: стадия I — 84 %; стадия II — 71 %; стадия III — 48 %; стадия IV — 18 %.

6.2. РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Злокачественные опухоли щитовидной железы составляют около 1,3 % от числа всех злокачественных новообразований. В последние годы в Украине отмечается быстрый рост заболеваемости раком щитовидной железы, за последние 10 лет заболеваемость выросла более чем в 3 раза.

Рак щитовидной железы чаще встречается у женщин (соотношение в среднем 1:4). Наиболее часто заболевание наблюдается в возрасте 40–60 лет, однако нередко встречается и в юношеском возрасте.

Этиология

Этиология рака щитовидной железы окончательно не выяснена. Выделяют экзогенные и эндогенные факторы. К экзогенным относятся ионизирующее излучение, лечение тиреостатиками (особенно мерказолилом), недостаток алиментарного йода (зобная эндемия). Эндогенными является генетически обусловленный ферментативный дефект гормонопоэза, дисгормональные нарушения в организме, которые вызывают повышенную тиреотропную стимуляцию гипофизом, наследственную склонность к развитию «семейной формы» медуллярного рака щитовидной железы, возрастная инволюция щитовидной железы.

Отмечено развитие рака из одиночных и множественных аденом в 10–16 % случаев. У детей вероятность трансформации аденом щитовидной железы еще выше и достигает 30 %. Считают, что в большинстве случаев (90 %) раку щитовидной железы предшествует паренхиматозная аденома. Злокачественные опухоли развиваются в зобноизменённой железе приблизительно в 10 раз чаще, чем в неизменённой.

Среди других причин, которые ведут к возникновению рака щитовидной железы, отмечают травму, наличие хро-

нических воспалительных процессов (струмит, тиреоидит), гиперплазию.

Много авторов считают, что рак щитовидной железы является следствием нарушения гормонального гомеостаза. Вследствие нарушения гормонообразования в железе, обусловленного недостатком йода, медикаментозным влиянием или другими причинами, создается недостаточность тиреоидных гормонов, которые по механизму обратной связи вызывают соответствующую реакцию — стимуляцию щитовидной железы с помощью тиреотропного гормона гипофиза, который, в свою очередь, стимулируется нейрогормоном гипоталамуса — тиреотропин-рилизинг-гормоном. У значительной части больных (около 20 %) опухоли щитовидной железы сочетаются с доброкачественными или злокачественными новообразованиями грудной железы, тела и шейки матки, яичников.

Обобщая вышесказанное можно сгруппировать лиц, которые принадлежат к группе повышенного риска по раку щитовидной железы:

- 1) женщины, продолжительное время страдающие воспалительными или опухолевыми заболеваниями гениталий и грудных желез;
- 2) лица, которые имеют наследственную склонность к опухолям и дисфункциям желез внутренней секреции;
- 3) лица, которые страдают аденомой или аденоматозом щитовидной железы, рецидивирующим эутиреоидным зобом в эндемических районах;
- 4) лица, которые получили общее или местное лучевое воздействие на область головы и шеи, особенно в детском возрасте.

Патоморфология

Щитовидная железа содержит 3 типа гормоноактивных клеток, которые отличаются по своей функции:

- клетки А (фолликулярные) — вырабатывают тиреоидный гормон;

- клетки В (Гюртеля-Ашкинази) — вырабатывают серотонин;
- клетки С (парафолликулярные) — вырабатывают кальцитонин.

Из клеток А и В развивается фолликулярная аденокарцинома; папиллярная аденокарцинома; недифференцированный рак. Из С-клеток развивается солидный рак с преимуществом паренхимы (медуллярный).

Папиллярный рак — наиболее часто встречаемая форма злокачественных эпителиальных опухолей щитовидной железы, составляет более 60 % всех злокачественных опухолей. Опухоль имеет медленный рост и характеризуется частым метастазированием в регионарные лимфатические узлы.

Фолликулярный рак — составляет около 15 % всех злокачественных опухолей щитовидной железы и характеризуется относительно медленным ростом. Эта форма рака часто дает отдаленные метастазы в легкие и кости. Оценка морфологических данных позволяет высказать допущение о более частом развитии у детей фолликулярного варианта папиллярного рака, который имеет менее благоприятное течение и склонность к внутриорганный диссеминации.

Недифференцированный рак — характеризуется полной потерей дифференциации клеток. Отличается наиболее быстрым ростом и злокачественностью. Он отличается активным метастазированием (регионарным и отдаленным), очень быстрой местной прогрессией. Продолжительность жизни больных от момента установления диагноза в среднем составляет 3 месяца.

Медуллярный рак — развивается не из эпителия, а из нейрогенных элементов, которые мигрировали в щитовидную железу в процессе эмбриогенеза. Он отличается средней степенью злокачественности, бывает спорадическим или «семейным». У части больных он сопровождается синдромом Сиппля, т.е. сочетается с феохромоцитомами и паращитовидными аденомами. Медуллярный рак — это гормонально-активная опухоль,

при которой резко (в 100 раз и более) повышается уровень кальцитонина в сыворотке крови. У 30 % больных с этой опухолью наблюдается диарея, вызванная гуморальными факторами, которые секретирует опухоль. Регионарные метастазы обнаруживают у 5 % больных, а отдаленные у 3 %.

Плоскоклеточный рак щитовидной железы встречается очень редко, протекает очень злокачественно, бурно метастазирует и имеет плохой прогноз.

Классификация по системе TNM (7-е издание, 2010)

T — первичная опухоль:

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 — первичная опухоль не определяется;

T1 — опухоль до 2 см в наибольшем измерении, ограничена тканью щитовидной железы;

T2 — опухоль от 2-х до 4-х см в наибольшем измерении, ограничена тканью щитовидной железы;

T3 — опухоль более 4 см в наибольшем измерении, ограничена тканью щитовидной железы;

T4a — опухоль любого размера, которая распространяется за границы капсулы щитовидной железы с прорастанием в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв.

T4b — опухоль прорастает в превертебральную фасцию, сонную артерию, или медиастинальные сосуды.

N — Регионарные лимфатические узлы:

NX — Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами;

N1a — поражены претрахеальные, паратрахеальные и предгортанные лимфатические узлы;

N1b — метастатическое поражение (одностороннее, двустороннее или контрлатеральное) подчелюстных, яремных, надключичных и медиастинальных лимфатических узлов.

М — Отдаленные метастазы:

МХ — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

М0 — нет признаков отдаленных метастазов;

М1 — имеются отдалённые метастазы.

Группировка по стадиям

Папиллярный и фолликулярный рак щитовидной железы			
Возраст до 45 лет			
Стадия I	Любое T	Любое N	M0
Стадия II	Любое T	Любое N	M1
Папиллярный и фолликулярный рак щитовидной железы			
Возраст 45 лет и старше			
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1 — 3	N1a	M0
Стадия IVA	T1 — 4a	Любое N	M0
Стадия IVB	T4b	Любое N	M0
Стадия IVC	Любое T	Любое N	M1
Медулярный рак щитовидной железы			
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1 — 3	N1a	M0
Стадия IVA	T4a	N0 — N1a	M0
	T1 — 4a	N1b	M0
Стадия IVB	T4b	Любое N	M0
Стадия IVC	Любое T	Любое N	M1
Анапластический рак щитовидной железы			
Стадия IVA	T4a	Любое N	M0
Стадия IVB	T4b	Любое N	M0
Стадия IVC	Любое T	Любое N	M1

Клиника

Клиническая картина рака щитовидной железы в начальных стадиях очень скудна, отсутствуют патогномоничные симптомы. Рак этой локализации относится к визуальным формам.

Объективными симптомами развития рака, на фоне длительно существующего зоба является более быстрое и прогрессирующее его увеличение, уплотнение, появление бугристости. Однако папиллярные раки могут иметь мягкую и эластичную консистенцию. Если опухоль развивается в глубине железы, то при пальпации может создаваться впечатление диффузного увеличения и уплотнения всей железы или доли.

При отсутствии анамнеза основным местным симптомом является увеличение щитовидной железы или появление более плотного участка, иногда в форме опухолевого узла в одной из долей или перешейке.

Патогноманичным признаком опухолей щитовидной железы считается их смещаемость при глотании.

Приблизительно в 25 % случаев встречается «скрытый» или «окультиный» рак щитовидной железы, который имеет небольшие размеры (до 1,5 см в диаметре) и впервые проявляется метастазированием в лимфатические узлы шеи, легкие или кости. Скрытый рак щитовидной железы при продолжительном существовании метастазов в регионарных лимфатических узлах шеи может клинически не определяться, в то время как первичную опухоль иногда не удастся выявить существующими методами диагностики.

По мере развития рак щитовидной железы прорастает капсулу и начинает распространяться на соседние ткани: прорастает в стенку трахеи, реже пищевод, мышцы, нервно-сосудистый пучок шеи. В результате изменяется голос, возможно поперхивание жидкой пищей, что связано со сдавливанием или прорастанием опухолью возвратного нерва и сопровождается нарушением подвижности голосовых связок.

Опухоль сдавливает трахею или гортань, что вызывает нарушение дыхания. Развивается дисфагия при прорастании опухоли пищевода.

Следующая группа симптомов связана с метастазами рака щитовидной железы. Существует зависимость между морфологической формой опухоли и характером метастазирования. Так папиллярный рак преимущественно метастазирует лимфогенно, а фолликулярный — гематогенно. У женщин регионарные и отдаленные метастазы возникают реже, чем у мужчин, что объясняется преобладанием у женщин дифференцированных форм рака. Лимфогенно поражаются лимфатические узлы шеи, надключичные узлы, а в более поздних стадиях узлы средостения.

Кроме типичной локализации щитовидной железы вследствие нарушения в эмбриогенезе возможно образование абберантных щитовидных желез. Эти абберантные щитовидные железы могут располагаться от корня языка до дуги аорты, образуя загрудинный зоб, язычный зоб, зоб в боковых отделах шеи. Опухоли из абберантных щитовидных желез встречаются редко, особенно в боковых отделах шеи.

Диагностика

Рак щитовидной железы относится к визуальным локализациям злокачественных опухолей, в связи с чем, значительно повышается роль профилактических осмотров в активном выявлении заболевания. После изучения анамнеза и жалоб больного проводят осмотр и пальпацию щитовидной железы.

Следующим этапом диагностики является ультразвуковое исследование щитовидной железы. Этот метод дает возможность выявить непальпируемое образование. Наиболее часто злокачественное поражение обнаруживают в узлах размерами более 3 см с кистозно-солидной структурой. Считают, что наличие мелких гиперэхогенных включений (микрокальци-

натов) может свидетельствовать в пользу малигнизации узла, хотя кальцинаты могут иногда встречаться при долгосрочно существующей доброкачественной тиреоидной патологии, и даже в измененной ткани железы. Под контролем УЗИ также можно проводить и пункционную биопсию из опухоли железы.

Из лучевых методов диагностики в последнее время часто применяется КТ и МРТ. Эти методы имеют высокую разрешающую способность и особенно информативны при загрудинном расположении опухоли.

Радиоизотопная диагностика, проведенная с радиоактивным йодом (I^{131}) является дополнительным методом. Йод поглощается тканью щитовидной железы, при этом накопление изотопа в раковой ткани обычно ниже. На сканограмме железы в месте локализации опухоли отмечаются «холодные» очаги, однако некоторые доброкачественные образования (тиреоидиты и кисты) дают такую же картину. Этот метод особенно важен для выявления отдаленных метастазов рака щитовидной железы.

В каждом случае рака щитовидной железы необходимо рентгенологическое исследование органов грудной клетки и пищевода для выявления метастазов в легких и средостении, смещения или сдавления трахеи и пищевода. Также обязательна ларингоскопия для выяснения состояния голосовых связок (паралич возвратного нерва).

Для диагностики опухолей щитовидной железы оправдана активная тактика, так любое узловое образование в щитовидной железе, кроме воспалительного процесса, подлежит удалению со срочным гистологическим исследованием.

Дифференциальная диагностика

Рак щитовидной железы необходимо дифференцировать с острыми и хроническими воспалительными процессами — тиреоидитами и струмитами специфического (туберкулез, си-

филис) и неспецифического характера (кистами шеи), лимфо-пролиферативными заболеваниями с поражением щитовидной железы и шейных лимфоузлов, метастазами в щитовидную железу нетиреоидного рака.

Для острых тиреоидитов характерно равномерное увеличение щитовидной железы при сохранении ее контуров. Они развиваются быстро, протекают с субфебрильной температурой, нередко на фоне инфекционного процесса (ангина, грипп).

Туберкулезные тиреоидиты характеризуются медленным развитием, диффузным поражением железы, отмечается фиброзирование и образование рубцов и сращений с окружающими тканями и даже кожей. Возможны изменения в легких. Особые трудности возникают при хронических тиреоидитах Риделя и Хашимото.

Тиреоидит Риделя — односторонний хронический процесс в виде плотного неподвижного узла с быстро наступающими явлениями перитиреоидита, в который втягиваются трахея, шейные мышцы. Опухоль часто оценивают как неоперабельную. В ткани железы преобладает развитие соединительной ткани.

Хронический аутоиммунный тиреоидит Хашимото («лимфоматозный струмит») — встречается почти исключительно у женщин, дает диффузное поражение щитовидной железы, явления гипотиреоза и лейкоцитоз. Щитовидная железа приобретает плотноэластическую консистенцию, неподвижна, часто сдавливает трахею. У больных отмечается высокий титр антител к тиреоглобулину. В ткани железы наблюдается диффузная лимфоидная инфильтрация.

Лечение

Основной метод лечения больных заключается в выполнении оперативного вмешательства в сочетании с курсами радиойодтерапии и супрессивной гормонотерапии L-тироксином, а также дистанционной гамма-терапией по индивидуальным показаниям.

Хирургическое лечение

Все операции по поводу рака щитовидной железы должны выполняться под эндотрахеальным наркозом, экстракапсулярно, с учетом данных о топографии опухоли и ее регионарных метастазах.

Объем операции определяется степенью распространения опухолевого процесса, морфологическим вариантом карциномы и возрастом больных. При медуллярном, недифференцированном и плоскоклеточном раке во всех случаях показана экстрафасциальная тотальная тиреоидэктомия.

У больных папиллярным и фолликулярным раком с распространением опухоли T1-4N0-1M 0-1 должна выполняться экстрафасциальная тотальная тиреоидэктомия. При солитарной микрокарциноме (T1aN0M0) допустима гемитиреоидэктомия или субтотальная резекция щитовидной железы. В случае диагностирования рака щитовидной железы гистологически после неадекватной для данной стадии и для данного морфологического типа опухоли операции, проводят повторное хирургическое вмешательство в объеме тиреоидэктомии. При цитологически доказанном раке щитовидной железы выполняется тиреоидэктомия.

При поражении опухолевым процессом лимфоузлов шеи выполняют фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи или операцию Крайля.

Частыми осложнениями экстрафасциальных операций является парез возвратного нерва (осиплость голоса, поперхивание) и недостаточность функции паращитовидных желез — гипопаратиреоз.

При IV стадии показана тиреоидэктомия с фасциально-фулярным иссечением клетчатки шеи. При невозможности экстирпации железы необходимо стремиться максимально удалить опухолевую ткань. Это необходимо для успешного проведения лечения радиоактивным йодом изотоп I^{131} выборочно накапливается в оставшихся опухолевых тканях и, будучи эндогенным источником излучения, убивает их.

Рак щитовидной железы относится к гормонально-активным опухолям. Для нормального функционирования организм должен находиться в эутиреоидном состоянии. Это обуславливает необходимость постоянно проводить заместительную гормон-терапию препаратами щитовидной железы больным, которым выполнено оперативное вмешательство. Достижение эутиреоза после проведенного радикального лечения предотвращает развитие рецидивов и метастазов.

При неоперабельных формах рака с целью подавления продукции тиреотропного гормона гипофиза назначаются большие дозы тиреоидина.

Радиойодтерапия

После хирургического вмешательства в объеме гемиструмаэтомии или субтотальной резекции (рак установлен после операции) при условии их адекватности назначают I^{131} суммарной активностью до 3700 МБк.

При наличии отдаленных метастазов папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы, лечение I^{131} проводит к их полному исчезновению. Условием адекватного лечения отдаленных метастазов является полное отсутствие тиреоидной ткани. При наличии остаточной, даже неизменённой тиреоидной ткани и выявлении отдаленных метастазов, необходимо хирургическое вмешательство в объеме тиреоидэктомии со следующим лечением I^{131} .

Применение I^{131} является основным методом лечения дифференцированных форм рака щитовидной железы при невозможности хирургического вмешательства (возраст больных, выраженная терапевтическая патология, нерезектабельность опухоли), а также после выполнения паллиативных операций.

Радионуклидным препаратом, применяемым для лечения медуллярного рака щитовидной железы (опухоли из В-клеток, которые развиваются из клеток нервного гребешка), является I^{131} -метайодбензилгуанидин (I^{131} MIBG). Эффективность при-

менения I^{131} MIBG при медуллярном раке щитовидной железы превышает эффективность химиолучевого лечения.

Использование I^{131} при недифференцированном раке щитовидной железы практически неэффективно.

Дистанционная лучевая терапия

Дистанционное облучение является обязательным при лечении больных недифференцированным раком. Возможно проведение лучевого лечения при медуллярном и плоскоклеточном раке щитовидной железы. При папиллярном и фолликулярном раке щитовидной железы дистанционное облучение и химиотерапия неэффективны и в настоящее время не проводятся.

Дистанционная лучевая терапия при медуллярном и недифференцированном раке щитовидной железы проводится в послеоперационном периоде полем «декольте» (в участок облучения попадает шея, верхнее средостение) независимо от объема сделанной операции разовой дозой 2 Гр, до достижения суммарной дозы 45–60 Гр.

Супрессивная терапия тироксином

Применяется как компонент комплексного лечения больных раком щитовидной железы после тиреоидэктомии с целью подавления секреции тиреотропного гормона (ТТГ) супрафизиологическими дозами тироксина. ТТГ — фактор роста клеток папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. Подавление секреции ТТГ уменьшает риск рецидива в тиреоидной ткани и снижает вероятность отдаленных метастазов. Супрессивная терапия тироксином показана при папиллярном и фолликулярном раке независимо от объема сделанной операции. Для достижения супрессивного эффекта тироксин назначается в следующих дозах: 2,5–3 мкг на 1 кг массы у детей и подростков, 2,5 мкг на 1 кг массы взрослых.

Вследствие продолжительного применения высоких доз тироксина возможно развитие гипертиреоза, остеопороза и нарушения функции сердца. При возникновении указанных осложнений следует переходить на заместительную терапию.

Химиотерапия

В настоящее время нет доказательств эффективности системной химиотерапии при папиллярном, фолликулярном и медуллярном раке щитовидной железы.

Показаниями к химиотерапии являются неоперабельные медуллярные или недифференцированные формы, рецидивирующие опухоли, метастазы в отдаленные органы, недифференцированный рак после операции.

Наибольшее распространение получили: адриамицин, дийодбензотэф, блеомицин, цисплатин, винкристин, фторафур. Наибольшую активность продемонстрировал адриамицин (эффективность достигает 30 %). Применяются стандартные схемы САВ (циклофосфан, доксорубицин, винкристин), ВАВ (блеомицин, доксорубицин, винкристин), АВ (блеомицин, доксорубицин).

При местно-распространенных опухолях (T4b N0-1M0) целесообразно проведение курсов регионарной внутриартериальной химиотерапии через катетеризированный щитошейный ствол.

Динамическое наблюдение

После завершения комплексного лечения больных раком щитовидной железы и достижения абляции тиреоидной ткани, больные имеют потребность в постоянном наблюдении онколога (2 раза в год) и сцинтиграфии всего тела после выдачи 185 МБк I^{131} с целью диагностики возможного рецидива заболевания и отделенных метастазов. При отсутствии фик-

сации I^{131} на протяжении 1 года, контролем за появлением рецидива дифференцированного рака щитовидной железы является исследование уровня тиреоглобулина в сыворотке крови.

Тиреоглобулин — гликопротеин, продуцируемый нормальными и опухолево-трансформированными фолликулярными клетками. С помощью метода моноклональных антител возможно его определение с чувствительностью в 1 мкг/л, или даже меньше. При полной абляции ткани щитовидной железы, отсутствии рецидива и метастазов, назначении супрессивных доз L-тироксина, концентрация тиреоглобулина должна быть меньше обусловленного минимального уровня (т.е. практически не определяется). Если у больных не была проведена полная абляция I^{131} , уровень тиреоглобулина определяется до 10 мкг/л. В этом случае, если уровень остается низким, нет тенденции к его росту, вероятность рецидива мала.

Маркером рецидивирующего медуллярного рака является уровень кальцитонина. При отсутствии местного рецидива заболевания и отдаленных метастазов через 3 года после окончания специального противоопухолевого лечения, больных переводят в III клиническую группу.

Профилактика

Учитывая корреляцию рака щитовидной железы с зобом, развитие которого часто связано с йодной недостаточностью, к методам первичной профилактики следует отнести йодирование соли в эндемических районах.

К первичной профилактике относится категоричный запрет на использование лучевой терапии, особенно у детей, по поводу неопухолевых заболеваний головы и шеи.

Вторичная — заключается в оздоровлении больных узловым зобом, аденомой щитовидной железы, тиреоидитами. Для изучения результатов диагностики и лечения выделена группа повышенного риска, к которой относят лиц:

а) после лучевого воздействия, особенно в детстве;
б) длительно проживающих в очагах зубной эндемии,
в) которые лечились тиреостатиками (особенно мерказолилом),

г) имеющих узловые образования в щитовидной железе.

Появление узла в щитовидной железе или наличие образования, выявленного при УЗИ исследовании, является поводом для направления пациента в специализированное онкологическое учреждение.

Контрольные вопросы:

Щитовидная железа.

1. Паталогоанатомическая характеристика РЩЖ.
2. Заболеваемость РЩЖ. Этиология.
3. Пути метастазирования РЩЖ.
4. Клиническая картина РЩЖ.
5. Методы диагностики, роль радиоизотопного и цитологического метода.
6. Общие принципы лечения РЩЖ, результаты лечения.
7. РГЖ. Этиопатогенез.
8. Клинические формы РГЖ. Классификация по системе TNM.
9. Современные схемы химиогормонального лечения РГЖ.

Тестовые вопросы:

(верные ответы обозначены *)

1. ТЗ для РЩЖ:

- опухоль свыше 4 см;*
- опухоль с распространением за границы капсулы щитовидной железы;
- опухоль до 4 см;

- опухоль свыше 3 см;
 - опухоль до 5 см.
2. Все случаи недифференцированного РЩЖ относят к:
- in situ
 - I стадия;
 - II стадия;
 - III стадия;
 - IV стадия.*
3. Регионарными лимфатическими узлами для щитовидной железы является:
- яремные и паратрахеальные*;
 - загрудинные;
 - вдоль дополнительного нерва;
 - окципитальные;
 - аксиллярные.
4. Пункционная биопсия с цитологическим исследованием информативна в:
- 95 % случаев*;
 - 60 %;
 - 48 %;
 - 30 %;
 - 15 %.
5. При недифференцированном РЩЖ лечение необходимо начинать с:
- операция + лучевая терапия + химиотерапия*;
 - тиреоидэктомия;
 - субтотальная резекция железы + химиотерапия;
 - химиотерапия, иммунотерапия;
 - удаление опухоли.
6. Фиброаденома клинически это:
- ограниченное уплотнение с четкими краями;
 - безболезненное уплотнение с четкими краями, гладкой или бугристой поверхностью*;
 - болезненные множественные уплотнения;
 - непальпируемая опухоль;

- одиночное болезненное уплотнение с четкими краями.

7. Факторы риска РГЖ это:

- гипоэстрогения;
- гиперпролактинемия;
- ранняя первая беременность;
- наличие в анамнезе доброкачественных опухолей грудной железы;
- наступление ранних месячных и поздней менопаузы.*

8. Основным методом лечения местнораспространенного РГЖ:

- хирургический;
- химиолучевой;*
- лучевой;
- гормонотерапия;
- химиотерапия.

9. К антиэстрогенным средствам относят:

- тамоксифен;*
- тестостерон;
- дексаметазон;
- синестрол;
- омнадрен.

10. Какая форма РГЖ встречается чаще всего:

- узловатая;*
- диффузная;
- болезнь Педжета;
- маргинальная форма;
- первично-множественный рак.

Тестовые задачи (верные ответы обозначены *)

Тест № 1. Больная С., 40 лет, обратилась в клинику с жалобами на наличие опухоли на передней поверхности шеи. При пальпации установлено увеличение щитовидной железы

в правой ее доле, определяется плотный узел 2×1 см. Какое заболевание возможно у данной больной?

- А. Зоб Хашимото;
- В. Узловой зоб;*
- С. Зоб Риделя;
- Д. Абсцесс щитовидной железы;
- Е. Рак щитовидной железы.

Тест № 2. Больная 32 лет, жалуется на ощущение сдавления в области шеи, затрудненное дыхание. Считает себя больной на протяжении 1 года, начало заболевания связывает с беременностью. Во время осмотра определяется увеличение левой доли щитовидной железы. Пальпаторно в левой доле эластичное образование до 2 см в диаметре, чувствительное во время пальпации. Какие исследовательские приемы необходимы для дифференциального диагноза?

- А. Пневмотиреоидография;
- В. Селективная ангиография;
- С. Радионуклидное исследование;
- Д. УЗИ с биопсией;*
- Е. Компьютерная томография.

Тест № 3. Больная 40 лет, жалуется на ощущение постороннего тела в области шеи во время глотания, одышку. Считает себя больной на протяжении 1 года. В подчелюстной зоне определяются 3 плотноэластические л/у от 0,4 до 0,6 см в диаметре, подвижные, щитовидная железа уплотнена. Во время УЗИ щитовидной железы в правой доле определяется гиперэхогенный узел до 0,7 см в диаметре. Рентгенография органов грудной клетки: средостение расширено, контуры полициклические, неровные. Ваш диагноз?

- А. Аденома щитовидной железы;
- В. Рак щитовидной железы;*
- С. Диффузный зоб;
- Д. Тиреоидит Хашимото;
- Е. Липома средостения.

Тест № 4. Больная 55 лет, обратилась к терапевту с жалобами на увеличение щитовидной железы, осиплость голоса. Считает себя больной на протяжении 1,5 лет. Во время осмотра определяется увеличение щитовидной железы преимущественно за счет левой доли: щитовидная железа бугристая, спаяна с окружающими тканями. В левой надключичной зоне определяются единичные округлые л/узлы до 2 см. Какие исследования необходимо выполнить в первую очередь?

- А. Пневмотиреоидография;
- В. Пункционная биопсия;*
- С. Компьютерная томография грудной клетки;
- Д. Общий анализ крови;
- Е. Биохимический анализ крови.

Тест № 5. Больная 50 лет, жалуется на наличие опухоли на шее, одышку, сухой кашель, общую слабость. Болеет на протяжении 3 лет. Во время пальпации щитовидная железа резко увеличена в размере, бугристая. В надключичной зоне пакеты лимфоузлов 2,5 и 4 см в диаметре. Какая тактика врача?

- А. Назначить противовоспалительную терапию;
- В. Назначить физиотерапию;
- С. Направить к эндокринологу;
- Д. Направить к онкологу;*
- Е. Наблюдение в динамике.

Тест № 6. Больная 25 лет, жалоб не предъявляет. В результате профосмотра при УЗИ выявлено гиперэхогенное с четкими контурами образование левой доли щитовидной железы. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено. Какой предварительный диагноз?

- А. Рак щитовидной железы;
- В. Аденома щитовидной железы;*
- С. Киста щитовидной железы;
- Д. Диффузный зоб;
- Е. Туберкулез щитовидной железы.

Тест № 7. Больная М., 28 лет, обратилась к онкологу с жалобами на множественные уплотнения в левой грудной железе. Болеет 3 месяца. Отмечает периодичность возникновения уплотнений. Больная не замужем, не рожала. При разговоре с врачом была отмечена повышенная возбудимость больной, страх за состояние здоровья. Какой диагноз можно выставить больной?

- А. Фиброаденома;
- В. Рак;
- С. Узловая мастопатия;
- Д. Диффузная мастопатия;*
- Е. Нелактационный мастит.

Тест № 8. Больная Л., 33 лет, обратилась к онкологу с жалобами на наличие опухоли в правой грудной железе. Болеет на протяжении года. Отмечает рост опухоли. При пальпации отмечается опухоль правой грудной железы, плотная, 3–4 см, с четкими краями, подвижная, кожа над ней не измененная. Какой наиболее возможный диагноз у данной больной? С помощью каких методов обследования можно подтвердить или опровергнуть этот диагноз?

Диагноз:

- А. Рак грудной железы;
- В. Локальная мастопатия;
- С. Фиброаденома;*
- Д. Киста грудной железы;
- Е. Мастит.

Обследование:

- А. КТ;
- В. Маммография;
- С. Пальпация;
- Д. МРТ;
- Е. Пункционная биопсия под контролем УЗИ.*

Тест № 9. В поликлинику онкодиспансера обратилась больная 63 лет с жалобами на опухоль в левой грудной железе. Новообразование заметила более года назад, отмечает

увеличение опухоли в размерах. При пальпации отмечается опухоль 3-5 см, плотная, безболезненная, подвижная. Увеличены левые аксиллярные л/у. Какое заболевание имеет место в данной ситуации?

- А. Мастит;
- В. Узловая мастопатия;
- С. Рак;*
- Д. Киста грудной железы;
- Е. Фиброаденома.

Какие методы диагностики показаны?

- А. УЗИ + пункция + КТ;
- В. УЗИ + пункция;
- С. Пальпация + пункция;
- Д. Маммография + УЗИ + пункция;*
- Е. Маммография + пальпация + пункция.

Тест № 10. К онкологу обратилась больная К., 60 лет. Со слов пациентки, 3 месяца назад она заметила опухоль в левой грудной железе. Из анамнеза жизни известно, что первые менструации начались в 10 лет, а менопауза наступила в 55 лет. Больная никогда не была замужем, детей не рожала. При осмотре определяется опухоль 4-5 см в нижне-внутреннем квадранте левой молочной железы, плотная, подвижная, кожа неизменная, втянутый сосок. Аксиллярные л/у не увеличены. Какой наиболее возможный диагноз у данной больной?

- А. Мастит;
- В. Рак;*
- С. Фиброаденома;
- Д. Саркома;
- Е. Киста.

Література

1. Білінський Б. Т. Онкологія. Львів, 1998.
2. Вибрані лекції з клінічної онкології: Навч. посіб. / Бондар Г. В., Думанський Ю. В., Антіпова С. В., Попович О. Ю. та ін. — Луганськ: ВАТ «Луганська обласна друкарня», 2009. — 560 с.
3. Діагностика і лікування раку молочної залози: Методичні рекомендації / Тарутінов В. І., Скляр С. Ю., Досенко І. В. та ін. — Київ, 1993. — 15 с.
4. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 1984. — 415 с.
5. Семиглазов В. Ф. Разработка новых подходов к лечению рака молочной железы // Вопросы онкологии. — 1997.— Т. 43, № 1. — С. 22–26.
6. Сидоренко Л. Н. Гормонотерапия предрака и рака молочной железы. — Ленинград: Медицина, 1991. — 265 с.
7. Слинчак С. М. Онкология. Киев, 1989. — 440 с.
8. Трапезников Н. Н. Онкология. М. : Медицина, 1981. — 510 с.
9. Эпштейн Е. В., Матящук С. И. Стратегия и тактика лечения больных с узловой патологией щитовидной железы // Ліки України. — 2004. — № 10–12, 2005. — С. 1–4.
10. Naugen B. R. Рак щитовидної залози: коли запідозрити і що робити? Медицина світу. — 2005. — Т VII. — № 4. — С. 534–541.
11. Phillips D. M., Balduci L. Сучасне лікування раку грудної залози // Медицина світу. — 2000. — Т. I. — № 2. — С. 53–62.
12. V. T. De Vita, Jr., S. Hellman // Cancer. Principles and Practice of Oncology. 5th Edition. — USA. — 2001. — 3125 p.

РАЗДЕЛ 7.

РАК КОЖИ, МЕЛАНОМА, ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

7.1. РАК КОЖИ

Неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи во всем мире называют «тихой» эпидемией. Злокачественные заболевания кожи составляют около 25 % всех злокачественных опухолей.

В структуре онкологической заболеваемости мужского населения Европы в 2008 г. злокачественные заболевания кожи занимали 3-е место.

7.2. БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ

Базальноклеточный рак — наиболее распространенная злокачественная опухоль кожи. Развивается из эпидермиса, способного к образованию волосяных фолликулов, поэтому его редко находят на красной кайме губ и внешних половых органах. Для опухоли характерен местный инвазивный рост с разрушением окружающих тканей. Дело в том, что клетки этой опухоли, которые разносятся кровотоком по всему телу, оказываются не способными к пролиферации из-за отсутствия факторов роста, вырабатываемых стромой опухоли.

Базальноклеточный рак представляет серьезную опасность только при локализации вокруг глаз, в носогубных складках, окружности внешнего слухового прохода и задней борозде ушной раковины. В этих случаях опухоль глубоко прорастает в подлежащие ткани, разрушая мышцы и кости, и иногда достигает твердой мозговой оболочки. Смерть наступает от

кровотечений с разрушенных крупных сосудов или от инфекционных осложнений (менингит).

Провоцирующие факторы

Имеют значения продолжительная инсоляция у людей со светлой, которая плохо загорает кожей и у альбиносов, предшествующая рентгенотерапия обычных угрей на лице.

Описаны случаи развития поверхностной формы базальноклеточного рака через 30-40 лет после отравления или продолжительного лечения препаратами мышьяка. В настоящее время считается, что при базальноклеточном раке, так же, как и при меланоме, интенсивное солнечное облучение в детстве и юности способно через многие годы привести к развитию опухоли.

Классификация

Нодулярная форма. Классической, наиболее частой ее разновидностью является микронодулярная форма. Она характеризуется образованием первичных элементов опухоли — плотных узелков диаметром 2–5 мм, которые в результате продолжительного времени существования сливаются друг с другом и формируют, таким образом, опухолевый очаг диаметром до 2 см. Микронодулярная форма базальноклеточного рака может быть язвенной или пигментной.

Макронодулярная форма базальноклеточного рака также встречается часто, составляя от 17 до 25 %. Характеризуется большими размерами узловых образований. При этом весь опухолевый узел может быть солитарным или несколькими узлами, которые слились. Язва чаще глубокая, с неровным дном, которое кровоточит.

Поверхностная форма. Наименее агрессивная форма БКР, характеризуется округлым поверхностным очагом диаметром от 1 до нескольких сантиметров. При многолетнем течении на

поверхности бляшки могут появляться папилломатозные разрастания, язвы. Количество очагов варьирует от единичных до нескольких десятков. Локализуется чаще на туловище, конечностях.

Склеродермоподобная (склерозирующая). Редкая агрессивная форма БКР. Отличается эндофитным ростом, слегка приподнятый очаг становится плотным наподобие грубого рубца. В поздних стадиях возможна язва. Опухоль часто рецидивует.

Фиброэпителиальная форма (фиброэпителиома Пинкуса). Встречается очень редко, протекает доброкачественно. Клинически — это солитарный, плоский или полушарообразный узел плотноэластичной консистенции диаметром 1–2,5 см. Локализуется обычно на туловище, чаще в области спины.

Диагностика

Базируется на клинической картине и в основном на цитологическом или гистологическом исследованиях. Базально-клеточный рак кожи развивается из базальных кератиноцитов или эпителия придатков кожи.

7.3. ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ

Плоскоклеточный рак кожи — злокачественная опухоль, которая развивается из кератиноцитов и способна вырабатывать кератин. На его долю приходится до 20 % всех злокачественных новообразований кожи. Почти в каждом случае плоскоклеточный рак кожи развивается на фоне предраковых дерматозов. Чаще развивается после 50 лет. Различают плоскоклеточный рак кожи с ороговением и без.

Течение плоскоклеточного рака кожи — неуклонно прогрессирующее, с инфильтрацией подлежащих тканей, возникновением боли и нарушением функции.

Диагноз плоскоклеточного рака кожи устанавливается на основании клинических и лабораторных данных, но решающее значение имеет гистологическое исследование. Дифференциальный диагноз проводится с солнечным кератозом, базальноклеточным раком, кератоакантомой, болезнью Боуэна, эритроплазией Кейра.

Классификация рака кожи по системе TNM, 7-е издание (2010)

T — первичная опухоль:

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 — первичная опухоль не определяется.

Tis — преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

T1 — опухоль до 2 см в наибольшем измерении.

T2 — опухоль от 2 до 5 см в наибольшем измерении.

T3 — опухоль более 5 см в наибольшем измерении.

T4 — опухоль, которая прорастает в глубокие экстрадермальные ткани: хрящ, мышцы, кости.

N — регионарные лимфатические узлы:

NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

M — отдаленные метастазы:

MX — недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов.

M0 — нет признаков отдаленных метастазов.

M1 — имеются отдалённые метастазы.

Группирование по стадиям рака кожи

Стадия 0	Tis	N ₀	M ₀
Стадия I	T ₁	N ₀	M ₀
Стадия II	T ₂	N ₀	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Стадия III	T ₄	N ₀	M ₀
	любое T	N ₁	M ₀
Стадия IV	любое T	любое N	M ₁

Хирургический метод лечения базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи является ведущим. Рецидивов опухоли при T₁N₀M₀ после иссечения опухоли не отмечено. Частота рецидивов при T₂N₀M₀-T₃N₀M₀ может достигать 13,8 %. Показатели 5-летней выживаемости составляют при T₁N₀M₀ — 86,1 %, T₂N₀M₀ — 81,9 %. Неудовлетворительными следует признать показатели 5-летней выживаемости при T₃-T₄, которые составляют 48,1 % и 23,1 % соответственно.

Метод микрографической хирургии заслуживает особого внимания. Он обеспечивает контролируемое серийное микроскопическое исследование ткани. Несмотря на это, микрографическая хирургия по Мохсу является самым аккуратным методом удаления злокачественной опухоли. Она сейчас считается наиболее эффективной при лечении опухолей лица, т.е. важных в косметическом отношении локализациях, поскольку с его помощью можно удалить опухоль с минимальным ущербом для окружающей здоровой кожи.

Одним из ведущих методов в хирургии опухолей кожи по праву является криогенный. Он более оптимален для лечения базальноклеточного рака. Лечение небольших по размерам и поверхностно расположенных форм рака кожи (T₁) обычно проводится способом криоаппликации с одного или нескольких полей, как правило, амбулаторно. Выполняются не менее 3-х циклов замораживания — оттаивания опухоли. Граница планированной зоны криодеструкции должна выходить не менее чем на 0,5–1,0 см за границы опухоли, т.е. захватывать окружающие здоровые ткани. Криогенный

способ лечения позволяет максимально сохранять местные ткани и органы, которые особенно важны при локализации опухоли на лице. Эффективность этого метода при $T_{1-2}N_0M_0$ составляет 97 %.

Для лечения распространенных форм рака кожи, которые отвечают критериям T_3-T_4 , применяется криолучевое лечение. Данный метод лечения включает замораживание опухоли до температур, которые не вызывают непосредственной гибели опухолевых клеток, но приводят к изменениям, которые повышают радиочувствительность опухоли. Лучевая терапия проводится на электронном ускорителе, реже применяется гамма-терапия. Разовая очаговая доза составляет 2–3 Гр, суммарная — 60–65 Гр. Чаще всего криолучевой метод применяется для лечения опухолей головы и шеи. Полная регрессия опухоли отмечена в 90 % случаев.

Близкофокусная рентгенотерапия может применяться для лечения рака кожи и как самостоятельный метод. По данным разных авторов плоскоклеточный рак кожи следует относить к категории опухолей с относительно высокой чувствительностью к лучевому лечению. После радикального лучевого лечения рака кожи при T_1-T_2 — стадиях 5-летние показатели выживаемости могут достигать 97 %.

Фотодинамическая терапия является принципиально новым методом лечения злокачественных опухолей кожи. Этот метод основан на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в ткани опухолей, а при локальном воздействии лазерного облучения определенной длины волны генерировать образование синглетного кислорода и оказывать цитотоксическое действие. Преимуществом метода является возможность сочетания в одной процедуре лечения и флюоресцентной диагностики. Как фотосенсибилизаторы применяются производные гематопорфирина. Источниками лазерного излучения могут служить гелий — неоновый лазер, криптоновый лазер (длина волны 647–675 нм). Полная регрессия наблюдается в 75 % случаев.

Химиотерапия

Применяя цисплатин, адриамицин и блеомицин при лечении плоскоклеточного рака кожи, можно получить непосредственный эффект (полная + частичная регрессия) в 55 % случаев с продолжительностью ремиссии для общей группы больных — 6 мес, при этом полная регрессия опухоли отмечается в 33 % случаев.

Актуальной задачей является лечение местно-распространенных форм, особенно плоскоклеточного рака кожи. На первом этапе всем пациентам обычно проводится химиотерапия по схеме: 5-фторурацил 500 мг/м² и цисплатин по 20 мг/м² на протяжении 5 дней внутривенно. Через 3 недели проводится 2-ой курс химиотерапии на фоне лучевой терапии. Лучевая терапия проводится на первичную опухоль до СОД 44 Гр.

Прогноз

Прогноз определяется стадией заболевания и в значительной степени зависит от гистологического строения и степени дифференцировки, формы роста и размера опухоли, наличия метастазов. 5-летняя выживаемость: при I стадии — 100 %, при II — 86 %, при III — 62 %, при IV — 12 %.

Профилактика

Профилактика рака кожи заключается, прежде всего, в своевременном выявлении и активном лечении предраковых дерматозов, которое требует онкологической настороженности у дерматологов. С появлением признаков трансформации передракового дерматоза в плоскоклеточный рак дерматолог должен направить больного к онкологу, который будет решать вопрос о выборе тактики лечения. Необходимо настойчиво предупреждать население об опасных последствиях инсоляции (особенно это касается блондинов со светлой кожей). Нужно свести к минимуму применения лучевой терапии по

поводу разных заболеваний кожи, особенно у молодых людей. Большое значение в профилактике рака кожи имеет также соблюдение техники безопасности на производстве, где имеются канцерогенные вещества. Лица, работающие на таких производствах, должны подвергаться систематическим профилактическим медицинским осмотрам.

7.4. МЕЛАНОМА

Эпидемиология

Частота заболевания — 3 новых случая на 100 тыс. населения ежегодно. С одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин. Заболеваемость меланомой растет на протяжении последних нескольких десятилетий и составляет 2,5–10 % от всех впервые выявленных опухолей кожи. Меланомой страдают чаще всего лица в возрасте от 30 до 50 лет. Частота заболеваемости злокачественной меланомой возрастает в 2 раза каждые 15 лет.

Этиология

Меланому можно считать полиэтиологическим заболеванием. В целом все известные этиологические факторы меланомы кожи можно разделить на экзогенные и эндогенные.

Экзогенные факторы

В настоящее время воздействие УФ спектра солнечной радиации является одним из наиболее важных экзогенных факторов, который оказывает основное влияние на возникновение меланомы кожи. Также имеет значение прогрессирующее уменьшение концентрации озона в стратосфере, которое приводит к тому, что солнечное излучение становится все более канцерогенным. На этот момент получены данные о том, что для возникновения меланомы кожи намного большее значе-

ние имеет не хроническое повреждение кожи УФ лучами, как это характерно для базальноклеточного и плоскоклеточного рака, а резкое и интенсивное, возможно, даже однократное влияние солнечной радиации. Это подтверждается тем, что меланомы кожи чаще возникают на обычно защищенных одеждой участках тела. Отмечено, что большое значение в возникновении опухоли имеют солнечные ожоги, полученные в детском и юношеском возрасте.

Наблюдения показывают, что наиболее важным и наиболее частым экзогенным фактором меланомы кожи является травма предшествующих пигментных невусов. Среди больных с меланомой наиболее часто отмечается постоянная травматизация пигментных невусов одеждой или обувью.

Также отмечено стимулирующее действие химических канцерогенов, в частности краски для волос, ионизирующей радиации и электромагнитного излучения на возникновение меланомы кожи. Влияние последних трех факторов в значительной степени связано с профессией человека.

Доказано более частое возникновение опухоли у людей, которые злоупотребляют алкоголем. Механизм этого влияния заключается в том, что алкоголь стимулирует секрецию меланостимулирующего гормона в гипофизе.

Продолжительный прием женщинами гормональных контрацептивов повышает у них риск развития опухоли. Частота заболеваемости меланомой кожи повышается также в случае приема женщинами эстрогенных препаратов, например, при дисменорее, или с целью прекращения лактации.

Отмечена возможность возникновения меланомы кожи у пациентов в связи с продолжительным лечением препаратом леводопа, о котором известно, что он в меланоцитах превращается в меланин.

Эндогенные факторы

Пигментная ксеродерма представляет собой наследственный, рецессивный фотодерматоз. Заболевание проявляется

наличием множественных пигментных пятен кожи, которые возникают в скором времени после рождения преимущественно на открытых частях тела. Очень часто к периоду полового созревания у пациентов уже возникают множественные синхронные и метахронные злокачественные опухоли кожи, в том числе и меланомы. Пигментная ксеродерма несет большой риск возникновения меланом кожи. Пигментную ксеродерму можно рассматривать как облигатный предрак для меланомы кожи.

Меланоз Дюбрейля описывается в литературе под названием лентиго, старческое лентиго. Клинически заболевание представляет собой своеобразные зоны пигментации кожи у людей среднего и пожилого возраста. Намного чаще меланоз Дюбрейля локализуется на коже лица, но может встречаться и на других анатомических областях тела. Его кардинальными признаками является неравномерность пигментации пятна и неровность его краев по типу географической карты. Такое пигментное образование с возрастом может достигать довольно значительных размеров — до 5 и даже 10 см в диаметре. Гистологически данное поражение близко к пограничному невусу. Меланоз Дюбрейля аналогично с пигментной ксеродермой можно рассматривать как облигатный предрак. Однако в отличие от ксеродермы практически все опухоли, которые возникают на фоне меланоза Дюбрейля, являются меланомами.

По мнению большинства исследователей, на частоту возникновения меланом кожи влияют и этнические факторы. Так, отмечено, что опухоль чаще поражает людей белой расы. Факт более редкой заболеваемости негритянского населения пока трудно объяснить, так как известно, что в эпидермисе негров количество меланоцитов практически не отличается от такого у белокожих людей.

Меланома кожи чаще поражает лиц со слабой пигментацией кожи и повышенной ее чувствительностью к УФ-радиации.

Классификация

По гистологическому варианту и распространенности опухоли выделяют:

1. Поверхностная меланوما — составляет 70 % всех меланом. Чаще располагается на спине и голенях. Средний возраст больных — 50 лет. Опухоль с неровными краями, окрашивание варьирует от бежевого до аспидно-черного. Атипичные клетки локализуются в верхних слоях дермы, распространяясь в латеральном направлении. Прогноз, как правило, относительно благоприятный.

2. Узловая меланوما встречается в 15 % случаев. Синих цветов, без определенной локализации, встречается в пожилом возрасте. Опухолевые клетки распространяются вертикально с быстрой инвазией дермы. Прогноз неблагоприятный.

3. Акролентигоподобная и слизистая меланомы (10 % всех меланом) встречаются в пожилом возрасте. Опухоль с неровными краями, черного цвета, может быть беспигментной. Растет медленно в радиальном направлении, обычно в верхних слоях дермы (на ладонях, подошвах). Прогноз зависит от степени инфильтрирующего роста опухоли.

4. Злокачественное лентиго — самая редкая форма. Развивается на седьмом десятилетии жизни. Узелки в виде пятен от желто-коричневого до почти черных цветов, диаметром 1,5–3 мм. Рост опухоли медленный, в радиальном направлении в верхних слоях дермы. Прогноз благоприятный.

TNM классификация (7 издание, 2010 г.)

T — первичная опухоль:

Степень распространения первичной опухоли классифицируется только после иссечения (pT).

pTx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

pT0 — первичная опухоль не определяется.

pTis — меланوما in situ (I уровень инвазии по Clark).

- pT1 — меланома толщиной 1 мм или меньше.
pT1a — уровень инвазии по Clark II или III без язвы.
pT1b — уровень инвазии по Clark IV или V или с язвой.
- pT2 — меланома толщиной более 1 мм , но не превышающая 2 мм.
pT2a — без язвы.
pT2b — с язвой.
- pT3 — меланома толщиной более 2 мм, но не превышающая 4 мм.
pT3a — без язвы.
pT3b — с язвой.
- pT4 — меланома толщиной более 4 мм.
pT4a — без язвы.
pT4b — с язвой.
- N — регионарные лимфатические узлы:**
- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.
- N1 — метастаз только в 1 лимфатическом узле.
N1a — клинически не выявляемый (микроскопический) метастаз.
N1b — клинически выявляемый (макроскопический) метастаз.
- N2 — метастазы только в 2-3 регионарных лимфатических узлах или в регионарных лимфатических сосудах.
N2a — клинически не выявляемые (микроскопические) метастазы.
N2b — клинически выявляемые (макроскопические) метастазы.
- N2c — сателлит(ы) или транзитные метастазы без метастазов в регионарных лимфатических узлах.
- N3 — метастазы в 4-х и более регионарных узлах, или конгломерат метастатично пораженных регионарных лимфа-

тических узлов, или транзитные метастазы или сателлит(ы) с метастазами в регионарном лимфатическом узле (узлах).

М — отдаленные метастазы:

Мх — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

М0 — нет признаков отдаленных метастазов.

М1а — метастазы в коже, подкожной клетчатке или в отдаленных лимфатических узлах.

М1b — метастазы в легком.

М1с — метастазы в других висцеральных органах или отдалённые метастазы любых локализаций в сочетании с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы в сыворотке крови.

Уровни инвазии меланомы по Кларку:

I	Опухолевый рост в пределах эпидермиса
II	Опухоль проникает в сосочковый слой дермы
III	Опухоль в пределах сосочкового слоя дермы, не проникает в сетчатый слой дермы
IV	Опухоль проникает в сетчатый слой дермы
V	Инвазия подкожной жировой клетчатки

В 1970 году А. Breslow предложил еще одну методику установления микростадии первичной меланомы кожи. Суть ее состояла в размере толщины опухоли или ее максимального вертикального размера в миллиметрах. Проведенные многочисленные клинические исследования по изучению факторов прогноза меланомы кожи позволили выявить высокую значимость определения уровней инвазии и толщины опухоли, причем именно **толщина опухоли** оказалась наиболее информативным показателем в оценке прогноза, превосходя все другие клинические и морфологические признаки в однофакторном анализе.

Группирование по стадиям

Стадия	TNM
0	$T_{is}N_0M_0$
IA	$T_{1a}N_0M_0$
IB	$T_{1b}N_0M_0$
	$T_{2a}N_0M_0$
IIA	$T_{2b-T3a}N_0M_0$
IIB	$T_{3b}/T_{4a}N_0M_0$
IIC	$T_{4b}N_0M_0$
IIIA	Любое T $N_{1a-2a}M_0$
IIIB	$T_{1a-4a}N_{1b,2b,2c}M_0$ $T_{1b-4b}N_{1a,2a,2c}M_0$
IIIC	$T_{1b-4b}N_{1b,2b}M_0$
	Любое T N_3M_0
IV	Любое T любое N M_{1a}
	Любое T любое N M_{1b}
	Любое T любое N M_{1c}

Клиника

Меланома может встречаться практически во всех органах и тканях. Однако наиболее часто пигментные злокачественные опухоли наблюдаются на коже. Далее по частоте локализации меланом идут сетчатая оболочка глаза, область внешних половых органов, прямая кишка и т.д. В определенном числе случаев при наличии метастазов первичный очаг выявить не удастся.

В связи с частотой возникновения меланом из доброкачественных пигментных образований необходимо знание **проявлений малигнизации невуса**:

- увеличение невуса по площади и в толщину, его уплотнение или язва;
- изменение окрашивания (усиление или ослабление);

- появление гиперемии или застойного ореола вокруг его основания: развитие лучистых разрастаний пигментного или непигментного характера вокруг первичного образования;
- возникновение экзофитного компонента на поверхности невуса;
- появление зуда, неприятных ощущений в области невуса;
- возможно развитие «намокание» невуса;
- частые кровотечения;
- наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов независимо от степени и характера изменений пигментного пятна;
- образование близ невуса пигментированных или непигментированных дочерних узелков — сателлитов.

Начальная картина заболевания в типичных случаях: невус после предшествующей травмы или без видимых причин начинает увеличиваться, изменять цвет и превращается в экзофитную опухоль, которая иногда возникает эксцентрично на одном из участков пигментного образования.

Меланома может выглядеть как плоское пигментное пятно, образовывать легкое выпячивание, иметь грибовидную форму, располагаться на ножке, на широком основании и т.д. Опухоль может быть круглой, овальной, полигональной или любой другой неправильной формы. Чаще отмечается одиночная опухоль. Поверхность меланомы бывает гладкой, блестящей, как бы зеркальной. Позднее возникают неровности, мелкие язвы, кровоточивость при наименьшей травме. По мере роста опухоли нередко наблюдается инфильтрация подлежащих тканей и распад опухолевого узла с образованием поверхности, которая напоминает цветную капусту.

В зависимости от количества меланина злокачественные пигментные опухоли приобретают то или другое окрашивание. Оно может быть коричневым, багряным, сине-чёрным или аспидно-чёрным, как черная тушь.

Кроме этого необходимо помнить об атипичных вариантах меланом:

1. У темнокожих меланомы встречаются на ладонях и подошвах.

2. Подногтевые меланомы: первыми признаками являются паронихии, гнойные заболевания пальцев (симптом Хатчинсона).

3. Слизистые меланомы могут быть неокрашенными или быть различных цветов. Локализуются в конъюнктиве, носовой полости, в ротовой полости, слизистой прямой кишки.

4. Невусы волосистой части головы (редко подвергаются малигнизации).

Диагностика

Раннее выявление злокачественной меланомы прежде всего зависит от знаний врача и осведомленности пациента. Например, в Австралии принята программа согласно которой симптомы злокачественных опухолей кожи изучаются в общеобразовательной школе и профессиональных школах. В ходе этой программы удалось повысить 5-летнюю выживаемость при меланоме до 81 % за счет раннего выявления.

Особенности осмотра:

1. Края и поверхность меланомы часто неправильные.

2. Цвет меланомы может быть от черного до жёлтовато-коричневого, от прозрачно-серого до красного.

3. При пальпации в коже могут обнаруживаться небольшие узелки по периферии меланомы — сателлиты.

4. Полный осмотр всегда должен включать осмотр окружающих тканей и обязательно пальпацию регионарных лимфатических узлов.

НЕОБХОДИМО ЗАПОМНИТЬ: любая биопсия подозрительных на малигнизацию невусов, кроме мазка-отпечатка мокнущей опухоли строго запрещена.

При меланоме разработан ряд методик, основанных на разных подходах к решению проблемы диагностики — ин-

дикация опухоли радиоактивным фосфором, тест термодифференциации, электрометрический способ, лучевая меланурия и т.д.

Коротко диагностическую последовательность при подозрении на меланому можно представить таким образом:

- Тщательный сбор анамнеза: осмотр кожных покровов всего тела, в том числе волосистой части головы, половых органов и перианальной зоны, пальцевое исследование прямой кишки;
- пальпация всех доступных групп лимфатических узлов (шейных, подмышечных, бедренных и др.);
- рентгенографическое исследование органов грудной клетки;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов или КТ таза при метастазах в пахово-подвздошных лимфатических узлах;
- цитологическое исследование мазков-отпечатков новообразования (при язвенной поверхности опухоли);
- при отсутствии язвы — эксцизионная биопсия со срочным интраоперационным гистологическим исследованием;
- при наличии увеличенных или измененных лимфатических узлов с целью подтверждения метастатического характера их поражения выполняется тонкоигольная аспирационная биопсия (при неинформативности — эксцизионная биопсия увеличенного лимфатического узла);
- биопсия сторожевого лимфатического узла может выполняться в клиниках, которые имеют опыт применения методики;
- при наличии клинических симптомов поражения костной системы и головного мозга дополнительно выполняется остеосцинтиграфия или рентгенография костей скелета, КТ головного мозга.

Лечение

Метод лечения меланомы в значительной мере зависит от особенностей ее роста и стадии заболевания.

Хирургическое лечение показано при росте опухоли в виде плоского пятна или подъеме над уровнем кожи без инфильтрации подлежащих тканей в стадии заболевания I и II (T1, T2, N0, N1a). Для иссечения первичного очага можно применять электронож. Опухоль удаляют вместе с окружающим участком неизмененной кожи, отступая от края меланомы на 4 см. Единым блоком с опухолью удаляют подкожную клетчатку до апоневроза или фасции подлежащей мышцы. При поражении меланомой кожи пальцев кисти или стопы необходимо делать ампутацию или экзартикуляцию, иногда с включением соответствующей пястной или плюсневой кости. Ампутация конечности при злокачественной пигментной опухоли нецелесообразна.

После иссечения меланомы остаются значительные дефекты кожи, закрыть которые удастся только с помощью разных видов кожной пластики. На туловище применяется пересадка кожных лоскутов, на конечностях — пластика свободным кожным лоскутом. Особенно показана первичная кожная пластика при иссечении меланом в области лица, головы и в зонах с малым объемом клетчатки и мышц, например на стопе, кисти и т.д.

Профилактическую лимфаденэктомию следует систематически делать при IV–V уровнях инвазии, выявленных при гистологическом исследовании удалённой меланомы. При III уровне инвазии от этого вмешательства можно воздержаться, если есть условия для регулярного наблюдения за больным. В других случаях профилактическая лимфаденэктомия не показана.

Существуют типичные операции на лимфатических сосудах при различных локализациях первичного очага меланомы. При локализации меланомы на нижних конечностях выполняют операцию Дюкена (удаление клетчатки с

лимфатическими узлами в паховой области). При меланоммах в области головы и шеи выполняют операцию Крайля, при меланоммах на коже верхней конечности удаляют клетчатку и лимфатические узлы в подмышечной впадине.

Лучевая терапия

Большинство меланом радиорезистентны. Лучевая терапия в основном не может быть рекомендована для лечения первичной опухоли или регионарных метастазов как самостоятельный метод. Предоперационное облучение применяется при быстром росте меланомы кожи, когда имеется выраженный экзофитный компонент опухоли, язва, которая сопровождается воспалением или наличие сателлитов. Обычно при этом имеются метастазы в лимфатические узлы, а стадия заболевания расценивается как III. Лечение начинают с близкофокусной рентгенотерапии. Разовая доза облучения составляет 300–500 рад. Оптимальной суммарной дозой следует считать 10000 рад. Облучается первичный очаг с включением в поле облучения окружающих тканей, отступая не менее 3 см от края опухоли. Одновременно с облучением первичного очага проводится дистанционная гамматерапия ближайших зон лимфогенного метастазирования СОД 40–45 Гр.

Химиотерапия

При генерализованных формах меланомы прибегают к химиотерапии. Дакарбазин является наиболее активным препаратом, активность отмечается у 20–25 % пациентов. В последнее время некоторым группам исследователей удалось добиться ответа на терапию в 50 % случаев при применении комбинации дакарбазина, цисплатина, кармустина и тамоксифена.

Фотемустин является наиболее активным производным нитрозомочевины при метастатической меланоме кожи, имея

значительную проникающую способность через гематоэнцефалический барьер. Эффективность монотерапии фотемустинном изучена в нескольких исследованиях, по результатам которых частота объективных ответов составила 20–25 %, в том числе 5–8 % полных эффектов. Отличительной особенностью препарата является его значительная активность при метастазах меланомы в головной мозг — 21 % объективных ответов.

В последнее время при метастатической меланоме широко изучается активность таксанов, которые в режиме монотерапии дают 16–17 % объективного эффекта и используются в качестве 2–3 линии химиотерапии.

Остается еще не до конца изученным вопрос комбинирования полихимиотерапии с биопрепаратами, в первую очередь, такими как рекомбинантный интерферон и интерлейкин-2. Эффективность обоих препаратов в режиме монотерапии составляет 5–20 % при средней продолжительности ответа 4–8 месяцев. В основе идеи сочетания химио- и иммунотерапии (био/иммунохимиотерапии) лежит концепция о возможном синергизме действия цитотоксических и биологически активных агентов.

Иммунотерапия

Сейчас используют следующие средства:

1. Интерлейкин-2. Это лечение предусматривает удаление и разъединение большого количества лимфоцитов с помощью лейкофореза. Далее эти клетки выращивают в лаборатории с их фактором роста — интерлейкином-2. После этого популяцию этих клеток, которые называются лимфокин-активированные клетки-киллеры переливают пациенту. Ответ на данную терапию получают в 23 % случаев. Продолжительная ремиссия при таком виде лечения составляет 8 %. Однако, недостатком данного метода является высокая токсичность (токсичные эффекты отмечаются у 34–52 % пациентов).

2. Моноклональные антитела к антигенам меланомы. Данный метод находится в стадии разработки. Отрицательными сторонами метода является наличие частых аллергических реакций.

3. Вакцины для индукции активных специфических антител находятся на стадии разработки.

4. Препараты интерферона. Ответ на терапию интерфероном составляет 15 %. Интерфероны практически не влияют на рецидивы.

5. Интраопухолевое введение бациллы Кальмета-Герена позволило достичь регрессии опухоли в 67 % и выживаемости в 27 %.

Прогноз

10-летняя выживаемость более 80 % для 1 стадии, 50 % и выше — для 2 стадии, 25 % — для 3 стадии и 10 % для 4 стадии. Для поверхностных меланом (менее 1,5 мм) 5- и 10-летняя выживаемость — 95 %. При вовлечении в процесс лимфатических узлов при этой форме 5-летняя выживаемость снижается до 30–40 %. На выживаемость также влияет количество вовлеченных узлов: при вовлечении в процесс 1 узла 10-летняя выживаемость приблизительно 60 %, в то время как при поражении 4 узлов 10-летняя выживаемость менее 20 %.

Профилактика

Для первичной профилактики меланомы наиболее важно ограничение влияния на кожу ультрафиолетового облучения (умное планирование отдыха, посещений солярия и др.).

Вторичная профилактика — своевременное выявление и хирургическое удаление предмеланомных образований кожи — меланоза Дюбрейля и диспластических травмированных невусов.

7.5. ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

Этиология и эпидемиология

Лимфогранулематоз (ЛГМ) или болезнь Ходжкина может возникнуть в любом возрасте. Однако существует два пика заболеваемости: в возрасте 20–29 лет и старше 55 лет. И мужчины, и женщины, за исключением детей до 10 лет (чаще болеют мальчики) болеют лимфогранулематозом одинаково часто, но мужчины все-таки немного чаще, с соотношением 1,4:1.

Основная причина возникновения болезни не совсем ясна, но некоторые эпидемиологические данные говорят об инфекционной природе болезни, а точнее вирусной (вирус Эпштейн-Барр). Ген вируса выявляется при специальных исследованиях в 20–60 % биопсий. Эту теорию подтверждает и некоторая связь болезни с инфекционным мононуклеозом. Следующие исследования не разделяют эту теорию. Другими благоприятными факторами могут быть генетическая склонность и, возможно, химические вещества.

Патоморфология

Выявление гигантских клеток Рида-Березовского-Штернберга и их одноядерных предшественников, клеток Ходжкина, в биоптате из лимфоузлов является обязательным критерием диагноза ЛГМ. По мнению многих авторов, только эти клетки являются опухолевыми. Все другие клетки и фиброз является отражением иммунной реакции организма на опухолевый рост. Соответственно различают 4 основных гистологических типа:

Лимфогистиоцитарный вариант — около 15 % случаев болезни Ходжкина. Чаще болеют мужчины младше 35 лет, проявляется на ранних стадиях и имеет благоприятный прогноз. В лимфатических узлах преобладают зрелые лимфоциты, клетки Рида-Березовского-Штернберга редко. Вариант низкой злокачественности.

Вариант с нодулярным склерозом — наиболее частая форма, 40–50 % всех случаев. Встречается чаще у молодых женщин, поражает чаще лимфатические узлы средостения и имеет благоприятный прогноз. Характеризуется фиброзными тяжами, которые делят лимфоидную ткань на «узлы». Имеет две основные черты: клетки Рида-Березовского-Штернберга и лакунарные клетки. Лакунарные клетки больше по размеру, имеют множество ядер, цитоплазма их светлая, пенистая.

Смешанноклеточный вариант — приблизительно 30 % случаев болезни Ходжкина. Наиболее частый вариант в странах, которые развиваются, детей, пожилых лиц и у больных СПИДом. Чаще болеют мужчины, клинически соответствует II–III стадии болезни с типичной общей симптоматикой и склонностью к генерализации процесса. Микроскопическая картина отличается большим полиморфизмом с множеством клеток Рида-Березовского-Штернберга, лимфоцитов, плазмочитов, эозинофилов, фибробластов.

Вариант с угнетением лимфоидной ткани (лимфоидное истощение) — самый редкий, менее 5 % случаев. Клинически соответствует IV стадии болезни. Чаще встречается у пожилых больных. Полное отсутствие лимфоцитов в биоптате, преобладают клетки Рида-Березовского-Штернберга в виде слоёв или фиброзные тяжи или их сочетание.

Клиника

Клиника ЛГМ довольно разнообразна. Начинаясь в лимфатических узлах той или другой группы, патологический процесс может распространяться практически на все органы, сопровождаться по-разному выраженными симптомами интоксикации. Первым проявлением ЛГМ часто становится увеличение лимфатических узлов. В 60–75 % случаев процесс начинается в шейно-надключичных лимфатических узлах, немного чаще справа. Увеличенные лимфатические узлы подвижны, плотноэластичны, не спаяны с кожей, в редких

случаях болезненны. Постепенно увеличиваясь, они сливаются в большие конгломераты. У некоторых больных (5–25 %) возникают боли в увеличенных лимфатических узлах после приема алкоголя.

Лихорадка при ЛГМ разнообразна. Довольно часто встречаются ежедневные кратковременные подъемы температуры. Они начинаются с озноба, заканчиваются проливым потом, но обычно легко переносятся больным. Лихорадка сначала снимается индометацином или бутадионом.

Большая или меньшая **потливость** отмечается почти всеми больными. Проливные ночные поты, которые заставляют менять бельё часто сопровождают периоды лихорадки и указывают на тяжесть заболевания.

Кожный зуд бывает приблизительно у 25–35 % больных. Его выраженность довольно разная: от умеренного зуда в области увеличенных лимфатических узлов до генерализованного дерматита с расчесами по всему телу. Такой зуд очень болезненный для больного, лишает его сна, аппетита, приводит к психическим нарушениям.

Похудение сопровождает тяжёлые обострения и терминальные этапы заболевания.

У 15–20 % больных заболевание начинается с увеличение лимфатических узлов средостения. Это увеличение может быть случайно выявлено при флюорографии или проявиться в поздний срок, когда размеры конгломерата значительны, кашлем, одышкой и симптомами сдавления верхней полой вены, реже — болями за грудиной. О значительном увеличении можно говорить, когда ширина новообразования на рентгенограмме превышает 0,3 относительно ширины грудной клетки. Поражение лимфатических узлов средостения типично для нодулярного склероза, при котором общие симптомы появляются поздно, а прогноз при значительных размерах опухолевого конгломерата в средостении неблагоприятный.

В единичных случаях болезнь начинается с изолированного поражения парааортальных лимфатических узлов. Больной

жалуется на боли в области поясницы, которые возникают главным образом ночью.

В период развернутых проявлений заболевания возможно поражение всех лимфоидных органов и всех органов и систем. Селезенка поражается у 25–30 % больных с I–II стадиями. Поражение Вальдейерова кольца — миндалин и лимфоидной ткани глотки — при ЛГМ наблюдается очень редко.

Наиболее частой среди экстранодальных локализаций ЛГМ является легочная ткань. Возможен инфильтративный рост из лимфатических узлов средостения, развитие отдельных очагов или диффузных инфильтратов, иногда с распадом и образованием полостей. Поражение легких обычно не сопровождается физикальными симптомами. Клетки Рида-Березовского-Штернберга в мокроте определяются редко. Довольно часто при ЛГМ выявляется скопление жидкости в плевральных полостях. Как правило, это признак специфического поражения плевры, иногда выявляемого при рентгенологическом исследовании. При этом в плевральной жидкости определяются лимфоидные и ретикулярные клетки, а также клетки Березовского-Штернберга. Поражение плевры встречается у больных лимфогранулематозом с увеличенными лимфатическими узлами средостения или с очагами в легочной ткани. Опухоль в лимфатических узлах средостения может расти инфильтративно и прорасти в перикард, миокард, пищевод, трахею.

Костная система поражается так же часто, как и легочная ткань (рентгенологически приблизительно у 20 % больных) при всех гистологических вариантах. Чаще поражаются позвонки, потом грудина, кости таза, ребра, реже — трубчатые кости. Вовлечение в процесс костей проявляется болями, рентгенологическая диагностика обычно запаздывает. В единичных случаях поражения костей (грудины) может стать первым видимым признаком ЛГМ. Правильный диагноз устанавливают после гистологического исследования удаленной опухоли. Специфическое поражение костного мозга может

обусловить лейкоцитомбацитопению и анемию или остаться бессимптомным.

Поражение печени из-за больших компенсаторных возможностей этого органа проявляется поздно. Печень при этом увеличивается, повышается активность щелочной фосфатазы, снижается альбумин сыворотки. Патогномоничных клинических симптомов специфического поражения печени нет. Диагноз устанавливается по данным биопсии.

Желудочно-кишечный тракт, как правило, страдает в связи со сдавлением или прорастанием опухоли из пораженных лимфатических узлов. Однако в отдельных случаях встречается лимфогранулематозное поражение желудка и тонкой кишки.

Иногда встречается поражение центральной нервной системы, главным образом спинного мозга. Часто поражаются мозговые оболочки, что сопровождается серьезными неврологическими нарушениями вплоть до полного поперечного миелита.

Довольно часты при ЛГМ разнообразные изменения кожи: расчесы, аллергические проявления, ангидроз, реже встречаются специфические поражения. Лимфогранулематозные гранулёмы встречаются в почках, грудной железе, яичниках, тимусе, щитовидной железе, мягких тканях грудной клетки, ягодицах.

Стадии заболевания лимфогранулематозом

В классификации Анн Арбор (1971) учитывается как клиническая, так и биологическая стадия ЛГМ. Стадия определяется согласно числу пораженных областей (не отдельных) лимфоузлов и расположением по одну или обе стороны диафрагмы. Буква Е означает, что поражение имеет прямое распространение из пораженного лимфоузла на соседние нелимфоидные структуры и может быть потенциально включено в одно поле облучения. В 1989 году международный многопрофильный комитет модифицировал классификацию Анн Арбор. Эта модификация, названа рекомендацией Котсволд,

делает значимыми КТ и другие исследования в оценке распространенности и объема опухоли.

**Классификация стадий ЛГМ Анн Арбор (1971)
в модификации Котсволд (1988)**

Стадия	Признак
I	Вовлечение одной области лимфоузлов или одной лимфоидной структуры (например, селезенки, тимуса, Вальдейерова кольца)
II	Вовлечение двух и более областей лимфоузлов по одну сторону диафрагмы: средостение — одна область поражения, латерально ограниченная лимфоузлами ворот легких, количество анатомических областей должно быть указано цифрой (например, II ₃)
III	Вовлечение лимфоузлов или лимфоидных структур по обе стороны диафрагмы III ₁ ; с поражением ворот печени и селезенки, целиакальных лимфоузлов или без него III ₂ ; с поражением парааортальных, подвздошных или мезентериальных лимфоузлов
IV	Вовлечение экстранодальных зон (легкие, печень, кости и т.д.)

А — бессимптомное течение; В — лихорадка, проливные поты, потеря веса; Х — массивное объемное поражение; > 1/3 расширение средостения или > 10 см максимальный размер опухоли. Прогностически наличие этих признаков интоксикации является неблагоприятным.

Ранними признаками неблагоприятного течения болезни являются «биологические» показатели активности. К биологическим показателям принадлежат: увеличение СОЭ более 30 мм/ч; повышение концентрации фибриногена более 5 г/л; альфа-2-глобулина более 10 г/л; гаптоглобина более 1,5 мг %. Если хотя бы 2 из этих показателей превышают указанные уровни, то констатируется биологическая активность процесса.

Диагностика

Диагностика ЛГМ прежде всего морфологическая. Даже при довольно убедительной клинической картине только гистологическое исследование позволяет окончательно подтвердить диагноз. Морфологический диагноз может считаться вероятным лишь при наличии в гистологическом варианте клеток Березовского-Штернберга. Гистологический анализ не только подтверждает и устанавливает заболевание, но и определяет его морфологический вариант. Для диагностики заболевания, которое вызвало увеличение только лимфатических узлов средостения, применяют диагностическую торакотомию. Локализация ЛГМ только в забрюшинных узлах бывает чрезвычайно редко, но и в подобных случаях необходимо гистологическое подтверждение диагноза, т.е., показана диагностическая лапаротомия.

Распространенность процесса по периферическим лимфатическим узлам определяется пальпацией. Вовлечение в процесс лимфатических узлов средостения, корня легких, легочной ткани, плевры, костей, выявляется с помощью рентгенологических исследований, в том числе компьютерной томографии.

Для исследования парааортальных лимфатических узлов применяют лимфографию. Метод сканирования забрюшинных лимфатических узлов недостаточно точный (процент ложноположительных и ложноотрицательных ответов достигает 30–35 %). Лучшим методом является прямая контрастная лимфография (ошибка метода 17–30 %).

Стадирующая лапаротомия показана больным, которым как терапия планируется облучение. Если на лапаротомии будут выявлены в значительном количестве лимфоузлы в воротах селезенки (4 лимфовузла и более) или парааортальные лимфоузлы, то преимущество для таких больных будет иметь комбинированная терапия.

Лапаротомия не показана:

1. Больным с четко верифицированной стадией ППВ или IV, которым планируется проведение химиотерапии.
2. Больным с большой опухолью средостения (1/3 диаметра грудной клетки), для которых преимущество имеет комбинированная терапия.
3. Больным с изолированным поражением шейных лимфоузлов или если нет большого объема поражения средостения с гистологическим вариантом «нодулярный склероз». Этим больным можно вести с помощью одного субтотального облучения лимфоузлов.

Необходимый объем диагностических исследований для объективного стадирования первичных больных:

Обязательные исследования:

- Гистологическое исследование и иммунофенотипирование.
- Анамнез, физикальное обследование.
- Клинический анализ крови, СОЭ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, уровень альбумина, печеночные ферменты, вирусологическое обследование.
- Рентгенограммы грудной клетки, компьютерная томография грудной клетки, брюшной и тазовой полостей, биопсия костного мозга (по показаниям).
- Рекомендованы исследования:
- УЗИ печени и селезенки, транскутанная биопсия печени, сцинтиграфия с Ga-67.
- Определение уровня $\alpha 2$ -микроглобулина, интерлейкина-6 и интерлейкина-10.
- Стадирующая лапаротомия по показаниям.

Лабораторные данные

Клинический анализ крови: небольшой лейкоцитоз ($10-15 \cdot 10^9/\text{л}$ с нейтрофилёзом за счет сегментоядерных), иногда эозинофилия. Биохимический анализ крови: повышение ЛДГ,

признаки поражения печени — нарушение функциональных проб, гипопротеинемия. Могут быть признаки холестатической желтухи.

Лучевая терапия

В последние годы значительно усложнились и стали более разнообразными радиационные поля при облучении больных злокачественными лимфомами. Современные их определения выглядят таким образом:

IF (involved fields) — минимальное радиационное поле при ЛГМ; при этом учитываются лимфатические регионы для планирования облучения пораженных участков. Например, если пораженные лимфоузлы в средней трети шеи, тогда IF включает облучение с этой стороны лимфоузлов подчелюстных, шейных и надключичных регионов, т.е. лимфоузлов от основания черепа до ключицы. Кроме того, в пораженные регионы отдельно включают преаурикулярные лимфоузлы, кольцо Вальдейера-Пирогова, лимфоузлы средостения, эпитрохлеарные (лимфоузлы медиальной части верхней половины верхней конечности), парааортально-селезеночные, подвздошные. Регион средостения включает лимфоузлы средостения, претрахеальные, паратрахеальные, параэзофагеальные, ворот легких, внутренние маммарные и субкаринальные лимфоузлы.

EF (extended fields) — это IF + отдельные сопредельные лимфатические регионы (по клинической необходимости); используются нечасто. Чаще всего это нетрадиционные mantle и Y-inverted поля. Mantle (мантиеподобное поле) — включает все наддиафрагмальные лимфоузлы.

STLI и STNI (subtotal lymphoid irradiation и subtotal nodal irradiation) — синонимы. Включает все лимфоузлы выше диафрагмы + парааортальные + селезенка.

Айсберг-радиотерапия — проводится после ПХТ и включает исходно пораженные зоны > 5 см и те узлы, которые остались после ПХТ.

Представление об оптимальной суммарной очаговой дозе при лимфогранулематозе немного изменились за последнюю четверть столетия. Считают, что при проведении только лучевой терапии для пораженных зон 20 Гр обеспечивает 50 % локальный контроль, 30 Гр — 90 %, 36 Гр — 95 % и 40 Гр — 95 % локального контроля опухоли. Для субклинических зон поражения 90 % локального контроля обеспечивает уже 20 Гр, а 95 % — 30 Гр. Для опухолевых лимфоузлов > 5 см в диаметре большинство центров используют как и раньше 40–44 Гр.

При благоприятных вариантах I–II стадий крупнопольная лучевая терапия излечивает на продолжительное время 80 % больных, а половина больных со следующими рецидивами успешно лечатся стандартной ПХТ.

Полихимиотерапия

Классические схемы ПХТ, которые применялись раньше.

МОРР — мустаген, онковин (винкристин), прокарбазин, преднизолон. Применяют минимум, на протяжении 6 циклов плюс 2 дополнительных цикла после достижения полной ремиссии.

ABVD — адриамицин (доксорубицин), блеомицин, винбластин, дакарбазин. Эта схема высокоэффективна у больных с рецидивами. При комбинированной химиотерапии чаще используют схему ABVD.

Современные подходы к ПХТ при лимфоме Ходжкина при IIB–IV стадиях

Стандартная схема лечения IIB–IV стадий предусматривает проведение шести курсов МОРР-ABVD (т.е. трех МОРР и трех ABVD). После четырех курсов проводят рестадирование. В случае минимального ответа на ПХТ, его отсутствия или прогрессии заболевания переходят на резервные схемы химиотерапии. При выраженном положительном эффекте ПХТ

она длится в стандартном объеме, после чего проводится облучение. Вопрос о его оптимальном объеме и интенсивности остаётся спорным. Некоторые авторы признают необходимость облучения только первично массивных опухолевых поражений. Многие считают необходимым проведение облучения на все первично привлеченные очаги.

Несмотря на большие достижения в лечении ЛГМ, рефрактерность к ПХТ 1-й линии демонстрируют 10–20 % пациентов. Приблизительно в таком же количестве после достижения ремиссии развиваются рецидивы.

Основной принцип противорецидивной ПХТ — использование препаратов, которые не применялись ранее и не имеют перекрестной резистентности с препаратами, которые входили в схемы 1-й линии.

В 1992 г. D. C. Linch и соавторы опубликовали данные по программе mini-VEAM (кармустин, этопозид, цитарабин и алкеран) при ЛГМ. У 20 больных безрецидивная выживаемость составила 25 % при среднем сроке наблюдения 27 месяцев.

В 1989 г. M. G. Pfreundschuch разработал режим dexa-VEAM, что является модификацией программы mini-VEAM. Дозы и порядок введения препаратов оставались прежними, однако в новую схему были включены высокие дозы дексаметазона (3 раза в день по 8 мг) на протяжении 10 дневного курса. Токсичность курса была высокой, приближаясь по степени побочных эффектов (агранулоцитоз, тромбоцитопения, некротическая энтеропатия) к токсичности противолейкозных схем химиотерапии. Несмотря на это, программа показала более высокую, в сравнении с режимом mini-VEAM, эффективность: 30 % без рецидивной выживаемости при сроке наблюдения от 10 до 35 месяцев.

С 80-х годов в поисках новой стратегии лечения рецидивов и рефрактерных форм ЛГМ в качестве «терапии спасения» вводится мегадозная терапия с аутологичной трансплантацией костного мозга или периферических стволовых клеток крови. Наиболее популярными стали программы CBV (цикло-

фосфан, кармустин и вепезид) и BEAM (кармустин, вепезид, цитарабин и алкеран), препараты те же, что и в mini-BEAM, но дозы их в несколько раз выше.

Лечение больных неблагоприятной прогностической группы

Продолжительное время основным методом лечения этой группы больных была полихимиотерапия. Непосредственная эффективность лечения достигала 60–80 % полных ремиссий, но 5-летняя общая выживаемость редко превышала 60 %.

На основании теоретических разработок в начале 90-х годов группы исследователей со Стенфорда и Германии (GHSG) независимо друг от друга предложили новую концепцию и новые программы лечения для больных этой группы. Стенфордская группа предложила программу Stanford V, а GHSG — BEACOPP-базовый и BEACOPP-эскалированный. Обе программы включали лучевую терапию в дозе 30-36 Гр на зоны исходно больших массивов и/или остаточные опухолевые массы.

Программа Stanford V предусматривает еженедельное введение химиопрепаратов на протяжении 12 недель на фоне постоянного приема преднизолона через день. Авторы сообщили о 96 % общей выживаемости за три года.

В программе BEACOPP принцип интенсификации отражен в уменьшении интервала между циклами до 7 дней. Это позволило увеличить общую дозу за равный промежуток времени в сравнении со стандартным M(C)OPP-ABVD. В эту схему также был добавлен этопозид. При этом режиме при IIB–IV стадиях ЛГМ в 92 % больных была достигнута полная ремиссия, а выживаемость вне неудачи лечения составила 89 % при среднем сроке наблюдения 40 месяцев.

Появлению этих программ оказывало содействие внедрение в лечебную практику гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ), что позволило проводить всю программу лечения без существенного удлинения интервалов

и снижения доз. В настоящее время наибольшее распространение в мире получила программа BEACOPP.

Для резистентных больных и больных с первым ранним рецидивом за последние два десятилетия предложены несколько схем химиотерапии второй линии, однако применение даже наиболее эффективных из них (CEP, CEVD, B-CAV) позволяет достичь полных ремиссий не более чем у 40–44 % больных с настолько же короткой безрецидивной и общей выживаемостью, как и при схемах первой линии.

Аутотрансплантацию костного мозга используют как терапию выживания у больных с рецидивом ЛГМ. Долгосрочный ответ наблюдался у 20–40 % больных. Кандидаты на этот вариант терапии — больные с ранними рецидивами (менее чем через год после первичной терапии). В последнее время проводятся исследования по выявлению больных высокого риска, для которых может иметь преимущество проведение аутотрансплантации в первую ремиссию.

В последнее время трансплантация периферических стволовых клеток употребляется чаще, чем пересаживание костного мозга, так как позволяет провести мегадозную терапию при вторичной аплазии кроветворения, а также в случае опухолевого поражения костного мозга.

Прогноз

Современные химиолучевые программы, применяемые в соответствующих прогностических группах, позволяют достичь полной ремиссии почти у 90 % первичных больных с ЛГМ независимо от стадии болезни. При этом 5-летняя выживаемость по данным крупных исследовательских центров, превышает 80–90 % в каждой группе, что позволяет говорить об излечимости заболевания у абсолютного большинства больных.

Профилактика

Профилактика ЛГМ не разработана. Профилактика рецидивов — выполнение программы лечения и соблюдение необходимого режима. Возникновению рецидивов оказывают содействие инсоляция, беременность, роды. Беременность допустима не ранее чем через 2 года от начала ремиссии.

Контрольные вопросы:

1. Этиология, патогенез рака кожи.
2. Морфологическая, TNM-классификация рака кожи.
3. Базалиома. Клиника, диагностика, лечение.
4. Плоскоклеточный рак кожи. Клиника, диагностика, лечение.
5. Этиология, патогенез меланом.
6. Виды невусов, ранние признаки малигнизации невуса.
7. Клиника, диагностика меланомы.
8. Атипичные формы меланом.
9. Виды лечения меланомы.
10. Этиология, патогенез ЛГМ.
11. Классификация Болезни Ходжкина (Анн-Арбор в модификации Костволд).
12. Клиника, диагностика ЛГМ.
13. Лечение больных благоприятной прогностической группы.
14. Лечение больных неблагоприятной прогностической группы.

Тестовые вопросы (верные ответы обозначены *):

1. Базалиома это:
 - A. Рак кожи; *
 - B. Доброкачественная опухоль;
 - C. Занимает промежуточное положение;
 - D. Дает метастазы.

2. Для базалиомы характерен:
- А. Инфильтративный рост;
 - В. Деструктивный рост; *
 - С. Доброкачественный рост.
3. Факторы, которые служат причиной развития рака кожи:
- А. Инсоляция;
 - В. Термические ожоги;
 - С. Радиоактивное облучение;
 - Д. Пигментная ксеродерма;
 - Е. Все вышеперечисленное. *
4. ТЗ для рака кожи это опухоль:
- А. До 2 см;
 - В. До 5 см;
 - С. Более 5 см; *
 - Д. Прорастает хрящ;
 - Е. Прорастает кость;
 - Ф. Прорастает мышцы.
5. I и II ст. рака кожи лечатся:
- А. Операцией;
 - В. Лучевой терапией; *
 - С. Криохирургией;
 - Д. Цитостатиками.
6. Лечение III ст. рака кожи это:
- А. Передоперационное облучение + операция; *
 - В. Операция + облучение;
 - С. Санационная операция.
7. При III ст. рака кожи удаление лимфоузлов:
- А. Обязательно;
 - В. Только при их увеличении;
 - С. При их доказанном метастатическом поражении. *
8. Меланома — это:
- А. Пигментная опухоль;
 - В. Безпигментная опухоль;
 - С. Все вышеперечисленное. *

9. T3 для меланомы это опухоль толщиной:
- A. До 4,0 мм;
 - B. До 1,5 мм;
 - C. До 0,75 мм;
 - D. Более 4,0 мм. *
10. N2 для меланомы это метастазы:
- A. Более 3 см в наибольшем измерении; *
 - B. До 3 см;
 - C. До 2 см;
 - D. До 1 см.
11. Морфологическая диагностика меланом это:
- A. Аспирационная биопсия;
 - B. Инцизионная биопсия;
 - C. Эксцизионная биопсия;
 - D. Мазок-отпечаток. *
12. При III-IV уровнях инвазии меланомы проводится:
- A. Широкое и глубокое иссечение опухоли + регионарная лимфаденэктомия;
 - B. Иссечение опухоли без лимфаденэктомии;
 - C. Иссечение опухоли + лимфаденэктомия + химиотерапия. *

Учебные задачи:

Задача 1. Больной 65 лет жалуется на появление на коже лица язвы, которая не заживает в течение года, образовалась на месте плотного узелка. При осмотре на коже правой щеки определяется округлая язва, покрытая жёлто-серым струпом с валикообразными краями. Также отмечена инфильтрация подлежащих тканей. Какой диагноз?

- A. Меланома кожи;
- B. Базальноклеточный рак кожи; *
- C. Туберкулез кожи;
- D. Меланоз Дюбрейля;
- E. Кератопапиллома кожи лица.

Задача 2. Больная С., 21 год, обратилась в онкодиспансер по поводу увеличенной «родинки», которая постепенно увеличилась с 3 мм до 1 см в диаметре. На коже грудной клетки имеется образование мягкой консистенции коричневого цвета на широкой ножке диаметром 1 см, кожа вокруг не изменена. Предварительный диагноз?

- А. Меланома кожи;
- В. Базальноклеточный рак кожи;
- С. Плоскоклеточный неороговевающий рак кожи;
- Д. Плоскоклеточный ороговевающий рак кожи;
- Е. Кератопапиллома кожи. *

Задача 3. Больная 70 лет, жалуется на появление образований на коже ушной раковины. На коже ушной раковины определяется 2 плотных, бугристых, желтого цвета узелка на широкой основе, 5 и 7 мм в диаметре, которые сливаются между собой. Периферические лимфоузлы не увеличены. Какое дополнительное исследование будет определяющим в уточнении диагноза?

- А. Общий анализ крови и мочи;
- В. Биохимический анализ крови;
- С. Анализ мочи на белок Бенс-Джонса;
- Д. Цитологическая верификация путем тонкоигольной биопсии;
- Е. Цитологическая верификация путем соскоба поверхности образований. *

Задача 4. Больной М., 31 г. жалуется на наличие образования на коже носа, которое быстро увеличивается в размерах. При осмотре на коже спинки носа определяется плотная опухоль с шероховатой поверхностью, покрытая корками, размером до 0,5 см. Периферические лимфоузлы не увеличены. При цитологическом исследовании соскоба из образования получено заключение — ороговевающий плоскоклеточный рак. Какова Ваша тактика?

- А. Очистить образование от корок, мазевое лечение;
- В. Госпитализировать больного в хирургическое отделение;
- С. Направить больного к онкологу; *
- Д. Выполнить дерматоскопию;
- Е. Направить к косметологу.

Задача 5. Больная 29 лет, жалуется на наличие пигментного образования с мокнутием в центре в области переходной складки правой грудной железы, на протяжении 1,5 месяцев. Грудные железы одинаковых размеров, не деформированы. При пальпации в паренхиме грудных желез опухолей не определяется. Периферические лимфоузлы не увеличены. Какой метод обследования наиболее специфичен в этом случае?

- А. Маммография;
- В. Дуктография грудной железы;
- С. Мазок-отпечаток опухоли с цитологическим исследованием; *
- Д. Компьютерная томография грудной клетки;
- Е. Лимфография подмышечного коллектора.

Задача 6. Больная М., 76 лет, жалуется на наличие безболезненного уплотнения на коже в околоушной области слева, которое нашла 5 лет тому назад. Обратилась по поводу увеличения образования в размерах и изъязвление. Занималась самолечением — обрабатывала язву настойкой трав. При выполнении мазка-отпечатка диагноз установлен цитологически — базалиома. Врач решил выполнить иссечение опухоли. Как правильно должны быть сделаны разрезы?

- А. Сверху вниз;
- В. Снизу вверх;
- С. По ходу линий натяжения кожи;
- Д. По ходу областей «гусиной лапки». *

Задача 7. Больной К., 68 лет, обратился к врачу с жалобами на чувство дискомфорта и боль по задней поверхности шеи, слабость, повышенную чувствительность пораженной области. Описанные симптомы отмечает на протяжении нескольких месяцев. При осмотре имеется язва под коркой с подрытыми краями и сукровичным отделяемым. Какой из методов обследования вы порекомендуете для верификации диагноза?

- А. УЗИ;
- В. Аспирационная биопсия;
- С. Эксцизионная биопсия;
- Д. Общий анализ крови;
- Е. Соскоб. *

Задача 8. Больная 55 лет, страдает сахарным диабетом на протяжении 10 лет, обратилась с жалобами на увеличение пигментного образования кожи боковой поверхности шеи слева. Хирург для уточнения диагноза выполнил эксцизионную биопсию. К каким последствиям может привести биопсия или нерадикальное иссечение при меланоме?

- А. Нагноение послеоперационной раны;
- В. Лимфостаз;
- С. Массивное гематогенное метастазирование; *
- Д. Лимфогенное метастазирование;
- Е. Снижение иммунитета.

Задача 9. Больной, 28 лет, астенической конституции, обратился к дерматологу с жалобами на зуд кожи, снижение массы тела, повышение температуры тела до 38°C вечером. Больному была назначена десенсибилизирующая и гепатотропная терапия на протяжении 20 дней. Эффекта от лечения отмечено не было; начали беспокоить ночные поты, на коже спины появилась гнойничковая сыпь. После обращения к хирургу больному была назначена антибактериальная и иммуностропная терапия. Объективно кроме вышеупомяну-

тых изменений определяется увеличение 2-х лимфатических узлов правой аксиллярной области; лимфатические узлы до 2,5 см, мягко-эластичные, подвижные, не спаяны между собой и окружающими тканями.

- А. Стафилококковый хронииосепсис;
- В. Лимфогранулематоз; *
- С. Пиодермия кожи;
- Д. Лимфосаркома правой аксиллярной области;
- Е. Ретикулосаркома правой аксиллярной области.

Задача 10. У мальчика 9 лет выявлен конгломерат лимфоузлов на шее слева. Лимфоузлы диаметром до 1,5 см, безболезненны, не спаянные между собой и окружающими тканями. Печень, селезенка не увеличены. Симптомы интоксикации отсутствуют. В крови: СОЭ 30 мм/ч, нейтрофилы 68 %, лимфоциты 18 %, в пунктате лимфоузла клетки Березовского-Штернберга. Диагноз?

- А. Неспецифичный лимфаденит;
- В. Острый лейкоз;
- С. Инфекционный мононуклеоз;
- Д. Токсоплазмоз;
- Е. Лимфогранулематоз. *

Задача 11. Больная 38 лет жалуется на слабость, повышение температуры тела до 38°C, ночной пот. Болеет почти 3 недели. Обратилась к врачу, лечилась по поводу ОРЗ — улучшения нет. 3 дня назад заметила увеличение лимфоузлов шеи справа. Обратилась к онкологу, была сделана пункция лимфоузла. Выявлены клетки Березовского-Штернберга. Какой диагноз?

- А. Неходжкинская лимфома;
- В. Лимфаденит;
- С. Лимфома Беркита;
- Д. Лимфогранулематоз; *
- Е. Метастазы злокачественной опухоли головы или шеи;

Задача 12. Больной 38 лет обратился к врачу с жалобами на одышку, одутловатость лица. При осмотре врач отметил увеличение неспаянных между собой лимфоузлов шеи, подкожные вены лица и шеи резко расширены. Тень средостения расширена. Ваш диагноз?

- А. Лимфогранулематоз;*
- В. Рак легкого;
- С. Рак пищевода;
- Д. Рак желудка;
- Е. Рак толстой кишки.

**Перечень использованной
и рекомендованной литературы:**

1. Reingen D., C. Wayne Cruse, Atkins M. Меланома кожи / Медицина світу. — 2003. — № 2. — Т. XIV. — С. 135–143.
2. Демина Е. А. Современное лечение лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоза) / РМЖ. 2003. — Т.10. — № 24. — С. 56–62.
3. Клиническая онкогематология // Ред. Волкова М. А. // Москва, Медицина, 2001. — 560 с.
4. Чиссов В. И., Романова О. А., Моисеев Г. Ф. Ранняя диагностика меланомы кожи (руководство для практических врачей, онкологов, дерматологов, студентов медицинских вузов). — М.: 1998. — 32 с.
5. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. N. Engl. J Med 2001, 344 : 975–983.
6. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 4th Edition. // Ed. by V. T. DeVita, S. Hellman, S. A. Rosenberg // Philadelphia. 1993. V 2. P. 1819–1858.
7. Hodgkins disease. // Ed. by Mauch P. V., Armitage J. O., Diehl V. et al // Philadelphia. 1999. — 780 p.

РАЗДЕЛ 8.

РАК ПОЧКИ, МОЧЕТОЧНИКА, МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

8.1. РАК ПОЧКИ

Эпидемиология

Опухоли почки составляют около 3 % всех новообразований человека. В среднем заболеваемость раком почки составляет 4 на 100 тыс. населения. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст старше 40 лет.

Этиология

На сегодняшний день доказано, что курение табака является одним из наиболее значимых факторов риска развития различных злокачественных новообразований. Риск появления опухоли почки у курильщиков обеих половых групп возрастает на 30 % в сравнении с некурящим населением.

В большинстве исследований подтверждено неблагоприятное влияние чрезмерной массы тела на вероятность развития рака почки. Ожирение приводит к увеличению частоты заболеваемости почечно-клеточным раком на 20 %.

Многие авторы связывают появление почечно-клеточного рака с использованием диуретических препаратов. Риск развития данной патологии у больных, которые получали мочегонные средства по разным показаниям, составляет более 30 %. Было установлено, что препараты, которые содержат амфетамин, фенацетин увеличивают вероятность заболевания опухолью почки.

Отмечен повышенный риск развития почечно-клеточного рака при терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

Употребление овощей и фруктов, по данным большинства авторов, снижает риска развития рака почки.

Почечно-клеточный рак не является профессиональным заболеванием. Однако опубликованы данные о повышенном риске развития данной патологии у лиц, занятых на ткацком, резиново-каучуковом, бумажном производстве, которые имеют контакт с промышленными красителями, нефтью и ее производными, промышленными ядохимикатами и солями тяжелых металлов.

Патоморфология

Современные классификации учитывают данные морфологических, цитогенетических и молекулярных исследований и выделяют 5 видов рака почки:

- Светлоклеточный — 60–85 %
- Хромофильный (папиллярный) — 7–14 %
- Хромофобный — 4–10 %
- Онкоцитарный — 2–5 %
- Рак собирательных протоков — 1–2 %

Одна из главных биологических особенностей рака почки заключается в его венотропности, т.е. в распространении в виде опухолевого тромба по интратрениальным венам в основной ствол, а потом в нижнюю полую вену (иногда вплоть до правого предсердия).

Клиника

Симптомы рака почки чрезвычайно разнообразны и делятся на ренальные и экстраренальные. Ренальные симптомы образуют классическую триаду (гематурия, боль, пальпируемое новообразование в подреберье). Однако такая

клиническая картина характерна для запущенного опухолевого процесса, и наблюдается лишь у 8 % больных. Сочетание боли и гематурии возможно также при нефролитиазе. Дифференциально-диагностическим признаком при этом является последовательность развития симптомов. Так, для нефролитиаза характерно возникновение почечной колики со следующим появлением крови в моче. При опухоли почки колика возникает на фоне тотальной безболевого макрогематурии вследствие обтурации мочеточника сгустком крови. Тем не менее необходимо отметить, что боль при раке почки обычно имеет тупой, ноющий характер.

Тотальная безболевого макрогематурия может возникать внезапно и так же неожиданно прекращаться. При этом в моче появляются сгустки крови червеобразной формы, которые представляют собой слепки мочеточника. С появлением крови в моче показана цистоскопия с целью определения источника кровотечения. Выделение крови из устья мочеточника может сориентировать врача относительно стороны поражения.

Пальпируемое образование в подреберье, как правило, свидетельствует о запущенности опухолевого процесса, однако, оно может стать и первым симптомом заболевания. При этом признаки, характерные для опухоли почки (плотность, бугристость), определяются далеко не всегда. При локализации новообразования в верхнем сегменте почки и смещении ее книзу может пальпироваться неизменённый нижний сегмент.

При раке почки у мужчин возможно развитие варикоцеле, что обусловлено сдавлением яичковой вены опухолью или ее перегибом вследствие смещения почки книзу. При опухолевой инвазии или тромбозе яичковой вены варикоцеле наблюдается как в вертикальном, так и в горизонтальном положении. При перегибе яичковой вены варикоцеле, как правило, исчезает в горизонтальном положении. Появление варикоцеле в зрелом возрасте, а также развитие варикоцеле по правую сторону позволяют заподозрить опухоль почки.

Экстраренальные симптомы опухоли почки: анорексия и кахексия (которые могут быть не связаны с интоксикацией); лихорадка; гематологические (включая диспротеинемию) и неврологические (нейромиопатия) нарушения; эндокринопатии; дерматозы и поражения суставов.

Существует мнение, что рак почки небольших размеров метастазирует очень редко. Вместе с тем у 5 % больных первые проявления заболевания бывают обусловлены метастазами в отдаленные органы (кашель, кровохарканье при метастазах в легкие; сильная головная боль при метастазах в головной мозг; часто рецидивирующие или постоянные радикулиты, межреберные невралгии при метастазах в кости и т.д.).

TNM классификация рака почки (7-е издание, 2010)

T — первичная опухоль:

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 — первичная опухоль не определяется.

T1 — опухоль до 7 см в наибольшем измерении, ограничена почкой.

T1a — опухоль до 4 см.

T1b — опухоль от 4 до 7 см.

T2 — опухоль более 7 см в наибольшем измерении, ограничена почкой.

T3 — опухоль распространяется на крупные вены или надпочечник или околопочечные ткани, но в пределах фасции Герота.

T3a — опухоль распространяется на надпочечник или околопочечные ткани, но в пределах фасции Герота.

T3b — массивное распространение опухоли в почечную и/или полую вены, ниже диафрагмы.

T3c — массивное прорастание опухоли в полую вену, выше диафрагмы.

T4 — опухоль распространяется за границы фасции Герота.

N — Регионарные лимфатические узлы:

NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 — метастаз в одном лимфатическом узле.

N2 — метастазы в нескольких лимфатических узлах.

M — отдаленные метастазы:

MX — отдаленные метастазы не могут быть оценены.

M0 — нет отдаленных метастазов.

M1 — имеются отдаленные метастазы.

Диагностика

УЗИ, КТ и МРТ позволяют диагностировать объемные образования почки более чем в 95 % случаев, определять природу заболевания почти у 90 % больных и стадию рака — у 80–85 %.

При опухоли почки наиболее целесообразным является следующий диагностический алгоритм: УЗИ — в качестве скринингового теста. Если при УЗ-сканировании заподозрено плотное объемное образование почки, то далее целесообразно проведение КТ для подтверждения диагноза, оценки местной распространенности процесса и состояния регионарных лимфатических узлов. Наиболее оптимально проведение мультиспиральной КТ, что позволяет получить трехмерное изображение не только опухоли, но и сосудов почки и чашечно-лоханочной системы. При жидкостном компоненте новообразования более целесообразна МРТ. Довольно информативна она также для выявления венозной опухолевой инвазии. Если результаты УЗИ и КТ не позволяют полностью исключить сомнения в характере новообразования (плотное или жидкостное), следует провести его пункционную биопсию под ультразвуковым контролем. Одновременно определяют состояние противоположной почки, исключают отдаленные метастазы.

Метод исследования, который дает основную информацию, зависит от особенностей опухолевого процесса, однако исчер-

пывающие сведения можно получить только при использовании всего арсенала диагностических вмешательств. Так, более всего достоверно определить Т и N позволяют КТ и МРТ, выявить опухолевую инвазию нижней полой вены — МРТ, кавография и УЗД; с наибольшей достоверностью судить о тромбозе почечной вены позволяет селективная почечная венография, о тромбозе интерлобарной вены — селективная почечная фармакофлебография и эходоплерография сосудов почек. Главную роль в обнаружении отдаленных метастазов играют рентгенологические и радиоизотопные методы. Нередко приходится также прибегать к дополнительным исследованиям — колоноскопии, дуоденографии, целиакографии и др.

Хирургическое лечение

Ведущая роль в лечении локализованного рака почки принадлежит хирургическому методу, обычно при этом имеют ввиду нефрэктомию. Наиболее удобными доступами для выполнения нефрэктомии является трансабдоминальный и торакоабдоминальный. При трансабдоминальном доступе чаще делают срединный, парамедианный и подреберный разрезы. Эти доступы позволяют осуществить полноценную ревизию не только почки, пораженной опухолью, но и органов брюшной полости, контралатеральной почки и надпочечника, забрюшинных лимфоузлов. При данном доступе обеспечивается удобный подход к почечным сосудам, который позволяет раздельно обрабатывать сначала почечную артерию, а потом и вену. Раздельная мобилизация и перевязка почечных сосудов является необходимым компонентом операции, так как только в этом случае возможна полноценная лимфодиссекция. Торакоабдоминальный доступ применяется реже, как правило, при больших опухолях верхнего полюса почки, а также при операциях, связанных с мобилизацией нижней полой вены для выполнения тромбэктомии при наддиафрагмальных опухолевых тромбах.

Стандартной операцией при удовлетворительной функции контралатеральной почки является радикальная нефрэктомия. Выполняется удаление единым блоком почки с окружающей жировой клетчаткой, фасциями и регионарными лимфоузлами. Операция подобного объема является радикальной при I–II стадии заболевания (опухоль ограничена почкой, без метастазов в регионарные лимфоузлы). Удаление регионарных лимфоузлов является обязательным этапом операции, так как у 15–30 % больных в макроскопически интактных узлах при гистологическом исследовании находят метастазы. 5-летняя выживаемость больных РП I–II стадии после радикального оперативного лечения составляет 60–80 %.

При опухоли единственной или единственно функционирующей почки, при двухстороннем поражении, а также у больных, у которых функция почки, которая остается, недостаточна для обеспечения нормальной жизнедеятельности после операции, выполняют органосохраняющие, так называемые элективные, операции. Как правило, выполняется резекция почки. При этом также удаляют паранефральную клетчатку и выполняют регионарную лимфодиссекцию. Для решения вопроса о возможностях выполнения подобных операций необходимо точно знать локализацию опухолевого узла, его отношение к сосудам и собирательной системе почки, следует исключить мультицентрическое поражение почки, которое имеет место в 10–12 % наблюдений. Большое значение имеет интраоперационное УЗИ пораженной почки. Отдаленные результаты резекции почки полностью удовлетворительны: 5-летняя выживаемость составляет 60–70 %, рецидивы рака в резецированной почке отмечаются у 4 % больных. В некоторых случаях приходится прибегать к экстракорпоральному удалению опухоли со следующей аутотрансплантацией почки.

Необходимо отметить, что поражение надпочечника опухолью встречается довольно редко. Адреналэктомия можно не выполнять, если это не влияет на радикальность операции,

тем более что существует вероятность метастатического поражения надпочечника на противоположной стороне.

У больных раком почки с регионарными метастазами (III стадия) основным методом лечения также является радикальная нефрэктомия, но прогноз относительно благоприятного результата лечения ухудшается. Результаты операции зависят от количества и размеров метастазов. 5-летняя выживаемость больных с удалёнными регионарными метастазами составляет 20–50 %, а при наличии нерезектабельных конгломератов лимфоузлов лишь единичные пациенты живут дольше 5 лет. Нужно стремиться к удалению даже массивных метастазов, если подобное вмешательство не будет представлять угрозы для жизни больного. У больных с массивными забрюшинными метастазами вопрос о нефрэктомии должен решаться индивидуально. Если имеется гематурия, которая угрожает жизни больного, или выраженная интоксикация, обусловленная распадом почки, или выраженный болевой синдром, оправдано выполнение паллиативной нефрэктомии. В других случаях от нее следует воздержаться.

Приблизительно у 5–10 % больных раком почки наблюдается опухолевая инвазия почечной и нижней полой вены. Опухоль может прорасти стенку сосудов, но чаще бывает фиксирована лишь в почечной вене или в месте ее впадения в нижнюю полой вену и распространяется с током крови по просвету сосудов в виде опухолевого тромба. Различают поддиафрагмальный и наддиафрагмальный тромбоз. Иногда опухолевые тромбы достигают правых отделов сердца. При опухолевом тромбозе почечной и нижней полой вен необходимо выполнять тромбэктомию вместе с радикальной нефрэктомией. Операция, как правило, не вызывает трудностей при распространении опухолевого тромба ниже устья печеночных вен. Удаление опухолевых тромбов, которые достигают правого предсердия, технически сложно и выполняется в условиях искусственного кровообращения. Следует отметить, что опухолевый тромбоз почечной или нижней полой вены в мень-

шей степени влияет на отдаленные результаты лечения, чем наличие метастазов.

Лечение больных раком почки IV стадии зависит от размеров первичной опухоли, локализации и количества метастазов. При местно-распространенном процессе, когда опухоль врастает в печень, толстую кишку, хвост поджелудочной железы и нет отдаленных метастазов, т.е. когда возможна радикальная комбинированная операция, ее следует выполнить. В дальнейшем целесообразно проведение нескольких курсов профилактической иммунотерапии.

Больным, у которых вместе с опухолью почки определяются солитарные метастазы (в костях, печени, легких, головном мозгу), показано оперативное лечение: радикальная нефрэктомия и удаление метастаза. В зависимости от состояния пациента операция может быть выполнена в один или два этапа. Активная хирургическая тактика в отношении больных раком почки обусловлена низкой эффективностью консервативных методов лечения. Эффективность химиотерапии рака почки низкая, и частота регрессии опухоли, как правило, не превышает 10–15 %. При этом полная регрессия опухоли наблюдается чрезвычайно редко. Настолько же малоэффективно и гормональное лечение.

Иммунотерапия

Определенные успехи в консервативном лечении метастазов рака почки связаны с применением иммунотерапии. Речь идет в первую очередь об использовании интерлейкина-2 (ИЛ-2) и α -интерферона. 3-летняя выживаемость больных метастатическим раком почки, которые получали лечение, основанное на использовании ИЛ-2, составляет около 30 %. Лучшие результаты получены при применении сочетаний ИЛ-2 и интерферона, а также их комбинации с химиопрепаратами, в частности с 5-фторурацилом. Как правило, лучше подвергаются иммунотерапии легочные метастазы размером до 2 см. Эффективность терапии при метастазах других локализаций снижается.

Лучевая терапия

Несмотря на то, что рак почки резистентен к лучевому воздействию, при костных метастазах лучевая терапия используется с паллиативной целью — для уменьшения болей и предотвращения дальнейшей прогрессии, таким образом улучшая качество жизни. Лучевая терапия при раке почки применяется не только для уменьшения болевого синдрома, но и для стабилизации и предотвращения патологических переломов, основой чего является реминерализация костной ткани. Для достижения рекальцификации показано использование более продолжительных курсов с мелким фракционированием и высокими дозами.

Метастатическое поражение скелета

При метастатическом поражении костей скелета возможно назначение бисфосфонатов. Применение **Зометы** в комплексе с противоопухолевой терапией позволяет стабилизировать состояние костной системы, в короткий срок добиться уменьшения болевого синдрома, улучшение общего состояния, снизить гиперкальциемию и, как результат, обеспечить более высокий уровень качества жизни онкологических больных.

Прогноз

При опухоли почки прогноз зависит прежде всего от стадии процесса. Наиболее неблагоприятные отдаленные результаты лечения зарегистрированы у больных с прорастанием почечной вены и метастазами. Важным прогностическим фактором является возраст больных, среди больных моложе 40 лет отмечена меньшая выживаемость, чем среди более пожилых. Некоторые клинические симптомы опухоли почки (лихорадка, варикоцеле) также являются плохими прогностическими признаками. 5-летняя выживаемость: I стадия — 67 %, II стадия — 59 %, III стадия — 30 %, IV стадия — 7 %.

Профилактика

Профилактике рака почки может оказывать содействие борьба с курением. Ранняя диагностика зависит от регулярности диспансеризаций и своевременного обращения к врачу по поводу гематурии и других ранее перечисленных симптомов.

8.2. ОПУХОЛИ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Эпидемиология

Первичные опухоли верхних мочевых путей (ВМП) относительно редки и составляют около 3 % всех онкоурологических заболеваний. Большинство (до 80 %) новообразований ВМП обнаруживают у больных в возрасте от 40 до 70 лет.

Опухоли почечной лоханки составляют 7–10 % всех опухолей почки. Частота возникновения первичной опухоли почечной лоханки составляет 1,4 на 100 тыс. мужчин и 0,6 на 100 тыс. женщин на год. Первичные опухоли мочеточника встречаются реже и составляют приблизительно 1 % всех опухолей почек и ВМП.

Наличие опухоли ВМП значительно увеличивает риск развития новообразования мочевого пузыря.

Этиология

Уротелий довольно чувствителен к различным химическим канцерогенам, которые находятся в моче. Для возникновения опухоли, кроме канцерогенов, также необходимы про-канцерогены. Последние вызывают гиперплазию уротелия, что увеличивает его чувствительность к химическим канцерогенам. Важную роль в развитии переходно-клеточного рака занимает продолжительность контакта канцерогенов и клеток уротелия. Роль застоя мочи в возникновении ВМП

является чрезвычайно высокой (до 30 %) частотой развития опухолей в дивертикулах мочеточников.

Значительное число химических веществ — канцерогены для уротелия: бензидин, α -нафтиламин, аминобифенил, нитробифенил, диаминобифенил и др. Наличие химических канцерогенов объясняет также большую частоту переходно-клеточного рака ВМП у городских жителей по сравнению с сельскими.

Много исследователей считают важным фактором развития опухолей ВМП курение. Риск возникновения опухолей ВМП находится в прямой зависимости от числа выкуренных за день сигарет и продолжительности курения.

Установлено, что продолжительное нахождение конкрементов в почечной лоханке приводит к увеличению риска развития плоскоклеточного рака почечной лоханки. С этим связано до 60 % случаев плоскоклеточного рака ВМП. Риск развития опухоли более чем в два раза возрастает при инфекции ВМП.

Частота опухолей ВМП повышается при некоторых заболеваниях. В частности, балканская эндемическая нефропатия повышает риск развития новообразований мочеточника и почечной лоханки в 100 раз.

У больных с артериальной гипертензией частота развития опухолей ВМП увеличена. При этом риск возникновения новообразований повышается в два раза при лечении таких больных диуретиками. Указывают также на незначительный рост риска развития переходно-клеточного рака ВМП при отягощенной наследственности по этому заболеванию.

Классификация

При злокачественных опухолях ВМП часто обнаруживают несколько очагов малигнизации уротелия, поэтому клинически и прогностически важно выделить единичные и множественные новообразования. Последние составляют приблизительно 20 % случаев первического рака ВМП.

Большинство новообразований почечной лоханки и мочеточника представлены переходно-клеточным раком. Его частоту оценивают в 92–99 % всех опухолей ВМП. Частота плоскоклеточного рака составляет 1–8 %.

Классификация TNM (7-е издание, 2010)

T — первичная опухоль:

T_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T₀ — папиллярная неинвазивная карцинома.

T_{is} — преинвазивная карцинома (carcinoma in situ);

T₁ — опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань;

T₂ — опухоль распространяется на мышечный слой;

T₃ — почечная лоханка: опухоль распространяется на окололоханочную жировую клетчатку или паренхиму почки; мочеточник: опухоль распространяется на околомочеточниковую жировую клетчатку;

T₄ — опухоль распространяется на прилегающие органы или, поражает почку или жировую капсулу почки.

N — регионарные лимфатические узлы:

Регионарными лимфатическими узлами для лоханки правой почки и правого мочеточника являются лимфоузлы ворот почки, а также лимфатические узлы, расположенные вокруг нижней полой вены от диафрагмы до слияния общих подвздошных вен, подвздошные (общие, внешние, внутренние) и внутритазовые лимфоузлы на стороне поражения. Для лоханки левой почки и левого мочеточника регионарными лимфоузлами считаются лимфоузлы ворот почки, а также лимфатические узлы, расположенные вокруг аорты от диафрагмы до бифуркации, подвздошные (общие, внешние, внутренние) и внутритазовые на стороне поражения.

N_x — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 — метастаз до 2 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле.

N2 — метастаз от 2 до 5 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле или множественные метастазы до 5 см в диаметре.

N3 — метастаз в лимфатическом узле более 5 см в наибольшем измерении.

M — **отдаленные метастазы:**

Mx — недостаточно данных для оценки отдаленного метастазирования.

M0 — нет признаков отдаленных метастазов.

M1 — одиночные или множественные отдаленные метастазы.

Группирование по стадиям

0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	T4	N0	M0
	Любое T	N 1-3	M0
	Любое T	Любое N	M1

Клиника

Наиболее частым симптомом опухолей почечной лоханки и мочеточника является гематурия. Она присутствует у 70–95 % больных. Макрогематурия у 65–70 % больных является первым симптомом опухоли ВМП и в большинстве случаев служит причиной обращения к врачу. Промежуток времени с момента появления гематурии до установления диагноза опухоли ВМП составляет в среднем 1 год.

Другим частым симптомом опухолей ВМП являются боли в поясничной области. Они отмечены у 20–50 % больных и связаны с обтурацией мочеточника или лоханочно-мочеточникового сегмента опухолью.

Значительно реже опухоли ВМП проявляются дизурией (5–10 %) и общими симптомами (5–15 %), такими как похудение, снижение аппетита и субфебрилитет.

На поздних стадиях заболевания в 10–20 % случаев можно пропальпировать в животе объемное образование, которое представляет собой или значительных размеров опухоль, или гидронефротично измененную почку.

Диагностика

При физикальном обследовании больных с опухолями ВМП иногда удается пропальпировать объемное образование в животе.

Цитологическое исследование мочи позволяет выявить атипичные опухолевые клетки. Диагностическая ценность этого метода повышается при сборе мочи путем катетеризации мочеточника.

Экскреторная урография является важным и начальным методом обследования больных с подозрением на опухоль ВМП. Особенно высока ценность экскреторной урографии при опухолях почечной лоханки, поскольку почти у всех таких больных на урограммах выявляются те или другие нарушения. Наиболее частым рентгенологическим признаком при этом является дефект наполнения, выявленный в 50–75 % случаев. Реже наблюдается гидронефроз из-за обструкции мочеточно-лоханочного сегмента и «немая» почка. При новообразованиях мочеточника экскреторная урография менее информативна.

Другим важным рентгенологическим методом исследования является ретроградная уретеропиелография. Характерными признаками опухоли мочеточника являются дефект

наполнения мочеточника с характерным контуром его нижнего края в виде бокала и локальное расширение мочеточника дистальнее дефекта наполнения. Во время подготовки к ретроградной уретеропиелографии при катетеризации мочеточника можно обнаружить два довольно специфических для опухоли мочеточника симптома. Первый из них состоит в выделении мочи с примесью крови до и во время прохождения препятствия в мочеточнике и прекращение гематурии после его преодоления (симптом Шевасю). Другим признаком опухоли мочеточника является изгиб мочеточникового катетера в расширенном пространстве дистальнее опухоли мочеточника (симптом Бергмана).

Цистоскопия позволяет выявить пролабирующую из устья мочеточника опухоль, состояние слизистой оболочки вокруг его устья, а также выявить выделение крови из устья мочеточника.

Уретеропиелоскопию используют для диагностики новообразований почечной лоханки и мочеточника. Кроме визуальной оценки стенки мочеточника и почечной лоханки во время уретеропиелоскопии можно сделать биопсию подозрительных участков для проведения морфологического исследования, а в некоторых случаях — выполнить операцию. Диагностическая уретеропиелоскопия не повышает риск диссеминации опухолевых клеток и отрицательно не влияет на выживаемость пациентов с переходно-клеточным раком ВМП.

Компьютерная томография широко применяется в диагностике опухолей ВМП и позволяет выявить прорастание переходно-клеточного рака в почечную паренхиму, распространение опухоли за границы почки в соседние ткани, поражение лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов.

Ультразвуковое исследование позволяет выявить инфильтрацию переходно-клеточного рака в почечную паренхиму, которая проявляется образованиями со сниженной эхогенностью. УЗИ играет важную роль в дифференциальной диа-

гностике новообразований почечной лоханки и рентгенонегативных камней почки.

Почечная ангиография может оказаться полезной при проведении дифференциальной диагностики почечно-клеточного и переходно-клеточного рака, который прорастает в почечную паренхиму. Инфильтрирующие опухоли, которые выходят из почечной лоханки, на ангиограммах гиповаскулярны.

Для выявления отдаленных метастазов используют рентгенографию грудной клетки, скintiграфию костей, УЗИ печени.

Лечение

Основным методом лечения опухолей ВМП является хирургический. Кроме этого применяют химио- и радиотерапию, однако чувствительность опухолевых клеток к ним низка.

Стандартными и общепризнанными методами лечения больных с локализованным переходно-клеточным раком почечной лоханки и мочеточника является нефроуретерэктомия с резекцией мочевого пузыря и, в некоторых случаях, сегментарная резекция мочеточника.

Нефроуретерэктомия с резекцией мочевого пузыря показана при локализованных злокачественных опухолях почечной лоханки и мочеточника (кроме дистального отдела) при сохраненной функции противоположной почки. Выбор этой операции основан на высоком риске распространения опухоли по мочеточнику дистальнее первичного очага и редком развитии опухолей ВМП с противоположной стороны. Длительное время нефроуретерэктомию с резекцией мочевого пузыря выполняли через два разреза: первый — в подвздошной области для резекции мочевого пузыря вокруг устья соответствующего мочеточника; второй — в поясничной области (люмботомия) для выполнения нефроуретерэктомии. Считали, что при этом снижается риск имплантационного метастази-

рования. Однако в настоящее время в большинстве случаев нефроуретерэктомия и резекцию мочевого пузыря выполняют из одного разреза, поскольку такой доступ на самом деле не повышает риск развития рецидивов и не ухудшает выживаемость больных.

Другим направлением является выполнение лапароскопической нефроуретерэктомии с предшествующей резекцией мочевого пузыря из трансуретрального доступа. Также рекомендуют лапароскопическую нефроуретерэктомию больным с сопутствующими соматическими заболеваниями, так как она, лучше переносится больными.

Сегментарная резекция мочеточника выполняется при высоко (G1) и умеренно дифференцированных (G2) поверхностных (неинвазивных) опухолях дистальной трети мочеточника при отсутствии проксимального поражения. Такая операция возможна из-за исключительной редкости распространения опухолевых клеток проксимальнее первичного очага. Трех- и десятилетняя выживаемость после сегментарной резекции дистального мочеточника по поводу поверхностного высоко или умеренно дифференцированного переходно-клеточного рака не отличались от таковой после нефроуретерэктомии. После проведения сегментарной резекции мочеточника необходимо обеспечить пассаж мочи путем выполнения уретеронеоцистоанастомоза.

При низкодифференцированных и инвазивных опухолях дистальной трети мочеточника методом выбора является нефроуретерэктомия с резекцией мочевого пузыря.

Эндоскопические оперативные методы лечения включают уретеропиелоскопическую и перкутанную электрорезекцию, электрокоагуляцию и лазерную коагуляцию опухоли. Эти оперативные вмешательства должны применяться только в случаях поверхностного высокодифференцированного локального переходно-клеточного рака ВМП.

В послеоперационном периоде возможно проведение адъювантной терапии, основными направлениями которой явля-

ется системная химиотерапия, радиотерапия и топическая химио- и иммунотерапия.

Режимы химиотерапии, относительно эффективны при лечении метастатического рака мочевых путей, могут применяться и при переходно-клеточном раке ВМП. Необходимо назначать одновременно несколько химиопрепаратов. Наиболее распространенным в настоящее время можно считать режим химиотерапии MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин). Другими химиотерапевтическими препаратами, используемыми при метастатическом переходно-клеточном раке, является ифосфамид, галиум-нитрат, гемцитабин.

Прогноз

Переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника хорошо лечится у 90 % пациентов, если он поверхностный и ограничен почечной лоханкой и мочеточником. Инвазивные опухоли, а также ограниченные почечной лоханкой и мочеточником, имеют положительный результат в 10-15 % случаев. Опухоли, которые прорастают в соседние ткани, а также метастазируют в отдаленные органы, остаются практически неизлечимыми. В настоящее время ведётся поиск новых возможностей для точного прогнозирования и лечения больных.

Профилактика

Профилактике рака ВМП может оказывать содействие борьба с курением. Ранняя диагностика зависит от регулярности диспансеризаций и своевременного обращения к врачу по поводу гематурии и других перечисленных симптомов.

8.3. РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Эпидемиология

В структуре онкологических заболеваний рак мочевого пузыря (РМП) занимает 8-е место среди мужчин и 18-е среди женщин. Отмечается сохранение тенденции к постоянному увеличению числа заболевших. С 1993 по 2008 г. абсолютный прирост заболеваемости РМП составил 25 %. Наиболее характерное развитие опухоли в возрасте старше 60 лет. Достоверно чаще РМП болеют мужчины.

Этиология

Этиология РМП до конца неизучена. Однако выявлен ряд факторов, которые оказывают содействие развитию данного заболевания. Доказано значительное увеличение риска появления РМП у лиц, продолжительное время контактирующих со вторичными ароматическими аминами, полициклическими ароматическими углеводородами.

Установлено, что курильщики болеют РМП в 2–3 раза чаще, чем некурящие. Шистосоматоз приводит к значительному увеличению заболеваемости РМП. Имеется корреляция между вероятностью заболеть РМП и наличием хронических инфекционных заболеваний мочевыводящих путей, лейкоплакии, туберкулеза, а также уростаза. Установлено, что применение фенацетин-содерживающих анальгетиков и циклофосфида приводит к росту риска возникновения опухоли. Отмечено увеличение заболеваемости РМП в популяции, подвергнутой влиянию ионизирующего излучения. Риск развития данного новообразования снижен у лиц, которые используют при приготовлении пищи растительные масла и маргарин, которые содержат полиненасыщенные жирные кислоты, а также лица, потребляющие большое количество бета-каротина, калия, витамина С.

Классификация

Более 90 % опухолей мочевого пузыря представлены переходно-клеточным раком. Последние 10 % — плоскоклеточный рак и аденокарцинома.

Классификация TNM (7-е издание, 2010)

T — первичная опухоль:

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 — признаки первичной опухоли отсутствуют.

Ta — неинвазивная папиллярная карцинома.

Tis — преинвазивная карцинома: *carcinoma in situ* («плоская опухоль»).

T1 — опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань.

T2 — опухоль распространяется на мышцы.

T2a — опухоль распространяется на поверхностную мышцу (внутренняя половина).

T2b — опухоль распространяется на глубокую мышцу (внешняя половина).

T3 — опухоль распространяется на околопузырные ткани:

T3a — микроскопически;

T3b — макроскопически.

T4 — опухоль распространяется на другие окружающие органы: предстательную железу, влагалище, матку, стенку таза, брюшную стенку.

T4a — опухоль распространяется на простату, матку или влагалище.

T4b — опухоль распространяется на стенки таза или брюшную стенку.

N — регионарные лимфоузлы:

Регионарными для мочевого пузыря являются лимфоузлы малого таза ниже бифуркации общих подвздошных сосудов.

NX — определить состояние лимфатических узлов не представляется возможным.

N0 — метастазы в регионарных узлах не определяются.

N1 — метастаз в единичном лимфатическом узле, максимальный размер которого не более 2 см.

N2 — метастазы в отдельных лимфатических узлах размерами от 2 до 5 см или множественные метастазы в лимфоузлах размерами не более 5 см.

N3 — метастаз в лимфоузел размером более 5 см в наибольшем измерении.

M — **отдаленные метастазы:**

MX — определить наличие отдаленных метастазов не представляется возможным.

M0 — признаки отдаленных метастазов отсутствуют.

M1 — имеются отдалённые метастазы.

Группирование по стадиям

Стадия 0a Стадия 0is	Ta Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a T2b	N0	M0
Стадия III	T3 a-b T4a	N0 N0	M0 M0
Стадия IV	T4b любое T любое T	N0 N1,2,3 любое N	M0 M0 M1

Клиника

Одним из первых признаков РМП является гематурия, чаще тотальная. Однако при локализации опухоли в области шейки возможно наличие примеси крови только в терминальной порции мочи. Свертывание крови в полости мочевого пузыря может привести к развитию тампонады и острой задержке мочи.

Другим распространенным симптомом заболевания является дизурия, которая обусловлена инфицированием и нарушением оттока мочи. Дизурические явления весьма характерны для carcinoma in situ. Частое мучительное мочеиспускание при отсутствии признаков бактериального роста в моче должно настораживать в отношении carcinoma in situ.

Боль над лобком может быть обусловлена инфекционными осложнениями, хронической задержкой мочи, а на поздних стадиях заболевания — инфильтрацией стенки мочевого пузыря опухолью. При дальнейшем росте новообразования появляются боли в области промежности, крестца.

Сдавнение устьев мочеточников опухолью приводит к нарушению оттока мочи из верхних мочевыводящих путей, следствием чего является их дилатация, уростаз, развитие пиелонефрита, хронической почечной недостаточности. Полная обструкция устьев мочеточников приводит к анурии.

Метастатическое поражение лимфатических узлов таза, как правило, вызывает появление клинических симптомов при больших размерах опухолевого конгломерата. Отмечается появление отеков нижних конечностей.

Диагностика

Для выявления и адекватного стадирования РМП необходимо применение комплексного обследования, которое включает физикальные, инструментальные и лабораторные методы.

Ведущую роль в диагностике опухолей мочевого пузыря занимает цистоскопия, которая позволяет оценить количество, локализацию, размеры, характер роста новообразования, взять биопсию.

Для подтверждения диагноза используется цитологическое исследование мочи, которое позволяет выявить низкодифференцированные опухоли или carcinoma in situ мочевого пузыря. Однако при высокодифференцированном раке результаты цитологического исследования бывают отрицательными в 25–70 % случаев.

Кроме цитологического исследования мочи, в настоящее время применяются ряд лабораторных тестов, которые позволяют заподозрить РМП на основании выявления в моче ряда веществ: тест на наличие специфического антигена ВТА (bladder tumor antigen) — чувствительность метода 67 %, ВТА ТРАК тест (чувствительность метода 72 %), тест на ядерный матриксный протеин (NMP-22) (чувствительность метода 53 %), определение теломеразы, хемилюминисценции гемоглобина (чувствительность метода 67 %).

Необходимость выполнения внутривенной урографии с нисходящей цистографией в последнее время дискутируется в связи с низкой диагностической ценностью при оценке новообразований мочевого пузыря.

КТ должна входить в алгоритм обследования больных инфилтративным раком с целью оценки глубины инвазии опухоли и выявления метастазов в тазовые и забрюшинные лимфоузлы. Магнитно-резонансная томография позволяет получать изображение мочевого пузыря, а также простаты, семенных пузырьков, тазовых лимфоузлов в нескольких проекциях, что облегчает интерпретацию результатов исследования.

Кроме этого, всем больным РМП необходимо выполнение УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также рентгенографию органов грудной клетки с целью определения степени распространенности опухолевого процесса.

Лечение

Для выбора метода лечения и составления прогноза опухолей мочевого пузыря подразделяют на поверхностные (Tis-Ta-T1) и инвазивные (T2-T4). Кроме того, важное влияние на лечебную тактику несет выделение в группе поверхностных опухолей Tis. *Carcinoma in situ* (CIS) является интраэпителиальной опухолью, для клеток которой характерно отсутствие способности к адгезии. Потеря межклеточных связей является причиной агрессивного клинического течения данной

опухоли, которая характеризуется крайне высоким риском прогрессии с развитием инвазии стенки мочевого пузыря и диссеминации опухолевого процесса.

Лечение РМП Ta и T1 стадий

Оптимальным методом лечения поверхностного рака T_a и T₁ стадий является трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря. При этом выполняется последовательная резекция экзофитного компонента, а потом ножки и основы опухоли с помощью петли резектоскопа. ТУР необходимо выполнять таким образом, чтобы максимально сохранить архитектуру стенки органа и соотношение опухоли со всеми ее слоями. Все изъятые ткани направляются на гистологическое исследование. С целью правильного установления стадии T необходимо раздельное изучение экзофитного компонента и основы опухоли.

Открытая резекция мочевого пузыря при поверхностном раке в настоящее время применяется редко при наличии опухоли, удаление которой с помощью ТУР связано с высоким риском кровотечения или перфорации. К данной группе новообразований принадлежат большие опухоли верхушки мочевого пузыря.

Все поверхностные опухоли мочевого пузыря могут быть разделенные на следующие группы риска:

- группа низкого риска: единичные опухоли Ta и T₁ менее 3 см в диаметре;
- группа высокого риска: T₁G₃, множественные или часто рецидивирующие опухоли, T_{is};
- группа умеренного риска: другие поверхностные опухоли Ta-T1, G₁₋₂, множественные опухоли более 3 см в диаметре.

Во всех случаях непосредственно после ТУР мочевого пузыря показано внутривезикулярное введение химиопрепарата. Это позволяет снизить риск развития рецидива на 50 %.

Пациентам группы низкого риска дополнительное лечение не показано.

Больным, которые относятся к группам умеренного и высокого риска, необходимо проведение 8-недельного курса внутрипузырного БЦЖ- или химиотерапии. Препаратом выбора для проведения интравезикальной химиотерапии является митомицин С. В большинстве случаев внутрипузырно вводится от 20 мг до 40 мг митомицина С, разбавленного 20–40 мл дистиллированной воды. Ранняя профилактическая интравезикальная терапия митомицином С позволяет снизить риск рецидивов поверхностного РМП на 15 %.

Кроме того, с целью профилактики рецидивов РМП возможно применение тиотефа и доксорубина, которые значительно уступают митомицину С и вакцине БЦЖ по эффективности.

Лечение *carcinoma in situ* мочевого пузыря

Стандартным лечением РМП *in situ* является проведения 6 еженедельных внутрипузырных инстилляций вакцины БЦЖ. Полная ремиссия отмечается в 70 % случаев. При сохранении положительных результатов цитологического исследования мочи и гистологического исследования биоптата слизистой показано проведение дополнительного курса внутрипузырной БЦЖ-терапии. Применение 2-го курса иммунотерапии позволяет добиться полного эффекта еще у 15 % больных.

Лечение РМП T1G3

РМП T₁G₃ имеет высокую склонность к прогрессированию. В связи с этим многие исследователи предлагают выполнять пациентам данной группы цистэктомии. Однако проведение внутрипузырного БЦЖ- или химиотерапии позволяет сохранить мочевой пузырь 50 % больным РМП T₁G₃.

Лечение инвазивного РМП

Радикальная цистэктомия является золотым стандартом лечения инвазивных опухолей. Показанием к цистэктомии является РМП T2-4a. Другими показаниями служат часто рецидивирующие поверхностные опухоли, не излеченный БЦЖ-терапией рак *in situ*, опухоли T₁G₃, распространенные поверхностные новообразования, при которых невозможно добиться излечения с помощью консервативных методов.

Радикальная цистэктомия — это удаление мочевого пузыря единым блоком с простатой и семенными пузырьками у мужчин или маткой и придатками у женщин. Также удаляется проксимальный отдел уретры. При наличии *carcinoma in situ* необходимо срочное гистологическое исследование края резекции уретры. Показание к уретерэктомии окончательно не определены. В настоящее время удаление мочеиспускательного канала считается необходимым при поражении шейки мочевого пузыря у женщин и простатического отдела уретры у мужчин. Радикальная цистэктомия также включает тазовую лимфаденэктомию с обеих сторон.

В настоящее время существуют 3 альтернативных методы выведения мочи после цистэктомии:

- 1) илеальный конduit с формированием «влажной стомы»;
- 2) удерживающий мочу резервуар;
- 3) выведение мочи в ортотопический артифициальный мочевой пузырь или в непрерывный кишечник, которые обеспечивают возможность контролируемого мочеиспускания.

Операция по созданию илеального кондуита (операция Брикера, уретероилеокутанеостомия) была предложена в 1950 г. и до сих пор широко применяется в клинической практике, будучи стандартом, с которым сравниваются результаты других операций деривации мочи.

Основным фактором, который определяет качество жизни после цистэктомии, является возможность контролировать выделение мочи. В связи с этим предложено множество вари-

антов удерживающих мочу резервуаров, которые пациент по мере необходимости опорожняет путем аутокатетеризации.

Для создания удерживающих резервуаров используется детубуляризованные отделы желудочно-кишечного тракта: желудок, сегмент подвздошной кишки, илеоцекальный отдел, сигмовидная и прямая кишки. Сформированный резервуар приоткрывается на кожу «сухой» стомой. Предложены многочисленные варианты создания удерживающих мочу механизмов: инвагинационный клапан на отводящем из резервуара сегменте кишки, сужение отводящего сегмента подвздошной кишки и Баугиниевой заслонки специальными швами (Indiana pouch), инвагинация отводящего сегмента кишки и проведение инвагината через Баугиниевую заслонку (Mainz pouch), использование аппендикса, проведенного через подслизистый туннель. С целью профилактики развития пиелонефрита дистальные отделы мочеточников имплантируются в резервуар с использованием антирефлюксных методик.

Ор톟опический артифициальный мочевой пузырь является оптимальным для больного методом деривации мочи, так как при этом отсутствует стома и сохраняется возможность самостоятельного мочеиспускания. Удержание мочи при создании ортотопического мочевого пузыря осуществляется за счет внешнего сфинктера мочевого пузыря. Поэтому обязательным условием является пересечение уретры сразу ниже верхушки предстательной железы и минимальная травматизация поперечно-полосатого сфинктера. Для формирования искусственного мочевого пузыря используется тонкая кишка (операции Studer, Camey II, Hemi-Kock), илеоцекальный угол (операция Mainz pouch I), толстая кишка.

Создание артифициального ортотопического мочевого пузыря из сегмента подвздошной кишки (операция Studer). При этой операции проводится резекция сегмента илеум длиной 54-60 см; восстанавливается непрерывность кишечника. Сегмент рассекается по противобрыжечному краю на протяжении дистальных 40 см. U-образно сопоставленная рассечен-

ная часть сегмента сшивается между собой, формируются уретерально-резервуарные анастомозы. Площадка, которая сформировалась, сгибается и зашивается с формированием сферического резервуара с отверстием в верхней половине. Через данное отверстие формируется отверстие, которое анастомозируется с мембранозной частью уретры.

5-летняя выживаемость после цистэктомии составляет 40–60 %. Наличие метастазов в регионарных лимфоузлах резко ухудшает прогноз. 5 лет проживают только 7 % пациентов со стадией N+.

ТУР мочевого пузыря, которая является методом выбора в лечении поверхностных опухолей, может быть использована у пациентов с опухолевой инфильтрацией поверхностного мышечного слоя (T_2) и высокой или умеренной степенью гистопатологического дифференцирования опухоли (G1–2). Кроме того, возможно выполнение паллиативных эндоскопических вмешательств у неоперабельных больных с целью остановки кровотечения, уменьшения объема опухоли. Операцию можно считать радикальной при условии отсутствия опухолевых клеток в ткани ложа опухоли. Однако частота рецидивов после применения данного вида лечения достигает 54 %. 5-летняя выживаемость пациентов с инфильтративными опухолями, которым выполнена только ТУР мочевого пузыря, составляет 36 %. Адъювантная химиотерапия после ТУР мочевого пузыря при инвазивном раке обеспечивает 3-летнюю безрецидивную выживаемость, которая достигает 56 %.

Резекция мочевого пузыря может быть выполнена незначительному числу тщательно отобранных пациентов при наличии солитарной первичной инвазивной опухоли не более 5–6 см в диаметре, которая локализуется на подвижных стенках на расстоянии не менее 3 см от шейки и при отсутствии *carcinoma in situ* в окружающей слизистой. Выполнение операций большого объема с удалением половины пораженного органа и более, пластическим замещением дефекта стенки

мочевом пузыря не оправданно из-за высокой частоты рецидивов и снижения выживаемости. Качество жизни остается удовлетворительным при условии сохранения более 50 % объема органа. После операций большего объема накопительная и сократительная функции мочевого пузыря, как правило, нарушаются.

Рецидивы рака после резекции мочевого пузыря отмечаются в 56–65,5 % случаев. При этом возможно появление рецидивных опухолей на значительном расстоянии от зоны операции. Данный факт является одним из аргументов в пользу цистэктомии.

Альтернативным методом лечения инвазивного РМП является радикальная лучевая терапия. Результаты облучения уступают таковым при использовании хирургического вмешательства. Поэтому лучевая терапия проводится пациентам, которые имеют противопоказание к цистэктомии или отказались от операции. Однако в ряде стран облучение остается методом выбора при инфильтративных опухолях. Лучевая терапия обеспечивает удовлетворительную 5-летнюю выживаемость, которая достигает 24–46 %.

Лечение диссеминированного РМП

При РМП с отдаленными метастазами длительное время наиболее эффективным методом лечения было проведение полихимиотерапии по схеме M-VAC (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин). При этом отдаленная выживаемость достигает 15–20 %, в группе пациентов с висцеральными метастазами — 15 %, у больных с поражением лимфоузлов — 30 %. Средняя продолжительность жизни составляет 13 мес. К сожалению, данный режим имеет выраженную токсичность.

Недавно введенная в клиническую практику схема, которая включает гемцитабин и таксаны, позволяет добиться аналогичных результатов. При этом токсичность данного ре-

жима намного ниже, чем M-VAC. Кроме этого, доказано, что применение соединения гемцитабина и таксанов позволяет добиться хорошего эффекта у пациентов, которым безрезультатно проводилось лечение M-VAC.

Прогноз

Прогноз зависит от стадии процесса и характера проведенного лечения. После радикальной операции 5-летняя выживаемость доходит до 50 %. Наилучшие результаты наблюдают при комбинированном лечении (резекция мочевого пузыря с лучевой терапией). Пятилетняя выживаемость при стадиях T 1–2 составляет 50–80 %, стадиях T 3–4 — 20–30 %.

Профилактика

Профилактика РМП состоит из мероприятий по устранению профессиональных факторов химического производства: в первую очередь исключают непосредственный контакт рабочих с химикатами, а также строго проводят диспансеризацию. Радикальному лечению методом электрокоагуляции или хирургическому удалению подлежат все доброкачественные папилломы мочевого пузыря. Проведенные в последнее время исследования выявили непосредственную связь РМП с курением, поэтому отказ от курения является необходимой профилактической мерой для предупреждения разных онкологических заболеваний, в том числе и РМП.

Контрольные вопросы:

1. Эпидемиология, этиология и патологическая анатомия рака почки, пути метастазирования.
2. Классификация рака почки по стадиям.
3. Клиника и диагностика рака почки.
4. Лечение рака почки.

5. Этиология и патологическая анатомия рака мочеочника.
6. Клиника и диагностика рака мочеочника.
7. Лечение рака мочеочника.
8. Доброкачественные опухоли мочевого пузыря. Этиология, эпидемиология и патанатомия РМП.
9. Классификация РМП по стадиям.
10. Клиника, диагностика и лечение РМП.

Тестовые задачи (верные ответы обозначены *)

Тест № 1. У больного В., 30 лет, опухоль правой почки с одиночным метастазом в правое легкое. Какое показано лечение?

- А. Нефрэктомия + иммунохимиотерапия + резекция легкого;*
- В. Иммунохимиотерапия;
- С. Лучевая терапия;
- Д. Химиолучевая терапия;
- Е. Симптоматическое лечение.

Тест № 2. У больного Л., 40 лет, опухоль до 3 см в правой почке. Множественные метастазы в легком от 1 до 4 см, метастазы в кости. Какая тактика лечения?

- А. Паллиативная иммунохимиотерапия;
- В. Паллиативная нефрэктомия + иммунохимиотерапия;*
- С. Паллиативная лучевая терапия;
- Д. Симптоматическая терапия;
- Е. Паллиативная химиотерапия.

Тест № 3. У больной Г., 56 лет во время мочеиспускания выделяются сгустки, в виде червяков. Наиболее вероятный диагноз?

- А. Рак почки;*
- В. РМП;
- С. Паранефрит;

- D. Пиелонефрит;
- E. Хронический цистит.

Тест № 4. У больного М., 51 года, выявлено малоподвижное образование в правой боковой области живота, гематурия, периодические запоры. Наиболее вероятный диагноз?

- A. Рак правой почки;*
- B. Рак ободочной кишки;
- C. Забрюшинная опухоль;
- D. Паранефрит;
- E. Копростаз.

Тест № 5. У больного В., 67 лет, во время операции выявлена забрюшинная опухоль, которая интимно прилегает к правой почке и мочеточникам. Какое показано хирургическое вмешательство?

- A. Удаление забрюшинной опухоли с сохранением почки и мочеточников;
- B. Удаление забрюшинной опухоли с нефруретерэктомией справа;*
- C. Пробная лапаротомия;
- D. Биопсия опухоли;
- E. Правосторонняя нефростомия.

Тест № 6. У больного Ж., 45 лет, выявлен РМП, субтотальное поражение, блокирование мочеточников. Опухоль неподвижна, фиксирована к костям малого таза. Какое лечение показано?

- A. Уретерокутанеостомия + лучевая терапия + химиотерапия;*
- B. Лучевая терапия + химиотерапия;
- C. Цистэктомия + лучевая терапия;
- D. Стентирование мочеточников + лучевая терапия + химиотерапия;
- E. Симптоматическое лечение.

Учебные задачи (верные ответы обозначены *)

Задача № 1. Больной Ю., 55 лет, обратился в клинику с жалобами на появление в моче крови на протяжении 3-х суток. Во время цистоскопии выявлена опухоль мочевого пузыря. Диагноз: РМП T₁N₀M₀ подтвержден гистологически — папиллярный рак. Назначьте лечение.

- А. Химиотерапия;
- В. Лучевая терапия;
- С. Лучевая терапия и резекция мочевого пузыря;
- Д. Химиотерапия + лучевая терапия;
- Е. Резекция мочевого пузыря.*

Задача №2. Мальчик Г., 1 год и 2 мес., поступил в хирургическое отделение детской больницы с потерей аппетита, потерей массы тела, слабостью. Мать во время купания ребенка нащупала плотное бугристое образование, которое занимало значительную часть живота; появилась гематурия. Выполнена урография. Д-з: Нейробластома (опухоль Вильмса III ст.). Назначьте лечение. Какой прогноз?

- А. Дооперационная химиотерапия, нефрэктомия;*
- В. Нейрэктомия, послеоперационная химиотерапия;
- С. Лучевая терапия, нефрэктомия;
- Д. Нейрэктомия, гормонотерапия;
- Е. Лучевая терапия, химиотерапия.

Задача №3. Больная 40 лет, жалуется на гематурию, потерю веса до 3 кг. Считает себя больной на протяжении 2 лет. Объективно: общее состояние удовлетворительное. Со стороны органов грудной и брюшной полости патологии не выявлено. После обследования выявлена злокачественная опухоль почки. Какая тактика ведения больной?

- А. Хирургическое лечение;
- В. Химиотерапия;
- С. Лучевая терапия;
- Д. Комбинированное лечение;*
- Е. Симптоматическое лечение.

Задача №4. У больного Т., 58 лет, тотальная гематурия. При цистоскопии патология в мочевом пузыре не выявлена. Наиболее вероятный диагноз?

- А. Рак почки;*
- В. Пиелонефрит;
- С. Паранефрит;
- Д. Гемангиома почки;
- Е. Аномалия развития одной из почек.

Задача № 5. У больного С., 48 лет, при КТ выявлена лоханочная опухоль правой почки. Какое показано лечение?

- А. Радикальная нефруретерэктомия + резекция устья мочевого пузыря;*
- В. Нефрэктомия;
- С. Резекция почки;
- Д. Лучевая терапия;
- Е. Химиотерапия.

Литература

1. Аляев Ю. Г., Григорян В. А., Крапивин А. А., Султанова Е. А. Опухоль почки. — М. : Геотар-Мед. — 2002. — 53 с.
2. Аляев Ю. Г., Крапивин А. А. Резекция почки при раке. — М. : Медицина. — 2001. — 224 с.
3. Мавричев А. С. Почечно-клеточный рак. — Минск: Белорусский центр науч. мед. информации. — 1996. — С. 148–164.
4. Матвеев Б. П., Фигурин К. М., Карякин О. Б. Рак мочевого пузыря. — М. : Вердана, 2001. — С. 6–8.
5. Переверзев А. С. Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей. — Харьков. — 1997. — С. 245–305.
6. Bono A. V., Lovisolo J. A. Renal cell carcinoma-diagnosis and treatment: state of the art. // Eur. Urol. — 1997. — Vol. 31. — Suppl. 1. — P. 47–55.
7. Buizza C., Antonelli D., Chisena S. et. al. Conservative therapy in renal carcinoma: follow-up. // Arch. Ital. Urol. Androl. — 1997. — Vol. 69. — N 2. — P. 93–100.

8. Gettman M. T., Blute M. L., Spotts B., Bryant S. C., Zincke H. Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. // Cancer. — 2001 (Jan). — Vol. 91. — N 2. — P. 354–361.

9. Markl I. D. S., Salem C. E., Jones P. A. Molecular biology of bladder cancer. Genitourinary Oncology — 2nd ed. Edited by N. J. Vogelzang, P. T. Scarding, W. U. Shipley, D. S. Coffey — USA: Lippincott Williams and Wilkins. — 1999. — pp. 298–309.

10. Markl I. D. S., Salem C. E., Jones P. A. Molecular biology of bladder cancer. Genitourinary Oncology — 2nd ed. Edited by N. J. Vogelzang, P. T. Scarding, W. U. Shipley, D. S. Coffey — USA: Lippincott Williams and Wilkins. — 1999. — pp. 298–309.

РАЗДЕЛ 9.

РАК ТЕЛА МАТКИ, ШЕЙКИ МАТКИ, ЯИЧНИКОВ

9.1. РАК ТЕЛА МАТКИ

В последние десятилетия отмечено значительное увеличение заболеваемости раком тела матки (РТМ): с 1980 по 2005 г. прирост составил 55 %. Заболеваемость РТМ выше в развитых странах. РТМ заболевают приблизительно 2–3 % женщин. В сравнении с 1995 г. заболеваемость РТМ в Европе увеличилась на 19 %. Средний возраст больных РТМ составляет 60–65 лет.

Этиология и патогенез

РТМ относится к гормонзависимым опухолям. Анализ сопутствующих заболеваний и результатов обследования больных позволил Я. В. Бохману выделить 2 патогенетических варианта РТМ.

При первом патогенетическом варианте, который встречается у 60–70 % больных, опухоль возникает в более молодом возрасте на фоне продолжительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. Как правило, наблюдаются ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь. Опухоли, как правило, высокодифференцированные, характеризуются благоприятным прогнозом, чувствительны к прогестогенам.

При втором патогенетическом варианте опухоль развивается во время отсутствия гиперэстрогении, в более позднем возрасте, на фоне атрофии эндометрия. Опухоли чаще низкодифференцированные, с менее благоприятным прогнозом. Прогестогены в этом случае малоэффективны.

РТМ не возникает на фоне нормального эндометрия. Опухоли, как правило, предшествует гиперплазия или атрофия эндометрия.

Факторами риска РТМ являются продолжительная ановуляция, раннее менархе и поздняя менопауза, отсутствие родов, синдром склерокистозных яичников, эстроген продуцирующие опухоли яичников, гиперплазия эндометрия, прием эстрогенов без прогестагенов в постменопаузе, прием тамоксифена, ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, облучение малого таза в анамнезе, рак грудной железы, толстой кишки или яичников в анамнезе, синдром Линча типа II (наследственный рак толстой кишки без полипоза в сочетании с аденокарциномами других локализаций, в первую очередь, яичников, тела матки и грудных желез).

Патоморфология

Приблизительно у 80 % больных диагностируется аденокарцинома. В 15–25 % случаев она имеет участки плоскоклеточной метаплазии. У 5 % больных обнаруживается муцинозный рак. В большинстве случаев муцинозный РТМ высокодифференцированный и имеет благоприятный прогноз. К редким гистологическим типам РТМ относится плоскоклеточный, светлоклеточный, папиллярный серозный и недифференцированный рак, частота каждого из них не превышает 5 %. Эти опухоли возникают у женщин более старшего возраста и отличаются агрессивным течением. Папиллярный серозный рак имеет много общего с папиллярным серозным раком яичников.

Классификация

I. Клиническая классификация РТМ FIGO (1971)

Стадия определяется на основании данных физикального и инструментальных исследований. Эта классификация применяется только у больных, которым не проводится хирургическое лечение.

Стадия	Описание
Стадия 0	Рак <i>in situ</i>
Стадия I	Опухоль ограничена телом матки
IA	Длина полости матки не более 8 см
IB	Длина полости матки более 8 см
Стадия II	Опухоль переходит на шейку матки, но не выходит за пределы матки
Стадия III	Опухоль распространяется в пределах малого таза
Стадия IV	Опухоль прорастает слизистую мочевого пузыря или прямой кишки (буллёзный отек слизистой оболочки не дает оснований для постановки диагноза IV стадии рака тела матки) или имеются отдалённые метастазы
IVA	Опухоль врастает в мочевой пузырь или прямую кишку
IVB	Отдаленные метастазы

II. Морфологическая классификация PTM FIGO (1988) и TNM, 7-е издание (2010)

Стадия (TNM)	Стадия (FIGO)*	Описание
$T_{1aNO}M_0$	Стадия IA	Опухоль в пределах эндометрия
$T_{1bNO}M_0$	Стадия IB	Инвазия миометрия менее, чем на половину его толщины
$T_{1cNO}M_0$	Стадия IC	Инвазия миометрия более, чем на половину его толщины
$T_{2aNO}M_0$	Стадия IIA	Распространение на железы шейки матки
$T_{1bNO}M_0$	Стадия IIB	Распространение на строму шейки матки
$T_{3aNO}M_0$	Стадия IIIA	Прорастание серозной оболочки матки, метастазы в маточные трубы или яичники или наличие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости
$T_{3bNO}M_0$	Стадия IIIB	Распространение на влагалище
T любое N_1M_0	Стадия IIIC	Метастазы в тазовые или поясничные лимфатические узлы
T_{4a} N лю- бое M_0	Стадия IVA	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки

Т любое N любое M ₁	Стадия IVB	Отдаленные метастазы, в том числе метастазы в пределах брюшной полости, а также метастазы в паховые лимфатические узлы
--------------------------------------	------------	--

Клиника

Основные проявления РТМ — кровянистые выделения из половых путей и маточные кровотечения. Они наблюдаются у 70–90 % больных. Следует отметить, что кровянистые выделения из влагалища в постменопаузе — тревожный симптом, который требует неотложного тщательного обследования. Однако причиной выделений далеко не всегда бывает РТМ. Они могут быть вызваны атрофией, полипами и гиперплазией эндометрия, сенильным кольпитом (атрофическим вагинитом), наблюдаются на фоне заместительной гормонотерапии.

Диагностика

Основным методом диагностики РТМ является аспирационная биопсия эндометрия. Она позволяет поставить диагноз в 90–98 % случаев. Это амбулаторная процедура, которая не требует анестезии и проводится с помощью одноразовых пластиковых инструментов. В настоящее время доказано, что информативность аспирационной биопсии эндометрия и отдельного диагностического выскабливания матки одинаковы.

Гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием и прицельным взятием биопсии из патологически измененного участка играет важнейшую роль при трудностях в диагностике.

О распространенности опухоли позволяют судить бимануальное гинекологическое исследование, ультразвуковое исследование малого таза, печени, тазовых и поясничных лимфатических узлов, рентгенография грудной клетки. При необходимости проводят экскреторную урографию, скинтигра-

фию почек, цистоскопию, ректороманоскопию, ирригоскопию, сцинтиграфию скелета, КТ и МРТ малого таза и брюшной полости.

Лечение

Хирургическое лечение

Около 90 % больным РТМ проводится хирургическое лечение. Выполняют экстирпацию матки с придатками. Удаление придатков матки обязательно, поскольку в них нередко обнаруживаются метастазы. Кроме того, у больных РТМ повышенный риск синхронного и метакронного рака яичников. После раскрытия брюшной полости необходимо сделать полную ревизию органов малого таза и брюшной полости, тазовых и поясничных лимфатических узлов, выполнить биопсию всех измененных лимфатических узлов и выявленных объемных образований. Далее получают смывы из брюшной полости для цитологического исследования. Сразу после удаления матки вскрывают ее полость. При осмотре определяют размеры опухоли, глубину инвазии миометрия, отмечают переход на шейку матки. Учитывая операционные находки и результаты предоперационного гистологического исследования (гистологический тип, степень дифференцировки), решают, нужно ли делать селективную забрюшинную (тазовую и поясничную) лимфаденэктомию. Селективная лимфаденэктомия носит диагностический характер, позволяя определить морфологическую стадию и планировать дальнейшее лечение. Лимфаденэктомию выполняют при светлоклеточном, папиллярном, серозном, плоскоклеточном раке, низкодифференцированной аденокарциноме, инвазии миометрия более чем на половину его толщины, переходе опухоли на перешеек и шейку матки, распространение опухоли за пределы матки, опухолях более 2 см в наибольшем измерении.

При метастазах в яичники и папиллярном серозном РТМ, когда высок риск имплантационного метастазирования, показано удаление большого сальника.

Тактика лечения РТМ II клинической стадии окончательно не определена. Отечественные онкологи отдают предпочтение на первом этапе выполнению расширенной экстирпации матки с придатками, а на втором — проводить лучевую терапию. Особое внимание следует уделять диагностике поражения поясничных лимфатических узлов, яичников и органов брюшной полости, поскольку его частота при II клинической стадии РТМ выше, чем при I.

При РТМ III клинической стадии при отсутствии массивных инфильтратов в параметриях на первом этапе проводят также хирургическое лечение, далее в зависимости от распространения опухоли — лучевую терапию.

Лечение РТМ IV клинической стадии комплексное и включает операцию, лучевую, гормоно- или химиотерапию.

Лучевая терапия

Больные с высоко- и умереннодифференцированными опухолями IA стадии излечиваются только с помощью операции. Лучевая терапия им не показана.

Дистанционная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 45–50 Гр снижает риск прогрессирования РТМ. По данным многочисленных исследований, она показана при переходе опухоли на шейку матки, инфильтрации параметриев, метастазах в лимфатические узлы и яичники, а также при высоком риске лимфогенной диссеминации.

За рубежом существует другой подход. Полостную лучевую терапию проводят при низкодифференцированных опухолях IA стадии, любых опухолях IB–II стадий. По показаниям ее дополняют дистанционной лучевой терапией.

При морфологическом подтверждении поражения поясничных лимфатических узлов проводится дистанционная лучевая терапия поясничной области в суммарной очаговой дозе 45–50 Гр.

Следует сказать несколько слов о лучевой терапии как о самостоятельном методе лечения РТМ при наличии про-

тивопоказаний к операции. В зависимости от клинической ситуации проводится только полостная (при выраженном ожирении) или сочетанная лучевая терапия. Однако каждый случай отказа от операции при РТМ должен быть тщательно аргументирован, поскольку даже в ведущих мировых клиниках частота рецидивов после лучевой терапии как самостоятельного метода лечения составляет 10–15 %. В связи с этим отказ от операции у больной РТМ оправдан только в тех случаях, когда риск летального результата во время и после нее превышает риск смерти от прогрессирования РТМ.

Гормонотерапия

Для гормонотерапии РТМ сейчас используют медоксипрогестерон, мегестрол и тамоксифен. Мысли об эффективности адъювантной гормонотерапии прогестагенами в настоящее время противоречивы. Существует мнение, что гормонотерапия должна проводиться не менее 3 лет.

Преимуществами гормонотерапии является системное действие и низкая частота осложнений. Эффективность прогестагенов при диссеминированом РТМ зависит от ряда факторов. Они более эффективны при высокодифференцированных опухолях, которые имеют рецепторы эстрогенов и прогестерона. Медоксипрогестерон обычно назначают по 500 мг внутримышечно 2 раза в нед. или по 50–100 мг внутрь 3 раза в сутки, мегестрол — по 80 мг внутрь 2 раза в сутки. Лечение продолжают до прогрессирования болезни. Тамоксифен применяют при неэффективности прогестагенов и назначают по 20 мг внутрь 2 раза в сут.

Химиотерапия

В настоящее время адъювантная химио- и химиолучевая терапия при РТМ является предметами активного изучения. Особые надежды возлагают на паклитаксел и цисплатин. Предлагается проводить химиотерапию (а на втором этапе — лучевую терапию) при папиллярном серозном и светлоклеточ-

ном РТМ, при РТМ III–IV морфологических стадий, а также при РТМ ранних стадий при наличии по крайней мере 2 из следующих факторов риска: низкой степени дифференцировки, глубокой инвазии миометрия, поражении стромы шейки матки, опухолевых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах.

При прогрессировании РТМ применяют различные комбинации препаратов платины, антрациклинов, таксанов, 5-фторурацила, циклофосфида, ифосфамида, этопозида. Наиболее эффективны комбинации, которые включают препараты платины, таксанов и антрациклины. Однако большинство ремиссий частичны и непродолжительны.

Прогноз

Результаты лечения РТМ в зависимости от клинической и морфологической стадии представлены в табл. 1.

Таблица 1. 5-летняя выживаемость больных РТМ

Клиническая стадия	Морфологическая стадия	Выживаемость, %
I	IA	90
	IB	88
	IC	83
II	IIA	77
	IIB	70
	IIIA	65
III	IIIB	55
	IIIC	47
IV	IV	27

9.2. РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Ежегодно в мире регистрируется более 470 тыс. больных раком шейки матки (РШМ). Максимальные показатели заболеваемости на Гаити, в Никарагуа, Боливии, Гвинеи. Несмотря на то, что в последнее десятилетие имеет место снижение уровня заболеваемости РШМ в экономически развитых странах, отмечается ее рост у женщин в возрасте до 35 лет (Англия, Австралия, Новая Зеландия). Среди онкогинекологической патологии РШМ удерживает 2-е ранговое место после РТМ.

Этиология и патогенез

Факторами риска возникновения РШМ является раннее начало половой жизни, наличие большого количества половых партнеров, роды до 16 лет.

Вирус папилломы человека обнаруживается у большинства больных дисплазией шейки матки. У инфицированных дисплазия шейки матки возникает в 10 раз чаще, чем у неинфицированных. Вирусом папилломы человека обусловлены приблизительно 90 % случаев дисплазии шейки матки.

Скрининг

Систематическое обследование женщин с цитологическим исследованием мазков из шейки матки.

Патологическая анатомия

У 70–80 % больных инвазивным РШМ диагностируется плоскоклеточный рак, у 10–20 % — аденокарцинома и у 10 % — низкодифференцированный рак. Другие гистологические типы злокачественных опухолей шейки матки составляют не более 1 %.

По форме анатомического роста РШМ выделяют экзофитную, эндофитную и смешанную. При экзофитной форме отмечается рост опухоли в просвет влагалища. Для эндофитной формы характерен рост в глубину стенки шейки матки (иногда с образованием кратерообразной язвы). Как правило, только при I стадии РШМ удается установить первоначальные особенности анатомического роста первичной опухоли.

Пути метастазирования

РШМ метастазирует лимфогенно и гематогенно. Переход опухоли от местно-инфильтративного роста к лимфорегиональному распространению прогностически неблагоприятный. К сожалению, значительная часть больных РШМ при первичном обращении имеют лимфогенные метастазы. Лимфогенное метастазирование РШМ условно можно разделить на несколько этапов: I этап — внешние, внутренние подвздошные лимфатические узлы, II — общие подвздошные, III — поясничные и IV — лимфатические узлы средостения и надключичных областей. При метастатическом поражении лимфатических узлов таза можно наблюдать ретроградные метастазы в паховых лимфатических узлах.

Следует отметить, что для РШМ на протяжении продолжительного времени характерно местное или местно-регионарное распространение. Последнее ведет к гематогенному метастазированию. Чаще всего при РШМ гематогенные метастазы бывают в легких, печени и костях.

Классификация РШМ

Если при определении стадии РШМ возникают сомнения, диагностируют более раннюю стадию.

Классификация РШМ по стадиям и распространенности опухолевого процесса (FIGO, 1995; TNM, 2010).

TNM	FIGO	
T _x	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли	
T ₀	Первичная опухоль не определяется	
T _{is}	Стадия 0	Рак <i>in situ</i> , преинвазивный рак (эти случаи не входят в статистику заболеваемости раком шейки матки)
T ₁	Стадия Ia	Опухоль ограничена маткой (распространение на тело матки не учитывается)
T _{1a}	Ia	Диагноз ставится только при гистологическом исследовании
T _{1a1}	Ia1	Глубина инвазии не более 3 мм (микроинвазивный рак)
T _{1a2}	Ia2	Глубина инвазии от 3 до 5 мм (измеряется от базальной мембраны поверхностного или железистого эпителия). Горизонтальное распространение не должно превышать 7 мм, в противном случае опухоль следует относить к стадии Ib
T _{1b}	Ib	Глубина инвазии более 5 мм
T _{1b1}	Ib1	Размеры опухоли не более 4 см
T _{1b2}	Ib2	Размеры опухоли более 4 см
T ₂	Стадия II	Опухоль, которая распространилась за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища
T _{2a}	IIa	Без вовлечения параметрия
T _{2b}	IIb	С вовлечением параметрия
T ₃	Стадия III	Опухоль, которая вовлекает стенки таза (при ректальном исследовании отсутствует пространство между опухолью и стенкой таза) или нижнюю треть влагалища, а также все случаи рака шейки матки с гидронефрозом и нефункционирующей почкой
T _{3a}	IIIa	Вовлечение нижней трети влагалища
T _{3b}	IIIb	Распространение на стенку таза или гидронефроз и не функционирующая почка
	Стадия IV	Опухоль, которая распространилась за пределы таза или прорастает слизистую мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии IV)
T ₄	IVa	Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки
M ₁	IVb	Отдаленные метастазы

Состояние регионарных лимфоузлов		Отдаленные метастазы	
N_x	Недостаточно данных для оценки	M_0	Отдаленные метастазы отсутствуют
N_0	Признаков поражения регионарных лимфоузлов нет	M_1	Имеются отдалённые метастазы
N_1	Метастазы в регионарных лимфоузлах		

а — стадии Ia1 и Ia2 диагностируют на основании результатов гистологического исследования операционных препаратов преимущественно после конизации шейки матки. При конизации должна быть изъята вся измененная влагалищная часть шейки матки. Если опухоль определяется макроскопически, следует относить ее к стадии T1b. Глубина инвазии определяется от базальной мембраны, независимо от того, выходит опухоль из поверхностного эпителия или из железистого. Выявление опухолевых эмболов в сосудах не меняет стадию, но должно быть отражено в заключении гистологического исследования, поскольку может повлиять на тактику лечения. Распространение на тело матки не учитывается, поскольку переход опухоли на тело матки до операции диагностировать очень тяжело.

б — при вовлечении параметрия стадия III диагностируется тогда, когда инфильтрат в параметрии имеет узловую форму и доходит до стенки таза. В других случаях диагностируется стадия IIb. Следует подчеркнуть, что при гинекологическом исследовании судить о природе инфильтрата (воспалительный или опухолевый) невозможно.

с — при гидронефрозе и не функционирующей почке, обусловленных сдавлением мочеточника опухолью, диагностируют стадию III.

Группирование по стадиям

Стадия 0	T_{is}	N_0	M_0
Стадия IA	T_{1a}	N_0	M_0
Стадия IB	T_{1b}	N_0	M_0
Стадия IIA	T_{2a}	N_0	M_0
Стадия IIB	T_{2b}	N_0	M_0
Стадия IIIA	T_{3a}	N_0	M_0
Стадия IIIB	T_1	N_1	M_0
	T_2	N_1	M_0
	T_{3a}	N_1	M_0
	T_{3b}	любое N	M_0
Стадия IVA	T_4	любое N	M_0
Стадия IVB	любое T	любое N	M_1

Клиника

Ранними проявлениями болезни являются густые водянистые бели и «контактные» кровянистые выделения из половых путей. У женщин репродуктивного периода жизни возможное появление ациклических кровянистых выделений из половых путей, в постменопаузе — периодических или постоянных. При значительном местно-регионарном распространении опухоли больные предъявляют жалобы на боли, дизурию и затруднение при акте дефекации. При больших, некротизированных опухолях выделения из половых путей сопровождаются неприятным ощущением. В запущенных случаях образуются ректо-вагинальные и пузырно-вагинальные свищи, могут пальпироваться метастатически измененные паховые и надключичные лимфатические узлы.

Диагностика

Обследование женщины включает визуальный осмотр внешних половых органов, влагалища, влагалищной части шейки матки, бимануальное ректо-вагинальное исследование и цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса. При выявлении фоновой патологии шейки матки дополнительно проводится кольпоскопия, а при необходимости — биопсия всех подозрительных участков шейки матки. Выскабливание цервикального канала дополняет ряд диагностических мероприятий, которые позволяют своевременно диагностировать дисплазию, преинвазивный и микроинвазивный РШМ. Наиболее полную морфологическую картину изменений дает гистологическое исследование послеоперационных препаратов после расширенной влагалищной биопсии, конусообразной эксцизии или ампутации шейки матки. При инвазивном РШМ после гистологической верификации диагноза следующие диагностические меры нацелены на установление степени распространенности опухоли и определение стадии заболевания. С этой целью больным выполняются уль-

тразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, забрюшинных лимфатических узлов таза и поясничной области, мочевыводящих путей, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, цистоскопия, ректороманоскопия. При необходимости выполняют КТ, МРТ, урографию, радиоизотопное исследование функции почек, рентгенографию костей, рентгеноконтрастное исследование кишечника, лапароскопию. По данным различных авторов ошибки при клиническом стадировании РШМ достигают 36 %.

Следует отметить, что информация о размере, локализации, местном и регионарном распространении опухоли, отдаленных метастазах необходима для выбора рациональной тактики лечения больных РШМ.

Лечение

Выбор метода лечения РШМ определяется индивидуально и зависит от распространенности процесса и тяжести сопутствующей соматической патологии. Возраст больной имеет меньшее значение. Традиционными методами лечения РШМ являются хирургические, лучевые и их комбинации. В настоящее время активно изучаются возможности врачебной и химиолучевой терапии.

При тяжёлой дисплазии, внутриэпителиальном (CIN III) и микроинвазивном РШМ выполняется конизация шейки матки. Конизация шейки матки может быть выполнена с помощью скальпеля, электроножа или луча лазера. Ножевая конизация позволяет получить наиболее полную и неизменённую морфологическую картину изъятого конуса шейки матки и должна применяться при всех спорных и неясных морфологических заключениях при дисплазии и микроинвазивном РШМ.

У женщин, которые находятся в пре- или постменопаузе перед конизацией необходимо выполнить отдельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки полости матки

и цервикального канала, у пациенток репродуктивного периода жизни — слизистой части цервикального канала. Гистологическое исследование соскобов и изъятной части шейки матки позволяет установить окончательный диагноз.

В случаях, когда глубина инвазии опухоли в строму менее 3 мм и обнаруживаются микроэмболы опухолевых клеток в кровеносных или лимфатических сосудах, больной следует выполнить модифицированную расширенную экстирпацию матки с придатками. Модифицированная расширенная экстирпация матки также выполняется при глубине инвазии опухоли в строму шейки матки от 3 до 5 мм (IA2 стадия РШМ).

В это время наиболее распространенной во всем мире является расширенная экстирпация матки с придатками (или без придатков), известная как операция Вертгейма. Эта операция в сочетании с лучевой терапией (в различной последовательности) применяется для лечения инвазивного РШМ IB-IIA стадий. Однако отдельные авторы допускают применения комбинированного лечения при IIB стадии РШМ.

Предоперационная лучевая терапия проводится при IB2 — IIA стадиях РШМ, а также при IB1 стадии при наличии эхографических признаков метастазов в лимфатических узлах таза и при IIB стадии при наличии небольшого пришеечного инфильтрата. Послеоперационное облучение проводят больным, которые имеют противопоказание к предоперационной лучевой терапии (беременность, воспалительный процесс или объемные образования в придатках матки), при наличии факторов риска (метастазы в лимфатических узлах таза, глубокая инвазия опухоли, низкая степень дифференцировки, патоморфоз I–III степени, наличие раковых эмболов в лимфатических сосудах), а также больным с начальными формами рака, у которых при исследовании изъятного во время операции препарата выявлена более глубокая инвазия, чем предполагалось.

При IIB и III стадиях РШМ показана совокупная лучевая терапия: дистанционная гамма-терапия малого таза и

полостное облучение. При IV стадии заболевания возможно проведение паллиативной лучевой терапии, химиотерапии или симптоматической терапии.

Химиотерапия местно-распространенных форм РШМ является сложной клинической задачей, которая обусловлена, прежде всего, относительной резистентностью плоскоклеточного гинекологического рака к большинству имеющихся цитостатиков. Чаще используют двухкомпонентные комбинации: цисплатин + ифосфомид, цисплатин + 5-фторурацил. Применяются и другие, более сложные комбинации: цисплатин + вепезид + митомицин С (МЭР), цисплатин + ифосфомид + 5-фторурацил (PIF), блеомицин + ифосфамид + цисплатин (BIP), цисплатин + метотрексат + блеомицин (РМВ) и т.д.

Прогноз

Выживаемость больных после хирургического лечения рака шейки матки зависит от ряда факторов: наличие метастазов в лимфатических узлах, размер опухоли, наличие опухолевого инфильтрата в параметрии, глубины инвазии, наличие опухолевых эмболов в лимфатических сосудах.

По данным мировой литературы отдаленные результаты комбинированного лечения РШМ IB стадии варьируют от 92 до 70,2 %, II стадии — от 80 до 52,9 %. Необходимо отметить, что ряд авторов не находят достоверных отличий 5-летней выживаемости больных IB-IIA стадий РШМ, которые перенесли только хирургическое или комбинированное лечение.

9.3. РАК ЯИЧНИКОВ

Ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев рака яичников (РЯ) и более 100 тыс. смертей от злокачественных опухолей яичников. Наиболее высокие стандартизированные показатели заболеваемости в северной части Европы и в Северной Америке — более 12 на 100 тыс. женщин. За последнее десятилетие в Европе отмечается увеличение 5-летней выживаемости на 3 % (с 32 до 35 %), в США — на 4 % (с 36 до 39 %). Но этот прогресс связан не столько с улучшением диагностики, сколько с совершенствованием химиотерапии (появлением новых врачебных препаратов, улучшением комбинаций для лечения, снижением побочных эффектов) и хирургической техники.

Этиология

Большинство опухолей яичников возникает после менопаузы (прекращение менструации) в возрасте 65 и более лет.

Существует взаимосвязь между количеством менструальных периодов на протяжении всей жизни женщины и риском возникновения рака яичников. Среди женщин, у которых менструации наступили рано (до 12 лет) и прекратились после 50 лет, риск рака яичников низкий. Это также относится к женщинам, у которых не было детей или они появились после 30 лет.

Продолжительное применение препаратов, которые оказывают содействие зачатию (особенно, если беременность так и не наступила), может увеличить риск возникновения опухолей яичников низкой степени злокачественности. Однако бесплодие также повышает риск рака яичников, даже без приема препаратов, которые оказывают содействие зачатию.

Риск развития рака яичников выше среди женщин, у которых близкие родственники (мать, сестра, дочь) перенесли такое заболевание. Риск повышается, если опухоль яичников выявляе-

на была у родственников в молодом возрасте. Один из 10 случаев рака яичников связан с генетическими изменениями.

Имеется незначительно повышенный риск рака яичников у женщин, которые применяли тальк на область промежности. Это можно объяснить наличием асбеста в порошке.

Продолжительное (10 и более лет) использование заместительной терапии эстрогеном после менопаузы несколько повышает риск рака яичников. Комбинированная гормональная заместительная терапия прогестероном и эстрогеном слабо влияет на риск рака яичников или не влияет вообще. Такое лечение более не употребляется, за исключением тех случаев, когда женщина перенесла удаление матки.

Подавляющее большинство больных — около 85 % — страдают эпителиальными формами опухолей.

Клиническая классификация FIGO и TNM, 7-е издание (2010)

Т — первичная опухоль:

FIGO	TNM	
<i>Стадия I</i>		Опухоль ограничена яичниками
Ia	$T_{1a}N_0M_0$	Поражен один яичник
Ib	$T_{1b}N_0M_0$	Поражены оба яичника
Ic	$T_{1c}N_0M_0$	Повреждение капсулы опухоли или наличие асцита
<i>Стадия II</i>		Опухоль в пределах малого таза
IIa	$T_{2a}N_0M_0$	Поражение матки и маточных труб
IIb	$T_{2b}N_0M_0$	Распространение на другие структуры малого таза
IIc	$T_{2c}N_0M_0$	Асцит или в смывах имеются клетки рака
<i>Стадия III</i>		Опухоль выходит за пределы малого таза, но остается в пределах брюшной полости, могут быть поражены регионарные лимфатические узлы
IIIa	$T_{3a}N_0M_0$	Микроскопические перитонеальные метастазы

IIIб	$T_{3б}N_0M_0$	Макроскопические перитонеальные метастазы до 2 см
IIIс	$T_{3с}N_0M_0$	Макроскопические перитониальные метастазы более 2 см, асцит, поражение регионарных лимфоузлов
Стадия IV	$T_{1-3}N_1M_0$ $T_{1-3}N_0M_1$	Отдаленные метастазы и/или метастатический плеврит

N — регионарные лимфатические узлы:

N_x — недостаточно данных для оценки состояния.

N_0 — нет признаков метастатического поражения .

N_1 — наличие поражения регионарных лимфатических узлов метастазами.

M — отдаленные метастазы:

M_x — недостаточно данных для оценки состояния.

M_0 — нет признаков отдаленных метастазов.

M_1 — наличие отдаленных метастазов.

Клиника

Клинические симптомы заболевания не носят специфический характер, болезнь начинается бессимптомно, поэтому 75–80 % больных обращаются к врачу при распространенном процессе, т.е. при III и IV стадиях заболевания.

Рак яичников называют «тихим убийцей», так как клинически у многих больных первые проявления патологического процесса связаны с распространением опухоли за пределы яичника, а иногда и за пределы малого таза. Наиболее частыми симптомами являются мучительные ощущения в животе и пояснице, сопровождаемые вздутием живота, асцитом, гидротораксом. Однако данные симптомы характерны и для ряда доброкачественных опухолей яичников. Только на поздних стадиях процесса отмечается общая астенизация, нарушение дефекации и мочеиспускания. В связи со скудностью симптоматики становится очевидной необходимость проведения периодических осмотров женщин, которые отно-

сятся к группам риска: при отягощенной наследственности, при операциях на яичниках в анамнезе, доброкачественных процессах в яичниках, в возрастных группах, типичных для возникновения рака яичников.

Диагностика

Выявление пальпируемого образования в яичнике при влагалищном и ректовагинальном исследовании является показанием для проведения ультразвукового исследования, которое позволяет с большей долей вероятности предположить характер процесса в яичнике, так как кроме размеров опухоли дает информацию о ее консистенции.

Всем больным с подозрением на рак яичников проводится рентгенологическое исследование желудка и кишечника, а также исследование грудной железы с целью исключения метастатического характера опухолей яичника.

Также применяется цитологическое исследование содержимого брюшной полости, полученного при пункции через задний свод влагалища или диагностическая лапароскопия.

В последние годы в плане обследования больных с опухолями яичников широко применяется иммуноферментный метод: чаще всего используются анализ крови на СА 125, который известен как маркер при опухолях яичников.

Степень распространенности процесса также определяется при помощи КТ.

Несмотря на достаточность разнообразных методов диагностики, основным до сих пор остается гистологическое исследование биоптата яичника, который может дать точный ответ о характере и структуре опухоли, а также, определить дальнейшую тактику ведения данной больной, основные методы лечения в применении к конкретному случаю и прогноз.

Лечение

Хирургический метод

Если по результатам бимануального, ультразвукового, рентгенологического и инструментального исследований нет противопоказаний, все первичные больные РЯ на I этапе подлежат хирургическому лечению.

Ia стадия, морфологический тип опухоли серозная, муцинозная, эндометриоидная аденокарцинома, высокая степень дифференцировки: в репродуктивном возрасте возможно выполнение органосохраняющей операции. Операция включает удаление придатков матки на стороне поражения, резекцию контрлатерального яичника, удаление большого сальника, взятие смывов и биопсии из брюшины таза, латеральных каналов и диафрагмы.

При более распространенном процессе: стандартная операция (экстирпация матки с придатками и удаление большого сальника).

При метастатическом поражении забрюшинных лимфатических узлов и отсутствии остаточной опухоли в брюшной полости после стандартной операции выполняют лимфодиссекцию.

При локальных рецидивах (наличие одиночных солидных или кистозно-солидных подвижных опухолей без диссеминации по брюшине) проводится повторная циторедуктивная операция.

Относительные противопоказания, при которых рекомендуется начинать лечение с **предоперационной химиотерапии**:

- массивное опухолевое поражение брюшины и большого сальника с признаками врастания в переднюю брюшную стенку;
- инфильтративный рост опухоли яичников (о чем свидетельствует сливная диссеминация по брюшине малого таза, при этом наблюдается значительный сдвиг петель кишечника, изменение топографии органов

малого таза, забрюшинное расположение опухоли с признаками врастания в магистральные сосуды);

- выраженная экссудация — плеврит/асцит.

После оценки эффекта химиотерапии выполняются циторедуктивная операция. В зависимости от размеров остаточной опухоли операции разделяют на:

<i>Оптимальная циторедуктивная операция</i>	отсутствие остаточной опухоли (может оставаться повышенный уровень СА-125)
<i>Субоптимальная циторедуктивная операция</i>	остаточная опухоль до 2 см или мелкая диссеминация по брюшине
<i>Неоптимальная циторедуктивная операция</i>	остаточная опухоль более 2 см

Химиотерапия

Применяются несколько режимов:

- Паклитаксел и цисплатин (ТР).
- Паклитаксел и карбоплатин (ТС).
- Цисплатин и циклофосфан (СР).
- Карбоплатин и циклофосфан (СС).
- Доцетаксел и цисплатин (ДС).

Лучевая терапия

Традиционно лучевая терапия при распространенном раке яичников применяется как дополнительный метод лечения пациенток с опухолями, резистентными к химиотерапии. У больных с частичным эффектом от химиотерапии лучевая терапия также дает возможность улучшить результаты лечения. Этот метод может быть полезный и для паллиативного лечения инкурабельных больных с большими тазовыми опухолями или отдаленными метастазами.

Показания:

- локальная остаточная опухоль или метастатически измененные лимфатические узлы у больных РЯ II–IV стадий, дифференцировка опухоли G 2–3 после стандартного комбинированного лечения (операция + 6 и более курсов химиотерапии);
- локальные рецидивы РЯ после повторных циторедуктивных операций или химиотерапии.

Эффективность лучевой терапии при лечении рецидивов РЯ такая же, как при лечении первичной опухоли, и зависит от размеров опухоли и толерантности окружающих тканей. При лучевой терапии первичных и рецидивных образований возможно применять как методики облучения всего живота, так и отдельных участков.

Эффект после ЛТ должен быть оценен через месяц, во время лечения может повышаться уровень СА-125, который снижается только через 2–3 месяца после окончания лечения.

Иммунотерапия

Показание: полисерозиты (асцит или плеврит) при рецидивах РЯ или прогрессировании заболевания после комбинированного или комплексного лечения.

Прогноз

В настоящее время схема лечения больных РЯ подбирается индивидуально с учетом основных прогностических факторов. Наиболее важны 3 независимых показателя: стадия заболевания; степень дифференцирования опухоли, объем остаточной опухоли. Основываясь на этих независимых факторах прогноза, можно выделить 3 прогностические группы больных (по развитию рецидивов):

С низким риском	I стадия и G ₁
Умеренным риском	I и II стадии, G ₂ и G ₃ ; IIIa стадия и G ₁
Высоким риском	II стадия с G ₃ , III и IV стадии

После циторедуктивных операций больным, которые входят в группу высокого риска, проводят 6–8 курсов полихимиотерапии. В группах умеренного и высокого риска нередко применяется мультимодальная тактика лечения. После стандартного числа курсов химиотерапии эффект оценивается повторно, и определяются группы больных для возможного облучения области таза или всей брюшной полости, могут применяться повторные хирургические вмешательства и химиотерапия последующих линий.

5-летняя выживаемость составляет 80–90 % при I, 65–70 % — при II, 30–60 % — при III и 20 % — при IV стадии.

Контрольные вопросы:

Рак тела матки:

1. Клиническая симптоматика опухолей тела матки.
2. Диагностика опухолей тела матки.
3. Классификация опухолей тела матки.
4. Вопрос метастазирования.
5. Эпидемиология опухолей тела матки, заболеваемость и смертность, этиологические факторы и предопухолевые заболевания, патогенез.
6. Принципы и тактика лечения опухолей тела матки.
7. Сопутствующие факторы и предраковые состояния, профилактика.

Рак шейки матки:

1. Частота РШМ.
2. Предраковые заболевания и их лечение.
3. Морфологическая структура опухолей.
4. Классификация РШМ.
5. Клиника РШМ, диагностика.
7. Лечение РШМ в зависимости от стадии процесса.
8. Прогноз.

Рак яичников:

1. Клиническая симптоматика опухолей придатков матки.
2. Диагностика опухолей придатков матки.
3. Классификация опухолей придатков матки.
4. Вопрос метастазирования.
5. Эпидемиология, этиологические факторы.
6. Принципы и тактика лечения опухолей придатков матки.
7. Сопутствующие факторы и предраковые состояния, профилактика.

Тестовые задачи (верные ответы указаны *):

Задача 1. Женщина 60 лет обратилась к участковому гинекологу с жалобами на кровомазания из внешних половых путей, которые появились 2 месяца назад. Страдает ожирением III степени, гипертонической болезнью II ст. Менопауза 10 лет. При ректовагинальном исследовании матка не увеличена, придатки инволютные. Инфильтратов в тазу нет. Шейка матки не изменена. Какой дополнительный метод обследования можно предложить пациентке для уточнения диагноза?

- A. Диагностическое выскабливание полости матки;*
- B. УЗИ малого таза;
- C. Гистерография;
- D. КТ брюшной полости;
- E. Кольпоскопия.

Задача 2. Женщина 38 лет страдает нарушением менструального цикла на протяжении последнего года. При ректальном исследовании и УЗИ малого таза матка и придатки не увеличены. Инфильтратов в малом тазу нет. Выполнено диагностическое выскабливание полости матки, получены элементы полипа эндометрия с озлокачествлением. Какой оптимальный вариант лечения?

- A. Химиотерапия;

- В. Гормонотерапия;
- С. Надвлагалищная ампутация матки с придатками;
- Д. Двухсторонняя овариэктомия;
- Е. Экстирпация матки с придатками.*

Задача 3. Женщина 62 лет, которая находится в менопаузе 12 лет, жалуется на кровянистые выделения из влагалища, которые появились 5 месяцев назад. При ректовагинальном исследовании матка увеличена до 7 недель беременности, подвижная. Придатки не увеличены. Инфильтратов в тазу нет. При диагностическом выскабливании получены элементы аденокарциномы. Какой вид лечения можно предложить данной пациентке?

- А. Лучевая терапия;
- В. Надвлагалищная ампутация матки с придатками;
- С. Двухсторонняя тубовариэктомия;
- Д. Экстирпация матки с придатками;*
- Е. Химиотерапия.

Задача 4. Женщина 56 лет, указывает на интенсивные ациклические месячные на протяжении последних 3-х лет, боли внизу живота. В анамнезе двое родов, один аборт. При ректовагинальном исследовании матка увеличена до 12 недель беременности, представлена отдельными узлами до 3,5 см в диаметре, подвижна. При УЗИ малого таза узлы в матке расположены субсерозно. Придатки не увеличены. Какой диагноз можно поставить данной пациентке?

- А. Фибромиома матки;*
- В. Железистая гиперплазия эндометрия;
- С. Полип эндометрия;
- Д. Эрозия шейки матки;
- Э. Рак тела матки.

Задача 5. После морфологической верификации диагноза «Рак эндометрия» у больной 55 лет выполнена экстирпация матки с придатками. Послеоперационный период спокойный. При гистологическом исследовании удаленного препарата выявлена высокодифференцированная аденокарцинома, прорас-

тающая в миометрий. Какие дополнительные методы лечения необходимо предложить данной больной?

- А. Симптоматическая терапия;
- В. Химиотерапия;
- С. Иммунохимиотерапия;
- Д. Иммунотерапия;
- Е. Лучевая терапия на малый таз.*

Задача 6. Больная Д., 48 л., работает учителем, 2 месяца назад проведено лечение по поводу опухолей эндометрия. Как оценить трудоспособность больной?

- А. Не затронутая;*
- В. Временно утраченная;
- С. Стойко утраченная;
- Д. Не может работать с детьми;
- Е. Нуждается в сокращении рабочего времени.

Задача 7. Женщина 55 лет обратилась к участковому гинекологу с жалобами на кровомазания из внешних половых путей, которые появились 2 месяца назад. Страдает ожирением III степени, гипертонической болезнью II ст. Менопауза 5 лет. При ректовагинальном исследовании матка не увеличена, придатки инволютивные. Инфильтратов в тазу нет. На шейке матки язва с выпяченными краями и желтым дном. Какой дополнительный метод обследования можно предложить пациентке для уточнения диагноза?

- А. Диагностическое выскабливание полости матки;
- В. КТ брюшной полости;
- С. Гистерография;
- Д. УЗИ малого таза;
- Е. Кольпоскопия с биопсией.*

Задача 8. Больная К., 52 лет, обратилась по поводу появления в продолжении последних 3-х месяцев контактных кровянистых выделений из половых путей. При обследовании выявлен *Ca in situ* шейки матки. Какой оптимальный вариант лечения?

- А. Химиотерапия;

- В. Гормонотерапия;
- С. Диатермозэлектроэксцизия шейки матки;
- Д. Двухсторонняя овариэктомия;
- Э. Экстирпация матки с придатками.*

Задача 9. Больная У., 28 лет стала на учет по поводу беременности в сроке 24 недели. При исследовании выявлен рак шейки матки I стадии. Какова тактика лечения этой больной?

- А. Прерывание беременности, операция Вертгейма и лучевая терапия;
- В. Кесарево сечение, операция Вертгейма и лучевая терапия;
- С. Пролонгирование беременности до 36 недель, кесарево сечение, операция Вертгейма и лучевая терапия;*
- Д. Кесарево сечение, лучевая терапия;
- Е. Лечение после самостоятельных родов.

Задача 10. Женщина 50 лет, указывает на интенсивные ациклические месячные на протяжении последних 3-х лет, боли внизу живота. В анамнезе двое родов, один аборт. При ректовагинальном исследовании матка увеличена до 6 недель беременности, представлена отдельными узлами до 0,5 см в диаметре, подвижна. При УЗИ малого таза узлы в матке расположены субсерозно. Придатки не увеличены. При осмотре в зеркалах на шейке матки участок гиперемии в области внутреннего зева 1,5 см в диаметре. Какой предварительный диагноз можно поставить данной пациентке?

- А. Фибромиома матки, эрозия шейки матки;*
- В. Железистая гиперплазия эндометрия;
- С. Полип эндометрия;
- Д. Рак тела матки, эрозия шейки матки;
- Е. Рак тела матки.

Задача 11. Больной Н., 66 лет, морфологически верифицирован диагноз «Рак шейки матки II стадии». Какая тактика лечения?

- А. Симптоматическая терапия;

- В. Химиотерапия;
- С. Иммунохимиотерапия;
- Д. Объединенная лучевая терапия;
- Е. Хирургическое лечение и лучевая терапия.*

Задача 12. Больная Д., 48 лет, которая работает учителем, 2 месяца назад проведено лечение по поводу рака яичника. Как оценить трудоспособность больного?

- А. Не затронутая;
- В. Временно утраченная;*
- С. Стойко утраченная;
- Д. Не может работать с детьми;
- Е. Нуждается в сокращении рабочего времени.

Задача 13. У больной Б., 62 лет с выраженным асцитом, после выполнения лапароцентеза (удалено до 8 литров жидкости) стала определяться ограниченно подвижная, безболезненная опухоль в правой подвздошной области. При ультразвуковом исследовании определяется опухоль правого яичника 15×13 см, однородной структуры, с четкими контурами. Цитологически в асцитической жидкости — опухолевидные клетки не выявлены. Какое исследование необходимо выполнить для уточнения диагноза?

- А. Фиброгастродуоденоскопия;
- В. Диагностическая лапаротомия;
- С. Лапароскопия;*
- Д. Фиброколоноскопия;
- Е. Анализ мочи на белок Бенс-Джонса.

Задача 14. Больная А., 57 лет, в менопаузе 4 года, жалуется на слабость, отсутствие аппетита, дискомфорт в нижней половине живота. При бимануальном исследовании: матка обычных размеров, в anteflexio, справа от нее в области правых придатков пальпируется опухолевое образование до 15 см в диаметре, безболезненное, подвижное. Какое исследование необходимо выполнить для диагностики?

- А. Пункция заднего свода;
- В. Обзорная рентгенография органов брюшной полости;

- С. Проба Роберга;
- Д. Фиброколоноскопия;
- Е. УЗИ органов малого таза.*

Задача 15. Больная Г., 58 лет обратилась к врачу по поводу быстрого увеличения живота в объеме, боли в нижних его отделах, одышки при физической нагрузке, пастозности ног, слабости. Находится на диспансерном учете по поводу ишемической болезни сердца. Как трактовать описанные симптомы?

- А. Хроническая кишечная непроходимость;
- В. Асцит неуточнённого генеза;*
- С. Декомпенсированная сердечная недостаточность;
- Д. Фибромиома матки;
- Е. Асцитическая форма рака яичников.

Задача 16. Больная Б., 59 лет обратилась в лечебное учреждение по месту жительства с жалобами на увеличение живота в объеме. Считает себя больной на протяжении последних двух месяцев, когда появились слабость, ухудшение аппетита, стал быстро увеличиваться живот. При обследовании выявлено, что в положении лежа форма живота не изменяется, хотя четко выражено баллотирование. Как расценить предоставленные симптомы?

- А. Хроническая кишечная непроходимость;
- В. Гигантская киста;*
- С. Асцит неуточнённого генеза;
- Д. Трубная беременность;
- Е. Фибромиома матки.

Задача 17. Больная Л., 69 лет с выраженным ожирением жалуется на чувство тяжести внизу живота, запоры. При бimanуальном исследовании четко определить наличие опухоли придатков матки невозможно. Данные УЗИ — локализация яичников и определение их размеров затруднены из-за ожирения и выраженного метеоризма. Какое диагностическое исследование необходимо выполнить для уточнения диагноза?

- А. Лапаротомия;

- В. Лапароскопия;
С. Обзорная рентгенография органов брюшной полости;
D. Ирригоскопия;*
Е. Пункция заднего свода с цитологическим исследованием полученного материала.

Литература

Основная:

1. Білінський Б. Т. Онкологія. Львів, 1998. — 288 с.

Дополнительная литература:

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. М. : Медицина, 1989. — 110 с.
2. Винницкая В. К. Онкологическая гинекология. К. : Здоров'я, 1983. — 248 с.
3. Петерсон Б. Е., Чиссов В. И., Пачес А. И. Атлас онкологических операций. М. : Медицина, 1987. — 534 с.

РАЗДЕЛ 10.

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эпидемиология

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) неуклонно увеличивается, особенно у мужчин пожилого возраста. В Европе и США в конце 80-х гг. отмечался резкий рост заболеваемости РПЖ в связи с внедрением в повседневную практику диагностики опухолевого маркера — простата-специфического антигена (ПСА). Пик заболеваемости пришелся на начало 90-х гг., после чего отмечается некоторое ее снижение, однако, несмотря на это, рак простаты вышел на 1-е место по заболеваемости у мужчин, обогнав рак легкого и желудка. В США и Европе смертность от РПЖ среди онкологических заболеваний занимает 2-е место после рака легкого.

Отмечаются значительные расхождения частоты заболеваемости в различных географических регионах и различных этнических группах. Самая высокая заболеваемость наблюдается в США, наиболее низкая — в странах Азии и Африки. Интересно, что заболеваемость китайцев и японцев, которые проживают в США, значительно выше, чем в Китае и Японии.

Факторы риска

Возраст является наиболее важным эпидемиологическим фактором. Доказательством этого служит тот факт, что у 70 % мужчин старше 80 лет имеются различные формы РПЖ.

Питание. Значение питания в этиологии рака простаты обсуждается много лет. В ряде исследований было установлено, что риск развития заболевания повышается при употреблении большого количества животных жиров. Употребление

преимущественно растительной пищи способствует снижению заболеваемости РПЖ.

Географические расхождения в интенсивности солнечной активности и заболеваемости раком простаты практически идентичны и находятся в обратно пропорциональной зависимости. Возможным объяснением этой связи является индукция образования витамина D3.

Генетические факторы. Риск заболеть РПЖ в 2–3 раза выше у мужчин, у ближайших родственников которых РПЖ был выявлен в относительно молодом возрасте. Вероятность развития заболевания также увеличивается при наличии более одного родственника, больного РПЖ. Установлено, что риск появления РПЖ увеличивается в 8 раз у мужчин, кровные родственники которых болели раком простаты. Согласно оценкам специалистов, приблизительно 9 % случаев РПЖ обусловлено генетическими причинами.

Морфологическая классификация

Подавляющее большинство опухолей предстательной железы (более 99 %) являются эпителиальными. В 98 % случаев они представлены аденокарциномой. Последние 2 % приходятся на плоскоклеточный и переходно-клеточный рак.

Система градации Глисона

Наибольшую популярность получила система градации РПЖ Глисона. Она основана на оценке железистой конфигурации опухоли и количественном соотношении различных железистых вариантов. В зависимости от типа желез присваивается степень градации от 1 до 5. Сумма баллов по шкале Глисона состоит из доминирующего и следующего, преобладающего по частоте типа желез, например, 3+5=8. Полученное число баллов служит важным прогностическим критерием, который позволяет предположить степень распространенности опухолевого процесса, наличие метастазов и составить прогноз заболевания.

Международная классификация РПЖ по системе TNM

T — первичная опухоль:

T_1 — случайно выявленная (не пальпируется и не обнаруживается при УЗИ);

T_{1a} — случайно выявленная опухоль (при трансуретральной резекции предстательной железы), которая занимает менее 5 % резецированной ткани;

T_{1b} — случайно выявленная опухоль (при трансуретральной резекции предстательной железы), которая занимает более 5 % резецированной ткани;

T_{1c} — не пальпируемый рак предстательной железы, выявленный при биопсии под контролем трансректального УЗИ; показание к биопсии — повышенные уровни ПСА;

T_2 — опухоль ограничена предстательной железой;

T_{2a} — опухоль занимает не более половины одной доли;

T_{2b} — опухоль занимает более половины одной доли;

T_{2c} — опухоль локализуется в обеих долях;

T_3 — опухоль прорастает за пределы капсулы предстательной железы;

T_{3a} — экстракапсулярное распространение опухоли;

T_{3b} — экстракапсулярное распространение с инвазией семенных пузырьков;

T_4 — опухоль фиксирована или прорастает в соседние органы.

N — Регионарные лимфоузлы:

N_x — метастазы в регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;

N_0 — нет метастазов в регионарные лимфоузлы;

N_1 — метастазы в регионарные лимфоузлы.

M — Отдаленные метастазы:

M_x — отдаленные метастазы не могут быть оценены;

M_0 — отдаленных метастазов нет;

M_1 — отдаленные метастаза;

M_{1a} — метастазы в лимфоузлы, которые не являются регионарными;

M_{1b} — метастазы в кости;

M_{1c} — метастазы в другие органы (прямая кишка, семенные пузырьки).

Метастазирование

РПЖ распространяется путем местной инвазии, лимфогенного и гематогенного метастазирования. Местная инвазия нередко предшествует появлению метастазов. Опухоль наиболее часто прорастает капсулу предстательной железы с вовлечением мочевого пузыря, семенных пузырьков. Фасция Денонвиллье служит барьером между простатой и прямой кишкой, поэтому инвазия в прямую кишку встречается значительно реже.

Лимфогенные метастазы чаще всего поражают obturatorные лимфатические узлы. Следующими по частоте локализации метастазов являются внутренние подвздошные, пресакральные и внешние подвздошные лимфоузлы.

Гематогенные метастазы наиболее часто поражают кости. Костные метастазы обнаруживают у 80 % больных, которые гибнут от РПЖ. В большинстве случаев они носят остеобластический характер, хотя встречаются литические и смешанные поражения. Наиболее частыми локализациями костных поражений являются позвоночник, бедренные кости и кости таза. Также встречаются метастазы в легком, печени, головном мозгу.

Клиническая картина РПЖ

В начальных стадиях рак предстательной железы клинически не проявляется, и его обнаруживают случайно при морфологическом изучении материала, полученного после трансуретральной резекции или биопсии простаты у пациентов с повышенными показателями ПСА.

Развитие симптоматики связано с увеличением размеров органа и появлением регионарных и отдаленных метастазов. Увеличение объема предстательной железы приводит к разви-

тию симптомов инфравезикальной обструкции (затрудненное мочеиспускание, вялая струя, появление остаточной мочи), ирритативных симптомов (ускоренное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию), нарушению уродинамики верхних мочевых путей. Нарушение оттока мочи из почек, в свою очередь, приводит к их гидронефротической трансформации и развитию ХПН.

Местно-распространенный рак предстательной железы может сдавливать и дистальный отдел прямой кишки, прорастать в него. В подобных случаях заболевание проявляется запорами, тенезмами, кровотечениями, выделением слизи из прямой кишки.

До 60 % больных РПЖ обращаются к врачу при 3-4 стадиях заболевания при наличии метастазов. Основным симптомом, который заставляет больного обращаться к врачу, являются боли, которые появляются при метастазах в кости. У некоторых больных клинические проявления заболевания определяются метастазами в лимфатические узлы. Поражение подвздошных и паховых лимфатических узлов приводит к лимфостазу и развитию отеков нижних конечностей, болям в паховых областях. По мере прогрессирования опухолевого процесса состояние больного ухудшается, развивается кахексия, анемия, кровотечение из мочевого пузыря.

Диагностика

Основой диагностики ранних форм РПЖ является ректальное пальцевое исследование простаты и определение уровня сывороточного ПСА. Если хотя бы одно или оба исследования указывают на возможность наличия РПЖ, выполняется трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗД) с биопсией простаты.

Пальцевое исследование прямой кишки

Пальцевое исследование прямой кишки — простейший и безопасный метод диагностики РПЖ. Характерными призна-

ками данного заболевания являются увеличение размеров, изменение консистенции, наличие плотных узлов, асимметрии, нарушение подвижности. Точность диагностики рака простаты при ректальном пальцевом исследовании составляет 30–50 %. Об ограниченности метода при выявлении ранних форм заболевания говорит тот факт, что в 85 % случаев локального рака простаты при ПСА в диапазоне 3–4 нг/моль опухоль не пальпируется, а две трети новообразований не пальпируются и не визуализируются при трансректальном УЗИ.

Простат-специфический антиген (ПСА)

ПСА представляет собой гликопротеин, выделенный в 1979 г. Wang et al. из ткани предстательной железы человека. В 1980 г. Papsidero et al. создали серологический тест для определения сывороточного ПСА. Период полураспада ПСА составляет 2,2–3,2 дня. Инвазивные манипуляции на предстательной железе, такие, как биопсия и трансуретральная резекция, приводят к увеличению сывороточного ПСА в среднем на 5,9–7,9 нг/моль, для нормализации уровня которого нужно 15–17 дней. Другой причиной повышения сывороточного ПСА являются острые и хронические простатиты.

Возрастные нормы показателей ПСА

Наличие РПЖ имеет разное клиническое значение для различных возрастных групп. С увеличением возраста теоретическое влияние РПЖ на сокращение продолжительности жизни уменьшается. Для увеличения чувствительности ПСА у молодых мужчин с большей ожидаемой продолжительностью жизни (т.е. тех, кто может выиграть от радикальных методов лечения) и повышения специфичности у более пожилых пациентов (т.е. тех, кому радикальное лечение показано в меньшей степени) были предложены нормативные показатели ПСА в зависимости от возраста: 40–49 лет — 0–2,5 нг/моль, 50–59 лет — 0–3,5 нг/моль, 60–69 лет — 0–4,5 нг/моль, 70–79 лет — 0–6,5 нг/моль. Применение данных показателей делает ПСА клинически более значимым для выявления ранних форм РПЖ.

Применение определения ПСА значительно изменило структуру заболеваемости в сторону ранней диагностики и выявление локальных форм РПЖ. Тем не менее чувствительность метода недостаточная для определения латентного, фокального рака простаты, при котором в 20–40 % случаев отмечается нормальная концентрация ПСА в сыворотке крови. В то же время, этот показатель при Т3–4 стадиях заболевания бывает положительным почти в 100 % случаев. На сегодняшний день доказано, что рак предстательной железы может быть при любых показателях ПСА, а уровень маркера только говорит о риске наличия заболевания. Для повышения специфичности ПСА и решения вопроса о необходимости биопсии предстательной железы у данных пациентов были предложены такие показатели, как плотность ПСА, скорость прироста ПСА, возрастные нормы, соотношение различных сывороточных фракций ПСА.

Плотность ПСА

Плотность ПСА представляет собой отношение концентрации ПСА к объему предстательной железы, установленного с помощью ТРУЗД. Некоторые авторы считают, что при нормальных данных пальцевого исследования и плотности ПСА < 0,15 нг/моль больного можно оставить под наблюдением. Однако ряд других исследований говорит о ненадежности данного показателя, особенно при учете возрастных колебаний ПСА.

Скорость прироста ПСА

Ежегодный прирост ПСА более, чем на 0,75 нг/моль, говорит о возможном наличии РПЖ даже у пациентов с показателями ПСА, которые находятся в пределах возрастной нормы.

Процент свободного ПСА

ПСА находится в сыворотке крови в различных молекулярных формах. ПСА, который попадает в циркуляцию из доброкачественной гиперплазии простаты (ДГП), представлен преимущественно свободной фракцией, в то время, как ПСА, который проникает в циркуляцию из опухолевых клеток,

находится в комплексе с альфа-1-антихимотрипсином. Это расхождение может быть использовано для определения отношения свободного ПСА/общего ПСА, который меньше у больных РПЖ ($< 0,15$), по сравнению с ДГП ($> 0,15$). При ПСА, который находится в диапазоне 2–10 нг/моль, использование данного соотношения значительно увеличивает специфичность метода при крайне незначительном уменьшении чувствительности и помогает избегать ненужной биопсии.

Диагностика

Пальцевое ректальное исследование простаты традиционно является методом стадирования РПЖ. Несмотря на субъективизм, данные пальпации простаты учитываются в большинстве классификаций.

ПСА безусловно имеет большое значение не только для диагностики, но и оценки степени распространенности РПЖ, коррелируя со стадией заболевания. Несмотря на определенную вариабельность предоперационных уровней ПСА у больных с клиническими стадиями T_1 и T_2 , показано, что при ПСА > 10 нг/моль пенетрация капсулы отмечается у 46 %, инвазия в семенные пузырьки — у 13 % и метастазы в тазовые лимфоузлы — у 11 % больных. Уровень ПСА более 50 нг/моль указывает на экстракапсулярную инвазию в 80 % случаев и на поражение регионарных лимфатических узлов — у 66 % больных. Концентрация ПСА более 100 нг/моль ассоциирована с наличием регионарных или отдаленных метастазов в 100 % наблюдений.

Радионуклидное сканирование скелета. До недавнего времени данный метод был обязательным при стадировании РПЖ. Сцинтиграфия скелета является высокочувствительным методом в диагностике костных метастазов, значительно превосходящий рентгенографию. Из-за высокой чувствительности часто отмечаются ложно-положительные результаты у пациентов с переломами костей и артропатиями.

Рентгенография костей используется для подтверждения наличия метастазов при неоднозначных данных радионуклидного сканирования. Метод определяет характерные изменения костей таза и поясничного отдела позвоночника, которые носят чаще остеобластический, реже — остеолитический или смешанный характер.

Рентгенография легких обнаруживает метастазы у 6 % больных раком простаты на момент установления диагноза и должна выполняться во всех случаях.

Современные трансректальные ультразвуковые датчики обеспечивают очень высокое качество изображения и позволяют детально визуализировать с помощью УЗИ структуру простаты, органы и ткани, которые ее окружают, а также прицельно взять биопсию с измененного участка железы. Наиболее характерными признаками рака простаты, который локализуется в периферической зоне, является наличие одного или нескольких узлов сниженной эхогенности. Чувствительность метода в оценке стадии составляет 66 %, специфичность — 46 %.

Получаемая при МРТ информация отвечает таковой при трансректальном УЗИ. На томограммах также видна структура предстательной железы, опухолевые узлы, их величина, степень прорастания капсулы, инфильтрация мочевого пузыря, семенных пузырьков, окружающей клетчатки. Учитывая высокую стоимость, МРТ не имеет преимуществ перед трансректальным УЗИ. Чувствительность метода в оценке стадии РПЖ составляет 77 %, специфичность 57 %.

Скрининг

Мнение о целесообразности проведения массовых обследований мужчин для выявления РПЖ противоречиво. Одной из проблем скрининга является гипердиагностика, т.е. выявление латентных форм рака, которые у большинства больных не перейдут в клинически значимую форму. Около 40 %

мужчин в возрасте 60–70 лет имеют микроскопические фокусы хорошо дифференцированной аденокарциномы. Данные опухоли объемом менее 0,2–0,5 мл принято считать клинически незначимыми. Поэтому целью скрининга рака простаты является не только выявление ранних стадий заболевания, но и диагностика форм, потенциально угрожающих для жизни больного. К сожалению, единственным достоверным прогностическим фактором риска прогрессии, кроме степени анаплазии опухоли, является объем опухолевого узла, правильная оценка которого не всегда возможна.

Принимая во внимание факт, что клинически не значимые формы рака простаты обнаруживаются в большинстве случаев (75–100 %) у мужчин с ПСА в диапазоне 0–1,9 нг/моль и, в меньшей степени, при ПСА 2–2,9 нг/моль, усилия урологов должны быть направлены на скрининг пациентов с $\text{ПСА} \geq 3$ нг/моль.

Лечение

Лечение стадий T1a-1b

Стадии T_{1a} и T_{1b}, как правило, представляют собой высокодифференцированные не пальпируемые опухоли небольшого объема (0,2–0,5 мл), которые обнаруживают при морфологическом исследовании резецированной (при ТУР) ткани предстательной железы. При выявлении хорошо дифференцированного рака менее, чем в 5 % резецированных тканей и нормальном ПСА, больного можно оставить под наблюдением. Последнее подразумевает регулярное определение ПСА, выполнение ректального исследования и биопсии при подозрении на прогрессию заболевания. Подавляющее большинство данных опухолей представляют собой латентные раки, которые никогда не перейдут в клиническую форму. При выявлении умереннодифференцированной или низкодифференцированной аденокарциномы больным показано лечение, аналогичное стадиям T_{1c-2c}.

Лечение стадий T1c-2c

Для стадий T_{1c} и T_{2c} существуют 3 различных лечебных подхода: радикальная простатэктомия, различные варианты лучевого воздействия (дистанционная лучевая терапия, брахитерапия и их комбинация) и наблюдение до момента появления клинических симптомов. Последний вариант применяется у более пожилых больных с высокодифференцированными опухолями, ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет и наличием интеркуррентных заболеваний. Большинство кандидатов для радикальной простатэктомии значительно младше пациентов, которым планируются лучевые методы лечения, и не имеют сопутствующей патологии. Считается, что радикальное хирургическое лечение не показано больным старше 70 лет или с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет.

Лечение метастатического РПЖ

Основным методом лечения больных РПЖ с метастазами в лимфатические узлы и отдаленными метастазами является гормонотерапия. Большинство методов эндокринотерапии РПЖ направлено на снижение уровня сывороточного тестостерона путем угнетения его синтеза в яичках и коре надпочечников.

Наиболее дешевым и быстрым методом достижения кастрационных уровней тестостерона является билатеральная орхидэктомия. Учитывая отрицательный психологический эффект хирургической кастрации, широкое распространение приобрели методы медикаментозной кастрации аналогами лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг гормона (ЛГРГ). Через 3 недели после начала лечения наступает снижение сывороточного тестостерона до посткастрационных значений. Ежемесячное подкожное (золадекс 3,6 мг) или внутримышечное (диферелин 3,75 мг) введение долгосрочно действующих депо-форм аналогов ЛГРГ гарантирует стойкую «химическую» кастрацию.

Для достижения наиболее быстрого лечебного эффекта, а также предотвращения феномена «вспышки» после первона-

чального введения аналогов ЛГРГ, последние часто комбинируют с нестероидными (касодекс, флутамид) или стероидными (андрокур) антиандрогенами. Механизм действия нестероидных антиандрогенов заключается в конкурентной блокаде рецепторов к андрогенам на клеточном уровне. Стероидные антиандрогены, кроме того, владеют прогестивным эффектом, который тормозит выработку тестостерона по принципу отрицательной обратной связи.

Сочетание хирургической или медикаментозной кастрации с нестероидными или стероидными антиандрогенами носит название максимальной или полной андрогенной блокады (МАБ), так как при этом не только блокируется эндокринная функция яичек, но и нивелируется действие андрогенов, вырабатываемых надпочечниками. МАБ рекомендуется пациентам с угрозой компрессии спинного мозга, выраженным болевым синдромом, когда необходимо достижение максимально быстрого эффекта, а также для предотвращения феномена «вспышки». В других случаях достаточным считается достижение кастрационных уровней тестостерона, так как преимущества МАБ остаётся спорными. Ряд исследований показал эффективность монотерапии антиандрогеном касодекс в дозе 150 мг/сут при лечении пациентов, которые желают как можно дольше избегать отрицательных побочных явлений кастрации.

Независимо от комбинации и последовательности применения препаратов, используемых для гормональной терапии, все пациенты на определенном этапе перестают отвечать на проведенное лечение. Гормоно-рефрактерное состояние подтверждается стойким повышением сывороточного ПСА при кастрационных уровнях тестостерона и развивается в среднем через 24 месяца после начала терапии. Медиана выживаемости больных гормоно-рефрактерным раком составляет 6–12 мес.

Стандартом лечения больных гормоно-рефрактерным РПЖ на сегодняшний день является химиотерапия с использова-

нием таксанов. Как химиотерапия 2-й линии изучается целый ряд цитотоксических агентов и их комбинаций с блокаторами различных факторов роста. При неэффективности химиотерапии основной целью лечения является улучшение качества жизни. У пациентов с симптоматическими костными метастазами применение внешней лучевой терапии в дозе 20–40 Гр обеспечивает хороший анальгезирующий эффект в 80 % случаев, вплоть до полного исчезновения. Другим симптоматическим методом лечения костных метастазов является применение радиоактивного стронция-89 (^{89}Sr). При парентеральном введении стронций захватывается костной тканью аналогично кальцию. Полный симптоматический эффект отмечают у 20 % больных.

Применение бисфосфонатов (зомета) при костных метастазах рака простаты позволяет значительно уменьшить болевой синдром и существенным образом увеличить время до появления осложнений костных метастазов.

Прогноз

При РПЖ прогноз чаще неблагоприятный из-за позднего выявления и раннего возникновения множественных метастазов. К сожалению около 90 % РПЖ диагностируется в III–IV стадии. Радикальная простатэктомия, проведенная на ранней стадии рака у больных в возрасте младше 70 лет обеспечивает 15-летнюю выживаемость. В целом после лечения 5-летняя выживаемость при I–II стадии составляет 85 %, III стадии — 50 %, IV стадии — 20 %.

Профилактика

Необходимо раннее выявление заболевания, чему оказывает содействие профилактическое (1 раз в год) ректальное исследование, которое необходимо проводить каждому мужчине старше 40 лет. Во всех сомнительных случаях показано

прохождение ультразвукового исследования органов малого таза.

Контрольные вопросы:

1. Клиническая симптоматика РПЖ.
2. Диагностика опухолей предстательной железы.
3. Классификация опухолей предстательной железы.
4. Вопрос метастазирования.
5. Эпидемиология опухолей предстательной железы, заболеваемость и смертность при РПЖ, этиологические факторы и предопухолевые заболевания, патогенез.
6. Принципы и тактика лечения РПЖ, непосредственные и отдаленные результаты лечения, диагностика и лечение рецидивов и метастазов.
7. Сопутствующие факторы и предраковые состояния, профилактика.
8. Экспертиза нетрудоспособности, прогноз, реабилитация больных.

Ситуационные задачи (верные ответы обозначены *):

Задача 1. Больной В. жалуется на тянущие боли в промежности. После прохождения планового профосмотра больной направлен на консультацию к онкологу. Во время ректального обследования в правой доле предстательной железы образование 1×1 см, плотное, бугристое. Междолевая борозда выражена. Ваш предварительный диагноз?

- А. Простатит;
- В. Туберкулез предстательной железы;
- С. Рак предстательной железы;*
- Д. Аденома предстательной железы;
- Е. Склероз предстательной железы.

Задача 2. Больной 73 лет, бледный, жалуется на плохое мочеиспускание, боли внизу живота, в области промежности

и крестца, кровь в моче. Во время пальпации прямой кишки выявлена бугристая, очень плотная опухоль в обеих долях предстательной железы. Какие данные говорят в пользу злокачественной опухоли простаты?

А. Бледность, анемия.

В. Боли в области промежности и крестца, частое мочеиспускание;*

С. Плохое мочеиспускание;

Д. Данные пальпации простаты;

Е. Кровь в моче.

Задача 3. Больной Ф., 48 лет жалуется на частые мучительные мочеиспускания, боли в промежности, крестце и пояснице, периодически повышается температура тела. Во время пальпации прямой кишки определяется увеличенная предстательная железа тугоэластической консистенции. Какой объем исследований будет наилучшим?

А. Общий анализ крови и мочи, УЗИ почек, ретроградная пиелография;

В. Общий анализ крови и мочи, УЗИ мочевого пузыря, внутривенная пиелография;

С. Общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, УЗИ почек и мочевого пузыря, внутривенная пиелография;

Д. КТ органов малого таза, посев мочи на микрофлору;*

Е. КТ органов малого таза. УЗИ мочевого пузыря, обзорная рентгенография брюшной полости.

Задача 4. Больной 73 лет жалуется на плохое мочеиспускание, боли внизу живота. Во время пальпации прямой кишки выявлена бугристая, очень плотная опухоль в обеих долях предстательной железы. Диагноз — рак предстательной железы. Какая тактика дальнейшего ведения больного?

А. Госпитализация в хирургическое отделение для эпицистостомии;

В. Госпитализация в хирургическое отделение для аденомэктомии;

С. Госпитализация в терапевтическое отделение для симптоматического лечения;

Д. Направить к онкологу;*

Е. Наблюдение у хирурга.

Задача 5. Больной С., 64 лет обратился к урологу с жалобами на частые мочеиспускания небольшими порциями, которые возникают также и ночью. Других жалоб нет. Вышеописанная симптоматика постепенно нарастала на протяжении нескольких лет. Пальпаторно простата увеличена в размерах за счет эластического образования до 5 см в диаметре, подвижного. При УЗИ определяется узел с нечеткими контурами до 4,5 см в диаметре. При пункционной биопсии — элементы пролиферирующего эпителия. Предварительный диагноз — аденома простаты. Какие симптомы позволяют дифференцировать диагноз от другой патологии простаты?

А. Поллакиурия, никтурия, которые нарастают продолжительно и медленно; отсутствие других жалоб;*

В. Данные пальпации;

С. Данные УЗИ;

Д. Данные пункции;

Е. Размеры узла.

Тесты (верные ответы обозначены *):

Тест № 1. Больной 83 лет. Жалуется на плохое мочеиспускание, вялую струю. Диагноз: рак предстательной железы II стадии. Ваша тактика лечения?

А. Выполнить УЗИ простаты, направить к онкологу;

В. Выполнить УЗИ и КТ органов малого таза, направить к хирургу;

С. Установить уретральный катетер, назначить антибиотикотерапию, направить к онкологу;*

Д. Установить уретральный катетер, назначить анти-

биотикотерапию, направить к хирургу;

Е. Назначить симптоматическую терапию, после облегчения состояния направить к онкологу.

Тест № 2. Больной поступил в приемное отделение с симптомами обструкции мочевых путей. Болеет 3 месяца, когда возникли неприятные чувства в надлобковой области, ослабленная сила струи во время мочеиспускания. Симптомы нарастали и накануне возникли сильные боли в надлобковой области, позывы к мочеиспусканию. Какая диагностическая тактика хирурга?

А. Обзорная рентгенография поясничной области, УЗИ почек;

В. Пальцевое исследование прямой кишки, УЗИ мочевого пузыря и предстательной железы, общеклиническое исследование крови;*

С. УЗИ мочевого пузыря и почек, восходящая урография;

Д. КТ органов малого таза;

Е. Только анализы крови и мочи.

Тест № 3. Больной 73 лет, бледный, жалуется на плохое мочеиспускание, боли внизу живота, в области промежности и крестца, кровь в моче. Во время пальпации прямой кишки выявлена бугристая, очень плотная опухоль в обеих долях предстательной железы. Какой предварительный диагноз?

А. Хронический простатит;

В. Рак простаты;*

С. Рак прямой кишки;

Д. Аденома простаты;

Е. Опухоль мочевого пузыря.

Тест № 4. У больного К., 52 г., диагностирован рак простаты III ст. Назначьте лечение.

А. Химиотерапия и эстрогенотерапия;

В. Гамма-терапия на простату, кастрация и эстрогенотерапи; *

С. Гамма-терапия на простату и кастрация;

Д. Простатэктомия, гамма-терапия на ложе простаты;
Е. Простатэктомия, гамма-терапия, эстрогенотерапия.

Литература

Основная:

1. Білінський Б. Т. Онкологія. Львів, 1998. — 288 с.

Дополнительная литература:

1. Маринбах Е. Б. Злокачественные опухоли предстательной железы. М. : Медицина, 1967. — 140 с.
2. Онкология. Словарь-справочник. Касьяненко И. В., Пинчук В. Г., Мясоедов Д. В. и др. К. : Наукова думка, 1992. — 264 с.

УКАЗАТЕЛЬ ТЕРМИНОВ

- 5-фторурацил 16, 20, 63, 76,
92, 121, 213, 257, 292,
300
- Аутотрансплантация костно-
го мозга 160, 240
- Аутотрансплантация стволо-
вых клеток крови 160,
240
- Базальноклеточный рак кожи
207
- Впередиободочный гастроэн-
тероанастомоз 62
- Гастростомия 49
- Гастрэктомия 61, 62, 80
- Гемирезекция языка 36
- Гемцитабин 91, 92, 93, 267,
278, 279
- Гормонотерапия 183, 291,
326
- Доксорубин 76, 158, 184,
197, 267, 274
- Кольпоскопия 297
- Левосторонняя гемиколэкто-
мия 116
- Лимфогранулематоз 151,
158, 159, 207, 228, 246,
247
- Лобэктомия 139, 145
- Лучевая терапия 11, 16, 24,
33, 34, 37, 49, 68, 91, 98,
120, 124, 146, 158, 160,
165, 182, 183, 196, 200,
212, 213, 225, 236, 237,
258, 278, 280, 281, 282,
283, 290, 291, 299, 306,
310, 311, 312, 313, 326
- Меланома 162, 207, 214, 216,
217, 218, 220, 221, 242,
243, 244, 248
- Нефрэктомия 255, 256, 257,
280, 282, 283
- Операция Крайля 11, 16, 20,
36
- Операция Льюиса 49, 66
- Опухоли верхней челюсти 21
- Опухоли придаточных пазух
носа 21
- Опухоли слюнных желез 17
- Паклитаксел 92, 184, 291,
306
- Передняя резекция прямой
кишки 127
- Пневмонэктомия 139, 145
- Правосторонняя гемиколэк-
томия 116
- Преднизолон 237, 239
- Простатэктомия 326, 328,
333
- Радикальная секторальная
резекция грудной желе-
зы по Блохину 181
- Рак гортани 24, 25, 26, 30, 31
- Рак грудной железы 169,
170, 286
- Рак губы 6, 7, 10, 14
- Рак желудка 40, 52, 55, 56,

- 65, 66, 68, 247
- Рак кожи 207, 209, 212, 241, 243, 244
- Рак легкого 129, 130, 131, 148, 163, 165, 166, 167, 168, 247, 316
- Рак мочевого пузыря 268, 283
- Рак ободочной кишки 105, 113, 122, 123, 281
- Рак печени 69, 70, 95, 96, 98
- Рак пищевода 40, 45, 66, 67, 247
- Рак поджелудочной железы 78
- Рак полости рта 13, 15
- Рак почки 249, 252, 258, 280, 283
- Рак предстательной железы 316, 318, 319, 320, 322, 329
- Рак прямой кишки 126, 128, 332
- Рак тела матки 285, 310, 312
- Рак тимуса 156
- Рак шейки матки 293, 312
- Рак щитовидной железы 155, 185, 186, 188, 189, 190, 191, 192, 195, 202
- Рак языка 12, 14, 38
- Рак яичников 301, 303, 304
- Резекция гортани 33
- Резекция печени 75
- Ректоскопия 105
- Субтотальная дистальная резекция желудка 61, 66
- Субтотальная проксимальная резекция желудка 61
- Тератома средостения 162
- Тимома 156, 164
- Фибробронхоскопия 139, 165
- Цисплатин 16, 33, 34, 63, 158, 197, 213, 267, 278, 291, 300, 306
- Цистоскопия 251, 264, 271, 298
- Цистэктомия 275, 281
- Экстирпация матки с придатками 299, 305, 310
- Экстирпация прямой кишки 118
- Экстрафасциальная тотальная тиреоидэктомия 194

Навчальне видання

Володимир Іванович СТАРІКОВ

Олександр Миколайович БІЛИЙ

КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЯ

Навчальний посібник

Комп'ютерна верстка *В. В. Тарасенко*

Підп. до друку 29.06.2011.

Формат 60×84 /16. Друк ризографічний. Гарнітура шкільна.
Умов. друк. арк. 19, 54. Умов. вид. арк. 23, 67. Тираж 300 прим.
Зам. № 987.

Видавництво «Колегіум».

61093, м. Харків, вул. Іллінська, 57/121.
Тел./факс: (057) 703-53-74

Свідоцтво про держреєстрацію:
серія ДК № 1722 від 23.03.2004.

Надруковано у друкарні
СПД ФО Тарасенко В. П.
Свідоцтво №24800170000043751 від 21.01.2002 р.
61124, м. Харків, вул. Зернова, 6/267.
Тел./факс: (0572) 52-82-11