МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЯ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЯ

Підручник

для здобувачив вищої медичної освіти

видання 2-ге, перероблене та доповнене

Харків
ХНМУ
2024

УДК 616-006-02-036.22-07-08-091(075.8)
К 49

Затверджено Вченою радою ХНМУ
Протокол № 4 від 25.04.2024

Рецензенти:
І.М. Бондаренко – д-р мед. наук, професор
Дніпровський державний медичний університет

В.П. Баштан – д-р мед. наук, професор
Полтавський державний медичний університет

К 49 **Клінічна** онкологія: вид. 2-ге, переробл. та доп.: підручник для здобувачив вищої освіти 5-тих курсів за спец. «Медицина», «Педіатрія» другого (магістерського) рівня/ Старіков В.І., Мужичук О.В., Білий О.М., Ходак А.С. // Харків: ХНМУ 2024. 298 с.
ISBN 978-966-372-906-0.

В підручнику розглянуті питання епідеміології, етіології, патоморфології, основних онкологічних захворювань. Описана їх клінічна картина, діагностика, лікування: хірургічне, променеве та хіміотерапевтичне.

УДК 616-006-02-036.22-07-08-091(075.8)

© Харків ХНМУ, 2024
© В.І. Старіков, О.В. Мужичук, О.М. Білий, А.С. Ходак, 2024

ISBN 978-966-372-906-0

ЗМІСТ

ВСТУП 5

Розділ 1. ПУХЛИНИ ГОЛОВИ ТА ШИЇ 6
1.1. Рак нижньої губи 6
1.2. Рак слизової оболонки порожнини рота 12
1.3. Пухлини слинних залоз 16
1.4. Пухлини придаткових пазух носа і верхньої щелепи 20
1.5. Рак гортані 23

Розділ 2. РАК СТРАВОХОДУ І ШЛУНКА 36
2.1. Рак стравоходу 36
2.2. Рак шлунка 47

Розділ 3. РАК ПЕЧІНКИ І ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ 62
3.1. Первинний рак печінки 62
3.2. Рак підшлункової залози 70

Розділ 4. РАК ОБОДОВОЇ І ПРЯМОЇ КИШКИ 89

Розділ 5. РАК ЛЕГЕНІ, ПУХЛИНИ СЕРЕДОСТІННЯ 113
5.1. Рак легені 113
5.2. Пухлини середостіння 132

Розділ 6. РАК ГРУДНОЇ І ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ 148
6.1. Рак грудної залози 148
6.2. Рак щитоподібної залози 161

Розділ 7. РАК ШКІРИ, МЕЛАНОМА, ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗ 181
7.1. Рак шкіри 181
7.2. Базальноклітинний рак шкіри 181
7.3. Плоскоклітинний рак шкіри 183
7.4. Меланома 188
7.5. Лімфогранулематоз 201

Розділ 8. РАК НИРКИ, СЕЧОВОДУ, СЕЧОВОГО МІХУРА ТА ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ 219
8.1. Рак нирки 219
8.2. Пухлини верхніх сечових шляхів 228
8.3. Рак сечового міхура 236
8.4. Рак передміхурової залози 249

Розділ 9. РАК ТІЛА МАТКИ, ШИЙКИ МАТКИ, ЯЄЧНИКІВ 265
9.1. Рак тіла матки 265
9.2. Рак шийки матки 273
9.3. Рак яєчників 281

ЛІТЕРАТУРА ДОДАТКОВА 297

ВСТУП

Висока захворюваність на злоякісні пухлини і смертність від них обумовлюють необхідність глибокого вивчення онкології студентами. Проблема раку стала однією з головних, вирішити її прагнуть вчені багатьох країн світу. Досягнення фундаментальних, експериментальних та клінічних досліджень безпосередньо впливають на покращення діагностики та результати лікування хворих на злоякісні пухлини.

Тільки розуміння біології пухлини та поінформованість про найсучасніші дослідження в онкології допомагають клініцисту у повсякденній роботі при лікуванні хворих на основні локалізації раку.

Особливий інтерес несе інформація про причини виникнення раку, запобігання яким залежить від кожного індивідуума. Скорочення смертності можливе за рахунок первинної профілактики та ранньої діагностики, а також покращення терапії хворих. Також ми намагалися надати найбільш сучасну інформацію про діагностику, класифікації, лікування даного контингенту хворих, можливі перспективні напрямки розвитку науки в цій галузі медицини.

Розділ 1

ПУХЛИНИ ГОЛОВИ ТА ШИЇ

1.1. РАК НИЖНЬОЇ ГУБИ

Рак нижньої губи належить до ракових захворювань, які зустрічаються часто. Рак верхньої губи зустрічається дуже рідко. Це зумовлено, певною мірою тим, що в ділянці нижньої губи сальних залоз значно менше, ніж в ділянці кутів рота і верхньої губи, а в функціональному відношенні вона більш активна і рухлива.

Захворюваність на цю патологію становить 4,3 % на 100 тис. населення. Найбільш високі показники реєструються у Вінницькій (7 %), Черкаській (6,2 %) та Сумській (6,1 %) областях, низькі – Львівській (2,6 %), Івано-Франківській (3,1 %) та Рівненській (3,2%). Чоловіки хворіють на рак нижньої губи приблизно в 5 разів частіше за жінок і найчастіше у віковій групі 60-70 років.

Етіологія

На розвиток раку нижньої губи впливає тривала інсоляція, обвітрювання, зміна температури та вологості повітря, що пояснює вищу частоту захворюваності сільських жителів. Значну роль відіграють і хімічні чинники, зокрема, куріння тютюну. Ця патологія часто зустрічається і у працівників вугільної та нафтопереробної промисловості, що зумовлено дією ароматичних вуглеводів. Велика увага приділяється вивченню ролі механічної травми у розвитку раку нижньої губи. Недотримання гігієни ротової порожнини, каріозні зуби також впливають на виникнення раку нижньої губи.

Існують передракові захворювання нижньої губи. До облігатних предраків відносяться:

Лейкоплакія (біла бляшка) – проявляється у вигляді чітко обмеженої білуватої плями і є наслідком продуктивного процесу.

Папіломи – дрібні сосочкові розростання на червоній облямівці губи.

Шкірний ріг – осередковий гіперкератоз у вигляді конусоподібного розростання щільної консистенції.

Кератоакантома (роговий молюск) – проявляється пухлинним вузлом до 1 см в діаметрі зі блюдцеподібним втиском в центрі. Характеризується швидким зростанням.

Перелічені передракові захворювання являють собою продуктивні процеси.

Еритроплакія – характеризується появою на червоній облямівці обмежених ерозій, тріщин та виразок. Належить до деструктивних процесів.

До факультативних передраків відносяться: дифузний гіперкератоз, хронічний хейліт, тріщини, що не гояться.

Патоморфологія

За гістологічною будовою рак губи найчастіше буває плоскоклітинним і виникає з багатошарового плоского епітелію червоної облямівки. Плоскоклітинний рак ділиться на ороговіючий (95%) і неороговіючий (5%). Базальноклітинний зустрічається у поодиноких випадках.

За анатомічною формою росту розрізняють:

Папілярна – розвивається, як правило, з папіломи, яка змінює контури, покривається кіркою, виразками, її основа щільна і безболісна.

Бородавчата – з'являється на основі дифузного продуктивного гіперкератозу і проявляється дрібними виростами на губі, які потім зливаються і нагадують формою цвітну капусту. Процес прогресує повільно, збільшується інфільтрація тканин та настає розпад пухлини. Папілярна та бородавчаста форми мають екзофітне зростання.

Виразкова та виразково-інфільтративна форми мають ендофітний ріст і протікають більш злоякісно, розвиваючись на тлі еритроплакії.

Метастазування раку нижньої губи відбувається переважно лімфогенним шляхом у підборіддя та підщелепні лімфатичні вузли, глибокі шийні уражаються рідше. Гематогенне метастазування буває дуже рідко.

Ороговіючий рак росте повільніше і пізно метастазує, неороговіючий плоскоклітинний характеризується швидким виразкуванням, інфільтративним зростанням та раннім лімфогенним метастазуванням.

Клініка

Папілярна форма спочатку розвивається у вигляді горбка, покритого сухою кіркою. Після зняття кірки залишається білувата мокнуча поверхня, яка легко кровоточить. Надалі пухлина покривається виразками, краї її стають щільними, валикоподібними.

Раковий процес, який почався в товщі епітеліального шару, швидко поширюється в глибину тканин губи, руйнує круговий м'яз рота, захоплює шкіру та слизову оболонку, а при подальшому прогресуванні переходить на підборіддя та альвеолярний відросток нижньої щелепи. В результаті ураження підборідних, підщелепних та шийних лімфатичних вузлів з'являються ущільнення у цих ділянках. На пізніх стадіях відзначається гіперсалівація, інфікування пухлини, яка розпадається, з'являється смердючий запах та біль.

За відсутності лікування хвороба супроводжується кровотечами, порушенням харчування, інтоксикацією, аспіраційною пневмонією та призводить до летального результату.

Класифікація (губа, ротова порожнина) за системою TNM, 8-е видання

T – первинна пухлина:

TX – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини;

T0 – первинна пухлина не визначається;

Tis – преінвазивна карцинома (carcinoma in situ);

T1 – пухлина до 2-х см у найбільшому вимірі і глубина інвазії не більше 5 мм;

T2 – пухлина до 2-х см у найбільшому вимірі і глубина інвазії більше 5 мм, абопухлина розміром до 4 см і глубина інвазії не більше 10 мм;

T3 – пухлина більше 4-х см у найбільшому вимірі, та глубіна інвазії не більше 10 мм

T4a – губа: пухлина поширюється на сусідні структури – кістку, язик, шкіру шиї; порожнина рота: пухлина поширюється на сусідні структури – кістку, глибокі м'язи язика, максиллярний синус, шкіру або прорастає кортикальний шар кістки;

T4в – губа і ротова порожнина: пухлина вростає в любу із зазначених структур: жувальний простір, пластинка крилоподбного відростка крилоподібної кістки, основу черепа.

N – регіонарні лімфатичні вузли:

NX – недостатньо даних для оцінки регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 – метастази в одному лімфатичному вузлі на стороні ураження до 3-х см у найбільшому вимірі;

N2 – метастази в одному лімфатичному вузлі на стороні ураження до 6 см у найбільшому вимірі, або метастази в декількох лімфатичних вузлах на стороні ураження до 6 см у найбільшому вимірі, або метастази в лімфатичних вузлах шиї з обох боків, або з протилежного боку до 6 см у найбільшому вимірі;

N2a – метастази в одному лімфатичному вузлі на стороні ураження до 6 см у найбільшому вимірі;

N2b – метастази в декількох лімфатичних вузлах на стороні ураження до 6 см у найбільшому вимірі, без розповсюдження за межі лімфатичного вузла;

N2c – метастази в лімфатичних вузлах з обох сторін або з протилежного боку до 6 см у найбільшому вимірі;

N3 – метастази в лімфатичних вузлах більше 6 см у найбільшому вимірі.

N3a – без розповсюдження за межі лімфатичного вузла;

N3b – метастаз в один або декілька лімфатичних вузлів з розповсюдженням за їх межі

M – віддалені метастази:

MX – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

M0 – немає ознак віддалених метастазів;

M1 – є віддалені метастази.

Діагностика

Діагностика часто не викликає труднощів у зв'язку зі специфічною клінічною картиною і може здійснюватись на ранніх стадіях, оскільки рак губи відноситься до візуальних форм. Морфологічна верифікація діагнозу здійснюється шляхом взяття мазка-відбитка або зіскрібка з центру пухлини з подальшим цитоморфологічним дослідженням.

Рак нижньої губи необхідно диференціювати з туберкульозною та сифілітичною виразкою. Характерними ознаками туберкульозної виразки є м'якість основи та країв, підритість останніх, болючість та поверхневе розташування, найчастіше на межі червоної облямівки та слизової оболонки. Виразки в області губ можуть бути множинними. Як правило, при цьому спостерігається ураження туберкульозом і легень.

Сифілітична – хоча і має щільний інфільтрат в основі, характеризується чіткістю країв, сального вигляду дном, запальною реакцією навколо та коротким анамнезом захворювання. Лімфатичні вузли найближчих та віддалених зон можуть бути збільшені та ущільнені.

При підозрі на туберкульоз проводиться рентгенологічне дослідження легень, на сифіліс серологічні дослідження (реакція Васермана).

Лікування

При I стадії застосовується хірургічне лікування обсягом квадратної резекції нижньої губи. Від пухлини відступають 1,5-2 см в обидві сторони. Хороші результати у цій стадії захворювання

дає кріодеструкція. Можливе проведення близькофокусної рентгенотерапії, яка на цій стадії дає 100% вилікування.

При II стадії показана променева терапія. У разі рентгенрезистентної пухлини або рецидиву проводиться квадратна резекція, при ураженні підборіддя або підщелепних лімфатичних вузлів виконується підщелепна лімфаденектомія з видаленням підщелепних слинних залоз (операція Ванаха).

При III стадії необхідне лікування первинного вогнища та видалення уражених лімфатичних вузлів. Лікування пухлини проводиться з використанням близькофокусної рентгенотерапії або телегамматерапії. При неповній резорбції пухлини або рецидив виконується квадратна резекція. Наступним етапом є операція Ванаха, а при ураженні шийних лімфатичних вузлів – фасціально-футлярна лімфаденектомія шийної клітковини. Можливе передопераційне опромінення зон регіонального метастазування.

При IV стадії проводиться переважно променева терапія з паліативною метою або елемент комбінованого лікування. Надалі, за показаннями, виконується хірургічне лікування з пластикою дефекту та лімфаденектомією, які мають паліативний характер.

Хіміотерапія найпоширеніших форм проводиться платидіамом, метотрексатом, блеоміцином. Ефективність хіміотерапії відзначається у 30-40% хворих.

Профілактика

Первинна – спрямована на усунення негативних факторів, що довго діють, і на підтримку захисної здатності епітеліального покриву. Особам, які тривалий час зайняті роботою на відкритому повітрі, необхідно рекомендувати систематично змащувати червону облямівку жиром або захисними кремами. Цей захід особливо необхідний при вже виниклих дифузних дискератозах і тріщинах в ділянці червоної облямівки. При всіх формах дискератозів необхідно відмовитися від куріння та провести санацію порожнини рота.

Вторинна – має на увазі активне лікування наявних передракових станів: лейкоплакії, гіперкератозу, папілом, еритроплакії. Для

лікування застосовують хірургічний метод, кріодеструкцію, інколи ж і близькофокусну рентгенотерапію.

Диспансерне спостереження за хворими, які пройшли радикальне лікування щодо раку нижньої губи, проводиться протягом 5 років.

1.2. РАК СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

Епідеміологія

До пухлин порожнини рота відносять: рак язика (70 %), дна порожнини рота (10 %), слизової оболонки щоки (5 %), м'якого і твердого піднебіння (7 %), альвеолярних відростків верхньої та нижньої щелепи (5%). Рідше спостерігається рак язичка (1,7%) та передніх піднебінних дужок (1,3%). У 96% пухлини цієї локалізації мають епітеліальне походження. Частота виникнення раку цієї локалізації значно зросла і становить в Україні 8,6 % на 100 тис. населення, перемістившись із 7-го місця на 4-те. Найбільше зростання відзначається в Одеській (14,0%), Сумській (12,9%) та Київській (11,8%) областях. Ця форма захворювання зустрічається у чоловіків у 5-7 разів частіше, ніж у жінок і найчастіше після 50 років.

Етіологія

У виникненні пухлин ротової порожнини значну роль відіграє куріння. Майже 100% хворих – злісні курці, близько 70% – зловживають алкоголем. Гаряча та гостра їжа також є несприятливим фактором у розвитку раку ротової порожнини.

Відзначається зв'язок даного захворювання з жуванням та закладанням під язик «насвара». До складу цієї пасти входять дратівливі речовини: дрібний тютюн (талкан), зола, бавовняна та кунжутна олія, крейда та вапно. Жування насварки поширене

в середній Азії. Пухлина розвивається десь через 5-10 років від початку вживання. Онкологи вважають, що рак ротової порожнини, який виникає як наслідок застосування насвару, викликає великий науковий інтерес, оскільки є науковим експериментом, здійснюваним несвідомо людьми над собою.

Важливу роль в канцерогенезі пухлин порожнини рота грає механічне травмування слизової оболонки неповноцінними карієзними зубами, погано підігнаними протезами. Найчастіше ушкодження зубами спостерігаються на бічних поверхнях язика та щік, протези ж головним чином ушкоджують ясна та дно ротової порожнини. Развитку рака також сприяє і негігієнічне утримання ротової порожнини.

Патоморфологія

Виділяють три анатомічні форми росту пухлин: папілярну, вузлову та виразкову. У більшості випадків гістологічно пухлини ротової порожнини представлені плоскоклітинним раком, що характеризується високою біологічною активністю. Це обумовлює бурхливе метастазування у підщелепні та шийні лімфатичні вузли у 40–85 % хворих. TNM класифікація пухлин ротової порожнини, 8-е видання, наведена в розділі «Рак губи».

Рак язика є найчастішою пухлиною ротової порожнини. Майже всі раки передніх відділів язика плоскоклітинні ороговіючі. У задніх відділах частіше спостерігаються залозисті, низькодиференційовані раки. У 90% випадків пухлина локалізується на бічній поверхні язика.

Клінічно захворювання проявляється наявністю виразки із щільною основою та розпадом у центрі. З'являються болі, спричинені інфекцією, з неприємним запахом із рота. Біль часто іррадіює у вухо, скроню, утруднюється ковтання їжі, з'являється гіперсалівація. Зростання пухлини швидке з переходом на сусідні структури: піднебінні дужки, ротоглотку, надгортанник.

Пухлина метастазує переважно в підщелепні та шийні лімфатичні вузли. Гематогенні метастази спостерігаються нечасто (4–5 % хворих).

При цьому захворюванні частіше уражається слизова дна порожнини рота і слизова оболонка щоки з тенденцією до швидкого розвитку виразки. Улюбленою локалізацією для раку дна порожнини рота є ділянка вуздечки, для раку слизової оболонки – складка попереду від висхідної області нижньої щелепи і щічна кишеня біля її горизонтальної області.

Найчастіше першим симптомом є смердючий запах з рота внаслідок розпаду пухлини. Ракова виразка на слизовій оболонці має щільний валикоподібний край і сіро-рожеве дно. Згодом з'являються болі та слинотеча.

При раку дна порожнини рота пухлина швидко переходить на язик або нижню щелепу. Рак слизової оболонки щоки характеризується швидким проростанням у м'язи щоки, яке супроводжується больовим синдромом при розмові та прийомі їжі.

Діагностика

Діагностика пухлин слизової язика та порожнини рота в період маніфестації захворювання не скрутна. Збір анамнезу (наявність у минулому лейкоплакії, папіломи), огляд пухлини та її пальпація дозволяють правильно поставити діагноз. Морфологічна верифікація найчастіше здійснюється шляхом мікроскопії мазка-відбитка або зіскрібка з пухлини. У поодиноких випадках вдаються до біопсії ділянки пухлини та гістоморфологічного дослідження.

Рак необхідно диференціювати з туберкульозною та сифілітичною виразкою. Туберкульозні виразки розташовуються, як правило, на кінчику язика знизу. Вони різко болісні і м'які навпомацки, по краях в'ялі, дно вкрите млявими грануляціями. При туберкульозі можливі множинні виразки. При рентгенологічному дослідженні зазвичай визначається ураження легень. Сифілітичні – характеризуються хрящеподібною щільністю, що робить їх подібними до раку, часто поєднуючись з множинним лімфаденітом. Основним діагностичним тестом є цитоморфологічне дослідження та серологічні реакції.

Лікування

Рак порожнини рота належить до візуальних форм, що полегшує його діагностику, проте статистичні дані свідчать про високу занедбаність цієї локалізації раку. Так, смертність до року при пухлинах порожнини рота становить в Україні 47,2%. Цей показник найоб'єктивніше характеризує високу занедбаність. Другою особливістю є складність лікування первинного вогнища. Від місцевого прогресування вмирає близько 40%. Головним за цієї патології є комбінований метод лікування.

При I стадії показана об'єднана променева терапія (телегамаterапія + близькофокусна рентгенотерапія) з подальшим хірургічним видаленням пухлини, якщо існує така можливість. Якщо пухлина локалізується на бічній поверхні язика, то після променевої терапії виконується його гемірезекція. Видалення пухлини після променевої терапії покращує віддалені результати лікування.

У II стадії захворювання характерним є ураження регіонарних лімфатичних вузлів, тому вищенаведене лікування доповнюється фасціально-футлярним висіченням клітковини шиї.

Лікування в III стадії включає променеву терапію на первинне вогнище та на зони регіонарного метастазування. Зокрема, за наявності регіонарних метастазів ділянка опромінення поширюється на надключичний рівень. Надалі бажано видалення залишкової первинної пухлини, а також показано одночасне фасціально-футлярне висічення клітковини шиї або операція Крайля.

При IV стадії проводиться паліативна променева терапія первинної пухлини та зон регіонарного метастазування. За життєвими показаннями можуть виконуватися симптоматичні операції: трахеостомія при порушенні дихання, перев'язка зовнішньої сонної артерії при кровотечі. Можливе проведення регіонарної та системної хіміотерапії. Для цього використовується платидіам (цисплатин), 5-фторурацил, метотрексат, сарколізин.

Слід зазначити, що в лікуванні пухлин порожнини рота провідна роль належить променевій терапії. Іноді вона єдиний метод лікування.

Прогноз

Результати комбінованого лікування залежать від стадії захворювання. Так у I та II стадіях вилікування можливе у 80% хворих, при III – у 30%, а у IV – лікування лише продовжує життя.

Профілактика раку ротової порожнини

Первинна профілактика повинна включати відмову від шкідливих звичок: куріння, вживання концентрованого алкоголю, жування насвару та бетеля, прийому гарячої їжі. Необхідна санація каріозних зубів та дотримання гігієни порожнини рота. Враховуючи велику роль механічної травми, необхідне точне встановлення зубних протезів, видалення зубів, які травмують язик та слизову щоки.

Вторинна – полягає у виявленні існуючих передракових станів та їх санації. Пухлини цієї локалізації відносяться до візуальних форм і для їхньої діагностики не потрібно складних приладів та інструментів. Провідну роль відіграють профілактичні огляди слизової порожнини рота та язика, які здійснюють головним чином стоматологи та оториноларингологи за будь-якого звернення хворого за лікарською допомогою. Оздоровлення хворих з передраковою патологією знижує ймовірність розвитку раку ротової порожнини.

1.3. ПУХЛИНИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ

Епідеміологія та етіологія

Ця патологія зустрічається порівняно рідко і займає від 1 до 1,5% від усіх пухлин. У 90% випадків уражаються привушні, а в 10% – малі слинні залози. Переважають доброякісні пухлини, вони становлять близько 60%. Дані пухлини зустрічаються в 3 рази частіше у жінок, ніж у чоловіків і найчастіше віком від 40 до 60 років. Після 70 років ця патологія трапляється рідко Етіологія пухлин слинних залоз остаточно не встановлена. У 90-95%

випадків трапляються епітеліальні пухлини. Злоякісні епітеліальні пухлини представлені аденокарциномою, епідермоїдним та мукоепідермоїдним раком, циліндромою, поліморфною аденомою. Іноді поліморфну аденому називають змішаною пухлиною, оскільки вона складається з різних епітеліальних структур і становить 87% серед доброякісних епітеліальних пухлин. Малігнізована змішана пухлина відрізняється більш тривалим анамнезом (більше 4 років), її розвиток із доброякісної може тривати понад 10–12 років.

Метастазування злоякісних пухлин слинних залоз відбувається у глибокі та поверхневі шийні лімфатичні вузли, можливе гематогенне метастазування у легені та кістки.

Класифікація раку слинних залоз за системою TNM 8-е видання

T – первинна пухлина:

TX – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини;

T0 – первинна пухлина не визначається;

T1 – пухлина до 2 см у найбільшому вимірі;

T2 – пухлина до 4 см у найбільшому вимірі,

T3 – пухлина більше 4 см або пухлина з розповсюдженням за межі великої слинної залози;

T4

T4a – пухлина вростає: в шкіру, нижню щелепу, наружний слуховий прохід, або в лицевий нерв;

T4b – пухлина вростає в основу черепа або крилоподібний відросток клиноподібної кістки або циркулярно охоплює сонну артерію.

N – регіонарні лімфатичні вузли:

NX – недостатньо даних для оцінки регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 – метастази в одному лімфатичному вузлі на стороні ураження до 3 см у найбільшому вимірі;

N2 – метастази в одному лімфатичному вузлі на стороні ураження до 6 см у найбільшому вимірі, або метастази в декількох

лімфатичних вузлах на стороні ураження до 6 см у найбільшому вимірі, або метастази в лімфатичних вузлах шиї з обох боків, або з протилежного боку до 6 см у найбільшому вимірі;

N2a – метастази в одному лімфатичному вузлі на стороні ураження до 6 см у найбільшому вимірі;

N2b – метастази в декількох лімфатичних вузлах на стороні ураження до 6 см у найбільшому вимірі;

N2c – метастази в лімфатичних вузлах з обох сторін або з протилежного боку до 6 см у найбільшому вимірі;

N3a – метастази в лімфатичних вузлах більше 6 см у найбільшому вимірі.

N3b – метастази в 1 обо кількох регіонарних лімфатичних вузлах з клінічними проявами розповсюдження за межі лімфовузла.

M – віддалені метастази:

MX – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

M0 – немає ознак віддалених метастазів;

M1 – є віддалені метастази.

Клініка

На початку захворювання пухлини щільні, безболісні з відсутністю чітких меж. Надалі приєднується біль у ділянці слинної залози, інфільтрація шкіри та ураження лицевого нерва, іноді з'являються нориці з рідиною, яка нагадує густий гній. Надалі пухлина проростає у нижню щелепу. У 25% випадків пухлини метастазують у регіонарні лімфатичні вузли.

Діагностика

Важливим моментом у діагностиці є вирішення питання щодо злоякісності новоутворення, що впливає на характер лікування. Провідне значення має метод цитоморфологічного дослідження пунктату пухлини. Як додатковий метод проводиться УЗД та рентгенографія кісток черепа для уточнення поширеності процесу. Диференціальний діагноз проводять при доброякісних пухлинах

слинних залоз, кістах, туберкульозі, запальному процесі. Проте лише цитологічне чи гістологічне дослідження дозволяє точно встановити діагноз.

При доброякісних пухлинах застосовується хірургічний метод – енуклеація пухлини без пошкодження капсули залози. Для доброякісних пухлин характерні часті рецидиви. Для злоякісних прийнято таку тактику.

При I стадії захворювання показаний передопераційний курс гамматерапії на первинну пухлину та паротидектомію зі збереженням лицьового нерва.

У II, коли є дані про поразку регіонарних лімфатичних вузлів, лікування доповнюється фасціально-футлярним висіченням клітковини шиї.

У III проводиться передопераційний курс гамматерапії на первинну пухлину та зони регіонарного метастазування, потім проводиться паротидектомія або екстирпація підщелепної слинної залози та операція Крайля.

При IV лікування найчастіше зводиться до паліативної променевої терапії на первинне вогнище та зони регіонарного метастазування з наступною хіміотерапією платидіамом, циклофосфаном, 5-фторурацилом, адріаміцином, метотрексатом.

Іноді виконуються симптоматичні операції за життєвими показаннями (перев'язування зовнішньої сонної артерії, трахеостомія).

Прогноз та профілактика

Радикальне комбіноване лікування призводить до повного вилікування лише 30% хворих, в інших випадках відзначається пролонгація захворювання у вигляді місцевих рецидивів, зростання лімфогенних та гематогенних метастазів. Тому хворі з цією локалізацією раку потребують ретельного диспансерного спостереження протягом 5 років.

Профілактика зводиться в основному до своєчасного лікування хворих з доброякісними пухлинами, оскільки останні мають високу ймовірність (близько 30%) малігнізації.

1.4. ПУХЛИНИ ПРИДАТКОВИХ ПАЗУХ НОСА І ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ

Пухлини цієї локалізації відрізняються значною різноманітністю, як по гістогенезу, так і за клінічними проявами. Це обумовлено великою різноманітністю тканин, які представляють верхню щелепу, носові ходи та придаткові пазухи носа. Пухлини можуть походити з епітеліальної, сполучної та нервової тканини. Захворювання зустрічається частіше у віці 40-60 років.

До доброякісних пухлин відносяться:

Папілома перехідно-клітинна – складається з васкуляризованої сполучної тканини і покрита багатошаровим плоским епітелієм, який частіше локалізується в пазухах – верхньощелепної та ґратчастої, рідше – у порожнині носа.

Аденома – розвивається, як правило, на носовій перегородці і латеральній стінці порожнини носа, має рожевий колір, гладку або трохи горбкувату поверхню.

Фіброма – зустрічається в порожнині носа, частіше на широкій основі, горбиста, сірого кольору.

Ангіома – зустрічається найчастіше в юнацькому віці. Кавернозна гемангіома розташовується переважно на латеральній стінці порожнини носа. Складається із великих порожнин, наповнених кров'ю.

Хондрома – росте повільно, розташовується на верхній та верхньолатеральній стінках верхньощелепної пазухи. Зустрічається частіше у юнацькому віці.

Остеома – локалізується в лобовій і ґратчастій пазухах, росте повільно, покрита слизовою оболонкою.

У 80% випадків злоякісні пухлини придаткових пазух носа та верхньої щелепи мають епітеліальне походження, інші представлені саркомами (нейросаркома, остеогенна саркома, фібросаркома).

Клінічна картина

Для раку слизової оболонки носа та його синусів характерні гнійні виділення, утруднення носового дихання. Часто

розвивається синусит, що спричиняє головний біль. При поширенні у верхньощелепну та ґратчасту пазухи рак викликає інфільтрацію м'яких тканин щоки та деформацію носа.

Рак верхньощелепної пазухи характеризується симптомами риносинуситу. Розповсюдження пухлини на тверде небо та альвеолярний відросток верхньої щелепи супроводжується болями в зубах та їх патологічним зміщенням, а також деформацією твердого піднебіння.

При ураженні ґратчастої пазухи та порожнини носа з'являється почуття закладеності носа, гнійно-кров'янисті виділення з нього, сльозотеча, припухлість біля внутрішнього кута ока. Руйнування задньої та зовнішньої стінок верхньощелепної пазухи супроводжується невралгією трійчастого нерва. Поширення пухлини на орбіту викликає зсув очного яблука, екзофтальм.

Симптоми ураження ґратчастої пазухи залежать від поширення пухлини в порожнину носа, верхньощелепну пазуху, орбіту та основу черепа. Діагноз раку порожнини носа та придаткових пазух на ранніх стадіях встановити важко.

Діагностика

Частота діагностичних помилок при первинному зверненні до лікаря хворих на злоякісні пухлини верхньої щелепи та порожнини носа становить від 30 до 70 %. Основні причини цього – прихований перебіг захворювання на початковій стадії, відсутність онкологічної настороженості у лікарів, недосконаліть способів діагностики та анатомічних особливостей будови цієї ділянки. До виходу пухлини за межі верхньощелепної пазухи симптоми захворювання не відрізняються від тих, які спостерігаються при її хронічному запаленні (почуття розпирання, болі, слизово-гнійні виділення, головний біль). При обстеженні вивчають анамнез хворого, який свідчить про неухильне наростання виразності симптомів захворювання та відсутність ефекту від лікувальних заходів.

За допомогою пальпації вдається визначити інфільтрацію м'яких тканин в області собачої ямки та нижньоокого краю, деформацію ската носа та вилицевої кістки.

При передній риноскопії виявляють пухлину в порожнині носа, при задній виявляють проростання пухлини в носоглотку.

Огляд ротової порожнини дозволяє визначити деформацію альвеолярного відростка і твердого піднебіння, розхитування або випадання зубів, пухлину у вигляді бугристості або виразки. Необхідно ретельно пальпувати можливі зони метастазування на шиї.

Провідну роль діагностиці грають променеві методи. Спочатку виконується рентгенографія черепа. Надалі необхідне проведення КТ. Метод МРТ також має високу роздільну здатність і не несе променевого навантаження.

Матеріал для цитологічного та гістологічного дослідження може бути отриманий із порожнини носа, твердого піднебіння, при пункції верхньощелепної пазухи. У неясних випадках потрібна діагностична гайморотомія.

Лікування

Лікування раку порожнини носа та придаткових пазух комбіноване. Проводиться передопераційний курс променевої терапії на первинну пухлину із подальшим хірургічним видаленням пухлини. У зв'язку з особливістю локалізації часто відзначається ураження сусідніх анатомічних структур, що ускладнює радикальне видалення, тому для пухлин порожнини носа та придаткових пазух характерне місцеве рецидивування.

При ураженні регіонарних лімфатичних вузлів шиї видалення первинного вогнища доповнюється фасціально-футлярним висіченням клітковини шиї. При IV стадії проводиться паліативна променева та поліхіміотерапія (див. пухлини слизової порожнини рота).

1.5. РАК ГОРТАНІ

Епідеміологія

Гортань є початковим відділом дихальних шляхів, а також забезпечує одну з надзвичайно важливих функцій – фонацію. Тому ураження пухлинним процесом цього складного анатомічного утворення часто веде до порушення прохідності повітря і, що дуже суттєво, до порушення голосу.

Ця патологія в Україні становить 5,8 на 100 тис. населення. Найбільш висока захворюваність реєструється в Кіровоградській (6,9), Хмельницькій (6,8) та Одеській (6,8) областях. Захворюваність у чоловіків набагато вища ніж у жінок (співвідношення становить 12:1) і частіше зустрічається у віковій групі старше 40 років.

Етіологія

Провідною причиною раку гортані є куріння (понад 90 % всіх випадків). Серед інших канцерогенних факторів виділяють вплив продуктів переробки нафти, ароматичні вуглеводні, бензпірен.

У більшості випадків рак розвивається із тривало існуючих передракових захворювань.

Лейкокератоз, що характеризується зроговінням слизової оболонки гортані сірувато-білого кольору з нерівною поверхнею ворсинки. Найчастіше він локалізується на голосових складках.

Лейкоплакія – розвивається на голосових складках у вигляді білих плям з шорсткою поверхнею.

Пахідермія – патологія, яка проявляється у вигляді епідермальних наростів, які розташовуються на голосових складках і нагадують ізольовані потовщення слизової оболонки.

Фіброма голосових зв'язок становить близько 50% усіх доброякісних пухлин гортані. Розрізняють тверді та м'які фіброми округлої форми на широкій основі червоного або рожевого кольору, що знаходяться частіше на вільному краї.

Папіломи гортані характеризуються швидким зростанням, частіше локалізуються на голосових та вестибулярних складках. Малігнізація відзначається в 5-18% випадків.

Кісти поділяються на ретенційні, вроджені, травматичні та розвиваються в товщі шлуночкових або голосових складок.

Рак гортані часто розвивається і на основі хронічного ларингіту.

У 98% випадків рак гортані представлений плоскоклітинним раком і значно рідше залозистим, який розвивається з епітелію слизових залоз. Дуже рідко можливий розвиток пухлини з тканин мезенхімального походження (фібросаркома, ангіосаркома, рабдосаркома).

Для раку гортані характерне місцеве поширення зі швидким залученням сусідніх відділів гортані. Захворювання рано лімфогенно метастазує у середню та верхню групу лімфатичних вузлів глибокого яремного ланцюга, паратрахеальні та загрудинні лімфовузли, гематогенне метастазування зустрічається рідко.

Макроскопічно в гортані зустрічаються три основні форми росту: екзофітна (папілярна), ендофітна (інфільтративна) та змішана. . Ендофітна та змішана форми протікають більш несприятливо.

Класифікація раку гортані за системою TNM 8-е видання

T – первинна пухлина:

TX – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини.

T0 – первинна пухлина не визначається.

Tis – переінвазивна карцинома (carcinoma in situ).

Надзв'язувальна область:

T1 – пухлина обмежена однією анатомічною частиною надзв'язкової області, рухливість голосових зв'язок збережена.

T2 – пухлина вражає слизову оболонку кількох анатомічних частин надзв'язкової області або одну частину надзв'язкової області і одну або кілька частин голосових зв'язок (наприклад, кореня язика, валекули, медіальної стінки грушоподібного синуса), рухливість голосових зв'язок збережена.

T3 – пухлина обмежена гортанню з фіксацією голосових зв'язок та/або з поширенням на позаперснеподібну область або передньонадгортанні тканини.

T4a – пухлина поширюється на щитоподібний хрящ та/або інші прилеглі до гортані тканини: трахею, щитоподібну залозу, стравохід, м'які тканини шиї, включаючи глибокі м'язи язика (підборідно-язичну, під'язиково-мовну, піднебінно-мовну і язичну). м'язи.

T4b – пухлина поширюється на превертебральний простір, медіастинальні структури або циркулярноохоплює сонну артерію.

Область голосових зв'язок:

T1 – пухлина обмежена голосовою зв'язкою (ами) без порушення рухливості (можуть бути залучені передня або задня комісура).

T1a – пухлина обмежена 1 однією голосовою зв'язуванням.

T1b – пухлина поширюється на обидві голосові зв'язки.

T2 – пухлина поширюється на надзв'язкову та/або підзв'язувальну ділянку, та/або порушення рухливості голосової зв'язки, та/або поширюється за межі голосової щілини, та/або з невеликою ерозією щитовидного хряща (наприклад: внутрішній кортикальний шар).

T3 – пухлина обмежена гортанню з фіксацією голосової зв'язки.

T4a – пухлина поширюється на щитоподібний хрящ та/або на інші прилеглі до гортані тканини: трахею, щитовидну залозу, стравохід, м'які тканини шиї, включаючи глибокі м'язи язика (підборіддя-язичне, під'язично-мовне, піднебінно-мовне) під'язикові м'язи.

T4b – пухлина поширюється на превертебральний простір, медіастинальні структури або охоплює сонну артерію.

Підзв'язувальна область:

T1 – пухлина обмежена підзв'язковою областю.

T2 – пухлина поширюється на одну або обидві голосові зв'язки з вільною або обмеженою рухливістю.

T3 – пухлина обмежена гортанню з фіксацією голосової зв'язки.

T4a – пухлина поширюється на перстневидний або щитоподібний хрящі та/або на інші прилеглі до гортані тканини: трахею, щитовидну залозу, стравохід, м'які тканини шиї, включаючи глибокі м'язи язика (підборідно-мовну, під'язично-мовну, піднеязичну-язичну), підпід'язикові м'язи.

T4b – пухлина поширюється на превертебральний простір, медіастинальні структури або охоплює сонну артерію.

N – регіонарні лімфатичні вузли:

Регіонарними лімфатичними вузлами гортані є передгортані, паратрахеальні та глибокі шийні лімфатичні вузли, розташовані вздовж судинно-нервового пучка шиї.

NX – недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів.

N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

N1 – метастази в одному лімфатичному вузлі на стороні ураження до 3 см у найбільшому вимірі.

N2a – метастази в одному лімфатичному вузлі на стороні ураження від 3 до 6 см у найбільшому вимірі.

N2b – метастази в декількох лімфатичних вузлах на стороні ураження до 6 см у найбільшому вимірі.

N2c – метастази в лімфатичних вузлах з обох сторін або з протилежного боку до 6 см у найбільшому вимірі.

N3a – метастаз у лімфатичному вузлі більше 6 см у найбільшому вимірі.

N3b- метастази в 1 або декілька регіонарних лімфатичних вузлах з розпвсюдженням за межі лімфовузла.

M – віддалені метастази:

MX – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів.

M0 – немає ознак віддалених метастазів.

M1 – є віддалені метастази.

Клініка

Клінічні прояви раку гортані різноманітні та залежать передусім від локалізації та поширеності ураження, а також форми росту пухлини. Перші ознаки захворювання в переважній більшості випадків може помітити лише сам хворий.

Гортань ділиться на три відділи: верхній (надскладковий), середній (складковий) і нижній (підскладковий).

Найбільш злоякісно протікає рак надскладкового відділу. Пухлини швидко поширюється вгору і вперед на корінь язика та переднадгортаний простір, рідше – переходить у середній та нижній відділи. Тривалий період захворювання протікає безсимптомно. Характерним є відчуття стороннього тіла і біль при ковтанні, що іррадіює у вухо, можливе утруднення проходження їжі. При раку верхнього відділу гортані дисфонія з'являється пізно і проявляється хрипотою. Труднощі дихання також настає пізно і може з'являтися в результаті парезу зворотного нерва. Рак надскладкового відділу частіше метастазує у верхню групу глибоких бічних шийних лімфатичних вузлів. Частота регіонарного метастазування досягає 50%.

Пухлини складочного відділу становлять близько 25% всіх раків гортані і характеризуються повільним перебігом та пізнім метастазуванням. Гематогенне метастазування у легені, середостіння, плевру, печінку, кістки зустрічається рідко. Основним симптомом служить стійка прогресуюча захриплість голосу, яка переходить в афонію. При інфільтрації передньої комісури хворих нерідко непокоїть постійний кашель, особливо під час вживання рідкої їжі.

Рак у підскладковому відділі зустрічається найрідше (5 %) і характеризується схильністю до інфільтративного підслизового зростання. Для цієї локалізації найбільш характерно порушення дихальної функції, що іноді приймає характер гострого стенозу. Голосова функція порушується трохи пізніше та обумовлена інфільтрацією пухлиною голосових складок. Пухлина метастазує насамперед у середні та нижні глибокі бічні шийні та претрахеальні лімфатичні вузли.

У пізніх стадіях, при проростанні хрящової гортані (переважно щитовидної), збільшується обсяг хрящового скелета, вся гортань як би ущільнюється, стає масивною, контури її згладжуються.

Існує ряд симптомів, характерних для всіх локалізацій: кашель зі значною кількістю мокротиння, іноді з домішкою крові, гнильний запах з рота за рахунок виразки та інфікування пухлини, біль з односторонньою іррадіацією у вухо.

Таким чином, стійка дисфонія, почуття стороннього тіла та біль при ковтанні вважаються основними клінічними проявами злоякісних пухлин гортані. Вони завжди повинні насторожувати лікаря, до якого вперше звернувся пацієнт та вимагають проведення спеціального обстеження.

Діагностика

Обстеження хворого при підозрі на рак гортані слід розпочинати зі збирання анамнезу. З'ясовують перенесені та супутні захворювання, професію, шкідливі звички. У хронологічному порядку з'ясовують початок та динаміку розвитку захворювання, можливі причини хвороби, проведене лікування. При огляді вивчають стан шкіри, форму та контури шиї, ступінь активних рухів гортані, її конфігурацію.

При пальпації оцінюють зміни хрящового каркаса, визначають симптом крепітації, яка існує в нормі при зсуві гортані в сторони та відсутня при раку. У пізніх стадіях при проростанні пухлиною хрящової гортані, переважно щитовидного, збільшується розмір хрящового каркаса, вся гортань як би ущільнюється, контури її згладжуються, щитопід'язична зв'язка відтісняється вперед і набухає. Одночасно визначають стан лімфатичних вузлів шиї.

Наступним обов'язковим етапом є інструментальне обстеження. Проводиться непряма ларингоскопія, яка у більшості хворих дає змогу встановити наявність пухлини. На ранніх стадіях рак гортані має вигляд потовщення, вузлика, шорсткості, бугристості, ерозії чи виразки. Тканини, які оточують пухлину, зазвичай розпушені. При ларингоскопії важко обстежити гортанні шлуночки, підскладковий відділ, а в ряду хворих фіксований відділ надгортанника.

Інформативним методом діагностики є фіброларингоскопія, що у 25% випадків, порівняно з непрямою ларингоскопією, дозволяє отримати додаткову інформацію. При фіброларингоскопії виконується прицільна біопсія у тому числі у важкодоступних ділянках. За наявності трахеостоми у хворих на стеноз можливе виконання ретроградної фіброларингоскопії.

Велике значення у ранній діагностиці має мікроларингоскопія, яка проводиться за допомогою операційного мікроскопа. Даний метод дозволяє виявити мікроерозії, крововиливи, хаотичне розташування судин і розпізнати ранні форми раку або малігнізацію передпухлинного процесу.

При електронній стробоскопії виявляють порушення вібрації голосових зв'язок на ранніх стадіях захворювання, коли ці порушення не можна виявити при ларингоскопії.

Бічна рентгенографія дозволяє виявити ураження переднадгортанного простору, а томографія – отримати додаткову інформацію про ураження підскладкового відділу (згладженість та випинання) та гортанного (морганієвого) шлуночка.

Високоінформативним є метод КТ, який дозволяє визначити не тільки локалізацію, розміри та поширеність пухлини, але й виявити глибину інфільтрації тканин органу.

В останні роки широкого поширення набуває метод МРТ, що дає можливість судити про глибину інвазії пухлини та її біологічну природу.

В окремих випадках проводиться радіонуклідна діагностика із застосуванням туморотропного радіофармпрепарату.

Обов'язковою у діагностиці раку гортані є морфологічна верифікація діагнозу, яка може проводитися у вигляді цитоморфологічного або гістологічного дослідження. Матеріалом для цитологічного дослідження може бути мазок-відбиток, зішкріб або пунктат з пухлини. Найбільш точним є гістоморфологічне дослідження біоптату з пухлини.

За наявності клінічних даних про рак гортані та відсутність морфологічного підтвердження при неодноразовому цитологічному або гістологічному дослідженні виконують тиреофісуру з розширеною біопсією та терміновим гістологічним субопераційним дослідженням.

Лікування

При лікуванні ставиться завдання не тільки вилікувати хворого, але і, по можливості, зберегти орган з усіма його функціями.

На вибір лікування впливає локалізація та поширеність пухлини, форма росту (екзофітна, ендофітна), стадія процесу, гістологічний варіант, загальний стан хворого.

У I-II стадії раку гортані надскладкового та складочного відділів показана променева терапія як самостійний метод лікування. Хірургічний метод (резекція гортані) застосовується лише при рецидивах після променевого лікування чи неповного ефекту від його застосування.

При III та IV стадіях показано комбінацію передопераційної променевої терапії та операції. Передопераційну променеву терапію проводять для пригнічення біологічної активності усієї пухлини, зменшення меж пухлинного процесу за рахунок пошкодження найбільш радіочутливих периферичних ділянок пухлини, зменшення супутнього запального процесу.

Надалі виконується резекція гортані або ларингектомія. За наявності метастазів у лімфатичних вузлах шиї виконують фасціально-футлярне висічення клітковини шиї або операцію Крайля.

Пухлини підскладкового відділу радіорезистентні, тому лікування при I-III стадії, як правило, починають з операції з подальшим опроміненням.

Хіміотерапія застосовується як у комбінації з операцією так і самостійно при великих інфільтруючих пухлинах гортані, при метастазах у віддалені органи, рецидивах, а також за неможливості радикальної операції. Хіміотерапію використовують і в комплексі з променевою терапією. Протипухлинну активність при раку гортані виявляють блеоміцин, метотрексат, проспідин, вінкристин, платидіам.

Монохіміотерапія: проспідин. Далі променева терапія.

Поліхіміотерапія.

1. Блеоміцин, цисплатин, метотрексат, вінкрістин. Повторні курси за 4 тижні. Потім променева терапія.

2. Метотрексат, блеоміцин, проспідин. Далі через 2 тижні проводять променеву терапію.

3. Фторурацил, блеоміцин, цисплатин. Повторні курси за 4 тижні. Потім променева терапія.

Профілактика

Первинна – відмова від паління. Реалізація заходів загального санітарно-гігієнічного характеру: захист повітря, водойм та ґрунту від забруднення викидами підприємств та транспорту, проведення санітарно-технічних заходів, що забезпечують зменшення контакту зі шкідливими речовинами робітників хімічної, нафтопереробної та нікелевої промисловості, а також шоферів автотранспорту, організація широких профілактиктичних оглядів для визначення груп ризику, виявлення та лікування осіб, які страждають на передпухлинні, хронічні запальні процеси, відмову від куріння та вживання міцних алкогольних напоїв.

Вторинна – лікування хворих з передраковою патологією (папіломи, лейкоплакія, лейкокератоз, пахідермія).

Контрольні питання:

1. Доброякісні пухлини губи.
2. Етіологія, патогенез, патоморфологія раку губи.
3. Класифікація раку губи по стадіях.
4. Клініка та лікування раку губи.
5. Доброякісні пухлини слизової оболонки ротової порожнини, язика.
6. Епідеміологія, етіологія, передрак, патанатомія раку слизової оболонки ротової порожнини, язика.
7. Класифікація, клініка раку слизової оболонки порожнини рота, язика.
8. Доброякісні пухлини гортані.
9. Епідеміологія, етіологія, передрак, патологічна анатомія, шляхи метастазування при раку гортані.
10. Класифікація раку гортані за стадіями.
11. Клініка раку гортані.
12. Діагностика раку гортані.
13. Лікування раку гортані.

Тестові завдання
(вірні відповіді позначені *):

1. На рак нижньої губи частіше хворіють:
   чоловіки 60-річного віку; *
   жінки 50-річного віку;
   однаково часто чоловіки та жінки;
   чоловіки 80-річного віку;
   жінки 80-річного віку.

2. Етіологічні фактори раку нижньої губи, це переважно:
   вживання в їжу білків, жирів у надмірній кількості;
   жіноча стать;
   чоловіча стать;
   паління тютюну; *
   травматизація губи.

3. Т2 для раку нижньої губи це:
   пухлина до 3 см;
   пухлина більше 3 см;
   пухлина, яка поширюється на сусідні структури;
   пухлина до 4 см; *
   метастатична ураження лімфовузлів (л/в) шиї.

4. N3 для раку нижньої губи це:
   метастаз в 1 гомолатеральний л/в до 3 см;
   метастаз у 2 гомолатеральних л/в до 3 см;
   метастаз у 3 і більше гомолатеральних л/в до 3 см;
   білатеральні метастатичні лімфовузли до 6 см;
   метастаз у лімфовузол розміром більше 6 см.

5. Лікування II стадії раку нижньої губи це:
   операція;
   дистанційна гама-терапія;
   близькофокусна рентгенотерапія; *
   імунотерапія;
   комбіноване.

6. Лікування III стадії раку губи це:
операція (видалення первинної пухлини);
хіміопроменеве лікування;
близькофокусна рентгенотерапія;
операція Крайля;
комбіноване: променеве + видалення первинної пухлини та операція Крайля.

7. Рак бічної поверхні язика зустрічається у:
60% випадків;
20% випадків;
40% випадків;
80% випадків; *
10% випадків.

8. Лікування раку язика I-III стадії:
опромінення первинної пухлини;
гемірезекція язика;
комбіноване: опромінення + операція; *
видалення пухлини з подальшою променевою терапією;
видалення язика та хіміотерапія.

9. Облігатний передрак гортані:
хронічний фарингіт;
папіломатоз; *
фіброма;
пахідермія;
дискератоз гортані.

10. Поразка пухлиною вестибулярного відділу гортані супроводжується:
відчуттям стороннього тіла в глотці; *
захриплістю голосу;
афонією;
порушенням дихання;
кровотечами.

11. Лікування III та IV стадії раку гортані:
ларингектомія;

променева терапія;
хіміотерапія;
хіміопроменеве лікування;
променева терапія з подальшою розширеною ларингоектомією.

Тестові ситуаційні завдання (вірні відповіді позначені *):

1. У клініку звернувся хворий С., 45 років, з наявністю пухлини в ділянці нижньої губи розміром 1 см. Яку ви приймете тактику обстеження та лікування?

Обстеження:
A. Огляд;
B. Огляд та мазок;
C. Пункція пухлини;
D. УЗД та пункція;
E. КТ.

Лікування:
A. Динамічне спостереження;
B. Близькофокусна рентгенотерапія;
C. Дистанційна гаматерапія;
D. Дистанційна гаматерапія та підборідна лімфаденектомія;
E. Операція Крайля.

2. Хвора Б., 54 роки, звернулася до онколога зі скаргами на наявність пухлини діаметром 2 см у ділянці нижньої губи. Пухлина білого кольору. Після зняття рогових нашарувань оголюється рожева кровоточива поверхня. Який діагноз можливий у цьому випадку?

A. Твердий шанкер;
B. Рак нижньої губи*;
C. Лейкоплакія;
D. Дискератоз;
E. Гранулема.

3. У хворого В., 70 років, діагностовано рак нижньої губи при пункційній біопсії пухлини. Пухлина розміром 5 × 4 см, збільшено підборіддя, підщелепні, задній л/в. Розмір л/в понад 6 см. Яка стадія захворювання?

A. II;
B. III;
C. IV A;
D. IV;*
E. IV C.

4. У хворого. Р., 72 роки, діагностовано рак язика III ст., T2N1M0. Пухлина локалізується на бічній поверхні язика. Яке лікування показане цьому хворому?
A. Динамічне спостереження;
B. Близькофокусна рентгенотерапія;
C. Дистанційна гаматерапія;
D. Дистанційна гаматерапія та підборідна лімфаденектомія;
E. Опромінення + операція. *

5. Чоловіку 65 років турбує наявність виразки на слизовій оболонці правої щоки у місці травмування її протезом. Виразка існує близько року, медикаментозному лікуванню не піддається, останні 3 місяці збільшилася вдвічі. Розмір виразки 2-2,5 см, дно некротичне. Регіонарні лімфовузли – 3 підщелепні до 2 см, м'яко-еластичні, обмежено мобільні. Ваш діагноз:
A. Декубітальна виразка;
B. Афтозний стоматит;
C. Рак слизової оболонки ротової порожнини*;
D. «Аспіринова» виразка;
E. Лейкоплакія.

6. До хірурга звернувся хворий 46 років, у якого на нижній губі відзначається безболісна виразка розмірами 0,5×0,5 см. Протягом останнього року на нижній губі утворювалися лусочки, які періодично відпадали. Виразка з'явилася 2 місяці тому. У лівій підщелепній ділянці виявлені щільні л/в розмірами 0,5 × 1,0 см. Ваш діагноз:
A. Herpes labialis;
B. Базаліома нижньої губи;
C. Твердий шанкер нижньої губи;
D. Рак нижньої губи з метастазами в підщелепні лімфатичні вузли*;
E. Лейкоплакія.

Розділ 2

РАК СТРАВОХОДУ І ШЛУНКА

2.1. РАК СТРАВОХОДУ

Епідеміологія

У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення людини рак стравоходу займає 9–10 місце. Рак стравоходу частіше зустрічається у чоловіків, жінки хворіють на нього в 2-3 рази рідше. У віковій групі осіб старше 60 років перебуває до 80% всіх хворих на рак стравоходу. Особливо висока захворюваність на рак стравоходу в державах Середньої Азії.

Етіологія

Паління тютюну є фактором ризику розвитку раку стравоходу, як плоскоклітинного, так і аденокарциноми. Вдихання продуктів згоряння тютюну призводить до виникнення контакту між канцерогенами, особливо нітрозоамінами, зі слизовою оболонкою стінки стравоходу. Наявність в анамнезі променевої терапії на середостіння (при лікуванні, наприклад, раку грудної залози, лімфоми та інших пухлин) також підвищує ймовірність розвитку захворювання. У цих випадках рак стравоходу розвивається через 10 років і більше після закінчення променевої терапії.

Будь-який фактор, що призводить до хронічного подразнення та запалення слизової оболонки стінки стравоходу, підвищує ризик розвитку плоскоклітинного раку стравоходу. Тривале вживання алкоголю, особливо у поєднанні з курінням, значно підвищує шанси розвитку плоскоклітинного раку (і меншою мірою

аденокарциноми) стравоходу та пояснює 90 % випадків цієї гістологічної форми пухлини у розвинених країнах. Іншими причинами хронічного подразнення слизової оболонки стравоходу є ахалазія і дивертикули стравоходу, коли їжа, перетравлюючись, призводить до вивільнення хімічних агентів. У деяких країнах часте використання надмірно гарячих напоїв також призводить до більш частого виникнення раку стравоходу.

За наявності шлунково-стравохідного рефлюксу ризик розвитку аденокарциноми стравоходу збільшується у 7,7 разів. Інші стани, які супроводжуються рефлюксом, такі, як діафрагмальна грижа, виразка стравоходу, часте використання антацидів та гістамінних блокаторів, також підвищує ризик розвитку раку стравоходу.

Ожиріння – ще один фактор ризику розвитку аденокарциноми. Підвищення індексу маси тіла супроводжується підвищенням ризику розвитку аденокарциноми стравоходу, при цьому зменшується ризик захворіти на плоскоклітинний рак стравоходу. Збільшення числа осіб, які страждають на ожиріння, особливо в країнах Заходу, робить свій внесок у підвищення частоти аденокарциноми стравоходу, яке спостерігається в останні десятиліття. Одна з гіпотез, яка пояснює вплив ожиріння на частоту раку стравоходу – підвищення внутрішньочеревного тиску та шлунково-стравохідний рефлюкс.

Клініка

У клінічному прояві раку стравоходу можна виділити три групи симптомів:

1) місцеві;

2) вторинні, що виникають внаслідок поширення процесу на сусідні органи та тканини;

3) загальні.

Початок розвитку раку стравоходу проходить безсимптомно. Латентний період може тривати 1-2 роки.

Дисфагія (у 70-98% хворих) є першим симптомом захворювання, але власне кажучи, це пізній симптом, який виникає при закритті просвіту стравоходу пухлиною на 2/3 і більше, при цьому

60% хворих мають метастази в лімфовузлах. Порушення прохідності стравоходу пов'язане не тільки зі звуженням його просвіту пухлиною, воно може бути обумовлено розвитком перифокального запалення, виникнення спазму стравоходу при ураженні пухлиною інтрамуральних нервових сплетень. Найчастіше спастичні явища відзначаються при ендофітних пухлинах.

У початковому періоді захворювання дисфагія виникає при ковтанні щільної або недостатньо пережованої їжі. Хворі відчувають як би прилипання її до стінки стравоходу або тимчасову затримку на певному рівні. Ковток води усуває ці явища. Надалі перестає проходити навіть добре прожована їжа, і хворі змушені приймати рідку їжу, дисфагія стає постійною і виникає навіть при вживанні рідини. Іноді після стійкого періоду дисфагії виникає поліпшення прохідності їжі стравоходом, пов'язане з розпадом пухлини. Виникненню дисфагії можуть передувати відчуття стороннього тіла в стравоході, яке з'являється при ковтанні твердої їжі, почуття «дряпання» за грудиною, біль на рівні ураження.

Біль – частий симптом раку стравоходу. Болі за грудиною тупого характеру, що тягне, виникають під час прийому їжі, можуть іррадіювати в спину, шию, ліву половину грудної клітини. Біль за грудиною, що виникає під час прийому їжі, обумовлений травмуванням їжею стінки стравоходу біля пухлини та езофагоспазму. Тупі спазмові болі під час прийому їжі виникають при обтурації стравоходу пухлиною. В цьому випадку поява болю пов'язана з посиленим скороченням стінки стравоходу, спрямованим на просування їжі через звужену ділянку. Постійні болі, які не залежать від прийому їжі або посилюються після їжі, обумовлені проростанням пухлини в навколишні тканини та органи, здавлюванням блукаючих та симпатичних нервів, розвитком периезофагіту та медіастиніту. Причиною болю можуть бути метастази у хребет.

Відрижка їжею та стравохідне блювання з'являються при значному стенозуванні просвіту стравоходу та зосередженні їжі над місцем звуження. Блювотні маси складаються з неперетравленої їжі, слини та слизу, іноді з домішкою крові. Деякі хворі штучно викликають блювання для зняття відчуття розпирання за грудиною та відчуття, яке з'являється під час їжі.

Дурний запах з рота відзначається у зв'язку з розкладанням їжі, що затрималася над пухлиною, або розпадом самої пухлини. Нудота й відрижка спостерігаються у хворих при інфільтрації пухлиною стінок стравоходу в області фізіологічної кардії.

Посилена слинотеча, при раку стравоходу, як і при стенозах інший етіології, виникає в результаті рефлекторного подразнення слинних залоз при інвазії рецепторів стравоходу й блукаючих нервів. Масивні кровотечі зі стравоходу у зв'язку з розпадом пухлини бувають рідко.

Симптоми раку стравоходу, що виникають внаслідок поширення процесу на сусідні органи й тканини, відносять до пізніх проявів хвороби. При проростанні пухлиною зворотніх нервів у хворих розвивається захриплість голосу. Ураження вузлів симпатичного нерва проявляється синдромом Горнера. Зтиснення блукаючого нерва може викликати брадикардію, напади кашлю, блювоту. Проростання пухлиною діафрагмального нерва супроводжується паралічем діафрагми на відповідній стороні, а плечового сплетення – болем, парестезією, а потім паралічем верхньої кінцівки. Перехід пухлини на гортань супроводжується зміною звучання голосу, появою задишки й стридорозного дихання. При зтисненні чи проростанні трахеї й бронхів виникає кашель, задишка. Утворення стравохідно-бронхіальної нориці проявляється кашлем при прийомі рідини. Це ускладнення закінчується розвитком пневмонії, абсцесу або гангрени легені з летальним кінцем.

Рак верхньогрудного й шийного відділів стравоходу протікає особливо важко. Спочатку хворі скаржаться на відчуття стороннього предмета, царапання, печіння в стравоході під час їжі. Пізніше з'являються симптоми глоткової недостатності – часті зригування напади асфіксії.

При раку середньогрудного відділу стравоходу нерідко на перше місце виступає дисфагія, потім з'являються симптоми проростання пухлини в сусідні органи й тканини (корінь легенів, грудна лімфатична протока, блукаючі і симпатичні нерви, хребет та ін.). У цих хворих виникають важкі ускладнення: медіастиніти, трахео- і бронхостравохідні нориці, кровотечі, плеврити, від яких вони й умирають.

Рак нижньої третини стравоходу проявляється часто болями в епігастральній області, іррадиюючими в ліву половину грудної клітки й симулюючими стенокардію. Походження подібних болів пов'язане із проростанням пухлиною діафрагмального нерва. При ураженні фізіологічної кардії у хворих відзначається нудота й відрижка. Проростання пухлини в діафрагмальний нерв викликає гикавку. У пізніх стадіях виникають дисфагія й стравохідна блювота.

Діагностика

Ренгенконтрастне дослідження дозволяє виявити патологічне звуження або виразку в стравоході. При езофагогастродуоденоскопії можна побачити пухлинну масу, встановити, на якій відстані від різців розташовується пухлина, і взяти біопсію для наступного гістологічного дослідження. При наявності сумнівів відносно меж ураження при ендоскопічному дослідженні використовується метод фарбування слизуватої оболонки розчином Люголя. Метод дозволяє виявити патологічні (пофарбовані) ділянки, які підлягають біопсії. Діагностична точність езофагогастроскопії досягає 99%.

Ураження середньо- або верхньогрудного відділів стравоходу, особлива наявність кровохаркання або захриплості голосу, є показанням до виконання бронхоскопії для виключення ураження зворотнього нерва або стравохідно-трахеальної фістули.

Комп'ютерна томографія грудної клітки й черевної порожнини з контрастуванням дозволяє встановити поширеність пухлини. Точність у визначенні глибини інвазії становить 70%, ураження регіонарних лімфатичних вузлів – 50-70%, резектабельності – 65-88%.

Якщо рак стравоходу носить локальний характер, то наступним кроком у діагностиці може бути ехосонографія стравоходу й шлунка. Дослідження дозволяє встановити глибину інвазії стінки стравоходу й стан регіонарних лімфатичних вузлів. У багатьох центрах одержала поширення методика пункції лімфатичних вузлів під контролем ендоскопічного ультразвукового дослідження. Ендоскопічна ультрасонографія дозволяє уточнити стадію

захворювання й має високу точність при виявленні поверхневих форм рака, при лікуванні яких можливе використання тільки хірургічного методу. Цей метод ефективний і у виявленні рецидивів захворювання.

Позитронно-емиссійна томографія з використанням ^{18}F-дезоксі-глюкози одержує все більше поширення як метод, що дозволяє визначити ураження лімфатичних вузлів або органів, що лежить за межами можливостей комп'ютерної томографії та ультразвукового дослідження.

Диференційний діагноз

При проведенні диференційного діагнозу раку стравоходу варто виключити інші захворювання, що супроводжуються дисфагією: ахалазія кардії, рубцеві звуження після хімічних опіків, доброякісні стенози у хворих з пептичним езофагітом і виразками стравоходу, доброякісні пухлини, туберкульоз. Для стриктур після опіку, травм стравоходу характерний анамнез. При рентгенологічному дослідженні контури стравоходу хвилясті, звуження поширюється на великому протязі. Хворим показана езофагоскопія для виключення малігнізації. У хворих з пептичним езофагітом і виразками стравоходу в анамнезі є вказівки на наявність виразкової хвороби, грижі стравохідного отвору діафрагми й інших захворювань, що супроводжуються симптомами рефлюкс-езофагіта. Велике значення для диференційної діагностики має езофагоскопія з біопсією.

При доброякісних інтрамуральних пухлинах стравоходу дисфагія наростає дуже повільно протягом багатьох років. Загальний стан хворих не порушено. Рентгенологічне й ендоскопічне дослідження вказують на відсутність змін слизуватої оболонки стравоходу.

Варто виключити також відтискування стравоходу ззовні пухлинами заднього середостіня, внутрігрудним зобом, аневризмою аорти, збільшеними лімфатичними вузлами, заповненим дивертикулом. Важливою рентгенологічною ознакою зтиснення стравоходу є його зсув. Навіть значне збільшення сусідніх органів

тривалий час не викликає дисфагії, тому що зміщуваність стравоходу в пухкій сполучній клітковині досить велика.

Зтиснення й порушення прохідності стравоходу може бути обумовлене склерозіруючим медіастинітом (рубцевою зміною клітковини средостіння), що виникає після запальних захворювань легень і лімфатичних вузлів середостіння. В анамнезі у цих хворих є вказівки на гострі й хронічні захворювання легенів, безпричинні підвищення температури тіла. Дісфагія в них розвивається швидко. При рентгенологічному дослідженні контури звуженої ділянки стравоходу рівні, рідше – хвилясті, рельєф слизуватої оболонки збережений, стінка стравоходу при ковтанні й подиху не зміщується.

При туберкульозі стравоходу клінічна й рентгенологічна картина захворювання можуть мати велику подібність із проявами раку стравоходу. Характерні для туберкульозу зміни в легенях можуть бути відсутні. Остаточний діагноз можливий тільки після езофагоскопії з біопсією.

Класифікація TNM 8-е видання

T – первинна пухлина.

TX – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини.

T0 – первинна пухлина не визначається.

Tis – преінвазивна карцинома: інтраепителіальна пухлина без інвазії базальної мембрани (carcinoma in situ).

T1 – пухлина інфільтруе слизувату й підслизовий шар стінки стравоходу.

T1a-пухлина вростає у власну пластинку слизової оболонки або у м'язову пластинку слизової оболонки.

T2 – пухлина инфильтруе м'язову оболонку стінки стравоходу.

T3 – пухлина инфильтруе шари стінки стравоходу, включаючи адвентицію.

T4 – пухлина поширюється на сусідні структури середостіння.

T4a-пухлина вростає в сусідні структури: плевру, перикард, непарну вену, діафрагму, брюшину.

T4b-пухлина вростає в інші структури: аорту, тіло хребця, трахею.

N – регіонарні лімфатичні вузли.

NX – недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів.

N0 – немає ознак метастатичної ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

N1 – метастази в 1 – 2 регіонарні лімфатичні вузли.

N2 – метастази в 3 – 6 регіонарних лімфатичних вузлів.

N3 метастази в 7 або більше регіонарних лімфатичних вузлах.

M – віддалені метастази.

MX – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів.

M0 – немає ознак віддалених метастазів.

M1 – є віддалені метастази.

Угруповання по стадіях

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

Лікування

Лікування: вибір методу лікування раку стравоходу залежить від рівня локалізації пухлини, стадії процесу, наявності супутніх захворювань.

Хірургічне лікування

При раку шийного й верхньогрудного відділів стравоходу пухлина швидко проростає навколишні органи й рано дає метастази. Рак цієї локалізації більш успішно лікують за допомогою променевої терапії.

При раку середньогрудного відділу стравоходу раніше операцією вибору вважалася операція Добромислова-Торека. Із плеврального доступу видаляли грудний відділ стравоходу й накладали гастростому. Згодом (через 3-6 міс.) створювали штучний стравохід з товстої або тонкої кишки. Зараз усе ширше виконується резекція стравоходу з накладенням анастомозу між залишковою частиною стравоходу й переміщеним у праву плевральну порожнину шлунком (операція Льюіса). Доступ дозволяє здійснити широкий огляд операційного поля, безпечно мобілізувати грудний відділ стравоходу на всьому протязі, при цьому виконати лімфодисекцію в будь-якому обсязі, і, якщо буде потреба, зробити резекцію суміжних органів, зберегти легеневі гілки блукаючого нерва (вкрай важлива деталь для профілактики післяопераційних дихальних порушень), надійно сформувати стравохідний анастомоз у верхній апертурі грудної клітки, де є добрі умови для його нормального функціонування.

При раку нижньогрудного відділу стравоходу оптимальний доступ Осава-Гарлока (коса тораколапаротомія), через який виконується резекція стравоходу з одномиттєвим накладанням внутрішньогрудного шлунково-стравохідного анастомозу під дугою аорти або на рівні її.

При нерезектабельних пухлинах стравоходу з прогресуючою дисфагією виконають симптоматичну операцію – накладення гастростоми по Беку.

На сьогодні при стенозі стравохода пухлиною ставлять стенти.

.

Променева терапія

Променева терапія в самостійному варіанті використовується у хворих плоскоклітинним раком стравоходу при наявності супутньої соматичної патології, що виключає застосування хірургічного лікування. Аналіз проведених досліджень по застосуванню

променевого лікування показав (СОД 50-68 Гр), що в цього контингенту хворих 5-річна виживаність порівнянна з такою при хірургічному лікуванні. Важливою перевагою променевої терапії є можливість уникнути післяопераційної летальності й ускладнень. Слід зазначити, що застосування променевої терапії в паліативних цілях у хворих дисфагією значно менш ефективне, ніж оперативне лікування, і з більшою ймовірністю приводить до виникнення таких фатальних ускладнень, як стравохідно-трахеальні фістули й кровотечі.

Комбіноване лікування

З огляду на мало обнадійливі результати застосування хіміотерапії, променевого лікування й хірургічного методу в самостійному варіанті, були початі спроби застосування цих методів у комбінації для поліпшення виживаності хворих раком стравоходу.

При плануванні післяопераційної променевої терапії важливо оцінити характер операції. Виконані резекції вважають паліативними в тих випадках, коли залишається не видалений технічно фрагмент пухлини або метастаз, або є ознаки пухлинного росту по краю резекції.

Однак, крім цих ситуацій, по сукупності прогностично несприятливих факторів, до паліативного можна віднести резекції, при яких виявлені:

- множинні метастази (вилучені) в 3 і більше колекторах або вище й нижче діафрагми, або в сполученні із внутрішньостінковими метастазами;
- інвазія пухлиною всієї товщі стінки органа з виходом на адвентицію;
- наявність вираженої емболії пухлинними клітками кровоносних й/або лімфатичних судин або вростання пухлини у велику кровоносну судину.

Зараз в обсяг опромінення, крім ложа стравоходу від грудинно-ключичного рівня до діафрагми й параезофагеального лімфатичного колектора, включають паракардіальну область і шийно-надключичні зони з підведенням СОД 40-45 Гр у режимі класичного фракціонування або укрупненого з денним дробленням дози.

Якщо у зв'язку з обмеженими технічними можливостями хірургічного етапу комбінованого лікування у середостінні залишені ділянка пухлини, не видаленний технічно локорегіонарний метастаз і т.п., використовують методику опромінення із прицільним підведенням на залишену ділянку пухлини СОД 60-65 Гр із обов'язковим включенням в обсяг опромінення, крім ложа стравоходу, областей шийно-надключичних і паракардіальних лімфатичних колекторів, де осередкові дози досягають рівня 45-50 Гр в режимі укрупненого або класичного фракціонування.

Коли операція розцінена як паліативна, але при цьому немає залишеного фрагмента пухлини в середостінні, проведення післяопераційної променевої терапії найбільше доцільно в режимі класичного фракціонування або суперфракціонування дози. В обсяг опромінення входять ложе стравоходу, області шийно-надключичних і паракардіальних лімфатичних колекторів. На ложі стравоходу підводять до 50 Гр, на зони регіонарного метастазирування – 40-45 Гр.

При радикальному характері операції в обсяг опромінення, крім ложа стравоходу від грудинно-ключичного рівня до діафрагми й параезофагеального лімфатичного колектора, включають паракардіальну длянку і шийно-надключичні зони з підведенням СОД 40-45 Гр у режимі класичного фракціонування.

Всім хворим з місцеворосповсюдженними формами раку стравоходу комплексне лікування завершують 3-5 курсами ад'ювантної поліхіміотерапії препаратами платини, блеоміцина, метотрексата, циклофосфана, етопозіда.

Прогноз

Показники 5-річної виживаності низькі, однак відзначається тенденція до поліпшення результатів лікування. Так, якщо в 70-х рр. XX ст. 5-річна виживаність становила 4%, то в цей час вона досягла 14%. Після радикального хірургічного лікування, 5-річна виживаність при I стадії становить 50-80%, при IIA стадії – 30-40%, при IIB стадії – 10-30%, III стадії – 10-15%. Медіана виживаності хворих з IV стадією захворювання, що одержали паліативне лікування, менше 1 року.

2.2. РАК ШЛУНКА

Епідеміологія

Рак шлунка (РШ) залишається одним з найпоширеніших захворювань у світі. Щорічно реєструється майже 800 тисяч нових випадків й 628 тисяч смертей від цього захворювання. Країнами-«лідерами» є Японія, Росія, Чилі, Корея, Китай (40% всіх випадків), Коста-Ріка, Філіппіни. Країнами з низькою захворюваністю є США, Австралія, Нова Зеландія. Частка раннього РШ у Японії найвища й становить половину всіх випадків, тоді як у Європі, США й інших країнах – не більше 20%. Успіхам у поліпшенні виживаності Японія зобов'язана масовому скринингу населення й прийняттю національних програм по боротьбі з раком.

Етіологія

Перевага в їжі складних вуглеводів (картопля, хліб, борошняні продукти більше характерні для Росії, України, Білорусії), рису (країни Азії, Японія) асоційовано зі зниженим споживанням вітаміну С и свіжих овочів і фруктів, що містять аскорбінову кислоту. Підвищене споживання солі, маринованих, пересмажених, копчених продуктів, гострої їжі також підвищує ризик розвитку РШ. Так, національне корейське блюдо кімчі (різновид квашеної капусти), що містить у більших кількостях сіль і нітрати, було визнано однією із причин розвитку РШ у Кореї. Споживання великої кількості солоного чаю в Кашмірі (Північний Пакистан) може бути основним фактором розвитку рака шлунка й стравоходу в цьому регіоні. В 2,5 рази вище ризик занедужати РШ у тих, хто щодня вживають тваринне масло в порівнянні з особами, що віддають перевагу рослинній олії. Підвищене споживання алкоголю, особливо горілки, підвищує ризик розвитку РШ, особливо рака кардії в чоловіків, у той час як у жінок підвищує ризик РШ інших локалізацій.

Нітрати й нітрити при тривалому потраплянні в організм, також мають канцерогенний ефект. Основним джерелом їхнього

надходження в організм людини є овочі залежно від способу вирощування, виду добрив, води для поливання, в'ялені й копчені продукти, пиво, спеції.

Є повідомлення про протективний ефект зеленого чаю, поліфеноли якого містять речовину епігаллокатехін-3-галлат, що пригнічує вироблення интерлейкіна-8. Становить інтерес інформація про низьку захворюваність РШ у деяких регіонах Південно-Східної Азії й Китаю, населення яких займається вирощуванням і продажем часнику. Захисним ефектом володіють фрукти й овочі (за рахунок змісту аскорбінової кислоти, токоферолу, b-каротину).

Міжнародним Агентством по вивченню раку Helicobacter Pylori визнаний канцерогеном першого порядку, тобто зв'язок з розвитком РШ вважається доведеним. Тривалість впливу Helicobacter Pylori (більше 20 років), вплив інших факторів (характер харчування, вживання спиртних напоїв, паління) роблять посилюючий ефект. Більшість дослідників вважають, що Helicobacter Pylori викликає РШ не безпосередньо, а через розвиток гастриту, розвиток кишкової метаплазії, дисплазії й т.д.

Другим інфекційним агентом, виявленим при РШ, є вірус Епштейна–Барр (EBV). EBV інфіковані більше 90% населення. Вагомим доказом патогенетичної ролі EBV у виникненні певних морфологічних форм РШ стало виявлення вірусних маркерів (mРНК EBER-1) в 80-100% пухлинних клітоk цих хворих, а також демонстрація моноклональної інтеграції генома в клітках пухлини.

Роль генетичного фактора в розвитку РШ була запідозрена у зв'язку з тим, що в осіб із групою крові А(II) захворюваність вище на 20%, чим в осіб із групою О(I) і В(III). Основний внесок у дослідження генетичного фактора вніс аналіз спадкоємного РШ. У випадках сімейного РШ виявлений мутантний ген Е-кадхерін (CDH–1).

У більшості випадків РШ розвивається на тлі довгостроково існуючих передпухлинних станів слизуватої оболонки. Термін «передракові» означає морфологічно підтверджене заміщення нормальної слизуватої на диспластичну. Виділяють три ступені дисплазії (слабку, помірну й важку). Фоновими захворюваннями вважаються хронічний атрофичний гастрит, аденоматозні поліпи,

перніціозна анемія, стани після резекції шлунка, хвороба Менетріе (гіпертрофічна гастропатія, гігантський гіперпластичний гастрит).

Раніше в підручниках часто вказувалося, що хронічні виразки шлунка є предраковими захворюваннями. У цей час більшістю дослідників визнається, що «малігнізована виразка» – це первинний, вчасно не встановлений рак. ВООЗ виключив виразкову хворобу шлунка зі списку фонових передракових захворювань шлунка. Даний факт зовсім не означає, що хворі з виразкою шлунка не повинні бути під пильною увагою терапевтів. Навпаки, регулярні гастроскопії з біопсією не тільки країв виразки, але й інших ділянок слизуватої, повинні бути обов'язковими.

Клініка

Клінічна картина, здавалося б, описана детально в багатьох підручниках по онкології. Проблема полягає в тому, що клінічна картина раннього РШ убога й симптоми не є патогномонічними. Раннім раком називається пухлина, що локалізується в слизуватій і подслизистой основі, незалежно від наявності віддалених метастазів або метастазів у регіонарні лімфовузли.

Ретельний анамнез хворих з раннім РШ дозволяє з'ясувати, що все-таки більшість мають неспецифічні скарги, найчастіше диспептичного характеру. Тому необхідно підозрювати РШ у будь-якого пацієнта старше 40 років з новими диспептичними скаргами, особливо з анорексією.

Рак шлунка протягом тривалого часу нічим себе не проявляє. У міру подальшого розвитку симптоми рака шлунка подібні попереднім хронічним захворюванням (хронічний гастрит й т.д.), на тлі яких, як правило, він виникає й лише в пізніх стадіях клінічна картина в більшості випадків не викликає сумнівів.

Загальні розлади функціонального характеру, названі синдромом малих ознак, включають наступні клінічні прояви:

- зміна самопочуття хворого, безпричинна загальна слабість, зниження працездатності;
- невмотивоване стійке зниження апетиту, і іноді повна втрата його аж до відмови від їжі або деяких її видів (м'яса, риби й т.д.);

• явища «шлункового дискомфорту» (втрата фізіологічного почуття задоволення від їжі), наявність місцевих шлункових симптомів (відчуття переповнення шлунка, почуття його розширення, біль в епігастральній області, іноді нудота або блювота);

• безпричинне прогресуюче схуднення (без виражених шлункових розладів);

• стійка анемія із зблідненням шкірних покривів;

• психічна депресія (втрата інтересу до праці, відчуженість, апатія).

Клінічна картина розповсюджених форм рака шлунка більш типова. З місцевих проявів пухлин шлунка в першу чергу слід зазначити болі, які спостерігаються в 60-90% хворих раком шлунка. Звичайно відзначаються ниючі, глухі, різної інтенсивності (найчастіше несильні), не пов'язані із прийомом їжі, без періодичності й сезонності болі в епігастральній ділянці. Це відрізняє їх від болів при виразковій хворобі й хронічному гастриті. При залученні в пухлинний процес підшлункової залози болі підсилюються й іррадиюють у спину.

Другим за значенням серед місцевих проявів у хворих з пухлинами шлунка є диспептичний синдром. Він характеризується появою нудоти, відчуттям переповнення й важкості в епігастральній ділянці відразу після їжі, відрижки або зригування з'їденою їжею.

Дисфагія (розлад ковтання, утруднене просування харчової грудки й рідини по стравоходу) – симптом, найбільш характерний для пухлин, що локалізуються у верхній третині шлунка, але він не може вважатися раннім проявом захворювання.

Найбільше часто рак шлунка проявляється схудненням (до 100%). У порушенні харчування немаловажну роль грають диспептичні розлади, зв'язані зі зниженням або відсутністю кислотності шлункового соку, дисбактеріозом, застоєм їжі. Вони викликають почуття незадоволеності від прийому їжі, часткову або повну втрату апетиту, а внаслідок цього обмеження в кількісному і якісному відношенні прийому їжі або повній відмові від їжі.

Важливим симптомом раку шлунка є шлункова кровотеча, що може розвитися вже на ранній стадії пухлинного процесу. Частота кровотеч коливається від 4,6 до 23,4%. Залежно від інтенсивності кровотеча може проявлятися блювотою, що має вид «кавової

гущавини», або появою чорного, дегтеподібного випорожнення. Ці прояви виникають при масивній крововтраті, набагато частіше кровотеча з пухлини носить характер хронічної втрати невеликих кількостей крові й проявляється зростаючою слабкістю, задишкою, блідістю шкірних покривів внаслідок анемії. Діагностувати його часто можна лише при дослідженні калу на сховану кров (реакція Грегерсена).

Рак нижньої третини шлунка найчастіше проявляється диспептичними розладами, болем. По мірі росту пухлини й стенозування (перекриття просвіту) вихідного відділу шлунка відрижка повітрям з неприємним запахом й їжею змінюється блювотою з'їденою їжею або застійним шлунковим змістом. У зв'язку з наростанням порушення евакуації їжі зі шлунка приєднуються симптоми загального порядку.

Рак середньої третини шлунка довгий час може протікати без явно виражених місцевих ознак. На перший план виступають розлади загального характеру. При виразкових пухлинах цієї локалізації може спостерігатися субфебрільна температура. Одним з перших виражених проявів нерідко служить шлункова кровотеча. При поширенні пухлини на підшлункову залозу приєднується больовий синдром (під маскою радикуліту).

Клінічна картина пухлин верхньої третини шлунка надзвичайно різноманітна. Раніше вже говорилося про дисфагію, як один з основних проявів раку верхньої третини шлунка. Вона приводить до голодування, наслідком якого є наростання загальних симптомів захворювання. Дисфагія часто супроводжується рясною слинотечею. Нерідко пухлина, досягаючи великих розмірів, довгий час залишається «німою». Біль з'являється лише при поширенні пухлини на сусідні анатомічні утворення. Іноді біль при даній локалізації носить характер серцевих нападів.

Ознаками занедбаності хвороби є доступні огляду й пальпації метастази наступної локалізації:

1) ***метастаз Вірхова*** – у надключиний лімфовузел ліворуч між ніжками «киваючого» м'яза;

2) ***метастаз Шніцлера*** – у парарактельну клітковину;

3) ***метастаз Крукенберга*** – в яєчник у жінок;

4) ***метастаз Айріша*** – метастаз в аксілярний лімфовузел;
5) ***метастаз сестри Джозеф*** – у пупок.

Класифікація раку шлунка

Гістологічна класифікація

1. Аденокарцинома – найбільш часта форма (95%):
   папілярна,
   тубулярна,
   муцинозна,
   персневидно-клітинний рак.
2. Залозисто-плоскоклітинний рак.
3. Плоскоклітинний рак.
4. Недиференційований рак.
5. Дрібноклітинний рак.

Макроскопічні форми

1. Поліпоподібний рак (екзофітний) – у вигляді поліпа.
2. Блюдцеподібний рак (екзофітний) – коли пухлина руйнується в центрі, утворюється форма блюдця – підриті краї із кратером у центрі.
3. Виразково-інфільтративний.
4. Дифузно-інфільтративний (linitis plastica, пластичний лініт). При цій формі захворювання спостерігається розповсюджена пухлинна інфільтрація слизуватої й подслизуватої оболонок.
5. Інфільтративний.

Класифікація TNM 8-е видання

T – первинна пухлина.

Tx – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини.

T0 – первинна пухлина не визначається.

Tis – преінвазивна карцинома (carcinoma in situ): внутрішньоепітеліальна пухлина без ураження власної пластинки слизуватої оболонки.

T1 – пухлина інфільтруе власну пластинку слизуватої оболонки або подслизувату основу.

T1a- пухлина вростає у власну пластинку слизової оболонки.

T1b- пухлина вростає в підслизовий шар.

T2 – пухлина вростає в м'язовий шар.

T3 – пухлина проростає серозну оболонку (вісцеральну очеревину).

T4 – пухлина поширюється на сусідні структури.

T4a- пухлина прорастає через вісцеральну очеревину.

T4b- пухлина вростає в прилеглі структури.

N – регіонарні лімфатичні вузли.

NX – недостатньо даних для оцінки регіонарних лімфатичних вузлів.

N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

N1 – метастази в 1-2 регіонарних лімфатичних вузлах.

N2 – метастази в 3-6 регіонарних лімфатичних вузлах.

N3a – метастази в 7-15 регіонарних лімфатичних вузлах.

N3b – метастази в 16 і більше регіонарних лімфатичних вузлах.

M – віддалені метастази.

M0 – немає ознак віддалених метастазів.

M1 – є віддалені метастази.

Угруповання раку шлунка по стадіях

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія IA	T1	N0	M0
Стадія IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадія IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадія IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N 1	M0
	T4a	N0	M0

Продовження табл.

Стадія IIIA	T2 T3 T4a T4b	N3a N2 N1, N2 N0	M0 M0 M0
Стадія IIIB	T1, T2 T3, T4a T4b	N3b N3a N1, N2	M0 M0 M0
Стадія IIIC	T3, T4a T4b	N3b N3a N3b	M0 M0
Стадія IV	Будь яке T	Будь яке N	M1

Діагностика

Езофагогастродуоденоскопія з біопсією та ретгендослідження шлунка з сульфатом барія є провідними методами діагностики РШ. Як правило, рентгенологічне дослідження більш точно оцінює поширення пухлини по підслизовому шару за рахунок видимої ригідності стінок органа (стравоходу, шлунка або 12-палої кишки).

Комп'ютерна томографія (КТ) іноді виконується для установки діагнозу, але метод не можна назвати точним і чутливим при РШ. Основна роль зводиться до визначення метастазів у печінці й визначенню збільшених лімфовузлів.

Лапароскопія в більшості випадків застосовується як уточнюючий метод для точного стадіювання. Тоді, коли є підозра на наявність віддалених метастазів, підозрі на асцит (невелика кількість рідини в малому тазі або бічних відділах живота), при збільшених яєчниках у жінок (підозра на метастази Крукенберга).

Рутинними методами в діагностиці РШ є УЗД органів черевної порожнини, рентгеноскопія грудної клітки.

Лікування

На сьогоднішній день для РШ немає чітко обґрунтованого додаткового лікування. Оскільки інші методи лікування малоефективні,

оперативне втручання є єдиним шансом на видужання. Ключовою позицією в розумінні підходу до операції є знання й розуміння лімфатичного апарата шлунка й шляхів метастазування.

Японське Суспільство по вивченню раку шлунка (Japanese Research Society for Gastric Cancer) запропонувало номенклатуру лімфовузлів (1-16), що лягла в основу термінології по лімфодисекції при операціях на шлунку.

Умовно вищенаведені лімфовузли формують 4 етапи метастазування.

- ***Перший етап*** (N_1): лімфовузли зв'язкового апарата шлунка (1–6).
- ***Другий етап*** (N_2): лімфовузли лівої шлункової артерії (7), загальної печінкової артерії (8), черевного стовбура (9), у воротах селезінки (10), уздовж селезінкової артерії (11).
- ***Третій етап*** (N_3): лімфовузли гепатодуоденальної зв'язки (12), ретропанкреатодуоденальні лімфовузли (13), кореня брижі поперековоободової кишки (14).
- ***Четвертий етап*** (N_4): лімфовузли уздовж середньої ободової артерії (15), парааортальні (16).

Основними радикальними операціями при раку шлунка є субтотальна дистальна резекція шлунка, субтотальна проксимальна резекція шлунка, гастректомія. Головна умова радикальності операції полягає у видаленні єдиним блоком ураженого пухлиною шлунка або відповідної його частини й регіонарних лимфовузлів з навколишньою їхньою клітковиною та обома сальниками.

Показанням до виконання дистальної субтотальної резекції шлунка є наявність екзофітної пухлині або невеликої інфільтративної пухлини в нижній третині шлунка. Дистальна субтотальна резекція шлунка повинна виконуватися із впередиободовим гастроентероанастомозом з межкішковим анастомозом по Брауну.

Показанням до виконання проксимальної субтотальної резекції шлунка є наявність раннього раку шлунка в його верхній третині без переходу пухлини на кардіальний жом або абдомінальний сегмент стравоходу.

У всіх інших випадках раку шлунка показана гастректомія, що пов'язане з біологічними особливостями поширення ракових клітин.

При екзофітній пухлині лінія резекції шлунка в проксимальному напрямку повинна пролягати в 3-5 см від видимої межі пухлини, а при ендофітній формі – в 8-10 см. Дистальна межа резекції повинна пролягати не менш ніж в 3 см від видимої або пальпуємої межі пухлини.

Гастректомия D_1 (від слова Dissection) передбачає видалення перигастральних лімфоколекторів, розташованих у зв'язковому апараті шлунка (N_{1-6}), гастректомія D_2 означає видалення крім N_{1-6} лімфовузлів черевного стовбура (N_9) і його гілок – лівої шлункової (N_7), загальної печінкової артерії (N_8), селезінкової (N_{11}), лімфовузлів воріт селезінки (N_3). Лімфодисекція D_3 припускає на додаток до вище перерахованих лімфовузли гепатодуоденальної зв'язки (N_{12}), ретропанкреатодуоденальні (N_{13}), лімфовузли кореня брижі (N_{14}), брижі поперечноободової кишки (N_{15}), парааортальних лімфовузлів, розташованих на рівні черевної аорти (N_{16}). На IV Міжнародному Конгресі по раку шлунка в Нью-Йорку (США, 2001 рік) лімфодисекція D_2 визнана, як стандартний обсяг радикального хірургічного втручання, тому що поліпшує віддалені результати й знижує частоту місцевих рецидивів.

Паліативні операції

Хворі з явищами стенозу вихідного відділу, дисфагією, кровотечею з пухлини, з інвазією пухлини в сусідні органи й структури, явищами кишкової непрохідності (частіше при проростанні в поперековоободову кишку), анемією, кахексією зі зневоднюванням (особливо при дисфагії) часто потрапляють у загальхірургічні відділення й лікарні терапевтичного профілю. Серед паліативних операцій, поряд із загальновідомими (гастректомія, еюностома, обхідні гастроентероанастомози при раках, що локалізуються в антральному відділі), слід зазначити «шунтувальні» операції, які виконуються частіше при неоперабельному раку проксимального відділу й кардіоезофагеальної зони. Суть операції полягає в обхідному езофагоєюноанастомозі, що може бути виконаний як плевральним, так й абдомінальним доступом, що звільнює хворого від важкої дисфагії. Також встановлюються стенти в зоні звуження.

Хіміотерапія при раку шлунка

Ефективність хіміотерапії при РШ не перевищує 30-40%. У більшості країн застосовуються комбінації PF (цисплатин й 5-фторурацил), ELF (етопозид, кальцію фолінат й 5-фторурацил), ECF (епірубіцин, цисплатин й 5-фторурацил). Ряд досліджень у Японії й Кореї показав ефективність ад'ювантної внутрішньочеревної хіміотерапії при проростанні пухлиною серозної оболонки. Як модифікація зазначеного методу застосовується внутрішньочеревна гіпертермічна хіміотерапія. Ефективність методу показана як при наявності метастазів на очеревині, так і з погляду профілактики останніх. «Золотим стандартом» у лікуванні РШ останні 10 років вважалася комбінація із включенням цисплатина, фторурацила й кальцію фоліната. Препарати, що показали ефективність у двох сучасних рандомізированих дослідженнях – це іринотекан і доцетаксел.

Прогноз

Прогноз несприятливий. В час встановлення діагнозу тільки в 40% пацієнтів потенційно курабельна пухлина. Прогноз після оперативного лікування в значній мірі залежить від глибини проростання пухлиною стінки шлунка, ступеню ураження регіонарних лімфатичних вузлів і наявності віддалених метастазів, але прогноз в цілому залишається досить поганим. Якщо пухлина не проростає серозну оболонку шлунка при відсутності метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах, 5-річна виживаність становить приблизно 70%. Це значення катастрофічно знижується, якщо пухлина проростає серозну оболонку або вражає регіонарні лімфатичні вузли. При інвазії пухлини тільки в серозну оболонку, іноді, виконуються малоінвазивні втручання по видаленню пухлини за допомогою гастроскопа.

Профілактика

Профілактика раку шлунка полягає у своєчасному лікуванні передракових станів – поліпоза шлунка, хронічної виразки й анацидного гастриту, а також у дотриманні нормального режиму харчування.

Клінічні ситуаційні задачі

Тест № 1. Хворий А., 45 років. Скарги на загальну слабість, постійні болі в епігастрії, іррадіюючі в спину. Об'єктивно: зниженого харчування, у лівій надключичній зоні щільноеластичний л/в до 1,5 см у діаметрі. Живіт м'який, болісний в епігастрії, де визначається горбисте утворення до 8 см у діаметрі. Які додаткові методи дослідження найбільш інформативні в даному випадку?

A. ФГДС із біопсією.
B. Рентгенографія шлунка.
C. Ретропневмоперітонеум.
D. Іригоскопія.
E. КТ черевної порожнини.

Тест № 2. Хворий О., 56 років. Скарги на тупі болі в епігастрії, відрижку повітрям, запори. Вважає себе хворим протягом 2-х років. 1 рік назад ФГДС – хронічний атрофічний гастрит. Консервативне лікування – без ефекту. Об'єктивно: периферичні л/в не збільшені, живіт м'який, болісний в епігастрії. Печінка збільшена на 3 см, край горбистий. Яке захворювання найбільш ймовірне в даному випадку?

A. Холецистопанкреатит.
B. Хронічний гастрит.
C. Рак шлунка.
D. Гепатит.
E. Хвороба Менетріє.

Тест № 3. Хвора 80 років. Скарги на болі в епігастральній зоні, пов'язані з прийомом їжі, відмова від м'ясної їжі, загальна різка слабість. При огляді: зниженого харчування, периферичні лімфовузли не збільшені. Живіт м'який, болісний в епігастрії. Печінка біля краю реберної дуги. Кал чорного кольору при ректальному огляді. Ваш діагноз?

A. Рак шлунка з кровотечею
B. Перітоніт
C. Гострий апендіцит
D. Гепатіт

Тест № 4. Хворий С., 59 років. Скарги на ускладнене проходження твердої їжі по стравоходу, втрату у вазі до 6 кг за 3 місяці. При ФГДС

у кардіальному відділі шлунка визначається звуження просвіту за рахунок екзофітного компонента. Об'єктивно: периферичні лімфовузли не збільшені. Живіт м'який, болісний в епігастрії. Печінка не збільшена. При пальцевому дослідженні прямої кишки патологічних змін не виявлено. Яке найбільш інформативне дослідження необхідне для уточнення поширеності процесу?

A. Рентгенографія органів черевної порожнини.
B. Рентгенографія органів грудної клітки.
C. КТ грудної і черевної порожнини.
D. УЗД органів черевної порожнини.
E. Остеосцинтіграфія.

Тест № 5. Хворий, 44 років, звернувся до хірурга зі скаргами на відчуття болю за грудиною, порушення проходження твердої їжі. Обстежений: при ФЕГДС в середній третині стравоходу (26 см від краю верхніх різців), визначається звуження, на 1/2 просвіту, при цитологічному дослідженні знайдені клітини плоскоклітинного раку, при Ro-графії стравоходу визначається звуження середньої третини стравоходу на протязі 4 см. При УЗД, рентгенографії ОГК патології не знайдено. Встановлений діагноз: Рак стравоходу Т3 NX MO кл. гр. П. Яка лікувальна тактика?

A. Накладення гастростоми.
B. Передопераційний курс гамматерапії.
C. Курс поліхіміотерапії.
D. Операція Л'юіса.
E. Накладення єюностоми середній третині.

Тест № 6. Хвора 64 років, надійшла в хірургічний стаціонар зі скаргами на загальну слабкість, блювоту їжею прийнятою напередодні, схуднення на 8 кг за 2 місяці. При рентгенівському обстеженні шлунок у малому тазі, через 12 годин частина сульфату барію знаходиться в просвіті шлунка. Діагноз: субкомпенсований стеноз вихідного відділу шлунка. За життєвими показниками хворій після передопераційної підготовки зроблена верхньосерединна лапаротомія. Під час операції виявлена екзофітна пухлина пілоричного відділу шлунка розміром 5х6х5 см, що практично цілком перекриває просвіт пілоруса, серозну оболонку не проростає. Пухлина не проростає в сусідні органи, лімфатичні вузли не збільшені, даних за віддалені метастази немає. Діагноз: Рак шлунку T2N0M0. Яка операція показана пацієнтці?

A. Субтотальна проксимальна резекція шлунка.
B. Субтотальна дистальна резекція шлунка.
C. Гастректомія.
D. Гастроентероанастомоз.
E. Гастростомія.

Тест № 7. Хворий М., 57 років. Скарги на болі за грудиною, порушення проходження твердої їжі, блювоту прийнятою їжею через 15-20 хвилин, слиновиділення. Обстежений: при езофагоскопії в в/3 стравоходу визначається звуження, за яке неможливо пройти, при біопсії знайдені клітини плоскоклітинного раку, при R-скопії стравоходу визначається звуження в/3 стравоходу на протязі 5 см. При УЗД, рентгенографії ОГК патології не знайдено. Встановлений діагноз: Рак стравоходу T3 NX MO кл. гр. П. Яке лікування?

A. Хірургічне.
B. Хіміопроменеве.
C. Хірургічне та хіміотерапія.
D. Хіміотерапія.
E. Променеве.

Тест № 8. У хворого 50 років при фіброгастроскопії в зоні кута шлунка по малій кривизні виявлене плоске новоутворення слизової оболонки, покрите виразками, з піднятими краями, до 5 см діаметром. Які додаткові методи обстеження необхідні для встановлення остаточного діагнозу?

A. Біопсія.
B. Рентгенографія шлунка.
C. УЗД черевної порожнини.
D. КТ черевної порожнини.
E. Загальний аналіз крові.

Тест № 9. У хворого на рак шлунка після лапаротомії під час ревізії органів черевної порожнини виявлена рухома пухлина тіла шлунка, регіонарні лімфовузли не збільшені. Який необхідний об'єм оперативного лікування?

A. Гастректомія.
B. Дистальна резекція шлунка.
C. Проксимальна резекція шлунка.

D. Гастростомія.
E. Гастроентеростомія.

Тест № 10. У хворого на рак шлунка виконана гастректомія, одержано гістологічне заключення: аденокарцинома, що проростає усі шари стінки шлунка, з метастазами у 5 лімфовузлів по ходу лівої шлункової артерії. Який план подальшого ведення хворого?
A. Ад'ювантна хіміотерапія.
B. Променева терапія.
C. Гормонотерапія.
D. Імунотерапія.
E. Без лікування.

Еталони відповідей:
1A, 2D, 3B, 4C, 5E, 6C, 7C, 8C, 9B, 10C

Розділ 3

РАК ПЕЧІНКИ І ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

3.1. ПЕРВИННИЙ РАК ПЕЧІНКИ

Епідеміологія

Серед всіх злоякісних пухлин печінки найбільше часто зустрічається первинний рак печінки (ПРП) – до 80%. За даними ВООЗ в 1995 р. ПРП займав восьме, а в 2005 р. – вже п'яте місце серед всіх злоякісних пухлин. ПРП становить від 2,5% всіх злоякісних пухлин у Європі й Північній Америці до 16-19% у країнах Південно-Східної Азії й 50% в окремих областях Південної Африки.

Етіологія

Провідним фактором виникнення ПРП вважається цироз печінки, обумовлений переважно гепатитом В або С. При цьому епідеміологічний зв'язок між гепатитом, цирозом і розвитком ПРП досягає майже 90%. Для носіїв вірусу гепатиту В або С ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми зростає більш ніж у 100 разів.

Важливим фактором розвитку цирозу, а отже й ПРП, є алкоголь. Ця причина більш значима в Європейських країнах, тому що поширеність вірусного гепатиту в них значно нижче, ніж в інших регіонах.

Мікотоксини (метаболіти сапрофітних грибів), постійно в невеликих кількостях попадають в організм із їжею і здатні викликати рак печінки. Найбільш відомим фактором ризику для Африки

є афлотоксин В1 – один із самих токсичних агентів групи дифуранкумаринів (вторинний метаболіт спор Aspergillus flavus, що вражає злакові культури).

Серед інших причин варто згадати вроджені метаболічні розлади, такі як генетичний гемохроматоз, тирозінемія, гіперцитрулінемія, недостатність α1-антітрипсіна й хвороба Вільсона.

Патоморфологія

Злоякісні пухлини печінки розвиваються як з печінкових клітоk – гепатоцелюлярний рак (ГЦР), так і з епітелію жовчних протоків – холангіоцелюляріїй рак (ХЦР). ГЦР зустрічається в 60-90% випадків. Холангіогенний рак печінки спостерігається значно рідше (10-20%) і мікроскопічно має вигляд аденокарциноми.

Макроскопічно виділяють декілька форм ПРП:

1) вузлова форма, що характеризується наявністю множинних вузлів різного розміру, які залишаються ізольованими (навколо великих вузлів можуть розташовуватися дрібні, метастатичні вузлики);

2) масивна форма, при якій пухлинний вузол великих розмірів, захоплює іноді всю частку;

3) дифузна форма характеризується утворенням дрібних, майже нерозрізнених оком пухлинних вузлів.

Метастазує рак печінки в саму печінку, регіонарні лімфовузли, головний мозок, легені й кістки.

Основними факторами, що визначають плин захворювання й прогноз для життя хворого, вважаються розмір пухлини, кількість і розподіл вогнищ, наявність інвазії у воротну вену, залучення регіонарних лімфовузлів і віддалені метастази.

Класифікація TNM 8-е видання

T – первинна пухлина

Tx – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини.

T0 – первинна пухлина не визначається.

Tis – Карцинома in situ

T1

T1a – Пухлина максимальним розміром не більше 2 см

T1b – Пухлина максимальним розміром більше 2 см

T2 – пухлина максимальни розміром більше 2 см з судинною інвазією або множинна пухлина максимальним розміром не більше 5 см

T3 – множинна пухлина максимальним розміром більше 5 см

T4 – пухлина утягує основний стовбур ворітньої або печінкової вени або пухлина безпосередньо вростає в прилеглі органи (включаючи діафрагму), виключаючи жовчний міхур або пухлина прорастає через вісцеральну очеревину

N – регіонарні лімфовузли

До регіонарних лімфатичних вузлів відносять лімфовузли воріт печінки (розташовані в гепатодуоденальній зв'язці), лімфовузли уздовж нижньої полої вени, уздовж печінкової артерії, уздовж воротної вени.

Nx – недостатньо даних для оцінки ураження лімфовузлів.

N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

N1 – є метастаз в регіонарному лімфатичному вузлі

M – віддалені метастази

M0 – немає віддалених метастазів.

M1 – є віддалений метастаз

Угруповання раку печінки по стадіях

Стадія IA	T1aN0M0
Стадія IB	T1bN0M0
Стадія II	T2N0M
Стадія IIIA	T3N0M0
Стадія IIIB	T4N0M0
Стадія IVA	будь-яка T N1 M0
Стадія IV B	будь-якаTбудь-якаN M1

Клініка

ПРП – швидко прогресуюче захворювання, при якому від появи перших симптомів до звертання до лікаря рідко проходить більше 3-4 міс., а від встановлення діагнозу до смерті хворого 5-6 міс. Більшість хворих вмирають від кровотечі зі шлунково-кишкового тракту, прогресучої портальної гіпертензії, кахексії або печінкової недостатності.

У клінічній картині можна виділити симптоматику, характерну для раку будь-якої локалізації: слабкість, нездужання, зменшення маси тіла, зниження апетиту, нудота. Прогресування захворювання приводить до появи локальних, але все-таки неспецифічних симптомів – почуття важкості, тиску або болю в епігастральній області й правому підребір'ї, діспное, наростання асциту, жовтяниці. При об'єктивному дослідженні в ряду хворих іноді вдається пальпувати щільний пухлинний вузол у верхньому поверсі черевної порожнини.

Оскільки в більшості випадків ПРП розвивається на тлі цирозу печінки, то те, що виявляють спленомегалію, жовтяницю, асцит, ознаки портальної гіпертензії розцінюють скоріше як ознаки занедбаності цирозу, а не раку печінки.

Іноді в центрі пухлинного вузла виникає порожнина розпаду з нагноєнням і розвитком клінічної симптоматики абсцесу печінки. Таку форму називають абсцесоподібною.

Залежно від локалізації пухлина може здавлювати ворітну або нижню порожнисту вени, що проявляється ознаками портальної гіпертензії або хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок. При зтисненні або проростанні в жовчні шляхи з'являються ознаки холестаза: жовтяниця, шкірна сверблячка, нестійкий стул. Відносно часто ПРП протікає безсимптомно, а клінічна картина може бути обумовлена метастатичним ураженням легенів, кісток або головного мозку.

Діагностика

При ПРП у клінічному аналізі крові нерідко виявляються анемія, лейкоцитоз, збільшена ШОЕ, а при біохімічному

дослідженні – гіпербілірубінемія, підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ), ознаки пригнічення функції печінки (зниження рівня альбуміну, протромбіну, підвищення АЛТ і АСТ). Оскільки такі ж зміни спостерігаються й при цирозі печінки, то диференційно-діагностичного значення вони не мають.

Серед сучасних апаратних методів діагностики об'ємних утворень печінки основне значення надається УЗД, КТ і МРТ. Ці методи мають високу діагностичну чутливість і специфічність, а також дозволяють використати їх неодноразово для динамічного спостереження.

При УЗД злоякісна пухлина являє собою вогнище різної величини й ступеня ехогенності, з нерівними нечіткими контурами, оточене гіпоехогенним обідком. Появу останнього пояснюють наявністю шару пухлинних кліток, що активно розмножуються, і надлишковою васкулярізацією навколо вогнища. Ехографія повинна застосовуватися не тільки до, але й під час оперативного втручання для виявлення малих пухлин – діаметром менш 1 см. Діагностична чутливість інтраопераційної сонографії досягає 98%.

Діагностична чутливість і специфічність МРТ у виявленні злоякісних пухлин печінки становить 98% й 90% відповідно.

У диференціальній діагностиці злоякісних і доброякісних новоутворень печінки надається значення визначенню в крові маркерів раку: α-фетопротеїна (АФП), раково-ембріонального антигену (РЕА), карбоангідратного антигену (СА 19-9 і СА 72-4). Разом з тим інформативність цих імуноферментних методів дослідження, по даним ряду дослідників, варіює від 37% до 98%. УЗД й визначення рівня АФП в крові вважається одним з найбільш ефективних методів діагностики рака печінки.

Радіоізотопне сканування із Tc^{99m} й Au^{198} використовуються в цей час не стільки для виявлення самих новоутворень («німі» зони), скільки для оцінки функціонального стану паренхіми печінки поза зоною ураження й планування майбутнього обсягу оперативного втручання.

З метою диференціальної діагностики об'ємних утворень печінки виконується пункційна біопсія під контролем УЗД або КТ. Так по даним деяких авторів, діагностична чутливість

і специфічність цього дослідження у виявленні злоякісності процесу досягають 90%.

У зв'язку з досить високою діагностичною точністю сучасних малоінвазивних методик, особливо в сполученні з пункційною біопсією, трохи змінилася роль досліджень, пов'язаних з катетеризацією й прямим контрастуванням судин. Селективна артеріографія печінки, транскутанна чрезпечінкова портографія виконуються на заключному етапі обстеження хворого при остаточному визначенні тактики лікування. Головним її завданням є виявлення пухлинної інвазії сегментарних і часткових печінкових судин, що впливає на вибір обсягу резекції печінки. Крім того, при підтвердженні нерезектабельності пухлини, діагностична ангіографія може перейти в лікувальну, шляхом чрезкатетерного введення специфічних протипухлинних препаратів у судинне русло печінки.

Лікування

У лікуванні ПРП використовують наступні методи: хірургічні, інтервенційні радіологічні методики, системну хіміотерапію або їхні комбінації.

Як показують численні дослідження, виконання радикальних операцій (видалення одного або декількох сегментів печінки) можливо в досить обмеженого числа хворих (10-20%). В інших пацієнтів резекція печінки неможлива через виражену печінкову недостатність внаслідок цирозу печінки, хронічного гепатиту або поширеності процесу.

У цей час вважається припустимим видалення до 80% обсягу печінки при дотриманні наступних умов:

- наявність нормальних або близьких до них функціональних показників;
- відсутність вираженого або ускладненого портальною гіпертензією цирозу печінки;
- можливість збереження адекватного приливу й відтоку крові й жовчевиведення із залишкової частини печінки;
- відносно задовільний загальний стан хворого.

Обсяг резекції печінки диктується також розмірами й локалізацією пухлини, наявністю «дочірніх» метастатичних вузлів. Важливим моментом є відступ від краю пухлини не менш, ніж на 1 см.

Летальність після радикальних операцій із приводу ПРП у цей час не перевищує 10%. Її причиною, як правило, є гостра печінкова недостатність, або ускладнення з боку інших органів, пов'язані зі складністю операції й значною операційною крововтратою.

В останні роки розроблені різні методи передопераційної рентгенендоваскулярної оклюзії (РЕО) печінкової артерії або її гілок, а також гілок воротної вени. Застосування артеріальної РЕО при операціях на печінці із приводу об'ємних утворень дозволяє зменшити обсяг крововтрати, а емболізація гілок воротної вени в частці печінки, враженій пухлиною, дозволяє досягти швидкої (протягом 1 міс) компенсаторної гіпертрофії контрлатеральної частки, що значно знижує післяопераційну печінкову недостатність. П'ятирічна виживаність після радикальних операцій, за даними вітчизняних авторів, коливається від 10% до 17,8%.

Прогноз при нерезектабельній гепатоцелюлярній карциномі поганий і лікування спрямоване лише на продовження життя хворого. Пухлина майже не чутлива до впливу іонізуючого випромінювання й результати хіміотерапії також незадовільні.

Паліативне лікування ПРП представлене системною й регіонарною хіміотерапією й деструкцією пухлини етанолом або низькою температурою (кріодеструкція). Системна хіміотерапія хворих ПРП із використанням 5-фторурацила, фторофура, доксорубіцина й мітоміцина виявилася малоефективною. Середня тривалість життя при лікуванні неоперабельних хворих не перевищує 6 міс.

Більше ефективною є регіонарна хіміотерапія, яка здійснюється за допомогою так званих інтервенційних радіологічних методик: хіміоінфузія в печінкову артерію (ХІПА), хіміоемболізація печінкової артерії (ХЕПА) і воротної вени (ХЕВВ).

Хіміоемболізація сполучає в собі ефекти регіонарної хіміотерапії й ішемії пухлини. ХЕПА виконується суспензією цитостатика в масляній контрастній речовині з наступним оклюзуванням печінкової артерії шматочками гемостатичної губки. Приблизно в 1/3 хворих процедура ускладнюється розвитком

постемболізаційного синдрому, що включає біль в ділянкі печінки, підвищення температури тіла, нудоту й блювоту, парез кишечнику. Середня тривалість життя хворих ПРП при даному методі лікування склала 16,6 міс. Слід зазначити ряд обмежень при цьому: виражена печінкова недостатність (загальний білірубін більше 50 мкмоль/л, альбумін менш 25 г/л, протромбін менш 50%); обсяг пухлини більше 70% обсягу печінки по даним КТ; пухлинний тромбоз із порушенням кровотоку воротної вени й ознаки портальної недостатності; виражений асцит пухлинного генезу; наявність внепечінкових метастазів.

Кріохірургія злоякісних пухлин печінки – відносно новий метод, що активно розвивається в останнє десятиліття. Основний принцип – деструкція пухлинної тканини in situ шляхом заморожування-відтавання з наступним розвитком коагуляційного некрозу. Перевагою методу перед резекцією печінки є можливість збереження нормальної печінкової паренхіми. Кріодеструкція показана при множинних білобарних пухлинах размірами до 5 см або пухлинах, розташованих впритул до магістральних судин, коли резекция дуже ризикована або неможлива. Кріохірургічне лікування при раку печінки показало високу ефективність, а його результати порівнянні з такими при резекціях печінки. Застосування кріотехніки під час оперативного втручання дозволяє запобігти дисемінацію пухлинних клітин, зменшити паренхіматозну кровотечу.

Руйнування пухлинних вузлів етанолом виконується методом чрезшкірної ін'єкції 96% етилового спирту в пухлинний вузол під контролем УЗД.

Профілактика

Профілактика ПРП міститься в усуненні самих канцерогенів, що далеко не завжди здійсненно, та й у застосуванні специфічних препаратів у хворих групи ризику. У першу чергу це стосується α-інтерферону, інгібітору ангіогенезу TNP-470 і гліциризіна (глікозид з кореня солодки). Проведені дослідження продемонстрували значне зниження ризику розвитку ГЦР у хворих компенсованим цирозом (HCV-обумовленим), пролікованих α-інтерфероном.

3.2. РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Епідеміологія

Рак підшлункової залози (РПЗ) займає 13-е місце у світі по частоті й 8-е місце по смертності серед злоякісних пухлин. Співвідношення смертності до захворюваності дорівнює близько 0,99. РПЗ найпоширеніший в економічно розвинених країнах й, навпаки, рідше зустрічається в африканських країнах, Індії, В'єтнамі, Південній Америці. Можливо, що різниця в захворюваності не об'єктивна й обумовлена труднощами розпізнавання.

Найбільша захворюваність в Європі у Данії, Ірландії, Великобританії, найменша – в Іспанії, Португалії, Греції. 5-річна виживаність у країнах Європи – менш 5%. Середній вік захворілих 69 років.

Етіологія

Існують найбільш доказові матеріали про шкоду паління. Ризик у курців, що викурюють одну пачку в день в 4 рази вище, ніж у не курців. При палінні більше 40 цигарок у день ризик розвитку РПЗ підвищується в 10 разів. Вважається, що основну відповідальність несуть нітрозоаміни, що знаходяться в тютюні. Коли вони попадають у підшлункову залозу, то реагують із ДНК й активують специфічні онкогени. Крім того, у багатьох курців, що занедужали РПЗ, визначається мутація гена р-53 (що типово для молекулярних порушень цього гена й при інших пухлинах під впливом тютюнових канцерогенів).

Однозначно вирогідні судження про роль харчових продуктів у генезі РПЗ. Особливе значення надається споживанню тваринних білків і м'яса. Показано пряму залежність між смертністю від РПЗ й рівнем споживання м'ясних продуктів. У Новій Зеландії, Данії, США, Канаді щодня споживається від 140 до 160 г м'яса й жиру на душу населення. У цих країнах смертність від РПЗ найбільш висока. У Японії, Італії, Ізраїлі споживаність названих продуктів від 40 до 80 г у день – показники смертності від РПЗ у цих країнах на 40-50% нижче.

Є дані про значення насичених і ненасичених жирних кислот. Споживання перших не приводить до індукції експериментальних пухлин панкреас; годівля тварин ненасиченими жирними кислотами – лінолевою і ліноленовою (у свинячому м'ясі в 2-3 рази більше, ніж у яловичому жирі) приводить до розвитку РПЗ в пацюків вірогідно частіше. Навпаки, є дані про захисний ефект фруктово-овочевої дієти у відношенні РПЗ.

Значення алкоголю у виникненні РПЗ не доведено. Результати різних публікацій досить суперечливі. У суперечці про роль алкоголю в походженні РПЗ є компромісні судження. Вони зводяться до відповідальності алкоголю за розвиток хронічного панкреатиту. Це захворювання є фоновим, що приводить до виникнення раку.

Украй суперечливі відомості про роль споживання кави. Сенсаційними й страхаючими були матеріали епідеміологічного дослідження, здійсненого в Бостоні McMahon і наступного за цим міжнародного дослідження в 22 країнах. Був показаний зв'язок між щоденним споживанням цього напою й підвищеним ризиком виникнення РПЗ. Однак, якщо в першій публікації затверджувалося, що ризик підвищений лише для жінок, то під час другої – зворотне – ризик виявився підвищеним тільки для чоловіків. Тим часом, наступні, більше строгі епідеміологічні дослідження, були негативними, не підтверджуючими канцерогенний ефект кави і чаю.

Ціла група індустріальних хімічних речовин підвищує ризик розвитку РПЗ при тривалому виробничому або побутовому контактах. Серед них деривати бензидіна, бетанафтиламінів, нитрозоамінів, металевий пил, різні розчинники ДДТ та ін.

У невеликого відсотка захворілих є докази спадкоємного РПЗ. Описуються до 30 родин, у яких ризик розвитку РПЗ перевищував популяційний в 5-13 разів.

Передракові хвороби і стани

У першу чергу варто назвати діабет. У великих дослідженнях виявилося, що серед хворих РПЗ діабетиків було 22,8%, а в контрольній когорті людей того ж віку – 8,3%.

Хронічний панкреатит, особливо застарілий, підвищує ризик розвитку РПЗ в 2 рази частіше в порівнянні з контрольною когортою.

Гастректомії або резекції шлунка, проведені із приводу пептичних виразок, доброякісних пухлин шлунка, в 3-5 разів підвищують ризик розвитку РПЗ. Існує кілька теоретичних пояснень цих спостережень. Одне з них – шлунок бере участь у деградації деяких канцерогенних агентів.

Патоморфологія

Пухлини панкреас виникають із ендокринної й екзокринної паренхіми залози. 95% пухлин мають екзокринне походження, 5% – ендокринне.

Найчастішою злоякісною пухлиною підшлункової залози є протокова аденокарцинома. Такий морфологічний варіант зустрічається в 80% хворих РПЗ. Середній розмір пухлини при діагностиці – 5 см. Медіана виживаності – 16 тижнів. 1 рік живуть 17% хворих, 5 років – 1%.

В 6% випадків діагностуються гігантоклітинні аденокарциноми (по зовнішньому вигляді вони виглядають як геморагічні кисти). Пухлини при первинній діагностиці мають великі розміри – до 11 см. Медіана виживаності – 8 тижнів. Ніхто не живе більше 1 року.

Залозисто-плоскоклітинний рак становить 4% від всіх пухлин, у чоловіків відзначається в 3 рази частіше. Рідко діагностується у хвості; у голівці – 60% всіх пухлин. Медіана виживаності – 24 тижні. Цей варіант має тенденцію до множинності вогнищ у підшлунковій залозі. 5 років ніхто не виживає, 1 рік живуть 5% хворих.

Муцинозна аденокарцинома становить 2% від всіх пухлин підшлуункової залози 78% з них локалізуються в голівці, 22% – в інших відділах залози. Середній розмір пухлини при первинній діагностиці – 6 см. Медіана тривалості життя – 44 тижні. 33% живуть 1 рік.

Муцинозна цистоаденокарцинома зустрічається в 1% всіх випадків РПЗ. Вражаються частіше жінки. В 60% пухлина локалізується в тілі залози, по 20% у голівці й хвості. Під час первинної

діагностики деякі пухлини досягають 16 см у діаметрі, 50% можуть бути вилікувані хірургічним шляхом (живуть до 5 років). Від доброякісних кист відрізняються присутністю стінок і перетинок.

Ацинарний рак відзначається в 1,5% хворих. У чоловіків в 2,5 рази частіше. Типовий для осіб більш молодого віку. У голівці й тілі пухлина локалізується однаково часто – по 43%. Середній розмір пухлини під час первинної діагностики – 5 см. Медіана виживаності – 28 тижнів. 1 рік живуть 14% хворих, 5 років – ніхто.

Класифікація РПЗ по системі TNM 8-е видання

T – первинна пухлина.

TX – первинна пухлина недоступна оцінці.

T0 – немає ознак первинної пухлини.

Tis – рак in situ.

T1 – пухлина в межах підшлункової залози, розміри якої не перевищують 2 см у найбільшому вимірі.

T1a – пухлина максимальним розміром не більше 0,5 см

T1b – пухлина максимальним розміром більше 0,5 см

T1c – пухлина максимальним розміром більше 1, але не більше 2 см

T2 – пухлина максимальним розміром більше 2 см але не більше 4 см

T3 – пухлина максимальним розміром більше 4 см

T4 – пухлина вростає в любу з зазначених структур: черевної стовбур, верхню брижову артерію, загальну печінкову артерію

N – регіонарні лімфатичні вузли.

NX – регіонарне метастазування недоступно оцінці

N0 – немає метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах

N1 – метастази в 1-3 регіонарних лімфатичних вузлах

N2 – метастази в 4 або більше регіонарних лімфатичних вузлах

M – віддалені метастази

M0 – нема віддалених метастазів

M1 – наявний віддалений метастаз

Угруповання по стадіях

Стадія раку	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1–3	N1	M0
III	T1-T3 T4	N2 Люба N	M0 M0
IV	Люба T	Люба N	M1

Клініка

Ранні симптоми РПЗ пов'язані з тиском пухлини на вісцеральні аферентні нерви. Серед цих ранніх ознак – епігастральне здуття, загальне нездужання, слабкість, закріпи. Маскує захворювання розвиток діабету, нерідко підозрюють хвороби жовчного міхура, виразкову хворобу шлунка.

Симптоми РПЗ розрізняються залежно від місця пухлинного ураження в підшлунковій залозі. Основні симптоми РПЗ – жовтяниця й біль. Ці симптоми відзначаються в 90% захворілих. Жовтяниця – ознака пухлинного ураження голівки підшлункової залози – є наслідком зтиснення дистальної частини загальної жовчної протоки. При раку тіла панкреас жовтяниця реєструється лише в 7% захворілих. При раку хвоста жовтяниця може бути обумовлена метастазами в печінку. Безболюча жовтяниця не типова для РПЗ. Серед симптомів, що супроводжують жовтяницю – сверблячка, темна сеча, світлий кал. Пальпується збільшений жовчний міхур (в 29%) – симптом Курвуазьє.

Болі – найбільш важкий симптом РПЗ. При раку хвоста й тіла вони реєструються в 87% пацієнтів, при раку голівки – в 72%. Пов'язані болі або зі зтисненням нервового сплетення за верхньомезентеріальною артерією, або з метастазуванням у заочеревинні лімфовузли й проростанням екстрапанкреатичних нервових сплетень. Болі можуть локалізуватися або в лівому верхньому

квадранті живота, або в спині. Характер їх може мінятися при зміні положення. Іноді болі гризучі, що нагадує симптоми виразкової хвороби, можуть бути переривчастими, спастичними, підсилюючимися в нічний час, можуть супроводжуватися гіперестезією шкіри. Від панкреатитів, при яких також спостерігаються схожі болі, РПЗ відрізняється відсутністю гіпертермії й лейкоцитозу.

Третій важливий симптом РПЗ – неясна для пацієнтів втрата ваги, навіть при збереженні апетиту. Спостерігається вона в 92% хворих з локалізацією раку в голівці й в 100% при ураженні тіла або хвоста. Втрата ваги найімовірніше зв'язана зі стеатореєю. З калом виділяється підвищена кількість нейтрального жиру, жирних кислот – через порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози.

Анорексія відзначається в 64% хворих РПЗ. Нудота й блювота фіксуються відповідно в 43-45%. Найчастіше це обумовлено зтисненням дванадцятипалої кишки й шлунка. Іноді розвивається клініка гострого холециститу або гострого панкреатиту.

Пухлинне утворення в животі, в біляпупковій зоні, асцит, спленомегалія (обумовлена зтисненням воротної або селезінкової вен) визначаються в частині пацієнтів вже при першому візиті до лікаря. Метастази по очеревині можуть обумовити зтиснення кишечнику із симптоматикою запору або непрохідності. Нерідко до постановки діагнозу РПЗ розвивається картина діабету. Часті порушення згортування крові – тромбози, тромбофлебіти. Майже 67% хворих перебувають у важкій психічній депресії.

Діагностика

Рак голівки й дистальних відділів підшлункової залози (в переважному числі випадків це протокова аденокарцинома), характеризується досить низькою резектабельністю, що не перевищує 25-30%. У першу чергу це обумовлено порівняно пізньою появою клінічних симптомів, незначним проявом з боку загальноклінічних лабораторних показників, малою інформативністю традиційних інструментальних методів дослідження й труднощами інтерпретації початкових змін у голівці підшлункової залози, навіть

при ревізії під час операції. У у зв'язку з цим пухлини діагностуються пізно.

Роль симптомів і даних анамнезу у встановленні діагнозу й особливо його стадії при раку голівки підшлункової залози залишається спірною. Ранні клінічні прояви РПЗ, з однієї сторони убогі, а з іншої можуть відбивати аж ніяк не ранню стадію захворювання.

Переважна локалізація раку в області голівки залози обумовлює ранню обструкцію загальної жовчної протоки. Механічна жовтяниця при РПЗ нерідко в широкій практиці розглядається чи не як фінал захворювання. Але цей синдром не можна розглядати як ознаку запущеного захворювання, хоча саме жовтяниця є, як правило, основною причиною пізнього цілеспрямованого обстеження в хірургічному стаціонарі. Велика кількість таких хворих попадає у поле зору хірургів після тривалого спостереження, обстеження й безглуздого лікування в інфекційних лікарнях. Виражена інтоксикація в більшості хворих із тривалою механічною жовтяницею, як правило, не дає можливості адекватно оцінити їх соматичний статус на початкових етапах обстеження. Однак після здійснення біліарної декомпресії в стані хворих, функції печінки й нирок найчастіше швидко відбувається істотне поліпшення й з'являється можливість оперативного лікування.

Комплекс методів клінічного й інструментального обстеження допомогає розділити хворих РПЗ на три групи:

- пацієнти з віддаленими метастазами;
- пацієнти з локалізованою пухлиною, але можливим залученням судин;
- пацієнти з високою можливістю радикальної операції.

Широко доступним і досить інформативним є ультразвукове дослідження, хоча в осіб з надлишковою масою тіла або метеоризмом візуалізація підшлункової залози, особливо її дистальних відділів, виявляється складною. Ультразвукове дослідження з кольоровим доплеровским картуванням розширює можливості розрізнення пухлинних і запальних процесів, оцінки взаємини їх з магістральними судинами й навколишніми органами.

Але основне діагностичне значення мають все-таки рентгенівська спіральна КТ або МРТ. Спіральна КТ із рентгеноконтрастним

посиленням у цей час є методом вибору в діагностиці РПЗ й у встановленні його стадії, дозволяє встановити природу утворення і його локалізацію, метастази, судинну анатомію й інвазію. Спіральна КТ виявляє в 100% нерезектабельність й в 75% резектабельність пухлини. Велику перспективу має МРТ із контрастуванням проток.

При раку голівки підшлункової залози високу інформативність несе внутрішньопросвітне УЗД, хоча досвід його застосування поки невеликий.

Наявність асциту, метастазів, місцевого поширення пухлини із залученням вісцеральних судин свідчить про пізню стадію й нерезектабельність пухлини. У цих випадках повинні бути використані транскутанна тонкоголкова біопсія пухлини або лапароскопічне дослідження з інтракорпоральним УЗД й біопсією.

У діагностиці раннього РПЗ велике значення може мати й ендоскопічне дослідження з використанням транспапілярної катетеризації головної панкреатичної протоки з аспіраційною біопсією для виявлення окультного РПЗ.

У ряді випадків і езофагогастродуоденоскопія може показувати непрямі ознаки РПЗ:

- стравохідні або ізольовані шлункові варикозно розширені вени при оклюзії воротної або селезінкової вени;
- вдавлення пухлини або стовщення стінок у вихідному відділі шлунка, а також звуження просвіту;
- набряк слизуватої початкового відділу дванадцятипалої кишки, вдавлення, пухлинні ерозії або виразка. Ці локальні зміни можуть приводити до дуоденальної непрохідності, що розвивається в 5-10% хворих пухлиною голівки підшлункової залози.

Перспективним напрямком в уточнюючій діагностиці РПЗ є лапароскопія з інтракорпоральним ультразвуковим дослідженням, цитологією перітонеальної рідини й навіть біопсією пухлини або метастатичних вогнищ. В умовах механічної жовтяниці при підтвердженні нерезектабельності пухлини цей метод дозволяє відразу ж здійснити й біліодігестивне шунтування.

Чи небхідне морфологічне підтвердження діагнозу до операції? На таке питання може бути лише одна відповідь – ні. Вже

на зорі радикальної хірургії періампулярних пухлин, в 50-х роках, таку аргументовану відповідь дали багато хірургів того часу. Пункційна біопсія має значну частоту діагностичних помилок. І все-таки роль цього діагностичного методу не можна ігнорувати повністю. До операції біопсія необхідна в тих випадках, коли дані обстеження чітко вказують на нерезектабельність. Результати біопсії необхідні, розраховуючи на наступну ад'ювантну терапію. Біопсія досить необхідна також у тих випадках, коли немає прямих ознак нерезектабельності пухлини, але є вогнища підозрілі на метастази в печінці. Підтвердження метастатичного характеру цих вогнищ дозволить уникнути діагностичної лапаротомії.

Таким чином, абсолютним свідченням нерезектабельності РПЗ можуть бути лише гистологічно верифіковані метастази аденокарциноми в печінці, регіонарних лімфатичних вузлах або інші віддалені метастази, канцероматоз очеревини.

Хірургічне лікування РПЗ

Суперечки із приводу ролі хірургії при РПЗ не слабшають і тривають протягом багатьох років. Є крайні точки зору. Перші вважають, що після паліативних втручань хворі живуть комфортабельніше й довше, ніж після радикальних резекцій (ведучих до повної реконструкції верхнього відділу шлунково-кишкового тракту) і при яких висока післяопераційна летальність і незадовільні віддалені результати. Другі виходять із того, що післяопераційна летальність, завдяки розвитку анестезіології й реанімації скоротилася, а шанс вижити мають лише радикально прооперовані хворі.

Відсутність віддалених метастазів й інструментальних або клінічних ознак нерезектабильності – підстава для пропозиції хворому хірургічного лікування. Для хворих з жовтяницею переважає тактика попереднього проведення жовчерозвантажувальних операцій, поскільки на тлі гіпербілірубінемії частота ускладнень після радикальних втручань збільшується.

Радикальні операції при РПЗ технічно дуже складні й повинні виконуватися у великих центрах висококваліфікованими хірургами.

Панкреатодуоденальна резекція – основний тип радикальної операції, не виконується при інвазії пухлиною нижньої порожньої вени, аорти, верхньої мезентеріальної артерії та вени, воротної вени. Для ухвалення операційного рішення варто мобілізувати дванадцятипалу кишку й голівку панкреас від підлягаючої нижньої полої вени й аорти. Цей прийом також дозволяє судити про залученість верхньої мезентеріальної артерії. Важливим вважається оцінка можливості диссекції воротної вени й верхньої мезентеріальної вени.

Вилучений при панкреатодуоденальній резекції анатомічний препарат складається із загальної жовчної протоки, жовчного міхура, голівки, шийки й секреторної частини панкреас, дванадцятипалої кишки, малого й частини великого сальника, дистальної половини шлунка. Крім того, висіченню підлягає паракавальна клітковина, видаляються супрапілоричні, інфрапілоричні, передні панкреатодуоденальні, задні панкреатодуоденальні лімфовузли. Висікаються також лімфовузли гепатодуоденальної зв'язки й по ходу загальної печінкової артерії. Просте перерахування вилучених органів свідчить про складну техніку цього оперативного втручання, адже хірург має виконати серію відбудовних маніпуляцій (панкреатоєюностомія, біліодігестивний анастомоз, гастроєюностомія й міжкишковий анастомоз). У середньому, тривалість операції 6,5-7 годин.

Шанс вижити після гастропанкреатодуоденальної резекції мають лише хворі, у яких по краях резекції не визначаються пухлинні клітки. Ті, у кого знаходять ці клітки живуть у середньому стільки ж, скільки хворі після хіміопроменевого лікування.

Низька резектабильність РПЗ і слабкі можливості стандартних радикальних операцій (незважаючи на їх виняткову технічну складність) у забезпеченні задовільних віддалених результатів констатуються більшістю фахівців, що займаються лікуванням цієї категорії хворих.

При РПЗ виконуються ще більш об'ємні операції – тотальна панкреатектомія й розширена панкреатодуоденальна резекція. Потреба тотальної панкреатектомії обґрунтовується виключенням мультифокальних вогнищ у підшлунковій залозі й більш радикальною дисекцією регіонарних лімфовузлів. Видаляються

лімфовузли кореня селезінки, лімфовузли навколо хвоста панкреас. Серед частих ускладнень після таких операцій – важкий діабет. Вважається, що немає прямих доказів ролі мультифокальності при рецидивах хвороби. Більш імовірно, що рецидивування обумовлено метастазами у лімфовузли.

Розширена панкреатодуоденальна резекція передбачає видалення сегмента воротної вени й залучених у пухлинний процес артерій з васкулярною реконструкцією. Крім того, широко відаляються заочеревинні лімфовузли від черевной артерії до клубової біфуркації. Оптимістичні результати досягнуті від цієї операції в Японії. Було показано, що виживаність після розширеної панкреатодуоденальної резекції вірогідно вище, ніж при стандартній.

На жаль, більшість випадків РПЗ нерезектабильні. Хірургія, проте, використовується з паліативними цілями в багатьох хворих для контролю жовтяниці, непрохідності, болів.

Жовтяниця й цілий комплекс пов'язаних з нею симптомів – тяжкі випробування для хворих, вчора ще здорових. Перший і важливий висновок, який варто прийняти лікареві – чи є остання наслідком внутріпечінкового метастазування, чи зв'язана вона з холестазом або зі зтисненням жовчних проток. Жовтяниця при раку голівки панкреас зв'язана зі зтисненням дистального відділу загальної жовчної протоки. Методи жовчевідведення: хірургічне формування обхідних біліодігестивних анастомозів, чрезшкірна, чрезпечінкова холангіостомія й ендоскопічне ретроградне дренування з ендопротезуванням проток. Жовтяниця також елімінується шляхом накладення анастомозу між жовчним міхуром або загальною жовчною протокою й петлею ілеум. Останній анастомоз кращий через можливість наступного зтисненния міхурової протоки. Технічно виконання анастомозу між жовчним міхуром і петлею голодної кишки легше й післяопераційна летальність також майже в 2 рази менше, ніж при накладенні холедохоентеростомії.

Останні роки відвід жовчі при здавленій загальній жовчній протоці здійснюють за допомогою пластикових, гумових або металевих трубчастих стентів, що вводять чрезшкірно транспечінково або ендоскопічно. Ці маніпуляції легше переносяться хворими, чим накладення хірургічних анастомозів, але післяопераційна

летальність залишається високою (25%) за рахунок частого розвитку інфекційних холангітів.

У пізніх випадках РПЗ розвивається зтиснення пухлиною дванадцятипалої кишки і як наслідок цього, блювота. Паліативним втручанням при цій ситуації є накладення гастроентеростомії. На жаль, контроль блювоти можливий протягом 1-2 місяців лише в 10% хворих.

Променева терапія

Отже, радикальні й паліативні операції виконуються менш ніж половині хворих. Що ж робити з іншими? При чистій симптоматичній терапії, що часто не полегшує останні місяці життя хворих, лише 26% виживають протягом 6 місяців.

Принципово клітини РПЗ радіочутливі. Ефект залежить від дози й ступеня ушкодження нормальних структур. Для паліативних цілей (контроль симптомів болю, жовтяниці) план зовнішнього опромінення передбачає звичайно дозу в 50 Гр. Більш високі дози > 60 Гр призначають хворим з надією продовжити їхнє життя.

Для інтерстиціальної променевої терапії застосовуються I-125 (загальна доза нижче 50 Гр) разом із зовнішнім опроміненням (50 Гр).

Накопичено досвід інтраопераційного опромінення при РПЗ. Інтраопераційне опромінення може комбінуватися із зовнішнім з метою збільшити дозу на панкреас і забезпечити кращий локальний контроль хвороби. Доза інтраопераційного опромінення варіює від 10 до 20 Гр, а зовнішнього від 45 до 50 Гр. При цьому середня виживаність становить 16 місяців, окремі хворі живуть протягом 30 місяців. Опромінення залишається важливою допомогою в лікуванні РПЗ, метод вносить свій внесок у збільшення тривалості життя цих пацієнтів.

Хіміотерапія

Розвиток хіміотерапії в останню декаду й впровадження в клінічну практику гемцитабіна привели до того, що хіміотерапія

обговорюється, як повноправний метод лікування у хворих РПЗ. У хворих вдається збільшити медіану виживаності й поліпшити якість життя.

Найбільш популярним, добре вивченим в лікуванні хворих РПЗ препаратом є 5-фторурацил. Вивчалися й використовуються різні режими введення 5-фторурацила, різні модуляції протипухлинного ефекту (лейковорін, α-інтерферон), однак у цих дослідженнях не отримано істотного збільшення тривалості життя. Роботи останніх років указують на перевагу тривалих инфузій.

В останні 15 років з'явилося багато активних при інших пухлинах препаратів з нових груп, які також вивчалися при РПЗ. Незважаючи на невелику активність цих препаратів при РПЗ, у цей час тривають дослідження комбінацій, що включають доцетаксел, паклітаксел, іринотекан, елоксатін, капецитабін). Один із цих нових препаратів – гемцитабін – є в цей час базовим препаратом для хіміотерапії дисемінованого РПЗ.

З огляду на позитивні зміни в хіміотерапії РПЗ, починають обговорюватися проблеми 2-ї лінії хіміотерапії – доцільність проведення в порівнянні із кращим підтримуючим лікуванням. У якості 2-ї лінії лікування при рефрактерності до гемцитабіну вивчений режим OFF (оксаліплатин + лейковорін + 5-фторурацил инфузія 24 години). В іншому дослідженні вивчалася комбінація GEMOX (гемцитабін + оксаліплатин) у хворих із прогресуванням після застосування монотерапії гемцитабіном. Дослідження підтвердили доцільність проведення хіміотерапії в раніше лікованих хворих.

Також проводяться дослідження з оцінки 3- і 4-компонентних комбінацій при РПЗ, в основному на базі гемцитабіну.

Одним з напрямків поліпшення ефективності лікування місцевопоширеного нерезектабельного РПЗ є поєднання сучасних препаратів із променевою терапією. З огляду на те, що сьогодні стандартом хіміотерапії дисемінованого РПЗ є гемцитабін, розробляються різні режими хіміопроменевого лікування в сполученні зі стандартними (1000 мг/м2 1, 8, 15 дні) або низькими дозами гемцитабіна (400 мг/м2 2 рази в тиждень 1-3 й 5-7 тижні).

Ерлотініб, пероральний інгібітор епідермального фактора росту (EGFR), вивчався в комбінації з гемцитабіном у порівнянні

з монотерапією гемцитабіном у хворих дисемінованим РПЗ у Національному онкологічному інституті Канади. Відзначене значно частіше поліпшення в загальному стані хворих у групі з ерлотінібом.

В іншому дослідженні вивчався інгібітор неоангіогенеза (VEGF) у хворих місцевопоширеним РПЗ у сполученні з опроміненням і капецитабіном. Частковий ефект відзначений в 22%, в 17% – мінімальний ефект, в 59% – стабілізація процесу.

Інтерес представляють моноклональні антитіла проти різних антигенів на поверхні клітин РПЗ. Роботи поки перебувають в ембріональному стані. У клінічних умовах препарати одержали одиничні хворі. Разом з тим, описуються навіть повні ефекти. Наприклад, від препарату Моав 17-1А з 25 пацієнтів в 1 відзначена повна регресія.

Гормони й біологічні агенти в терапії РПЗ

Вважається, що РПЗ належить до гормонозалежних пухлин. На користь цього положення свідчать полові розходження в частоті РПЗ (у чоловіків частіше), а також виявлення рецепторів стероїдних гормонів.

Звернула на себе увагу робота Philip et.al. що показали, що гозерелин здатний збільшувати річну виживаність РПЗ до 22%.

У жінок похилого віку в ряді досліджень відзначений ефект тамоксифену. Середня виживаність у них становила 7 місяців.

Привернув увагу фахівців октреотід або сандостатин. Стабілізація РПЗ після застосування цього препарату (100-200 мг підшкірно 3 рази) відзначена в 27% випадків.

Прогноз

При пухлинах панкреато-дуоденальної зони прогноз несприятливий, тому що раннє розпізнавання цих пухлин у більшості випадків ускладнене й виконання радикальних втручань можливо лише в обмеженому числі випадків. Майже в 70% хворих діагноз ставлять пізно. Результати лікування таких хворих у зв'язку

із цим дуже погані: медіана виживаності – 4,1 місяці, однорічна виживаність – 20%, п'ятирічна виживаність – 4%.

Профілактика

Первинна профілактика: загальні міри профілактики злоякісних пухлин, відмова від паління, виключення впливу шкідливих факторів зовнішнього середовища, професіональних шкідливостей (азбестовий пил).

Вторинна профілактика: своєчасне лікування хронічного панкреатиту, цукрового діабету, систематичні профілактичні огляди при наявності кист і доброякісних пухлин підшлункової залози.

Контрольні питання:

1. Первинний і метастатичний рак печінки. Захворюванність та смертність.
2. Форма росту та гістологічна будова. Етіопатогенез гепатоцелюлярного та холангіоцелюлярного раку. Заходи профілактики.
3. Симптоми раку печінки. Періоди розвитку і клінічні форми.
4. Методи діагностики: реакція Абелєва-Татаринова, радіоізотопне сканування, ехографія, КТ, пункція печінки, лапароскопія.
5. Принципи лікування.
6. Захворюванність та смертність від РПЗ. Заходи профілактики.
7. Патоморфологія: локалізація, макроскопічні форми, гістологічна будова, метастазування.
8. Симптоми РПЗ. Клінічна картина залежно від локалізації пухлини.
9. Діагностика. Значення анамнезу, об'єктивного та лабораторних досліджень.
10. Диференціальний діагноз жовтяниці на підставі пухлини головки підшлункової залози.
11. Сучасні методи обстеження: релаксаційна дуоденографія, ретроградна ендоскопічна холангіопанкреатографія, КТ.
12. Принципи хірургічного лікування. Результати.

Тестові завдання
(вірні відповіді позначені *)

Завдання 1. Хвора 63 років хворіє протягом двох тижнів, коли помітила іктеричність склер, відмічався незначний біль розпираючого характеру в правому підребір'ї. Через дві доби від початку захворювання, з'явився кал сірого кольору, жовтяничність шкіри, яка поступово посилювалась. При надходженні у відділення загальний стан задовільний. При УЗД виявлено розширення внутрішньопечінкових і позапечінкових жовчних протоків і головної протоки підшлункової залози. Який діагноз найбільш ймовірний?

A. Пухлина загальної печінкової протоки
B. Холедохолітіаз, защемлення конкремента в супрадуоденальній частині холедоха
C. Холестатична форма вірусного гепатиту
D. Цироз печінки
E. Пухлина великого дуоденального сосочка *

Завдання 2. У хворого 60 років жовтяниця на протязі 3-х тижнів, почалася без болю і інтенсивність її наростає. Живіт при пальпації м'який. Позитивний симптом Курвуаз'є. При УЗД жовчних шляхів відмічається розширення жовчного міхура й холедоху. Яка першопричина цих змін.

A. Рак головки підшлункової залози *
B. Жовчно-кам'яна хвороба
C. Хронічний індуративний панкреатит
D. Інфекційний гепатит
E. Рак печінки

Завдання 3. Хворий 62 років звернувся до терапевта з приводу болю в мезогастральній області, яка іррадіює в поперекову ділянку, загальної слабкості, поганого апетиту, втрату ваги. Об'єктивно: хворий зниженого харчування, шкіра і склери світло-жовтого кольору, живіт м'який. В правому підребір'ї пальпується збільшений, безболісний жовчний міхур. Сеча темного кольору, кал безбарвний.

A. Жовчно-кам'яна хвороба, механічна жовтяниця
B. Рак голівки підшлункової залози, механічна жовтяниця *
C. Гемолітична жовтяниця
D. Паренхіматозна жовтяниця

Е. Цироз печінки

Завдання 4. Хвора 62 років поступила зі скаргами на постійні тупі болі, ниючий біль у правому підребір'ї. Періодично приступи болю різко загострюються. Останні 2 місяці з'явилась загальна слабкість, втрата апетиту. В анамнезі у хворої 20 років жовчно-кам'яна хвороба, калькульозний холецистит. Об'єктивно: шкіра і склери субіктеричні, печінка біля краю ребірної дуги, у ділянці жовчного міхура виявляється ригідність м'язів. Аналіз крові: Hb – 93г/л, Ер – $4*10^{12}$/л, Л – $6,7*10^{9}$/л, ШОЕ-25мм/г, загальний білірубін 180,6 мкмоль/л. Аналіз сечі: реакція на жовчні пігменти позитивна, на уробілін – негативна.

А. Вірусний гепатит
В. РПЗ
С. Жовчно-кам'яна хвороба
D. Рак жовчновивідних проток
Е. Рак жовчного міхура. *

Завдання 5. Хворий С., 48 років був госпіталізований в інфекційне відділення зі скаргами на пожовтіння шкіри та склер очей. При обстеженні: УЗД – в жовчному міхурі та жовчних протоках камінців не знайдено. Підшлункова залоза (голівка) не збільшена. При біохімічному обстеженні крові – різке збільшення фракції прямого білірубіну. Діагноз – інфекційний гепатит знято. Консультація онколога – підозра на пухлину підшлункової залози. Які обстеження потрібно виконати для уточнення діагнозу?

А. Комп'ютерна томографія з пункцією *
В. Дуоденографія.
С. R-графію шлунка
D. Гастродуоденоскопію.
Е. Рентгеноскопію (графію) шлунка та дуоденографію

Завдання 6. До лікаря звернулась хвора, 49 років, зі скаргами на появу жовтяниці протягом 3 тижнів, шкірний зуд, загальну слабкість, схуднення на 6 кг. Границі печінки 15 х 12 х 10 см; край печінки злегка закруглений, під краєм печінки пальпується тугоеластичне, малорухоме утворення овальної форми до 7 х 4 см. Стул глиняно-сірого кольору. Загальний білірубін 256 ммоль/л, прямий – 96 ммоль/л. Ваш попередній діагноз?

A. Пухлина або кіста правої долі печінки
B. Хвороба Боткіна
C. Пухлина панкреатодуоденальної зони *
D. Пухлина жовчного міхура
E. Водянка жовчного міхура

Завдання 7. Хворий А., 55 р., звернувся в онкодиспансер зі скаргами на болі в правому підребір'ї та епігастрії, втрату апетиту, схуднення, підвищення температури, збільшення живота в об'ємі. В анамнезі: переніс гепатит В, страждає цирозом печінки. Об'єктивно: шкіра і видимі слизові іктеричні, пальпується збільшена, щільної консистенції печінка, яка виходить з підребір'я на 12 см. В ній пальпуються щільні вузли. Визначається наявність асцитичної рідини в черевній порожнині. При пункції живота асцитична рідина серозно-геморагічного характеру – 6 л. УЗД печінки: дифузне збільшення, виявлені множинні вузли. Дослідження на АФП виявило його присутність у сироватці крові.

1. Поставте діагноз.
A. Загострення хронічного гепатиту. Асцит
B. Циротичний асцит
C. Пухлина жовчного міхура
D. Гепатоцелюлярний рак печінки T4N2M1. Асцит.*
E. Гепатоцелюлярний рак печінки T3N1M0. Асцит.
2. Призначте лікування.
A. Видалення асцитичної рідини. Поліхіміотерапія *
B. Внутриочеревина поліхіміотерапія
C. Променева терапія
D. Видалення асцитичної ридини.
E. Видалення асцитичної ридини. Променева терапія.

Завдання 8. Хворий С., 60 років, звернувся в клініку із скаргами на болі в епігастрії, відсутність апетиту, схуднення, свербіння шкіри і жовтяницю. Вважає себе хворим на протязі 3-х місяців, не лікувався. Об'єктивно: іктеричність шкіри і склер, при пальпації живота виявлена резистентність в епігастральній ділянці, збільшений жовчний міхур. При рентгенографії шлунка і ДПК: розгорнута підкова ДПК, звуження кишки. КТ: виявлена пухлина в головці підшлункової залози до 9 см в діаметрі. Діагноз: рак головки підшлункової залози, механічна жовтяниця. Призначте лікування.

A. накладання холецистоєюноанастомозу
B. поліхіміотерапія
C. накладання холецистоєюноанастомозу + поліхіміотерапія *
D. панкреатодуоденальна резекція
E. симптоматична терапія

Завдання 9. Хворий 47 років 3 місяці відмічає прогресуюче пожовтіння шкіри, темну сечу і безколірний кал. При обстеженні виявлено пухлину великого дуоденального сосочка розміром 2 см. Віддалених метастазів не виявлено. Яке лікування для хворого буде оптимальним?

A. Консервативна терапія спазмолітиками і жовчегінними препаратами
B. Папілосфінкретотомія
C. Панкреатодуоденальна резекція *
D. Холедохотомія з зовнішнім дренуванням холедоха.
E. Холедохотомія з зовнішнім дренуванням холедоха.

Завдання 10. Хворий 62-х років на протязі 2 місяців відчув загальну слабість, тупі болі в епігастрії, втратив апетит, схуд на 12 кг. Два тижні тому домашні відмітили в нього пожовтінні шкіри, яке прогресує. Кал сірого кольору, сеча темна. При обстеженні в правому підребір'ї пальпується збільшений напружений жовчевий міхур. Яке дослідження найефективніше допоможе встановити причину жовтяниці?

A. УЗД панкреатодуоденальної зони *
B. Ангіографія
C. Пероральна холангіографія
D. Гастрофіброскопія
E. Рентгеноскопія шлунково-кишкового тракту

Розділ 4

РАК ОБОДОВОЇ І ПРЯМОЇ КИШКИ

Епідеміологія

У цивілізованих, економічно розвинених країнах колоректальний рак є однією з найпоширеніших злоякісних пухлин. У структурі онкологічної захворюваності у світі колоректальний рак у цей час посідає 4 місце. Кожен рік у світі реєструється близько 800 тисяч захворівших на колоректальний рак, з них більш половини (440 тисяч) вмирає. По смертності колоректальний рак посідає третє місце (після раку легені й шлунка в чоловіків, після раку молочної залози й шлунка в жінок).

Найбільш висока захворюваність раком товстої кишки в економічно розвинених країнах миру: США, Канада, Нова Зеландія, країни Західної Європи. Співвідношення раку ободової кишки до раку прямої кишки в розвинених країнах становить приблизно 2:1, у відсталих – 1:1. Частота розподілу рака у різних сегментах наступна:

- сліпа й висхідна ободова кишка – 27%;
- поперечна ободова кишка – 10%;
- нисхідна й сигмоподібна ободова кишка – 36%;
- пряма кишка й анальний канал – 19%;
- інші локалізації – 8%.

Етіологія

Виникнення раку ободової кишки зв’язують із впливом канцерогенних речовин, що утворяться в кишковому вмісті з компонентів їжі під впливом бактеріальної флори. У калових масах

знаходиться величезна кількість бактерій. Вони обчислюються мільярдами в 1 мм^3 речовини. Ферменти, які виділяють мікроорганізмами, беруть участь в обміні білків, фосфоліпідів, жирних і жовчних кислот, білірубіна, холестерину й т.д. Під впливом бактеріальної флори з амінокислот вивільнюється аміак, утворюються нітрозаміни, летючі феноли, відбувається перетворення первинних жовчних кислот (холевої і хенодезоксіхолевої) у вторинні (літохолеву й дезоксіхолеву).

Багатьма тестами доведена канцерогенна, мутагенна дія вторинних жовчних кислот. У розвитку раку ободової кишки вони відіграють провідну роль. Перетворення первинних жовчних кислот у вторинні відбувається під дією ферменту холаноїн-7-дегідроксилази, виробляємої деякими анаеробними кишковими бактеріями. Активність ферменту зростає при підвищенні концентрації жовчних кислот. Концентрація жовчних кислот залежить від характеру харчування: вона збільшується при прийомі їжі, багатої білками й особливо жирами. Тому в розвинених країнах з високим рівнем споживання м'яса й тваринних жирів захворюваність раком ободової кишки вище, ніж у країнах, що розвиваються.

Вважається, що протилежний, гальмуючий канцерогенез вплив несе їжа, що містить велику кількість рослинної клітковини й насичена вітамінами А і С. Рослинна клітковина містить так звані харчові волокна. Цим терміном позначають речовини, стійкі до метаболічних процесів в організмі. До них належать целюлоза, геміцелюлоза, пектини, продукти з водоростей. Всі вони є вуглеводами. Харчові волокна збільшують обсяг калових мас, стимулюють перистальтику й прискорюють транспорт умісту по кишківнику. Крім того, вони зв'язують солі жовчних кислот, зменшуючи їхню концентрацію в калових масах. Високим змістом харчових волокон характеризується житнє борошно грубого помолу, квасоля, зелений горошок, пшоно, чорнослив.

У розвинених країнах споживання з їжею грубої клітковини протягом останніх десятиліть знижувалося. Можливо, це привело до росту захворюваності хронічними колітами, поліпами й раком товстої кишки.

Певне значення у виникненні раку грають генетичні фактори. Про це свідчать випадки раку ободової кишки серед кровних родичів.

Рак товстої кишки в більшості випадків розвивається з поліпів. Вони виникають у результаті продуктивного запального процесу (гіперпластичні або регенераторні поліпи) або є доброякісними новоутвореннями (залозисті або аденоматозні поліпи). Аденоматозні поліпи вважають передраковим захворюванням товстої кишки. Вони мають вигляд округлих утворень, рожево-червоного кольору, м'якої консистенції, розташованих на вузькій ніжці або широкій основі із гладкою або бархатистою поверхньою (ворсинчата пухлина). Розмір їх варіює від декількох міліметрів до 3-4 см і більше. Зі збільшенням розміру поліпів, їхньої ворсистості й ступеню дисплазії підвищується ймовірність злоякісного переродження. Поліпи діаметром менш 1 см малігнізуються в одиничних випадках, тоді як у поліпах більш 2 см малігнізацію виявляють в 40-50%. Розрізняють одиночні, множинні поліпи й дифузний поліпоз.

Важливими факторами ризику є генетичні синдроми: сімейний дифузний поліпоз, синдром Пейтца-Єгерса, синдром Гарднера, хвороба Тюрка й ін. Деякі форми колоректального раку є спадковими. До них належить спадкоємний неполіпозний колоректальний рак (синдром Lynch I і синдром Lynch II).

Облігатним передраком ободової кишки є дифузний поліпоз, при якому майже в 100% випадків розвивається рак. Захворювання передається генетично, малігнізація наступає в молодому віці. Лікування поліпоза оперативне. Залежно від обсягу ураження виконують резекцію кишки або субтотальну колектомію. При одиночних поліпах на вузькій ніжці можлива їх ендоскопічна електроексцизія. Надалі через кожні 6 місяців виконують фіброколоноскопію з електрокоагуляцією знов виниклих поліпів.

Неспецифічний виразковий коліт і хворобу Крона вважають факультативним передраком. Вони підлягають консервативному лікуванню. Ендоскопічне обстеження роблять щорічно. При відсутності ефекту від консевративного лікування й прогресуванні дисплазії прибігають до резекції кишки.

Патоморфологія

По характеру росту розрізняють екзофітні й ендофітні пухлини. Екзофітні пухлини ростуть у просвіт кишки у вигляді поліпа, вузла або ворсинчастого утворення, що нагадує кольорову капусту. При розпаді екзофітної пухлини виникає блюдцеподібний рак, що має вигляд виразки із щільним дном і валикоподібними краями, що виступають над поверхнею неураженої слизуватої.

Ендофітний (інфільтративний) рак росте переважно в товщі кишкової стінки. Пухлина поширюється по периметру кишки й охоплює її циркулярно, викликаючи звуження просвіту. При розпаді ендофітного раку з'являється велика плоска виразка, розташована по периметру кишки зі злегка піднятими щільними краями й нерівним дном (виразкова або виразково-інфільтративна форма).

Існує закономірність у характері росту пухлини в різних відділах кишки. У правій половині ободової кишки частіше зустрічаються екзофітні пухлини, у лівій – 3/4 всіх новоутворень ростуть ендофітно.

В 70-75% випадків злоякісні пухлини представлені аденокарциномою, рідше зустрічаються солідні або слизуваті раки. Дві останні форми протікають більш злоякісно.

Рак ободової кишки характеризується повільним ростом і пізнім метастазуванням. Ріст пухлини відбувається переважно в поперечному до кишкової стінки напрямку. Шляхом прямого проростання рак ободової кишки може поширитися в заочеревинну клітковину, на черевну стінку, петлі тонкої кишки й інші органи й тканини.

Основним шляхом метастазування є лімфогенний. Частота лімфогенного метастазування залежить від розташування, форми росту й гістологічної будови пухлини. Метастази в лімфатичні вузли частіше зустрічаються при пухлинах лівої половини ободової кишки, ендофітному рості, солідному й слизуватому раку.

Поширення по венах спостерігається рідко. Воно обумовлено прямим проростанням пухлини у венозні судини і приводить до появи віддалених метастазів. Віддалені метастази виявляють в 20-25% хворих, частіше при пухлинах лівої половини кишки.

Найбільш часто вражаються заочеревинні лімфатичні вузли, печінка, рідше – легені, наднирники, очеревина.

Сучасні принципи скрінінга колоректального раку

Своєчасне виявлення колоректального раку припускає діагностику його на ранніх, доклінічних стадіях, коли відсутні всякі клінічні прояви цього захворювання. Скринінг, або раннє виявлення колоректального раку, проводиться за допомогою пальцевого обстеження, ендоскопічного методу й гемоккультгесту.

Близько 70% всіх ректальних карцином виявляється при пальцевому дослідженні прямої кишки. От чому є обов'язковим пальцеве обстеження прямої кишки при профілактичних оглядах у гінеколога, уролога й лікарів інших спеціальностей.

Сигмоїдоскопія й тотальна колоноскопія являються важливими методами скрінінга колоректального рака. При використанні сучасних гнучких сигмоїдоскопів довжиною 60 см вдається виявити 55% аденом і карцином сигмовидної і прямої кишки, що розвиваються de novo. Чутливість цього методу становить 85%.

Дослідження калу на сховану кров (гемоккульт-тест) є основним методом скрінінга. Гемоккульт–тест (реакція Грегерсена) був розроблений в 60-х рр. XX століття і до теперішнього часу апробований на мільйонах людей. До основних переваг цього методу варто віднести простоту дослідження і його відносну дешевину. Підставою для проведення зазначеного тесту є те, що колоректальні аденоми й карциноми в тій або іншій ступені кровоточать. При проведенні скрінінга серед формально здорового населення від 2 до 6% обстежених мають позитивний гемоккульт–тест. При подальшому обстеженні пацієнтів, що мають позитивний гемоккульт-тест, колоректальний рак виявляється в 5–10%, а залозисті аденоми – в 20–40% випадків.

Клінічна картина

Клінічні прояви раку ободової кишки залежать від стадії процесу, морфологічної форми пухлини, локалізації. Симптоми раку правої й лівої половини ободової кишки значно відрізняються.

При ураженні **правої половини** характерні 5 основних симптомів: біль, анемія, втрата апетиту, загальна слабість і наявність пальпуємої пухлини.

Біль зустрічається в 90% хворих і є найбільш частим і раннім симптомом. Вона відчувається в правій половині живота або не має чіткої локалізації, носить постійний ниючий або спастичний приступоподібний характер.

Анемія спостерігається у 65-70% хворих на рак сліпої й висхідної кишки, нерідко є одним з перших ознак захворювання. Більшість клініцистів зв'язує розвиток анемії не тільки із кровотечею, але й з інтоксикацією.

Трохи рідше зустрічаються симптоми інтоксикації, характерні для злоякісних пухлин внутрішніх органів: втрата апетиту, загальна слабість і підвищена стомлюваність. Іноді ці ознаки з'являються відносно рано, проте причиною візиту хворих до лікаря служать не часто. Слід зазначити, що схуднення при раку товстої кишки зустрічається рідко й характерним для цієї пухлини вважатися не може.

Важливим симптомом є наявність пальпуємої пухлини. Самі хворі виявляють новоутворення рідко (3-8 %), але до моменту надходження в клініку пухлину вдається пропальпувати приблизно в 70-80 % хворих. Легше прощупуються екзофітні пухлини. При ендофітному рості визначити новотвір складніше. Пальпуєма пухлина має щільну або плотноеластичну консистенцію, поверхня її нерідко горбиста. При відсутності запальних ускладнень пухлина безболісна або злегка чутлива при пальпації, має чіткі контури й трохи закруглені краї. Зміщуваність новотвору залежить від рухливості ураженого відділу кишки й від проростання пухлини в навколишні тканини. Найбільш рухливі пухлини поперечково-ободової кишки, менша рухливість відзначається при пухлинах сліпої кишки. Новоутворення печінкового куту й висхідної ободової кишки малорухомі.

З інших клінічних ознак, що рідше зустрічаються, слід зазначити нудоту, відрижку, здуття в епігастральній ділянці, зрідка блювоту й неприємні відчуття в роті.

Приблизно в одного з п'яти хворих рак правої половини товстої кишки приводить до підвищення температури. Лихоманка може

бути тривалий час, а температура іноді досягає високих цифр. Про це варто пам'ятати, і при тривалих гарячкових станах неясної природи проводити рентгенологічне дослідження кишковику.

Симптоми раку **лівої половини** ободової кишки істотно відрізняються від описаних вище. При цих пухлинах на перший план виходить ускладнення пасажу калових мас по кишковику. Приблизно в половини хворих воно виражається в стійких закріпах, які погано піддаються дієтичному й медикаментозному лікуванню й нерідко супроводжуються почуттям важкості, гурчанням і здуттям кишковика. Після отходження великої кількості калу й газів ці симптоми на час зникають.

Проноси для раку цього відділу кишковику не характерні, вони скоріше свідчать про супутній коліт. У той же час чергування запорів з проносами, що зустрічається відносно рідко (в одного з 10-12 хворих), може бути патогенетично пов'язане з наявністю пухлини. Це обумовлено інтенсивними процесами, що виникають при тривалій затримці стула, які супроводжується виділенням рідини в просвіт кишки й розрідженням калових мас, що накопичуються вище звуження. У результаті після тривалої затримки стула з'являється пронос, а надалі знову виникає закріп.

При значному звуженні просвіту кишки у хворих виникають явища кишкової непрохідності, частіше хронічної, що проявляється періодичною затримкою стула й газів, короткочасним болем і здуттям живота. В інших випадках кишкова непрохідність виникає гостро у вигляді нападу схваткоподібної болі в животі, що супроводжується раптовою затримкою стула й газів, посиленою, видимою оком, перистальтикою кишковику, здуттям живота, болісністю при пальпації розтягнутих петель кишки, деякою напругою м'язів і нерідко вираженим симптомом Щьоткина.

Непрохідність кишковику може виникнути при пухлині, розташованій в будь-якій частині ободової кишки, але в більшості таких хворих новоутворення розташоване у сигмоподібній кишці.

Іншою особливістю раку лівої половини ободової кишки є патологічні домішки в калових масах. Найбільш характерна домішка крові в результаті травми, що виникає при проходженні твердих калових мас через звужену пухлиною ділянку. Видима оком кров,

змішана з каловими масами, спостерігається приблизно в 1/3 хворих. Ще частіше вдається виявити приховану кров при копрологічному дослідженні. Іноді поряд із кров'ю у хворих відзначається виділення невеликої кількості слизу, а при супутніх запальних змінах кишкової стінки – домішки смердючого гною.

Такі симптоми, як біль у вогнищі ураження й пальпуєме новоутворення, при раку лівої половини товстої кишки зустрічаються в 2-3 рази рідше, ніж у правій, але наявність їх істотно полегшує встановлення діагнозу.

Інші клінічні ознаки, у тому числі зниження апетиту, загальна слабість, схуднення, анемія, при раку лівої половини товстої кишки зустрічаються рідко й характеризувати цю пухлину не можуть.

У зв'язку з різноманітністю симптоматики, домінуванням тих або інших ознак можна виділити наступні клінічні форми раку ободової кишки: токсично-анемічна, ентероколітична, диспептична, обтураційна, псевдозапальна, пухлинна.

Значно міняють клініку, утрудняють діагностику, погіршують прогноз захворювання й збільшують ризик операції різні ускладнення, що зустрічаються приблизно в 25% випадків. До **ускладнень раку товстої кишки** варто віднести кровотечу, перфорацію пухлини або привідного відділу товстої кишки, кишкову непрохідність, розвиток абсцесів у стінці кишки, черевній порожнині або заочеревинній клітковині.

Для **раку прямої кишки й анального каналу** характерна яскрава клінічна симптоматика:

1) Патологічні виділення із заднього проходу – самий характерний симптом при цьому захворюванні – кровотеча із заднього проходу спостерігається в 75-90% всіх хворих, виділення крові відбувається частіше з калом при дефекації, рідше спостерігаються слиз і гній у калі;

3) Розлад функції кишківнику: запори, проноси або їхнє чередування;

4) Тенезми – часті помилкові позиви на низ, до 15-20 разів у добу. Тут необхідно проводити диференціальний діагноз із дизентерією, хворі із цими симптомами часто попадають в інфекційну лікарню;

5) Біль в задньому проході при дефекації, а в запущених стадіях – поза зв'язком з нею, постійно;

6) Загальні прояви: анемія, схуднення, поганий апетит, слабкість, землистий колір шкіри – у початкових стадіях раку прямої кишки бувають рідко, характерні для вже занедбаних форм.

Диференційний діагноз

Різноманіття клінічних проявів раку товстої кишки створює значні труднощі в діагностиці цього захворювання. Нерідко, особливо в початковому періоді захворювання, коли клінічна картина не виражена, хворим виставляють такі діагнози як анемія, сепсис, хронічна дизентерія, хронічний коліт, хронічний апендицит, жовчнокам'яна хвороба, гастрит, виразкова хвороба шлунка або 12-палої кишки, хронічний панкреатит, спайкова хвороба та ін. Не зупиняючись докладно на описі диференційного діагнозу в кожному конкретному випадку, необхідно відзначити наступне. Для раку товстої кишки не характерний тривалий анамнез, обчислювальний роками, звичайно не буває ремісій з повним зникненням симптомів на великий проміжок часу.

При наявності диспептичних скарг не можна обмежитися обстеженням лише верхнього відділу шлунково-кишкового тракту. Відсутність патології з боку шлунка, печінки й підшлункової залози вимагає більш пильної уваги й наполегливості в обстеженні кишківнику.

Приєднання запалення, локалізація хвороби і пальпуєме утворення в правій клубовій ділянці можуть навести на думку про апендикулярний інфільтрат. При підозрі на апендикулярний інфільтрат з метою уточнення діагнозу в гострому періоді не можна прибігати до іригоскопії або фіброколоноскопії. Підвищення внутрікишкового тиску може привести до перфорації кишки або пухлини. Спочатку рекомендується провести протизапальну терапію.

Класифікація TNM раку ободової кишки 8-е видання

T – первинна пухлина

TX – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини.

T0 – первинна пухлина не визначається.

Tis – преінвазивна карцинома (carcinoma in situ): інтраепітеліальна інвазія або інвазія власної пластинки слизуватої оболонки

T1 – пухлина вростає в підслизовий шар

T2 – пухлина вростає в м'язовий шар

T3 – пухлина вростає в субсерозну основу або тканини, прилягаючі до неперитонізованих ділянок ободової або прямої кишки

T4 – пухлина прорастає через вісцеральну очеревину або вростає в інші органи або структури

T4a – пухлина прорастає через вісцеральну очеревину

T4b – пухлина безпосередньо вростає в інші органи або структури

N – регіонарні лімфатичні вузли

Регіонарними лімфатичними вузлами є периколічні, а також лімфатичні вузли, що розташовуються уздовж клубово-ободової, правої товстокишкової, середньої товстокишкової, лівої товстокишкової, сигмоподібних і нижньої мезентеріальної артерій.

NX – регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені

N0 – немає метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах

N1

N1a – метастаз в 1 регіонарному лімфатичному вузлі

N1b – метастази в 2-3 регіонарних лімфатичних вузлах

N1c – пухлинний депозит/сателіт в субсерозній основі або в непокритих очеревиною біляободочних або біляпрямокишечних м'яких тканинах без метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах

N2 – метастази в 4 і більше регіонарних лімфатичних вузлах

N2a – метастази в 4-6 регіонарних лімфатичних вузлах

N2b – метастази в 7 або більше регіонарних лімфатичних вузлах

M – віддалені метастази

M0 – нема віддалених метастазів

M1 – є віддалені метастази

M1a – метастаз в 1 органі – печінка, легені, яєчник, нерегіонарний лімфатичний вузел – без метастазів по очеревині

M1b – метастази в декількох органах

M1c – метастаз в очеревині з залученням або без залучення інших органів

Угруповання по стадіях

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1, T2	N0	M0
Стадія II	T3, T4	N0	M0
Стадія IIA	T3	N0	M0
Стадія IIB	T4a	N0	M0
Стадія IIC	T4b	N0	M0
Стадия IIIA	T1, T2 T1	N1 N2a	M0
Стадия IIIB	T1, T2 T2, T3	N2b N2a	M0
Стадія IIIB	T3, T4a	N1	M0
Стадія IIIC	T3, T4a T4a T4b	N2b N2a N1, N2	M0
Стадія IV	Будь-яка T	Будь-яка N	M1
Стадія IVA	Будь-яка T	Будь-яка N	M1a
Стадія IVB	Будь-яка T	Будь-яка N	M1b
Стадія IVC	Будь-яка T	Будь-яка N	M1c

У світовій літературі широко застосовується класифікація C. E. Dukes (1932), у якій також виділені 4 стадії:

A – пухлина поширюється не глибше подслизового шару.

B – пухлина проростає всі шари кишкової стінки.

C – пухлина будь-якого розміру, є метастази в регіонарних лімфатичних вузлах.

D – є віддалені метастази.

Діагностика

Клінічний мінімум обстеження хворих включає опитування, об'єктивне обстеження, пальцеве дослідження прямої кишки, лабораторне й рентгенологічне дослідження, а також колоноскопію з біопсією.

Опитування. Скарги й анамнез повинні бути зібрані ретельно. «Сигналами тривоги», що змушують запідозрити рак ободової кишки, є:

1) неприємні відчуття, почуття переповнення, невизначений біль у животі;

2) закріпи, почуття неповного спорожнення після акту дефекації, здуття й гурчання кишківника;

3) домішка крові в калі, мелена або ознаки анемії;

4) погіршення апетиту, слабкість, нудота, здуття в епігастральній ділянці при відсутності патології шлунка;

5) непояснений гарячковий стан;

6) наявність пальпуємої пухлини.

Об'єктивне обстеження. При огляді звертають увагу на колір шкірних покривів. Блідість шкіри й слизуватої може навести лікаря на думку про наявність анемії на ґрунті раку правої половини товстої кишки. При огляді живота іноді вдається виявити посилену перистальтику кишківника вище звуження, а при в'ялій черевній стінці – побачити вибухання над пухлиною. Перкусія дозволяє виявити притуплення над пухлиною, а також наявність вільної рідини в черевній порожнині. При аускультації можна почути посилене гурчання на рівні й вище пухлини й «шум плескоту» у переповнених петлях кишок, які можуть свідчити про стеноз кишки. Пальпація при підозрі на пухлину виконується в положенні хворого на спині, на правому і лівому боках. Легше виявити новоутворення у сліпий, висхідної й нисхідній ободовій кишках. Пухлини поперекової ободової і сигмовидної кишки можуть вислизати з-під пальців через рухливість цих відділів. Частіше вдається пропальпувати екзофітні пухлини, ендофітні менш доступні пальпації.

Пальцеве дослідження прямої кишки є обов'язковим при будь-яких порушеннях функції кишківнику.

Лабораторні дослідження. Діагностичне значення мають аналізи крові й калу на приховану кров.

Загальний аналіз крові дозволяє виявити підвищену ШОЕ, виявити гіпохромну анемію, а в деяких хворих – лейкоцитоз, що свідчить про супутній запальний процес.

Аналіз калу на приховану кров виконується з метою діагностики прихованої кровотечі. Реакція заснована на властивості деяких речовин легко окислюватися й змінювати колір в присутності гемоглобіну й перекису водню. Як реактив використають бензидин (проба Грегерсена). При наявності крові в калі бензидинова проба дає синьо-зелене фарбування.

Рентгенологічне дослідження дотепер залишається основним способом розпізнавання раку ободової кишки. Залежно від мети дослідження застосовуються різні методи. Ведучим є іригоскопія. Варто застерегти від дослідження товстої кишки шляхом прийому барію через рот через можливість помилок при розпізнаванні пухлин.

Іригоскопія полягає в дослідженні товстої кишки з барієвою суспензією, введеною за допомогою клізми. Попередньо з харчового раціону виключають продукти, багаті клітковиною (овочі, фрукти, хліб та ін.) і ретельно готують кишківник за допомогою очисних клізм. Стан кишки оцінюють при тугому заповненні барієвою суспензією, після спорожнювання й роздмухуючи її повітрям. При тугому заповненні досліджують контури й роздування кишки, виявляють наявність дефектів наповнення й звужень. Після спорожнювання вивчають рельєф слизуватої оболонки. Три основних рентгенологічних ознаки характерні для раку: крайовий дефект наповнення на стінці кишки з нерівними контурами, плоский дефект із валікоподібними краями й з депо барію в центрі й циркулярне звуження просвіту з ригідними стінками, що не розправляються після роздування повітрям. Звертають увагу на перебудову рельєфу, обрив складок слизуватої й дослідження перистальтики.

Ефективність іригоскопії вдається підвищити використовуючи методику подвійного контрастування. Для цього використовують барієву суспензію з газообразуючими додатками (лимонна кислота, гідрокарбонат натрію та ін.), що підвищують адгезивність контрастної суспензії до слизуватої оболонки. При цьому на знімках одержують картину внутрішньої стінки кишки, на якій вдається виявити злоякісні пухлини й поліпи розміром 0,5 см.

Колоноскопія – огляд товстої кишки за допомогою колоноскопа. Залежно від форми росту пухлина має вигляд вузла

з горбистою поверхнею або з розростаннями типу кольорової капусти, Звичайно вузол розташований на широкій ніжці, іноді з виразкою на верхівці. Блюдцеподібний рак являє собою глибоку зі стовщеними підритими краями й некротичним дном виразку, розташовану циркулярно й звужуючу просвіт кишки.

Найбільші труднощі виникають при діагностиці інфільтративних пухлин. Сама пухлина може бути не видна, визначається блідість і сглаженість складок, звуження просвіту, ригідність і щільність стінки при просуванні приладу. На цьому тлі при інфільтративно-виразковій формі видні поверхневі виразки.

Всі інші методи: УЗД, КТ, МРТ, ангіографія, радіонуклідне дослідження, лапароскопія, визначення РЕА й інших маркерів є додатковими методами дослідження і застосовуються за показниками для уточнення ступеня поширеності пухлинного процесу.

Лікування

Єдиним радикальним методом лікування колоректального раку є хірургічний. Операції можуть бути радикальними, паліативними й симптоматичними. Радикальна операція передбачає:

1. Видалення пухлини в межах здорових тканин, що означає необхідність перетинання кишки в 5-10 см від пухлини в дистальному й проксимальному напрямках.

2. Видалення регіонарних лімфатичних вузлів (епіколічних, параколічних і проміжних).

До радикальних операцій належать: сегментарна резекція, геміколектомія, колектомія. При виконанні цих операцій обов'язковим є видалення всіх регіонарних лімфовузлів по ходу магістральних судин: a. ileocolica, a. colica dextra, a. colica media, a. mesenterica inferior, що повинне супроводжуватися їх високою перев'язкою.

Сегментарна резекція виконується при пухлинах середньої третини поперечного й сигмоподібного відділів товстої кишки. Разом з ділянкою кишки виконується клиноподібне висічення брижів.

Правобічна геміколектомія показана при раку сліпої кишки, висхідного відділу, печінкового кута й проксимальної третини

поперечного відділу. Одним блоком з кишкою видаляється заочеревинна клітковина з лімфатичними вузлами. Операція закінчується накладенням анастомозу між здухвинною кишкою й поперечним відділом товстої кишки.

Лівобічна геміколектомія виконується при локалізації пухлини в дистальній частині поперечного відділу, у селезінковому куті, у нисхідному відділі й проксимальній частині сигмоподібної кишки. Одночасно видаляється заочеревинна клітковина з лімфатичними вузлами. Операція закінчується накладенням анастомозу між поперечним відділом і сигмовидною кишкою.

Видалення всієї ободової кишки – колектомія – показано у випадках виникнення рака на тлі тотального поліпоза або неспецифічного виразкового коліту.

У випадках, коли хворі надходить із приводу кишкової непрохідності на тлі раку товстої кишки, можливі наступні варіанти оперативного лікування:

1. Відведення кишкового вмісту назовні через ентеростому або колостому, які накладаються проксимальніше пухлини.

2. Накладення обхідних анастомозів (ілеотрансверзоанастомоз, трансверзосигмоанастомоз) для відновлення пасажу по кишківнику.

3. Виконання радикальної операції по Гартману (обструктивна резекція). Вона полягає в резекції кишки з пухлиною й брижами. Дистальний кінець кишки зашивають, а проксимальний – виводиться у вигляді одностовбурної колостоми.

Накладення кишкових свищів й обхідних анастомозів може виявитися першим етапом радикальної операції. У цьому випадку, через 10-12 днів після першої операції, після відповідної підготовки хворого виконується другий етап – резекція кишки з пухлиною. Якщо згодом через 6-7 місяців після цього не спостерігається рецидивів і метастазів, виконують видалення стоми з інтраабдомінальним відновленням нормального пасажу калу.

У випадку неоперабельності виконуються наступні операції: паліативна резекція, утворення обхідних анастомозів або зовнішніх кишкових свищів.

Хірургічне лікування раку прямої кишки

Довгий час в онкопроктології панувала думка про те, що найбільш радикальним втручанням при раку прямої кишки будь-якої локалізації є екстирпація органа, що припускає видалення не тільки самої прямої кишки, але й всіх структур її замикаючого апарату. Роботи В. Р. Брайцева (1910), С. А. Холдина (1977) і їхніх послідовників по вивченню схеми лімфовідтока від прямої кишки змусили змінити ці погляди. Встановлено, що лімфа від прямої кишки відтікає в основному по двох напрямках. Якщо умовно розділити пряму кишку поперечною площиною на рівні 6 см від краю заднього проходу, то з відділів, що лежать нижче цієї площини (анальний канал, нижньоампулярний відділ), відтік лімфи відбувається в основному по ходу середньо- і нижньопрямокишкових судин, тобто вниз й у сторони. Основні зони метастазування поряд з параректальними вузлами – це пахові, тазові й клубові лімфатичні вузли. Від відділів, що лежать вище 6 см (середньо- і верхньоампулярний відділи), відтік лімфи здійснюється по ходу верхніх прямокишкових судин, тому при такій локалізації пухлини немає необхідності у видаленні заднього проходу, перетинанні порцій левatора й широкого видалення тазової клітковини.

При розташуванні пухлини в анальному каналі й нижньоампулярному відділі прямої кишки доцільне виконання брюшно-промежної екстирпації прямій кишки з формуванням колостоми. Суть операції полягає у видаленні прямої кишки разом із замикальним апаратом, при цьому повністю видаляється параректальна клітковина, перетинається м'яз, що піднімає задній прохід, і видаляється клітковина малого таза. У лівій клубовій ділянці формується колостома. Лапаротомна й промежінна рани ушиваються наглухо.

При розташуванні пухлини на 4-6 см від краю заднього проходу можлива черевно-анальна резекція, що виконується двома бригадами хірургів – черевною і промежінною (як при екстирпації). Промежінна бригада хірургів трансанальним доступом циркулярно розсікає всі шари кишкової стінки відразу за верхньою межею анального каналу до з'єднання з абдомінальною бригадою хірургів. Операція закінчується одним із трьох способів: формування

колоанального анастомозу ручним швом, низведення відділів ободової кишки в анальний канал з надлишком, створення безшовного адгезивного анастомозу або накладення тимчасової кінцевої колостоми. Вибір способу закінчення черевно-анальної резекції визначається станом хворого, виразністю періфокального запалення, наявністю інших ускладнень, наприклад кишкової непрохідності.

Завдяки розвитку хірургічної техніки й створенню нового покоління зшиваючих апаратів при цій локалізації пухлини можливе виконання низьких передніх резекцій.

Лімфогенне метастазування є однією із частих причин розвитку локо-регіонарних рецидивів після операцій із приводу раку прямої кишки. От чому система лімфооттоку завжди розглядалася, як одна з головних мішеней, вплив на яку могло б поліпшити віддалені результати лікування рака прямої кишки. T. Takahashi із співавт. (1997) запропонували виділити кілька варіантів лімфаденектомії залежно від її обсягу: обмежена лімфаденектомія, стандартна лімфаденектомія й розширена лімфаденектомія. При обмеженій лімфаденектомії видаляються параректальні лімфовузли, по ходу a. rectalis superior і по ходу основного стовбура a. mesenterica inferior. При стандартній лімфаденектомії, крім перерахованих вище лімфовузлів, видаляються також лімфовузли в місці отходження a. mesenterica inferior від аорти (головні або апікальні). При розширеній лімфаденектомії виконується висока перев'язка a. mesenterica inferior (у місця отходження від аорти), після чого отсепаровується парієтальна фасція із клітковиною й лімфатичними судинами від аорти, нижньої порожньої вени й загальних клубових судин; крім того, виконується висічення латеральних лімфатичних колекторів, включаючи видалення лімфовузлів із зони замикаючих отворів.

Уперше розширена лімфаденектомія була описана Kuru в 1942 р. Відношення до розширених лімфаденектомій при раку прямої кишки неоднозначне. Результати досліджень, проведених в 50-60-х рр. XX століття в Західній Європі, не показали статистично значимої різниці в 5-річній виживаності між групами хворих, яким вироблялася стандартна й розширена лімфаденектомія. У той же час кількість інтра- і післяопераційних ускладнень

і летальність після розширених лімфаденектомій зростає. Школи західних й японських хірургів дотримуються двох протилежних точок зору: у Японії розширена лімфаденектомія з латеральною лімфодисекцією активно практикується от уже кілька десятиліть, у Західній Європі й США від неї практично відмовилися.

Променева терапія

При раку ободової кишки променева терапія практично не застосовується. Подальше поліпшення віддалених результатів лікування раку прямої кишки можливо при застосуванні комбінованих методів лікування, включаючи променеву й хіміотерапію. При операціях із приводу раку прямої кишки загальноприйнятою у всіх передових клініках світу є передопераційна променева терапія. За стандартною методикою вона проводиться коротким курсом по 5 Гр щодня, 5 сеансів, у СОД=25 Гр. При нижньоампулярному раці, що відрізняється високою схильністю до рецидивів, доцільно додавати модифікатори іонізуючого впливу, наприклад, СВЧ-гіпертермію. У випадку ураження регіонарних лімфовузлів, знайдених у вилученому препараті, після операції із приводу раку прямої кишки доцільно додати променеву терапію по 2 Гр щодня до СОД=60 Гр, при раку ободової кишки – ад'ювантну хіміотерапію по тій або іншій схемі.

Хіміотерапія

Колоректальний рак є доволі резистентною пухлиною до впливу цитостатиків. Протягом тривалого часу єдиними препаратами, активними при цій формі пухлин залишалися 5-фторурацил і його похідні. В 90-х рр. XX століття в онкологічну практику ввійшли принципово нові препарати, що володіють протипухлинною активністю при колоректальному раці: іринотекан, оксаліплатин, ралтитрексид, а також нові пероральні фторпірімідіни – UFT і капецитабін.

Клінічне вивчення цих препаратів показало, що їхнє використання в складі лікарських комбінацій дозволяє підвищити загальну ефективність хіміотерапії хворих колоректальним раком

і збільшити їхні шанси на продовження життя. Дослідження показали, що медіана виживаності хворих метастатичним колоректальним раком при чисто симптоматичній терапії становила лише 8 міс., при хіміотерапії з використанням комбінації 5–фторурацила з лейковарином збільшилася до 12 міс., при використанні **сучасної** хіміотерапії комбінаціями, що включають ірінотекан й оксаліплатин, підвищилася до 15–17 міс., а при послідовному застосуванні цих комбінацій, що містять ірінотекан або оксаліплатин, зросла до 20 міс.

Застосування ад'ювантної хіміотерапії доцільно після радикальних операцій із приводу раку ободової кишки при виявленні у вилученому препараті метастазів у регіонарних лімфовузлах. Застосування ад'ювантної хіміотерапії в тім або іншому варіанті (5-фторурацил з лейковаріном, як загальноприйнятий «золотий стандарт», оксаліплатин, іринотекан та ін.) дозволяє значно поліпшити результати радикальних операцій при раку ободової кишки.

Віддалені результати лікування

Віддалені результати лікування після радикальних операцій при колоректальному раці залежать від стадії процесу. При стадії захворювання по Dukes A и B (I й II стадії) 5-річна виживаність становить 80%, 10-річна – 74%; при стадії Dukes C (III б стадія) 5-річна виживаність становить 46%, 10-літня – 36%; при стадії Dukes D (IV стадія) 5-річна виживність становить 5,4%, 10-річна -5% . Таким чином, поліпшення результатів лікування колоректального раку визначається ранньою **діагностикою**, своєчасним адекватним лікуванням і застосуванням комбінованих методів лікування.

Профілактика

Первинна профілактика раку ободової кишки зводиться до раціонального харчування із включенням продуктів, що містять достатню кількість харчових волокон овочів і фруктів, багатих вітамінами А і С.

Вторинна профілактика полягає в диспансеризації й лікуванні хворих дифузним поліпозом, раннім виявленні й лікуванням ворсинчастих пухлин, множинних й одиночних поліпів, виразкового коліту й хвороби Крона, диспансеризації кровних родичів хворих раком товстої кишки.

Тестові завдання
(вірні відповіді позначені *)

1. Вкажіть країну з високим захворюванням на рак ободової кишки:
   1. Японія;
   2. США;*
   3. Сенегал;
   4. Ямайка;
   5. Шрі-Ланка

2. Яке місце в світі займає рак ободової кишки серед усіх злоякісних пухлин:
   1. друге;
   2. п'яте
   3. третє*
   4. четверте
   5. шосте

3. Яка найчастіша локалізація ракового ураження ободової кишки:
   1. низхідний відділ ободової кишки;
   2. сліпа кишка;*
   3. сигмоподібна кишка;
   4. висхідний відділ ободової кишки;
   5. поперековo-ободова кишка

4. Які розрізняють екзофітні форми росту раку ободової кишки:
   1. поліпоподібна;
   2. грибоподібна;
   3. виразкова;
   4. виразково-інфільтративна
   5. 1 і 2*

5. Блюдцеподібний рак відносять до:
   1. ендофітного;
   2. екзофітного;
   3. мезофітного*
   4. інфільтративного
   5. in situ

6. Гематогенно при раку ободової кишки найчастіше уражується:
   1. печінка;*
   2. мозок;
   3. легені;
   4. кістки.
   5. нирки

7. Найінформативнішим методом дослідження раку ободової кишки вважають:
   1. рентгенологічне дослідження;
   2. ректороманоскопія;
   3. фіброколоноскопія;*
   4. УЗД;
   5. гемоккультест.

8. Основний рентгенологічний метод дослідження раку ободової кишки:
   1. ретропневмоперітонеум;
   2. іригоскопія;*
   3. УЗД
   4. рентгенографія черевної порожнини
   5. рентгеноскопія з сульфатом барію per os

9. Вкажіть радикальний метод лікування раку ободової кишки:
   1. хіміопроменева терапія;
   2. променева терапія;
   3. хірургічний;*
   4. гормоно і імунотерапія;
   5. всі відповіді вірні.

10. Захворюваність на РПК в Україні складає:
    1. 17-18 на 100 тис;

2. 14-15 на 100 тис;*
3. 16-17 на 100 тис.
4. 18-19 на 100 тис.
5. 20-21 на 100 тис.

11. Причини, що призводять до розвитку РПК:
    1. характер харчування;*
    2. професійні шкідливості;
    3. спадковість.
    4. паління
    5. статеві гормони

12. Яка найчастіша локалізація РПК:
    1. нижньоампулярний відділ;
    2 середньоампулярний відділ;*
    3. верхньоампулярний відділ.
    4. анальний канал
    5. ректосигмоїдний відділ

13. До ендофітних форм росту РПК належить:
    1. виразковий рак;*
    2. поліпоподібний рак:
    3. грибоподібний рак.
    4. блюдцеподібний рак
    5. інфільтративний рак

14. Основний шлях метастазування РПК:
    1. гематогенний;
    2. імплантаційний;
    3. лімфогенний.*
    4. не метастазує
    5. по протязі

15. Найчастіший симптом при РПК:
    1. наявність патологічних виділень;*
    2. болі;
    3. закрпи;
    4. здуття живота
    5. блювота

16. Основний метод скринінгу РПК:
    1. ректороманоскопія;
    2. пальцеве дослідження;*
    3. іригоскопія.
    4. лапароскопія
    5. визначення пухлинних маркерів

Клінічні ситуаційні задачі (вірні відповіді позначені *)

Задача 1. Хвора 78 років ургентно надійшла до хірургічного відділення з приводу хронічної кишкової непрохідності. При обстеженні виявлено різке звуження анального отвору за рахунок щільної горбкуватої пухлини, яка займає більш як половину кола анального кільця. В ампулі прямої кишки при пальцьовому дослідженні – щільні, як камінь, калові маси.

A. Геморой
B. Рак анального відділу прямої кишки*
C. Хронічний парапроктит
D. Атрезія анального каналу
E. Поліп анального відділу прямої кишки

Задача 2. Чоловік 55 років скаржиться на біль та відчуття стороннього тіла в прямій кишці, здуття живота, закріпи, що чергуються з проносами, наявність слизу та крові в калі. Хворіє протягом 6 місяців, не лікувався. Об'єктивно: живіт здутий, печінка біля краю реберної дуги, симптоми подразнення очеревини негативні. Загальний аналіз крові – без змін. При пальцьовому дослідженні прямої кишки визначається щільний вал з горбкуватою поверхнею, болісний при пальпації; на рукавичці після дослідження – сліди крові. При ректороманоскопії – на 3 см від анусу визначається щільний вал з горбкуватою ерозованою поверхнею, контактно кровоточить.

A. Геморой
B. Поліп прямої кишки
C. Неспецифічний виразковий проктит
D. Рак прямої кишки*
E. Дизентерія, колітична форма, тяжкий перебіг

Задача 3. Хворий 67 років скаржиться на біль у правій здухвинній ділянці, підвищення температури тіла, втрату ваги протягом останніх 2-х місяців. При пальпації виявляється помірно болісний інфільтрат, у крові – анемія, помірний лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво. Симптом Щеткіна – негативний. Симптом Ровзинга та Бартом'є-Міхельсона – сумнівний.

A. Апендикулярний інфільтрат
B. Сальпінгоофорит
C. Псевдозапальна форма раку сліпої кишки *
D. Запальна псевдопухлина черевної порожнини
E. Деструктивний аппендицит

Задача 4. Хворий С., 47 років, надійшов в ургентному порядку в хірургічне відділення міської лікарні зі скаргами на невідходження газів і калу, блювання кишковим вмістом, різке вздуття живота. При оглядовій рентгенографії черевної порожнини-множинні «чаші Клойберга». Встановлений діагноз: «Гостра декомпенсована кишкова непрохідність». В ургентному порядку виконана лапаротомія, під час якої в ректосигмоїдному відділі товстої кишки виявлена пухлина 3х4 см., що обтурує просвіт кишки, петлі тонкої кишки різко роздуті. Ободова кишка збільшена до 10 см. в діаметрі. Який об'єм оперативного втручання потрібно виконати?

A. Передню резекцію прямої кишки.
B. Геміколектомію
C. Операцію Гартмана *
D. Цекостомію.
E. Пробна лапаротомію

Задача 5. Хворий 67 років скаржиться на біль в правій здухвинній ділянці, слабкість, стійкі закрепи більше 6 місяців. Об'єктивно: хворий блідий, при пальпації у правій здухвинній ділянці – інфільтрат 8 на 10 см, який не зміщується, при перкусії над ним тупий звук. Hb крові 80 г/л. Який найбільш вірогідний діагноз?

A. Апендикулярний інфільтрат
B. Хвороба Крона
C. Злоякісна пухлина сліпої кишки *
D. Рак правої нирки
E. Позаочеревинна пухлина

Розділ 5

РАК ЛЕГЕНІ, ПУХЛИНИ СЕРЕДОСТІННЯ

5.1. РАК ЛЕГЕНІ

Епідеміологія

Бронхогенний рак залишається однією з головних проблем клінічної онкології. Вважається, що в усьому світі 47-52% чоловіків й 10-12% жінок курять. Високий рівень захворюваності на рак легені (РЛ) відзначений в Англії (57,5), Німеччині (62,7), Франції (66,2 на 100 тис. населення). Чоловіки хворіють РЛ в 6-7 разів частіше, ніж жінки. У чоловіків РЛ посідає перше місце в структурі онкологічної захворюваності (22%). В тої же час частота РЛ значно збільшується серед жіночого населення.

Етіологія

РЛ – мультифакторна хвороба. Існують хімічні, фізичні й генетичні теорії онкогенезу. Роль факторів навколишнього середовища в генезі РЛ стандартна. Найістотніші фактори: паління тютюну, професійні фактори (азбест), забруднення атмосферного повітря й повітря житлових кімнат.

Паління. Більшість вчених вважають, що 80% всіх випадків виникнення РЛ пов'язані з палінням. У цигарковому димі налічується до 2000 хімічних речовин, деякі з них або прямі канцерогенні речовини або коканцерогени.

Азбест причинно зв'язаний зі злоякісної мезотеліомою. Контакт із азбестом також збільшує ризик розвитку рака легені, особливо у курців (у три рази більший ризик, ніж при звичайному палінні).

Тому ризик РЛ у курців, які знаходяться у контакті з азбестом, у порівнянні з тими хто не палить збільшується в 90 разів.

Радіаційне опромінення може збільшити ризик дрібноклітинного раку легені як у курців так і у тих хто не палить.

Інші речовини, пов'язані з раком легені, включають миш'як, нікель, хром, хлорметиловий ефір і повітряне забруднення. Необхідно відзначити, що паління й професійні фактори одночасно збільшують ризик РЛ.

Рак легені збільшує ризик розвитку рака іншої легені, що зустрічається як синхронно так і метахронно.

Інші хвороби легені. Рубці легені й хронічні обструктивні хвороби легенів також пов'язані зі збільшеним ризиком раку легені.

Знання більшості наведених факторів розвитку РЛ дозволяє встановити **групи підвищеного ризику**.

1. Чоловіки у віці старше 45 років, що палять більше 1 пачки цигарок у день.
2. Люди, які довгий час страждають від хронічних неспецифічних хвороб легенів (хронічний бронхіт, хронічна пневмонія, бронхоектатична хвороба).
3. Робітники, пов'язані з виготовленням азбесту, хрому, нікелю, радіоактивних ізотопів, видобуванням радіоактивних елементів.
4. Люди з легеневим туберкульозом у минулому.
5. Контингенти, спадково схильні до множинності злоякісних пухлин (вилікувані від раку шкіри, раку гортані й т.д.), а також наявність трьох і більше випадків злоякісних пухлин у близьких родичів.

Патоморфологія

У злоякісних пухлин легені великий метастатичний потенціал. Це проявляється у швидкому місцевому поширенні пухлини з інфільтрацією навколишніх анатомічних структур: середостіння, перикарда, діафрагми, ребер й т.д., а також у бурхливому лімфогенному і гематогенному метастазуванні. «Органи-мішені» для віддалених метастазів – печінка, мозок, кістки, наднирники, нирки, протилежна легеня.

У наш час найбільш широко розповсюдженою є **морфологічна класифікація РЛ** М.О. Краєвського, О.С. Ягубова й І.Г. Ольховськьої (1982), що враховує ступінь диференціювання й вид пухлини:

1. Плоскоклітинний (епідермоїдний) рак:
2. Дрібноклітинний рак:
3. Аденокарцинома:
4. Крупноклітинний рак:
5. Змішаний рак.

Зазначені групи становлять приблизно 90% всіх випадків злоякісних пухлин легень: плоскоклітинний рак зустрічається в 40% пацієнтів, аденокарцинома – в 15-20%, дрібноклітинний рак легені – в 20-25%, крупноклітинний рак – в 10-15%. Інші 10% – карциноїд, саркоми, меланоми, мезотеліома плеври й т.д.

Самою повною й зручною для практичного використання є **клініко-анатомічна класифікація РЛ :**

А. Центральний рак:

1. Ендобронхіальний.
2. Перибронхіальний вузловий.
3. Гілчастий (деревоподібний, розгалужений).

В. Периферичний рак:

1. Кругла пухлина.
2. Пневмонієподібний рак.
3. Рак Пенкоста.
4. Порожнинна форма.

С. Атипові форми:

1. Медіастинальна
2. Міліарний карциноз.
3. Кісткова.
4. Мозкова.
5. Серцево-судинна.
6. Печінкова.
7. Шлунково-кишкова й т.д.

У випадку центрального раку пухлина вражає великі бронхи (головний, частковий, сегментарний) і локалізується близько від серця, стравоходу, великих судин і т.д. У прояві хвороби в цьому

випадку переважає порушення бронхіальної прохідності. Центральний рак зустрічається у 80% випадків.

Периферичний РЛ розвивається в бронхах більш дрібного розміру, саме тому пухлина більш далека від життєво важливих органів, і клінічна картина хвороби не настільки виражена.

Клініка

Місцеві симптоми

Кашель – це найчастіша й, як правило, перша ознака РЛ. Його виникнення обумовлене рефлекторною реакцією на накопичення слизу в бронху. У випадку центрального РЛ частота цієї ознаки досягає 80-90%. Кашель як правило є сухим, на початку минущим, потім постійним. Кашель може бути хрипким, вимотуючим, іноді його характеризують як «коклюшеподібний». Особливо сильний кашель трапляється при переході пухлини на трахею або карину.

Кровохаркання – другий по частоті симптом РЛ. Воно викликано розпадом пухлини, що вростає в стінку бронха. Кровохаркання зустрічається у 25% пацієнтів із РЛ. Домішка крові в мокротинні частіше зустрічається у вигляді маленьких часток крові. Іноді пацієнти відкашлюють маленькі кров'яні згустки. Онкологи вважають, що навіть невелике кровохаркання є показанням для рентгенологічного й бронхоскопічного дослідження пацієнта і його напрямку до торакального хірурга. Проведення гемостатичної терапії обов'язково у всіх випадках, тому що кровохаркання може в будь-який момент перерости в профузну легеневу кровотечу й привести до фатального результату.

Біль у грудній клітці – також часта ознака РЛ. Біль найчастіше буває на стороні ураження, менш часто – на протилежній стороні. Вона зустрічається у 60-77% пацієнтів із РЛ, однак частота цієї ознаки залежить від стадії хвороби. Причини виникнення болі у грудній клітці є різними й можуть бути викликані залученням парієтальної плеври, грудної стінки, діафрагми, перикарда, трахеї, нервових стовбурів і сплетень, а також органів середостіння. При постійній болі як правило прогноз несприятливий. Виникнення болю за межами грудної клітини (в області шиї, хребта,

верхніх і нижніх кінцівок) часто свідчить про поразку зазначених відділів скелету метастазами.

Задишка спостерігається у 30-40% пацієнтів із центральним РЛ і виражена тим сильніше, чим більше діаметр ушкодженого бронху. Однак у деяких випадках задишка зустрічається до обтурації бронха й, імовірно, має рефлекторний або запальний генез. У деяких випадках задишка може бути викликана гемодинамічними порушеннями в легені через здавления пухлиною великих легеневих вен й артерій, а також судин середостіння (верхня порожниста вена) або плевральною рідиною.

Периферичний РЛ довгий час протікає без клінічних симптомів і клінічно маніфестує пізно. Біль у грудній клітці зустрічається при інвазії пухлиною плеври або грудної стінки. Кровохаркання й кашель при периферичному РЛ не є ранніми симптомами. Задишка також не характерна для початкових стадій периферичного РЛ.

Периферичний рак верхівки легені, клінічна картина якого була описана в 1924 р. американським рентгенологом H. Pancoast, має саму яскраву клінічну картину. Пухлина проростає в перше ребро, викликаючи його деструкцію, нерви плечового сплетіння й зірчастий вузол симпатичного стовбура. Це супроводжується біллю у верхній кінцівці на стороні ураження й розвитком синдрому Горнера (птоз, міоз, енофтальм).

Порожнинні форми периферичного РЛ також мають яскраву клінічну картину, що викликана розпадом пухлини в її центрі. Якщо порожнина в пухлині дренується через бронх, у хворих відзначається важкий кашель із виділенням великої кількості гнійного мокротиння.

Вторинні симптоми

Висока температура відноситься до вторинних симптомів, які розвиваються в результаті ускладнень запальної природи, що супроводжують бронхогенний рак. Збільшення температури, особливо у випадку центрального РЛ, спостерігається майже у всіх пацієнтів. На початку хвороби пухлина частково перекриває просвіт бронху. У результаті цього зменшується дренажна функція бронха, що призводить до рецидивуючого ендобронхіту

й ракового пневмоніту у відповідній ділянці легені. Температура в цей період має субфебрільний характер. Після того, як наступає повна обтурація бронха пухлиною з розвитком ателектазу, там починається запалення. У цьому випадку спостерігається високе й довге підвищення температури (гектичний характер).

Парез зворотнього гортанного нерва у хворих на РЛ розвивається в результаті метастатичного ураження лімфатичних вузлів в області аортального вікна й менш часто при інвазії або здавленні нерва пухлиною. Для парезу зворотнього нерва типовим є виникнення дисфонії. Більш рідка ознака – поперхування й кашель під час прийому рідких продуктів. Ця ознака викликана відсутністю повного закриття голосових зв'язок під час ковтання, що супроводжується попаданням їжі або рідини в трахею.

Центральний рак у деяких випадках може супроводжуватися **дисфагією**, викликаною метастатичним ураженням параезофагеальної групи медіастинальних лімфатичних вузлів. Частіше стеноз розвивається на рівні біфуркації трахеї. Також можлива пряма інвазія пухлини в стравохід, що також може викликати його стеноз.

Рідина в плевральній порожнині спостерігається приблизно в 1/3 пацієнтів із РЛ. Механізм розвитку плеврального випоту при пухлинному ураженні не завжди однаковий. Ізольоване порушення лімфатичного відтоку приводить до виникнення в плевральній порожнині випоту із властивостями транссудату. У деяких випадках причина випоту – перифокальна пневмонія.

Однак частіше це випіт з великою кількістю еритроцитів (**геморагічний випіт**). Геморрагічний характер випоту і його швидке накопичування після пункції можна вважати основними ознаки пухлинного плевриту. Геморагічний випіт, як правило, спостерігається при канцероматозі плеври.

Загальні симптоми розвиваються внаслідок впливу пухлини легені на організм. Найбільш часті загальні симптоми: слабкість, стомлюваність, втрата у вазі. Симптоми, що свідчать про генералізацію процесу, такі як втрата у вазі, анорексія й втома є ймовірно самими загальними. Їхня наявність або ступінь виразності не можуть бути пояснені розміром пухлини, і їхня причина невідома. Кахексія – несприятливий прогностичний фактор при РЛ.

Нормохромна, нормоцитарна анемія зустрічається в менш, ніж 10% пацієнтів із РЛ і не пов'язана з інфільтрацією кісткового мозку або терапією. Багато коагулопатій також пов'язані з раком легені. Вони включають мігруючий тромбофлебіт, дисеміноване внутрісудинне згортання, хронічний геморагічний діатез, небактеріальний тромботичний ендокардит й артеріальну емболізацію. Мігруючий тромбофлебіт часто вражає такі структури, як верхні кінцівки або порожнисту вену й часто є стійким до терапії протизгортаючими засобами.

Під впливом злоякісного процесу можуть розвитися неонкологічні, так звані **«паранеопластичні»** процеси. Вони розвиваються не внаслідок прямої дії пухлини на тканини й органи, а через її вплив на метаболізм, імунітет і функціональну активність регулюючих систем організму. Паранеопластичні синдроми можуть бути характеризовані як конституціональні, гематологічні, кістякові, нервово-м'язові, шкірні й ендокринні.

Гіпертрофічна легенева остеоартропатія зустрічається у 4-12% пацієнтів з раком легені, найчастіше при плоскоклітинному і тільки в 5% дрібноклітинного раку. У її основі лежить періостальний неоостеогенез у довгих кістках зі стовщенням кінцевих фаланг пальців і симетричним артритом. Часто відзначаються вазомоторні розлади з епізодичним зблідненням, набряком і потовиділенням кистей і стоп. Щиколотки, зап'ястя й довгі кістки можуть бути дуже болісними й чутливими. Патогенетично має місце неоостеогенез, синдром, який не викликаний ектопічною продукцією соматотропіна, а обумовлений автономними рефлексами. Описані явища звичайно регресують після видалення пухлини.

Діагностика

Рентгенологічне дослідження грудної клітки – основний стандартний інструмент у діагностиці раку легені. При периферичному раку на інтактному легеневому тлі й розмірах вузла 1-1,5 см відзначається їх полігональний нечіткий контур. Пухлини, діаметр яких перевищує 3-4 см, мають головним чином кулясту форму. При вивченні контурів пухлини, вдалося встановити, що

вони завжди нечіткі, є короткі «промені» або «спікули», що вторгаються в інтактну легеневу тканину. Їхня довжина варіює від 0,2-1,5 см і більше. Наявність «спікул» свідчить про інвазивний ріст пухлини уздовж стінок бронхів, лімфатичних і кровоносних судин. Пухлинна інфільтрація навколишньої легеневої тканини закінчується формуванням навколо пухлинного вузла «сяючої корони», так званої «corona maligna». Променевість іноді неоднорідна й може бути тільки уздовж одного краю пухлини.

КТ часто дозволяє виявити додаткові зміни, які не можуть бути виявлені за допомогою рентгенографії грудної клітки й відіграють важливу роль у визначенні стадійності рака легені. Особливо це торкається питання про поширеність РЛ у середостіння, невиявлену на оглядових рентгенограмах. Загальноприйнято, що нормальні медіастинальні лімфатичні вузли становлять менше, ніж 1 см у поперечному діаметрі. Любий лімфатичний вузол, більший ніж 1 см, є підозрілим на лімфаденопатію й повинен бути досліджений далі інвазивними методами. КТ також дозволяє виявити можливу місцеву інвазію первинної пухлини в грудну стінку, хребет або структури середостіння. Маленькі плевральні випоти або плевральні вузлики, часто невиявлені на оглядових рентгенограмах, чітко визначаються при КТ. Комп'ютерна томографія здатна виявити ателектази маленького обсягу (субсегментарний і сегментарний рівень).

МРТ може бути більш точною, ніж КТ у диференціюванні стадії IIIa (операбельна) від IIIb (неоперабельна) пухлини в частини хворих через її здатність визначати інвазію в структури середостіння, тобто при T4. Крім того, метод ефективний при диференціюванні лімфатичних вузлів від судин кореня легені за рахунок феномена «порожнечі потоку».

Радіонуклідне сканування. Здатність радіонуклідного сканування в діагностиці раку легені обмежена внаслідок низької специфічності. Дослідження із Цитратом галію-67 широко поширено при оцінці внутрігрудного ураження лімфатичних вузлів. Остеосцинтіграфія з ^{99}Tc для виключення безсимптомних кісткових метастазів при ранніх стадіях захворювання широко використовується практикуючими онкологами.

Позитронна емісійна томографія. Метод ПЕТ виявляє злоякісні процеси в легенях із чутливістю 96%, специфічністю 88% і точністю 94% при розмірі фокусів більше або рівному 10 мм.

Клінічний аналіз крові дозволяє виявити в більшості пацієнтів із РЛ (75%) зростання ШОЕ більше, ніж 30 мм/год. Зміна цього параметра спостерігається у хворих як із центральним, так і з периферичним РЛ.

Цитологічне дослідження мокротиння. При підозрі на РЛ простим й ефективним методом верифікації морфологічного діагнозу є цитологічне дослідження мокротиння. Метод дозволяє виявити рентген-негативний рак і навіть рак in situ. Ефективність дослідження залежить від багатьох факторів, включаючи здатність пацієнта виділити достатню кількість мокротиння, розмір пухлини, близькість пухлини до головних дихальних шляхів, і в меншому ступені, від гістологічного типу пухлини. При 5-кратному аналізі мокротиння діагностується до 80% центральних пухлин. Цінність методу набагато нижче при периферичних пухлинах, зменшуючись до 20% і менш при периферичних пухлинах менше, ніж 3 см у діаметрі. 5-денний збір ранкового мокротиння, збереженого в розчині Saccamano є оптимальним.

Трансторакальна пункційна біопсія первинної пухлини легені, особливо при периферичних дрібних пухлинах, що примикають до грудної стінки. При негативній відповіді необхідна повторна процедура. Трансторакальна пункція важлива для верифікації при неоперабельній хворобі, щоб визначити подальшу терапію, а також для підтвердження метастатичного характеру вогнищ у легені. Пункційна біопсія звичайно виконується під контролем ренгеноскопії, УЗД або КТ.

Фібробронхоскопія – один з основних методів у діагностиці РЛ. Вона візуально дозволяє досліджити трахею, головні, часткові, сегментарні й субсегментарні бронхи, побачити безпосередньо пухлину й оцінити її розміри й, що особливо важливо, локалізацію. Локалізація пухлини часто дозволяє визначити обсяг операції (пневмонектомія, лобектомія, білобектомія) або неможливість її виконання. Бронхоскопія особливо цінна для визначення стадійності первинної пухлини. За винятком ендобронхіального

поширення бронхоскопія на основі непрямих ознак дозволяє визначати екстрапульмоналбне поширення метастазів пухлини (субкарінальні й паратрахеальні лімфатичні вузли). Фібробронхоскопія дозволяє отримати біоптат з пухлини легені. Крім того при периферичних пухлинах, з метою верифікації, може виконуєтись **трансбронхіальна біопсія**.

Флюоресцентна бронхоскопія в теперішній час розвивається як метод ранньої діагностики рака легені, особливо рака in situ і дисплластичних уражень трахеобронхіального дерева.

Дослідженням, що стає усе більш й більш важливим при наявності збільшених лімфовузлів середостіння, воротної вени, є **крізьстравохідна тонкоголкова біопсія лімфовузлів під ендоскопічним контролем** (ЕУЗД). При цьому біоптати лімфовузлів не змішуються з пухлинними клітинами бронхіального дерева, що може привести до ложнопозитивного результату, як часто буває при трансбронхіальній біопсії. Стравохідне ЕУЗД надає доступ до субкарінальної, аортопульмональної зон і заднього середостіння й дає можливість візуалізувати лімфатичні вузли розміром до 3 мм.

Медіастиноскопія була розроблена Carlens приблизно 40 років тому, щоб полегшити визначення стадійності верхніх середостінних лімфатичних вузлів (N2 або N3) перед рішенням питання про терапію у хворих з раком легені. Методика залишається самою точною для визначення стадійності лімфовузлів у верхньому середостінні, що часто вражаються при РЛ. У майбутньому ПЕТ може замінити цю інвазивну процедуру як метод точної ідентифікації ураження лімфовузлів середостіння.

Відеоторакоскопія також використовується в діагностиці й визначенні стадійності рака легені. Периферичні субплевральні вузлики можливо ідентифікувати й висікти з використанням відеоасистованих мінімально інвазивних методів. Також можуть бути взяті для гістологічної експертизи лімфатичні вузли середостіння. Крім того це дослідження дуже цінне при ідентифікації патології плеври й точній оцінці статусу плевральних випотів.

Торакотомія є останнім етапом інвазивної діагностики й визначення стадійності рака легені. Більше, ніж 95% пухлин

можуть бути точно діагностовані й стадійовані без торакотомії, використовуючи меншу кількість інвазивних процедур. Незважаючи на це, залишається невеликий відсоток хворих, у яких діагноз раку легені ставиться лише при торакотомії. Під час торакотомії діагноз може бути підтверджений тонкоголковою біопсією, інцизійною або переважно ексцизійною біопсією з інтраопераційною морфологічною експрес-діагностикою. Під час торакотомії обов'язково подальше визначення стадійності хірургом за допомогою біопсії лімфовузлів кореня легені й середостіння або повної лімфодисекції. Досить часто під час операції уточнюється причетність суміжних структур, що ідентифікують первинну пухлину як T3 або T4.

Класифікація раку легені TNM 8-е видання

T – первинна пухлина

TX первинну пухлину не можна оцінити або пухлинні клітини виявлено в мокротинні чи бронхіальних змивах, водночас пухлина не візуалізується під час променевих досліджень або бронхоскопії

T0 немає ознак первинної пухлини

Tis карцинома in situ

T1 пухлина максимальним розміром не більше 3 см, оточена легеневою або вісцеральною плеврою, без бронхоскопічних ознак інвазії проксимальніше часткового бронха (тобто не в головному бронху)

T1mi мінімально інвазивна аденокарцинома

T1a пухлина максимальним розміром не більше 1 см

T1b пухлина максимальним розміром понад 1 см, але не більше 2 см

T1c пухлина максимальним розміром понад 2 см, але не більше 3 см

T2 пухлина максимальним розміром більше 3 см але не більше 5 см

або пухлина з будь-якою з таких ознак:

– залучення головного бронха незалежно від відстані до кіля трахеї, але кіль трахеї не залучений

– вростання у вісцеральну плевру

– поєднання з ателектазом або обструктивним пневмонітом, котрі поширюються до ділянки воріт легені, залучаючи частину легені або всю легеню

T2a пухлина максимальним розміром більше 3 см, але не більше 4 см

T2b пухлина максимальним розміром понад 4 см, але не більше 5 см

T3 пухлина максимальним розміром більше 5 см, але не більше 7 см

або пухлина безпосередньо вростає в будь-яку з таких структур: парієтальну плевру, грудну стінку (включаючи верхню борозну), діафрагмальний нерв, парієтальний перикард або окремий пухлинний вузол (вузли) у тій самій частці легені, що й первинна пухлина

T4 пухлина максимальним розміром понад 7 см або пухлина будь-якого розміру вростає в будь-яку з наступних структур: діафрагму, середостіння, серце, великі судини, трахею, поворотний гортанний нерв, стравохід, тіло хребця, кіль трахеї або окремий пухлинний вузол (вузли) в іншій частці легені на боці ураження.

N – Регіонарні лімфатичні вузли

NX Регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені

N0 Немає метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах

N1 Є метастази в перибронхіальних лімфатичних вузлах на боці ураження та/або в лімфатичних вузлах воріт легені та внутрішньолегеневих лімфатичних вузлах на боці ураження, включаючи безпосереднє вростання пухлини в регіональний лімфатичний вузол

N2 Метастаз у лімфатичному вузлі (вузлах) середостіння на боці ураження та/або в лімфатичному вузлі (вузлах) під кілем трахеї

N3 Метастаз у лімфатичному вузлі (вузлах) середостіння на протилежному до ураження боці або метастаз у лімфатичному вузлі (вузлах) воріт легені на протилежному до ураження боці чи метастаз у лімфатичному вузлі (вузлах) сходового м'яза як на боці ураження, так і на протилежному до ураження боці або метастаз у надключичному лімфатичному вузлі (вузлах)

M – Віддалені метастази

M0 немає віддалених метастазів

M1 є віддалений метастаз

M1a окремий пухлинний вузол (вузли) у частці легені на протилежному ураженню боці або пухлинні вузли в плеврі чи перикарді, або пухлинні клітини в плевральному чи перикардіальному випоті

M1b поодинокий метастаз в 1 органі за межами грудної клітки

M1c множинні метастази в 1 або декількох органах за межами грудної клітки

Стадії

Прихована карцинома	TX N0 M0
Стадія 0	Tis N0 M0
Стадія IA	T1 N0 M0
Стадія IA1	T1mi N0 M0 T1a N0 M0
Стадія IA2	T1b N0 M0
Стадія IA3	T1c N0 M0
Стадія IB	T2a N0 M0
Стадія IIA	T2b N0 M0
Стадія IIB	T1a-c, T2a T2b N1 M0
	T3 N0 M0
Стадія IIIA	T1a-c, T2a T2b N2 M0
	T3 N1 M0
	T4 N0,N1 M0
Стадія IIIB	$T1_{a-c}$, $T2_{a}$, T2b N3 M0
	T3,T4 N2 M0
Стадія IIIC	T3,T4 N3 M0 M1
Стадія IV	Будь-яка T Будь-яка N
Стадія IVA	Будь-яка T Будь-яка N M1a, M1b
Стадія IVB	Будь-яка T Будь-яка N M1c

Атипові форми

Медіастинальна форма РЛ характеризується ураженням середостінних лімфатичних вузлів. Первинна пухлина перебуває в бронхах і дає швидко ростучі метастази в середостіння, значно випереджаючі ріст первинної пухлини. Клінічна картина

характеризується симптомами компрессії верхньої полої вени: цианоз і набряк голови й шиї, розширення вен шиї й грудної стінки. При пальпації шиї часто визначається збільшення надключичних лімфатичних вузлів внаслідок їхньої метастатичної ураження.

Міліарний карциноз розвивається у зв'язку з бурхливим лімфогенним або гематогенним метастазуванням пухлини в іпсілатеральну або протилежну легеню. Легеня дифузно вражається множинними пухлинними дрібними «міліарними» (просоподібними) вузликами. Первинну пухлину в легені знайти неможливо.

Кардіальна форма РЛ характеризується симптомами, що нагадують ішемічну хворобу серця. Пацієнти звертаються до терапевта або лікаря-кардіолога й довгий час лікуються з діагнозом «ішемічна хвороба серця». Часто причина такого прояву РЛ – інвазія пухлини в перикард. При лівобічній локалізації в нижній частці лівої легені тінь пухлини довгий час зливається з кардіальною тінню й тільки додаткові методи рентген дослідження дозволяють її визначити.

Кісткова, мозкова, печінкова форми й т.д. – часті варіанти атипової картини РЛ. Кожна з перерахованих форм характеризується домінуючою клінікою метастатичного ураження одного із зазначених органів або систем з мінімальними проявами первинної пухлини бронха.

Ускладнення раку легені

Компресія верхньої порожнистої вени (синдром порожнистої вени) розвивається в результаті здавлення цієї судини безпосередньо пухлиною правої легені або метастазами рака в середостіння. Верхня порожниста вена – унікальна судина, по якій кров повертається до серця від голови, шиї, верхніх кінцівок і верхньої половини тулуба. Здавлення або інвазія цієї вени пухлиною можуть стати причиною декомпенсації, коли кров від зазначених відділів тіла практично не повертається до правого передсердя, і виникає венозний застій. З'являються різні об'єктивні й суб'єктивні ознаки: цианоз видимих слизових оболонок і шкіри; набряк обличчя, шиї або верхніх кінцівок; розширення підшкірних вен шиї

й передньої грудної стінки, венозна мережа нагадує голову медузи («Caput medusae»); шум і важкість в голові.

Езофаго-бронхіальна нориця відноситься до нечастих, але найважчих ускладнень РЛ. Патологічний зв'язок між бронхами й стравоходом формується внаслідок розпаду або променевої деструкції РЛ. Клінічно формування езофаго-бронхіальної нориці характеризують напади важкого кашлю під час ковтання їжі або рідини. При рентгенологічному дослідженні стравоходу з використанням контрастної речовини відзначається попадання її зі стравоходу в бронхіальне дерево. Стан пацієнта швидко погіршується у зв'язку з розвитком аспіраційної пневмонії. Основні дії повинні бути спрямовані на запобігання попадання їжі в бронхи зі стравоходу й боротьбу із пневмонією. В таких випадках показано встановленнят стравохідного стенту.

Профузна легенева кровотеча при РЛ трапляється в результаті розпаду пухлини й ерозії бронхіальних або легеневих судин. Легенева кровотеча характеризується нападами кашлю, що супроводжуються виділенням з рота червоної пінистої крові. Іноді пацієнти захлинаються кашлем, не маючи часу, щоб відкашляти кров. Відзначаються блідість шкіри, холодний піт, непритомність, тахікардія, артеріальна гіпотензія. У легені розвиваються множинні ателектази й вогнища аспіраційної пневмонії.

Ателектаз легені розвивається внаслідок обтурації пухлиною головного бронха. Це супроводжується задишкою, болем у грудній клітці, тахікардією. Рентгенологічно відзначається масивне затемнення (легеня без повітря) і зсув середостіння убік ателектазу.

Лікування

Основним методом радикального лікування РЛ є хірургічний. Приблизно 50% пацієнтів із недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ) є потенційно операбельними, 50% із цих хворих виявляються прооперованими дійсно радикально (25% всіх пацієнтів), і лише 50% радикально прооперованих хворих переживають 5 років (12% всіх пацієнтів, або 25% всіх оперованих).

Основними стандартними операціями є: лобектомія, білобектомія, пневмонектомія, розширена пневмонектомія – видалення середостінного жиру з лімфатичними вузлами, комбінована пневмонектомія – видалення легені з ділянкою перикарда, ділянкою діафрагми або ділянкою грудної стінки.

Останні роки все частіше виконуються бронхопластичні операції, що дозволяють у максимально можливому ступені зберегти дихальний обсяг легені. Видалення верхньої частки із круговою резекцією головного бронха – найчастіша подібна операція.

Хірургічний метод є основним радикальним методом лікування НДКРЛ. На жаль, менше ніж 30% хворих із вперше діагностованих раком легені попадають у сприятливу групу операбельних хворих. 5-річна виживаність при I стадії становить у середньому 50-60%, при II стадії 30-40%, і 10-20% при IIIA стадії. Найнесприятливіший прогноз при недиференційованих формах раку (дрібноклітинний і гігантоклітинний). Ретельний відбір пацієнтів і прогрес у передопераційній підготовці, методах анестезії й післяопераційній терапії призвели до значного зниження показників летальності в легеневій хірургії. За даними групи по вивченню РЛ (Lung Cancer Study Group) загальносвітові показники летальності склали 6,2% для пневмонектомії, 2,9% для лобектомії й 1,4% для інших менших за обсягом операцій.

Загальна 5-річна виживаності після хірургічного лікування РЛ становить приблизно 30%. При лікуванні пацієнтів у стадії T1-2N0M0 цей показник збільшується до 80%, що ще раз підкреслює важливість ранньої діагностики РЛ.

Променева терапія раку легені

Променева терапія застосовується як незалежний метод лікування й у комбінації з хірургією або хіміотерапією. Сумарна осередкова доза, необхідна для деструкції первинної пухлини, коливається від 50 до 80 Гр і залежить від гістологічної структури пухлини.

При променевій терапії периферичного РЛ є свої особливості. В ділянку опромінення включають тінь пухлини, радіологічний

«шлях» до кореня легені (який обумовлений інфільтрацією перибронхіальної і периваскулярної тканин пухлиною), зони регіонарних лімфатичних вузлів.

У випадку медіастинальної форми РЛ, а також будь-якій іншій формі з масивним метастазуванням у лімфатичні вузли середостіння зі здавленням магістральних вен, що викликають розвиток медіастинального компресійного синдрому, променева терапія – метод вибору, причому в деяких випадках при дуже важкому стані пацієнта її починають навіть без верифікації діагнозу, ургентно, щоб зняти загрожуючу життю компресію.

Післяопераційна променева терапія є стандартом після хірургічного лікування хворих з N2-статусом. Її призначають у дозах 40-55 Гр, щоб ліквідувати залишкові клітини й знизити ймовірність рецидиву.

Паліативна променева терапія може бути ефективною для зменшення місцевих симптомів рака легені.

Менші дози променевої терапії можуть бути застосовані, якщо підводяться безпосередньо до дихальних шляхів (ендобронхіальна брахітерапія) і особливо показані тим хворим, які одержали дистанційну променеву терапію, близьку до максимальної безпечної дози, або якщо пухлина розташовується в безпосередній близькості від дихальних шляхів. Таким шляхом також можна проводити радикальну променеву терапію.

Ендобронхіальна брахітерапія використовується в тій або іншій формі протягом принаймні 50 років з радієвими голками й перлинами кобальту, що застосовували в 1960-х й 1970-х щоб зруйнувати місцеву пухлину у верхніх дихальних шляхах. Тепер стандартним способом ендобронхіальної брахітерапії став іридій, що знаходиться усередині зонда, поміщеного в дихальні шляхи через фібробронхоскоп під рентгенологічним контролем. Іридій дозволяє опромінювати маленький обсяг з різким зменшення ізодози в межах декількох міліметрів від вихідної осі. Сумарна доза становить 10-15 Гр для паліативної процедури й 20-25 Гр для радикальної при обмеженому малому ураженні. Відповідь на брахітерапію повільна, більш ніж 10-20 днів. Паліативна брахітерапія з іридієм-192 значно поліпшувала якість життя хворих, однак

в 10-15% випадків були відзначені такі ускладнення, як кровотеча або утворення бронхо-стравохідного свища.

Роль лазерної терапії при ендобронхіальному раці активно вивчається. Можлива паліативна терапія обструкції дихальних шляхів, коли пухлина розташовується в бронхах 1-2-го порядку або трахеї. Лікування виявляється найуспішним, коли ураження короткі по довжині, коли дистальні бронхи вільні від пухлини й коли функціонує тканина легені, дистальніше обструкції.

Ендобронхіальна фотодинамічна терапія (ЕФТ) використовується для лікування раннього раку легені (менше ніж 10 мм у діаметрі) з відсотком успішного лікування більш, ніж 75%.

Хіміотерапія недрібноклітинного раку легені

З урахуванням відсутності ясної переваги ад'ювантної хіміотерапії або післяопераційній променевій терапії при радикально оперованому РЛ із N2 статусом, зараз активно застосовуються комбінації цих методів. Проведено чотири рандомізованих дослідження з порівняння сполучення хірургічного методу плюс променевої терапії й хіміотерапії проти хірургії й однієї тільки променевої терапії. Однак всі ці дослідження були не в змозі довести достовірне збільшення загальної виживаності, з новим провалом спроби продемонструвати поліпшення безрецидивної й загальної виживаності при додаванні хіміотерапії до променевої терапії.

Хіміотерапія при пізніх стадіях. Приблизно 60% пацієнтів НДКРЛ мають стадію IIIB або IV, тобто занедбану. Великий метааналіз 1990-х довів незначне достовірне поліпшення виживаності хворих із занедбаними стадіями при застосуванні цисплатина в монорежимі або в схемах поліхіміотерапії в порівнянні з тими, хто одержував лише супровідну терапію.

Хіміотерапія дрібноклітинного раку легені

Дрібноклітинний рак легені (ДКРЛ) високочутливий до різних хіміотерапевтичних препаратів. У режимі монотерапії вдалося досягти значної регресії пухлини (50% і більше скорочення розміру

пухлини) у більш ніж 30% раніше нелікованих пацієнтів. Кілька нових препаратів показали подібну активність.

Оптимальна тривалість поліхіміотерапії – 6-8 циклів. Однак незважаючи на збільшення медіани виживаності, віддалені результати після хіміотерапії залишаються невтішними.

Прогноз

Найвища 5-річна виживаність відзначена при І-й стадії плоскоклітинного рака (50%). Дані виживаності НДКРЛ наведені в табл. 1.

Таблиця 1.

5-річна виживаність при НДКРЛ

Стадія	5-річна виживаність
I	47%
II	26%
III	8%
IV	2%

Результати виживаності при ДКРЛ незадовільні (табл. 2).

Таблиця 2.

Виживаність при ДКРЛ

Стадія	Медіана виживання	5-річне виживання
Обмежена хвороба	18 – 20 місяців	10%
Розповсюджена хвороба	10 – 12 місяців	1 – 2%

Профілактика раку легені

Первинна або гігієнічна профілактика включає систему мір, спрямованих на ліквідацію або зменшення впливу на організм канцерогенних факторів. Поліпшення екологічної ситуації, спрямоване на зниження канцерогенних речовин у повітрі, воді і їжі,

відмова від паління. Останнє відіграє основну роль у первинній профілактиці РЛ.

Вторинна або клінічна профілактика – організована система виявлення й лікування предпухлинних хвороб легенів, а також спостереження за контингентом груп підвищеного онкологічного ризику. Людям, включеним у ці групи, проводять рентгенографію грудної клітини 2 рази на рік і раз на рік 5-кратний аналіз мокротиння.

5.2. ПУХЛИНИ СЕРЕДОСТІННЯ

Пухлини середостіння становлять 3-7% у структурі онкологічних захворювань. Найчастіше вони виявляються в осіб 20-40 років, тобто в найбільш активної в соціальному плані частини населення. 80% виявлених новотворень середостіння належать до доброякісних, а 20% – до злоякісних.

Відповідно відділам і поверхам середостіння можна відзначити певні переважні локалізації більшої частини його новотворень. Так, наприклад, внутрішньогрудний зоб частіше розташовується у верхньому поверсі середостіння, особливо в передньому його відділі. Тимоми виявляються, як правило, у середньому передньому середостінні, перикардіальні кісти й ліпоми – у нижньому передньому. Верхній поверх середнього відділу середостіння є найбільш частою локалізацією тератодермоїдів. У середньому поверсі середнього відділу середостіння найчастіше виявляються лімфоми. Найбільш частими новотвореннями заднього відділу середостіння на всьому його протязі є нейрогенні пухлини.

Класифікація

Всі новоутворення середостіння по джерелу їхнього походження можна розділити на наступні групи:

1. Первинні пухлини середостіння.

2. Вторинні злоякісні пухлини середостіння (метастази злоякісних пухлин органів, розташованих поза середостінням, у лімфатичні вузли середостіння).

3. Пухлини органів середостіння (стравохід, трахея, перикард, грудна лімфатична протока).

4. Пухлини із тканин, що обмежують середостіння (плеври, грудини, діафрагми).

5. Псевдопухлинні захворювання (ураження лімфатичних вузлів при туберкульозі, хвороба Беньє-Бека-Шаумяна, паразитарні кісти, аневризми й пороки розвитку великих судин, обмежені запальні процеси й деякі інші).

Нами запропонована **клініко-морфологічна класифікація первинних пухлин середостіння (Стариков В.І., Білий О.М., 1999):**

А. Пухлини системного характеру (гемобластози):
1) ходжкінські лімфоми (лімфогранулематоз);
2) неходжкінські лімфоми:
3) мієломна хвороба;
4) лейкози.

Б. Органні пухлини
1) тимуса;
2) щитоподібної залози;
3) серця й перикарда.
В. Позаорганні пухлини середостіння:
1) пухлини мезенхімального походження;
2) неврогенні пухлини;
3) тератоідні пухлини;
4) пухлини змішаного й неясного гістогенеза.

Клінічна картина

Клінічні прояви більш характерні для злоякісних пухлин середостіння й супроводжують до 80% подібних спостережень. Однак, у більшості випадків симптоми пухлин середостіння обумовлені розвитком його ускладнень.

Наявні в частини хворих симптоми неспецифічні. Хворі можуть пред'являти скарги на болі в грудній клітці, кашель або постійну лихоманку. При фізикальному дослідженні нерідко відзначаються

телеангіоектазії шкіри грудної стінки, що вказують на гіперплазію медіастінальних лімфатичних вузлів. У частини пацієнтів з утвореннями верхнього відділу заднього середостіння спостерігається синдром Горнера. Іноді велика пухлина переднього середостіння може приглушити тони серця. У частини пацієнтів відзначається різноманітна неврологічна симптоматика.

У більшості ж спостережень утворення середостіння або виявляються випадково при дослідженнях, початих по інших приводах або із профілактичною метою, або проявляються ускладненнями – компресією або інвазією в навколишні органи і структури.

Ускладнення

Синдром верхньої порожнинної вени (ВПВ) – найчастіший варіант медіастинальної компресії. Симптомокомплекс, що формується в результаті оклюзії ВПВ й її набряку, включає: ціаноз шкіри голови, особи, шиї, верхніх кінцівок, верхньої половини тулуба; набряклість м'яких тканин цієї ж зони, більше помітну на обличчі й верхніх кінцівках; розширені й напружені вени шиї й верхніх кінцівок; посилення малюнка й розширення підшкірних вен грудної стінки, іноді з формуванням подоби caput Medusae; підвищений тиск у системі ВПВ при нормальному тиску в системі нижньої порожнинної вени.

Клінічно компресія трахеї проявляється стридорозним диханням і дихальною недостатністю різного ступеня. Остання залежить не тільки від ступеня оклюзії дихальних шляхів, але й від фонової патології системи дихання й серцево-судинної системи, їхніх компенсаторних можливостей. Думають, що ні наявність, ні виразність задишки в таких хворих не відповідають ступеню компресії, за винятком одного симптому – ортопное, що, можливо, і варто вважати головним клінічним орієнтиром.

Один з нерідких клінічних варіантів синдрому медіастинальної компресії – дисфагія внаслідок зтиснення стравоходу. У ряду хворих спостерігаються дисфонія, дисфункція надгортанника за рахунок залучення зворотніх гортанних нервів.

Діагностика пухлин середостіння

Рентгеноскопія й рентгенографія грудної клітки дозволяють виявити утворення в середостінні, локалізувати його в тім або іншому відділі й тим самим припустити найбільш імовірний нозологічний діагноз.

Комп'ютерна й магнітно-резонансна томографія, підтверджуючи й уточнюючи локалізацію утворення, дають відповіді на зв'язок утворень середостіння з тими або іншими органами й структурами, а денситометрія дозволяє відрізнити більш щільну пухлинну тканину від менш щільного рідинного вмісту кісти. Контрастування судин у момент дослідження й застосування магнітно-резонансної томографії підвищують точність візуалізації магістральних судин, що важливо для виключення або виявлення їхньої інвазії або компресії. Магнітно-резонансна томографія представляється методом вибору й у випадку підозри на нейрогенну пухлину заднього середостіння, тому що в подібних ситуаціях завжди необхідно виключити пухлину типу «піскового годинника», а відносно нервової тканини магнітно-резонансна томографія більше чутлива, чим комп'ютерна.

Ангіографія показана в тих порівняно рідких випадках, коли необхідно виключити або виявити інвазію або компресію магістральних судин, або диференціювати утворення від судинної аневризми, а комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія не дають певної відповіді на ці питання.

Бронхоскопія – найменш інвазивний, але й найменш інформативний з інструментальних методів діагностики пухлин середостіння. Це дослідження дає можливість виявлення й візуальної кількісної оцінки ступеня компресії дихальних шляхів, а також визначає проростання трахеї й великих бронхів інвазивними пухлинами середостіння.

Аспіраційна тонкоголкова біопсія – метод більш інвазивний, але істотно більше інформативний, чим бронхоскопія. Цитологічне дослідження отриманого цим методом пунктата забезпечує морфологічну діагностику утворень середостіння в 80-90% випадків.

Парастернальна медіастинотомія – порожнинна операція, що вимагає госпіталізації пацієнта й загальної анестезії – являє собою варіант відкритої ексцизійної біопсії. Кількість одержуваного при цьому патологічного матеріалу, як правило, досить для повноцінного морфологічного дослідження. Однак, можливості візуалізації патологічного утворення в середостінні із цього доступу досить обмежені, і спектр застосування діагностичної медіастинотомії зводиться до біопсії утворень переднього середостіння, що прилягають парастернально до передньої грудної стінки.

Медіастиноскопія в діагностиці пухлин середостіння також має досить обмежене застосування. У зв'язку з обмеженістю огляду й інструментальних маніпуляцій поставити нозологічний діагноз вдається трохи більше ніж у половині випадків.

Однак, як видно з вищевикладеного, жоден з методів доопераційної діагностики, включаючи навіть настільки інформативний, як відеоторакоскопія з біопсією, не гарантує від помилок і розбіжностей з остаточним діагнозом, коли мова йде про пухлини середостіння. У зв'язку із цією обставиною особливого значення набуває останній засіб хірургічної діагностики – рання оперативна експлоративна торакотомія, за якою звичайно йде видалення утворення.

Лікування

Хірургічне лікування

Необхідність хірургічного лікування злоякісних новоутворень середостіння – інвазивних тимом, сарком, карциноїдних пухлин та ін. – у цей час не викликає сумнівів. Будь-яке утворення середостіння може виявитися злоякісним, і консервативна тактика при відсутності надійного морфологічного підтвердження діагнозу може привести до інвазії життєво важливих органів і структур, що різко погіршує прогноз. При цьому єдиним безумовно надійним способом морфологічної діагностики залишається дослідження операційного препарату. Інші, навіть найсучасніші, методи морфологічної діагностики не забезпечують повної впевненості

в діагнозі. Будь-який – як злоякісний, так і доброякісний – об'ємний процес у замкнутому просторі середостіння, що містить життєво важливі органи, несе у собі потенційну погрозу небезпечних для життя ускладнень.

Принципи вибору оперативного доступу представлені в таблиці 1.

Таблиця 1.

Принципи вибору оперативного доступу.

Доступ	Показання
Повна вертикальна стернотомія	Всі інвазивні утворення переднього середостіння
Часткова вертикальна стернотомія	Неінвазивні утворення верхнього відділу переднього середостіння
Переднєбокова торакотомія	Неінвазивні утворення нижнього відділу переднього середостіння
Бічна торакотомія	Утворення середнього й заднього середостіння
Чрезшийний доступ	Медіастинально-шийний зоб
Чрезшийний доступ+ часткова вертикальна стернотомія	Медіастинально-шийний зоб великих розмірів; рак щитоподібної залози медіастинально-шийної локалізації з ознаками інвазії навколишніх структур
Бічна торакотомія+ лямінектомія	Нейрогенні пухлини заднього середостіння типу «пісковий годинник»

Декомпресія середостіння – нерадикальне втручання, що полягає у видаленні можливо більшої маси пухлини, але, як правило, без резекції вторинно уражених органів. Ділянки пухлинної тканини, що залишаються після такого втручання, в таких випадках прошивають металевими скріпками, створюючи тим самим «мішені» для післяопераційної променевої терапії. Безсумнівним достоїнством декомпресивних операцій є також забезпечення великої кількості патологічного матеріалу для морфологічних, імуногістохімічних й інших досліджень, а також для здійснення біологічних методів лікування.

Окремі види пухлин середостіння

Пухлини вилочкової залози

Все різноманіття пухлин вилочкової залози підрозділяється на дві великі групи:

• I група (органоспецифічні) – гістогенез яких пов'язаний з її епітеліальним компонентом (тимома, рак тимуса);

• II група (органонеспецифічні) – гістогенез не пов'язаний з епітеліальним компонентом (карциноїди, герміногенні пухлини, лімфоми, мягкотканинні пухлини, гіперплазія й кісти вилочкової залози).

Тимоми належать до одних з найбільш частих новотворів середостіння. Вони однаково часто зустрічаються в чоловіків і жінок, становлять 3-7% онкологічних захворювань й 10-20% первинних новотворів середостіння. Вік захворілих в основному від 40 до 60 років. В 65-70% спостережень тимома інкапсульована, в 30-35% хворих відзначається інвазивний ріст. Віддалені метастази зустрічаються менш ніж в 5% спостережень.

Поділ тимом на доброякісні й злоякісні деякою мірою умовний, а гістологічна характеристика для цього нерідко є недостатньою. Ряд авторів вважають, що відмінності між доброякісними й злоякісними тимомами не стільки морфологічні, скільки клінічні, і пропонують тимоми називати не злоякісними, а «інвазивними» або «метастазуючими». Основною ознакою злоякісної тимоми, крім метастазування, є наявність інвазії в органи й тканини грудної порожнини, тобто вихід за межі капсули пухлини. Інфільтративний ріст виявляється при ретельному гістологічному дослідженні вилученої пухлини.

Труднощі прогнозування злоякісності тимом привели до пропозиції розрізняти ці пухлини тільки залежно від наявності й ступеня інвазії. Ступінь виразності івазивного росту визначається за критеріями A. Masaoka:

I стадія (T1N0M0) повністю інкапсульована пухлина без інвазії в медіастинальну жирову клітковину;

II стадія (T2N0M0) – інфільтрація в межах жирової клітковини;

III стадія (T3N0M0) – інфільтрація медіастинальної плеври, або перикарда, або оточуючих органів: а) відсутність інвазії великих судин; б) інвазія великих судин.

IV стадія: а) пухлина з імплантацією плеври й перикарда (T4N0M0); б) пухлина з лімфогенними метастазами (T1-4N1-2M0); в) пухлина з гематогенними метастазами (T1-4N0-2M1).

Клінічні прояви тимом залежать від їхньої ендокринної активності, характеру росту й розмірів. Неінвазивні тимоми в основному безсимптомни. За даними різних авторів, від 10 до 40% тимом асоційовані з міастенією.

Хірургічний метод є основним у лікуванні пухлин вилочкової залози, тому що тимектомія забезпечує найкращі віддалені результати лікування. Оптимальним доступом є часткова або повна поздовжня стернотомія, а адекватним обсягом операції – видалення пухлини разом з усією тканиною вилочкової залози й жировою клітковиною з лімфоузлами переднього середостіння. Переднєбоковий або боковий доступ можливий лише при відносно невеликих новоутвореннях, розташованих у середньому поверсі середостіння й інтактних плечеголовних венах і гілках аорти, виділення яких із цих доступів важке або неможливе.

Більшість дослідників рекомендують післяопераційну променеву терапію для хворих з II-IV стадіями. Ад'ювантна променева терапія сприятливо впливає на виживаність хворих резектабельною тимомою.

Хіміотерапія знаходить усе більш широке застосування при лікуванні хворих тимомою, особливо як компонент комбінованого лікування. Найбільш удалими вважаються наступні комбінації: а) цисплатин, доксорубіцин, вінкристин, циклофосфамід; б) цитоксан, епірубіцин, вінкристин; в) цисплатин, епірубіцин, етопозид й глюкокортикоїдні гормони. Багато авторів пропонують комбіновану тактику лікування інвазивних тимом, що включає неоад'ювантну хіміотерапію, хірургічну резекцію залишкової пухлини й післяопераційну променеву терапію як завершальний етап лікування.

Неоперабельні пухлини вилочкової залози підлягають консервативному лікуванню. Найбільш оптимальною є крупнофракційна

променева терапія в СВД 50-55 Гр. Подібна тактика дозволяє домогтися 5-ти і 6-річної виживаності, равної 41% й 37,5% відповідно. У схему лікування додається також хіміотерапія.

Лімфоми середостіння

Гемобластози можуть спочатку протікати у вигляді ізольованого ураження середостіння. Це найбільше характерно для лімфом, при яких в 30-40% випадків першими уражуються лімфатичні вузли середостіння. Пухлина досягає великих розмірів і локалізується переважно в передньому середостінні. 70% пацієнтів з медіастинальною лімфомою мають діагноз лімфогранулематоз (ЛГМ), у той час як лише в 30% хворих відзначаються неходжкінські лімфоми (НХЛ).

Пухлина при **лімфогранулематозі** найчастіше локалізується в передньому середостінні. При цій формі загальні симптоми з'являються пізно, а прогноз при значних розмірах пухлинного конгломерату в середостінні поганий.

У хворих з великою пухлиною або пухлиною, що вимагає великого обсягу опромінення нормальних тканин, лікування починають з хіміотерапії, супроводжуваною наступною променевою терапією.

При ЛГМ найбільше поширення одержала методика послідовного багатопільного опромінення. Сумарна доза у вогнищах ураження досягає до 40-45 Гр за 4-6 тижнів, а в зонах профілактичного опромінення становить 35-40 Гр за 3-4 тижні.

Прогноз пацієнтів з первиннорезистентним плином ЛГМ вкрай поганий. Переважна більшість пацієнтів виявляються резистентними до наступної променевої терапії. Високодозна терапія із трансплантацією стовбурових клітин крові й кісткового мозку дає шанс на 5-річну безрецидивну виживаність не більш, ніж 35% в пацієнтів цієї групи. Найбільше часто резистентними до терапії є хворі з великою початковою масою пухлини середостіння.

Неходжкінські лімфоми середостіння зустрічаються у всіх вікових групах. Для цієї групи лімфом наявність загальних симптомів менш характерна, відсутня послідовність при ураженні

лімфовузлів. Два основних варіанти НХЛ – велика В-клітинна лімфома й Т-клітинна лімфома – є найбільш частими первинними НХЛ цієї локалізації.

По **ступеню злоякісності** відповідно до класифікації ВООЗ лімфоми розділені на індолентні (повільно протікаючи) і з різним ступенем агресивності. Строки життя хворих з індолентними лімфомами обчислюються роками (медіана – 7-10 років), агресивними – місяцями й навіть тижнями (медіана – 1,5-2 роки).

Комбіноване лікування завжди варто починати з хіміотерапії, що сама по собі в I-II стадіях приводить до повних ремісій не менш ніж в 70-80% хворих. Незважаючи на це, променева терапія обов'язково включається в комплекс лікувальних заходів, вона дає більш стійкі місцеві лікувальні результати, а на додаток до хіміотерапії – більш тривалі ремісії. Проводиться комбіноване хіміо-променеве лікування за наступною методикою («сендвіч»): 2-3 цикла хіміотерапії – променева терапія – 2-3 циклу хіміотерапії, проведені послідовно. Опроміненню в дозі 32-36 Гр підлягають тільки первинні зони ураження або зони колишнього ураження (при високій ефективності етапу хіміотерапії). Комбіноване лікування може застосовуватися повторно при пізніх локальних рецидивах, що відповідають I-II стадії.

Після одержання повної ремісії проводять 2-3 **цикли консолідації ремісії**, після чого лікування припиняють. При набутті тільки часткової ремісії лікування продовжують до повної ремісії або до розвитку ознак токсичності.

З метою продовження строків ремісій, лікування рецидивів і подолання резистентності пухлин до лікування проводиться високодозна хіміотерапія під захистом аутотрансплантації кісткового мозку й стовбурових кліток периферичної крові.

Тератоми

Серед первинних новоутворень середостіння тератоми, по частоті, посідають друге місце після неврогенних пухлин і становлять 10-15%. Тератоми складаються із тканин або елементів тканин, що відносяться до всіх трьох зародковив листків. Ці

новотворення мають уроджений характер і виникають у процесі порушеного ембріогенезу.

По гістологічній будові розрізняють зрілу тератому, незрілу тератому, тератому зі злоякісною трансформацією.

Зріла тератома складається з декількох зрілих, добре диференційованих тканин, похідних одного, двох або трьох зародкових листків, може бути солідної й кистозної будови. Мікроскопічно зрілі тератоми солідної й кистозної будови істотно не відрізняються одна від одної. Нерідко зустрічаються структури периферичних нервів, апокринні залози, кістки, хрящі, зуби, тканина мозку, жирова клітковина, гладкі м'язи. Рідше в пухлині можна виявити тканину слинної залози, підшлункової залози, надпирника, нирки, легені, молочної залози. Переважна більшість зрілих тератом кистозної будови є дермоїдними кистами. Дермоїдні кісти вистелені багатошаровим плоским ороговіваючим епітелієм; у товщі стінки кісти, на відміну від епідермоїдної кісти, присутні потові й сальні залози, фолікули волось. Крім того, у стінці дермоїдної кісти й у сполучній тканині між кистами можуть виявлятися фрагменти й інші зрілі тканини, перераховані вище. Зріла тератома є доброякісною пухлиною й метастазів, як правило, не дає.

Незріла тератома це пухлина, що складається з незрілих тканин, похідних всіх трьох зародкових листків, що нагадують тканини ембріона в період органогенезу. Розміри пухлини варіюють у широких межах.

Ознаки дійсно злоякісної пухлини несуть тільки ті зрілі й незрілі тератоми, які зв'язані з ембріональним раком, пухлиною жовточного мішка, семіномою або хоріонепітеліомою. Залежно від морфологічних особливостей другого компонента пухлину називають тератомою з ембріональним раком, тератомою із семіномою або тератомою з хоріонепітеліомою.

Вогнища злоякісної герміногенної пухлини в зрілій й незрілій тератомі навіть при їхньому невеликому обсязі в значній мірі визначають прогноз захворювання. У зв'язку із цією необхідною умовою правильної морфологічної діагностики є дослідження можливе більшого числа шматочків з різних ділянок пухлинного вузла.

Тератома зі злоякісною трансформацією – надзвичайно рідка форма пухлини. Особливість її полягає у виникненні в тератомі злоякісної пухлини так званого дорослого типу, такої як плоскоклітинний рак, аденокарцинома або меланома. Наприклад, описані випадки плоскоклітинного раку, що развились у дермоїдній кисті.

Тератома середостіння, як правило, локалізується в передньому середостінні. Протягом тривалого часу клінічно може не проявлятися й виявляється випадково при рентгенологічному дослідженні. Для тератоми середостіння й типова наявність у пухлині включень кісткової щільності (зуби, фаланги). Тератома кистозної будови з звапненням по краях виявляється на рентгенограмі або КТ як інтенсивна кільцеподібна тінь, що облямовує у вигляді шкарлупи тінь пухлини. В окремих випадках в тератомі кистозної будови видно горизонтальний рівень рідини, тінь тератоми більш інтенсивна в нижній половині й менш інтенсивна у верхній (симптом Фемістера).

Лікування зрілих і незрілих тератом оперативне. При тератомі, що зв'язана з іншими злоякісними герміногенними пухлинами, а також при тератомі зі злоякісною трансформацією застосовують комплексне лікування. Воно включає оперативне видалення пухлини, використання протипухлинних засобів і променевої терапії.

Медіастинальний зоб

До новоутворень, що развились із тканин, зміщених у середостіння, належить також *медіастинальний зоб.* Відносять його до пухлин умовно, тому що в точному змісті цього поняття він таким не є. Медіастинальний зоб частіше зустрічається в жінок. Медіастинальний зоб може бути загрудинним, пірнаючим й внутрішньогрудним. Загрудинним називається зоб, верхній полюс якого вдається прощупати з боку яремної ямки. «Пірнаючий» зоб розташовується за грудиною. При ковтанні, кашлі, натуживанії зоб переміщається догори, але не виходить повністю за рукоятку грудини. Прощупати в цей момент вдається лише поверхню його верхнього полюса. Внутрішньогрудний зоб повністю перебуває за грудиною й пальпації не доступний. Зоб, що розвився зі зміщених

у середостіння зачатків щитоподібної залози, називають аберантним. Аберантним може вважатися зоб, повністю відмежований від щитовидної залози. Частіше малігнизації піддаються вузлові гіпо- і еутіреоідні форми. Діагностика загрудинного й «пірнаючого» зоба, у випадках, коли вдається пропальпувати його верхній полюс, не представляє великих труднощів. Значно складніше діагностується внутрішньогрудний зоб. Типовим місцем його локалізації є передній відділ верхнього середостіння, за рукояткою грудини праворуч або ліворуч від трахеї, залежно від вихідної його зони – нижніх відділів правої або лівої частки щитоподібної залози. Правобічні локалізації зустрічаються частіше. Лікування – хірургічне. Доступ – шийний, або при великих пухлинах комбінований (шийний з стернотомією або торакотомією).

Контрольні питання:

Рак легені:
1. Захворюваність, причини, епідеміологія, передракові захворювання.
2. Клініка, діагностика, рання діагностика рака легені.
3. Диференціальна діагностик.
4. Класифікація
5. Лікування: хірургічне лікування (загальні принципи, методи); комбіноване й комплексне лікування.
6. Найближчі й віддалені результати лікування; профілактика раку легенів. Метастатичні пухлини легенів: діагностика, диференціальна діагностика, методи лікування.

Пухлини середостіння (тимома, лімфосаркома, тератома):
1. Захворюваність, клініка, діагностика,
2. Диференціальна діагностика,
3. Класифікація,
4. Лікування: хірургічне лікування; комбіноване й комплексне лікування; найближчі й віддалені результати лікування.

Тестові завдання

1. Раком легені частіше хворіють:
   – чоловіки літнього віку;*
   – жінки 50-літнього віку;
   – однаково часто чоловіки й жінки.
2. Етіологічні фактори раку легенів, це переважно:
   – уживання в їжу білків, жирів у надмірній кількості;
   – чоловіча стать;
   – паління тютюну;*
   – переохолодження
3. Т2 для периферичного раку легені це:
   – пухлина до 3 см;
   – пухлина більше 3 см;
   – пухлина що поширюється на сусідні структури;
   – пухлина до 4 см;*
   – метастатичне ураження лімфовузлів шиї.

Ситуаційні завдання

Тест 1. Хворий В., 48 років, скаржиться на кашель, задишку, набряк обличчя й шиї. На грудній клітці розширені підшкірні судини. У корені правої легені патологічне утворення. Печінка не збільшена. Живіт м'який при пальпації. Який попередній діагноз?

A. Рак легені, цироз печінки.
B. Рак легені, метастази в печінку.
C. Рак легені, синдром верхньої порожнистої вени.
D. Рак легені, метастази в нирки.
E. Туберкульоз легенів.

Тест 2. Хворий Г., 52 року, шахтар, курить. Скарги на кашель, підвищення температури, невелику задишку при фізичному навантаженні. При рентгенографії – зниження прозорості легеневої тканини в нижніх відділах праворуч. За останні чотири місяці тричі болів нижньочастковою пневмонією. Яка тактика обстеження показана для підтвердження діагнозу?

A. Клінічні аналізи крові.
B. Клінічні аналізи сечі.
C. Фібробронхоскопія.
D. Езофагоскопія.

E. Томографія.

Тест 3. Хворий Н., 59 років, не курить. Скаржиться на кашель, задишку, біль в правій половині грудної клітки, підвищення температури. Хворіє протягом двох тижнів. На рентгенограмах у корені правої легені округла тінь до 3 см у діаметрі. Подих праворуч не прослуховується, перкуторно – легеневий звук.
Яка тактика обстеження й лікування?

A. Повторні курси антибіотиків.
B. Специфічна протитуберкульозна терапія.
C. Променева терапія.
D. Обстеження в онкодиспансері.
E. Хіміотерапія.

Тест 4. У хворого 53 років встановлений синдром ателектазу. Як він клінічно проявляється?

A. Твердим бронхіальним подихом із сухими хрипами;
B. Амфорічним диханням і тимпанітом;
C. Появою різнокаліберних сухих і вологих хрипів;
D. Ослабленням або відсутністю дихання й голосового тремтіння;
E. Грубими сухими хрипами й укороченням перкуторного звуку.

Тест 5. Хворий З., 55 років. Курить, скаржиться на кашель, осиплість голосу протягом тижня. У корені лівої легені об'ємне утворення до 3 см. При УЗД патології внутрішніх органів не виявлено. Який найбільш інформативний метод діагностики в цьому випадку?

A. Загальний аналіз крові.
B. Бронхоскопія.
C. Ларингоскопія.
D. Томографія середостіння.
E. Езофагоскопія з біопсією.

Тест 6. На підприємстві проводиться профілактичний огляд. Яка рекомендація щодо здорового способу життя основна в профілактиці раку легенів?

A. Припинити паління.
B. Не вживати алкоголь.
C. Стежити за вагою тіла.
D. Займатися фізичною культурою.
E. Виконувати режим праці й роботи.

Тест 7. У хворого підозрюється центральний рак легені. Який метод дослідження найбільш інформативний для верифікації й локалізації первинного вузла при даній патології?

A Бронхографія.
B Комп'ютерна томографія.
C Бронхоскопія з біопсією.
D Оглядова рентгенографія.
E Поліпозиційна рентгенографія.

Тест 8. У хворого 62 років, який курить і часто хворіє «пневмоніями", при оглядовій рентгенографії грудної клітки у правій легені виявлене трикутної форми затемнення з вершиною, спрямоване до кореня легені й зсув тіні серця й середостіння вбік ураження

A Центральний рак легені
B Абсцес легені
C Киста легені
D Периферичний рак легені
E Ателектаз легені

Тест 9. При раку Пенкоста яке дослідження найбільше доцільно?

A Трансторакальна пункція.
B Комп'ютерна томографія.
C Бронхографія.
D Бронхоскопія.
E Ультразвукове дослідження.

Тест 10. Чоловік 72 років скаржиться на болі в суглобах. На флюорограмі виявлена округла периферична тінь діаметром до 2 см у верхніх відділах правої легені. Клінічно у хворого є деформація фаланг пальців у вигляді «барабанних паличок». Яке захворювання найбільше ймовірно?

A Рак легені.
B Туберкульоз легені з явищами інтоксикації.
C Ревматичний поліартрит петрифікат у легені.
D Метастатична ураження легені й суглобів.
E Туберкулома.

Еталони відповідей.
1-C, 2-C, 3-D, 4-D, 5-B, 6-A, 7-C, 8-A, 9-A, 10-A.

Розділ 6

РАК ГРУДНОЇ І ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

6.1. РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Епідеміологія

Рак грудної залози (РГЗ) є найпоширенішою онкологічною патологією у більшості країн світу, посідає перше місце в структурі злоякісних новоутворень у жінок, випереджаючи рак легенів, шлунка, шийки матки і яєчників. Щорічно у світі виявляють близько 1 млн. нових випадків РГЗ.

Динаміка захворюваності РГЗ свідчить про її неухильний ріст із середньорічним приростом 4,7 %. Максимальне число захворілих реєструється у віці 50-59 років. РГЗ у чоловіків зустрічається в 100 разів рідше, ніж у жінок.

Етіологія

Вік. Ймовірність захворювання РГЗ з віком істотно підвищується. Він дуже рідко зустрічається у жінок у віці молодше 20 років, але починаючи з 35-річного віку захворюваність різко зростає. **Гормональні фактори.** Точно встановлена залежність між рівнями гормонів, особливо естрогену, і розвитком РГЗ. Багато ракових клітин грудної залози містять рецептори естрогену. Естроген зв'язується із цими рецепторами й проникає в клітину, сприяючи її росту. «Гормональний анамнез» кожної жінки є важливим чинником, що визначає ризик розвитку в неї РГЗ. Жінка, в якої менструації почалися в дуже молодому віці й/або менопауза наступила дуже пізно, піддана більшому ризику, оскільки її організм відчуває коливання

рівнів естрогену, пов'язані з менструальним циклом, протягом більш тривалого часу в порівнянні із середнім періодом. Те ж саме належить до бездітних жінок або тих, що народили першу дитину в пізньому віці. Раннє народження дитини, багато дітей та грудне вигодовування знижують ймовірність захворювання, оскільки при цьому збільшується період часу, вільний від менструальних циклів.

Генетичні фактори. Було виявлено, що ймовірність захворювання РГЗ в деяких жінок зростає під впливом спадкоємного фактора. Жінки, що мають одну або більше родичок першого ступеня (мати або сестру), хворих раком цієї локалізації, самі піддаються набагато більшому ризику.

Аліментарні фактори. Рак грудної залози – хвороба західних розвинених країн. Більше половини всіх випадків цього захворювання у світі реєструється в Північній Америці і Європі. Можна з достатньою підставою припустити наявність зв'язку між деякими реаліями способу життя, характерними для цих країн, і розвитком РГЗ. Прямої кореляції між харчовим раціоном і захворюваністю РГЗ не виявлено, але є вагомі підстави вважати, що споживання великої кількості жирів тваринного походження (з м'ясом і молочними продуктами) може сприяти його розвитку, можливо у результаті підвищення рівнів естрогену, що циркулює в організмі.

Інші фактори. Яких-небудь даних, що свідчать про те, що травма грудної залози (наприклад, при ударі) викликає рак цієї локалізації, немає. Якщо в минулому в жінки було доброякісне захворювання грудної залози (мастит, доброякісні пухлини або кісти), вона піддана більш високому ризику розвитку злоякісного ураження цього органа.

Патогенез

Виділяють чотири патогенетичні форми РГЗ.

1. *Гіпотиреоїдна* – виявляється в 4,3% хворих у віці до 30 років, що страждають гіпотиреозом, раннім ожирінням, фолікулярною кістою яєчників, ранньою появою місячних.

2. *Яєчникова* – зустрічається приблизно в половини хворих у віці від 28 до 50 років. Це жінки з вираженим порушенням

функції яєчників, із сексуальними розладами, схильні до дисгормональних дисплазій грудних залоз, а також жінки з пізніми родами й схильністю до ожиріння.

3. *Надниркова* – спостерігається в 40% хворих жінок, яким властиві захворювання, пов'язані з порушенням функції надниркових. Пухлини цієї форми ростуть по інфільтративному типу й схильні до ранньої генералізації.

4. *Стареча* – виявляється в 8% хворих старше 60 років. Пухлини цієї форми протікають, як правило, торпідно з низькою схильністю до місцевого поширення й метастазування.

Регіонарними лімфатичними колекторами є аксілярні, підлопаткові, підключичні, надключичні й внутришньогрудинні парастернальні лімфатичні вузли. Гематогенне поширення метастазів здійснюється через венозне русло, початком якого є міжреберні вени. З током крові ракові клітини попадають у внутрішні органи, кістковий мозок і кістки. До органів «мішеній» РГЗ належать легені, плевра, печінка, головний мозок, яєчники. Кісткові метастази найбільше часто локалізуються в костках таза, хребті, ребрах, великих трубчастих кістках.

Класифікація TNM 8-е видання

T – первинна пухлина.

Tx – первинна пухлина не може бути оцінена

T0 – нема ознак первинної пухлини

Tis – карцинома in situ

Tis (DCIS) – протокова карцинома in situ

Tis (LCIS) – лобулярна карцинома in situ.

Tis – хвороба Педжета соска, яка не сполучається з інвазивною карциномою або карциномою in situ (DCIS або Педжета LCIS, підлеглої тканини молочної залози.

T1 – пухлина максимальним розміром не більше 2 см

T1mi – мікроінвазивна пухлина максимальним розміром не більше 0,1см

T1a – пухлина максимальним розміром не 0,1 см але не більше 0,5 см

T1b – пухлина максимальним розміром більше 0,5 см см але не більше 1 см

T1c – пухлина максимальним розміром більше 1 см але не більше 2 см

T2 – пухлина максимальним розміром більше 2 см але не більше 5 см

T3 – пухлина максимальним розміром більше 5 см

T4 – пухлина будь-якого розміру яка безпосередньо поширюється на грудну стінку або шкіру (виразкування або шкірні вузлики)

T4a – поширення на грудну стінку, за виключенням інвазії в грудні м'язи

T4b – виразкування шкіри або пухлинні сателіти в шкірі на стороні ураження або набряк шкіри (включаючи «лимонну скоринку»)

T4c – розповсюдження на грудну стінку, за виключенням інвазії тільки в грудні м'язи, в сполученні з виразкою шкіри або з пухлинними сателітами в шкірі на стороні ураження, або з набряком шкіри, включаючи признак «цитринної шкірки»

T4d – запальна карцинома

N – Регіонарні лімфатичні вузли

Nx – регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені (наприклад, вони видалені раніше)

N0 – немає метастазів в регіонарному лімфатичному вузлі

N1 – є метастаз в рухомому пахвовому лімфатичному вузлі (вузлах) рівня I або рівня II на стороні ураження

N2

N2a – метастаз в пахвовому лімфатичному вузлі (вузлах) рівня I або рівня II стороні ураження, фіксовані з іншими лімфатичними вузлами або структурами

N2b – метастази тільки в клінічно визначеному, внутрішньому лімфатичному вузлі (вузлах) на стороні ураження при відсутності клінічних ознак метастаза у пахвовому лімфатичному вузлі

N3a – метастаз в підключичному лімфатичному вузлі (вузлах) (пахвовому, рівень III) на стороні ураження при наявності метастазів у пахвових лімфатичних вузлах рівня I або рівня II

N3b – метастаз в клінічно встановленому внутрішньому лімфатичному вузлі (вузлах) на стороні ураження з клінічними ознаками метастаза в пахвовому лімфатичному вузлі рівня I або рівня II

N3c – метастази в надключичному лімфатичному вузлі (вузлах) на стороні ураження з залученням або без залучення пахвового або внутрішнього грудного лімфатичного вузла

M – Віддалені метастази.

M0 – нема віддалених метастазів.

M1 – є віддалений метастази

Угруповання РГЗ по стадіях

Стадія 0	T_{is}	N_0	M_0
Стадія IA	T_1	N_0	M_0
Стадія IB	T_0, T_1	N1 mi	M_0
Стадія IIA	T_0 T_1 T_2	N_1 N_0	M_0 M_0
Стадія IIB	T_2 T_3	N_1 N_0	M_0 M_0
Стадія IIIA	T_0 T_1 T_2 T_3	N_2 N_1, N_2	M_0 M_0
Стадія IIIB	T_4	N_0,N_2,N_2	M_0
Стадія IIIC	Будь-яке T	N_3	M_0
Стадія IV	Будь-яке T	Будь-яке N	M_1

Клініка РГЗ

Клінічно розрізняють:

1. Вузлову форму.
2. Дифузну форму:

- Еризипілоїдну (бешихоподібну)
- Маститоподібну;
- Набряково-інфільтративну;

- Панцирний рак.

3. Рідкі форми:

- Рак Педжета (рак соска);
- Первинно-множинний рак;
- Окультний (схований) рак;
- Рак додаткової грудної залози;
- Непальпуєма форма;
- Маргінальний рак;
- Первинно-множинний рак.

Вузлова форма зустрічається найчастіше. Вона проявляється у вигляді щільного горбистого безболісного вузла в грудній залозі з переважною локалізацією у верхньо-зовнішньому квадранті. Пухлина зміщується при пальпації разом з навколишніми тканинами, часто в результаті пухлинної інфільтрації шкіри утвориться характерний малюнок «лимонної кірки» із чітко позначеними крапковими втягненнями й площадкою втягнення шкіри.

Дифузні форми часто протікають гостро, надзвичайно злоякісні, бурхливо метастазують і мають поганий прогноз.

Еризипілоїдна форма (Бешихоподібна) – один з різновидів запально-інфільтративного раку. Особливістю її є внутрішньошкірне поширення пухлини по лімфатичних судинах. Клінічно це проявляється запальною гіперемією шкіри в результаті ракового лімфангоїту.

Маститоподібна форма характеризується гіперемією шкіри, набряком м'яких тканин, ділянки або всієї грудої залози й підвищенням температури тіла, що створює картину гострого маститу і є причиною діагностичних і лікувальних помилок (розкриття «маститу», застосування фізіопроцедур).

Набряково-інфільтративна форма супроводжується збільшенням грудної залози, інфільтрацією шкіри у вигляді «цитринної кірки». Пальпуємий інфільтрат не має чітких меж і займає більшу частину залози.

Панцирний рак характеризується пухлинною інфільтрацією як самої тканини залози, так і покриваючої її шкіри. Процес може виходити за межі залози й поширюватися на грудну стінку. Шкіра

стає щільною, пігментованою, зміщається погано. З'являється безліч щільних внутрішньошкірних пухлинних вузлів. Грудна залоза зменшується в розмірах, підтягується догори, зморщується. Пухлинний інфільтрат стягає грудну стінку у вигляді панцира.

Рідкісні форми

Рак Педжета або рак ділянки соска. З урахуванням клінічного плину існує ще одна назва цієї пухлини – екземоподібний рак соска. Пухлина виникає в мальпігієвому шарі й розвивається з перехідного епітелію, що має відношення до плоских епідермальних клітин грудних протоків соска. Перші ознаки хвороби нагадують «екзему соска», що проявляється в стовщенні останнього, появі на його поверхні кірки. Поступово виникають ерозії, а згодом і виразки. У процес втягується ареола й шкіра залози. Хворі з пухлиною Педжета часто помилково лікуються в дерматологів із приводу екземи соска, що істотно погіршує віддалені результати.

Первинно-множинний РГЗ обумовлений одночасним розвитком двох або декількох пухлин в однієї хворої. При цьому можливо чотири варіанти первинно-множинного раку: з одночасним ураженням двох грудних залоз, з локалізацією двох пухлин в одній грудній залозі, з наявністю пухлини в одній із залоз й в інших органах. Ризик розвитку пухлини в другій грудній залозі у жінок, що перенесли радикальне лікування із приводу РГЗ, збільшується в 5-6 разів.

Окультна (прихована) форма РГЗ характеризується перевагою клінічної картини захворювання метастатичного ураження лімфатичних пахвових вузлів. При цьому первинна пухлина має невеликі розміри й клінічно не визначається.

Рак додаткової грудної залози розвивається в рідких випадках. Тканина грудної залози в період ембріогенезу попадає в пахвову ділянку. Додаткова грудна залоза проявляється в період лактації.

Непальпуєма (початкова) форма РГЗ характеризуються наявністю пальпаторно невизначуваної злоякісної пухлини, діагностика якої базується на даних спеціальних методів дослідження (мамографія, УЗД). З кожним роком збільшується число хворих, у яких РГЗ діагностується в доклінічній стадії. У країнах Західної Європи більше 30% хворих РГЗ оперується в цій стадії.

Діагностика

Першим етапом діагностики є вивчення анамнезу пацієнтки. Збір анамнезу необхідно проводити в наступній послідовності:

а) строки появи або виявлення пухлини, наявність подібних пухлин у минулому;

б) операції на грудній залозі;

в) заміжжя, родинний стан у цей час, сексуальна функція;

г) вік при першій вагітності й перших родах, вік при останній вагітності, число вагітностей й абортів;

д) повноцінність годування грудьми;

е) вік появи перших менструацій, час настання менопаузи, строк останньої менструації;

ж) гінекологічні захворювання, у тому числі фіброміоми матки, ендометріози;

з) мастити в анамнезі.

Особливості огляду грудної залози

Після опитування хворої варто перейти до огляду й пальпації грудних залоз. При огляді необхідно звертати увагу на наступні моменти:

1. Збільшення або зменшення розмірів органа.
2. Підтягнутість грудних залоз нагору або в сторони, зміщуваність їх або фіксація.
3. Утягнутість соска.
4. Локальна або тотальна гіперемія шкіри грудної залози, а також поширення останньої на грудну або черевну стінки, верхню кінцівку.
5. Локальний, що займає нижнє півколо, або тотальний набряк залози, що має вид «цитринної кірки».
6. Вузликові ущільнення, виразки шкіри, скоринки, мокнуття соска, розпад тканин.

Пальпація грудних залоз

Пальпацію грудних залоз варто проводити в положенні хворої стоячи й у положенні лежачи. Вивчають стан сосків, наявність або

відсутність виділень із них. Обережно збираючи шкіру в складки, виявляють наявність або відсутність шкірних симптомів – зморщуваності або втягнення, лімфостаза, симптому «цитринної кірки». Після поверхневої проводять глибоку пальпацію, при якій вивчають стан залозистих часточок і визначають характер пухлини або іншого утворення в залозі. Досліджують спочатку одну, а потім іншу грудну залозу, прощупуючи всі відділи по напрямку від соска до периферії. Для чіткої локалізації патологічного процесу необхідно умовно розділити грудну залозу на чотири квадранти: верхньо-зовнішній, верхньо-внутрішній, нижньо-внутрішній та нижньо-зовнішній.

Основними клінічними проявами РГЗ є:

а) втягнення шкіри в місці пухлини, симптом умбілікації або площадки;

б) стовщення соска й складки ареоли, де визначена наявність пухлини – симптом Краузе;

в) явища лімфостаза – симптом «цитринної кірки» над пухлиною або за її межами;

г) симптом Кеніга – при притисненні долонею грудної залози пухлина не зникає;

д) симптом Прибрама – при потягуванні за сосок пухлина зміщається за ним;

е) втягнення соска;

ж) патологічні виділення із соска (кров, темна або світла рідина).

Додаткові методи дослідження

Мамографічне дослідження проводиться в наступних випадках:

а) при профілактичних оглядах здорових жінок для виявлення ранніх і непальпуємих форм раку й інших патологічних змін у грудних залозах;

б) для контролю за другою грудною залозою після мастектомії із приводу злоякісного новотворення;

в) для виключення мультицентричного росту пухлини при рішенні питання про можливості виконання зберігаючх або косметичних операцій;

г) при виявленні метастатичних змін у пахвових лімфатичних вузлах і відсутності пальпуємих новоутворень у грудних залозах;

д) для диференціальної діагностики між раком і доброякісними пухлинами.

Дуктографія – це контрастна мамографія, яку варто здійснювати після введення контрастної речовини в грудні протоки. Дослідження показане при сецернуючому сосці, внутрішньопротоковій папіломі, внутрішньопротоковому раку.

Пневмоцистографія – контрастне дослідження кістозних утворень грудної залози шляхом евакуації їхнього вмісту й введення контрастної речовини або повітря (8-10 мл). Рентгенівський знімок дозволяє простежити будову стінки кісти, рельєф внутрішньої поверхні.

Дуже точним рентгенівським методом дослідження грудної залози є **комп'ютерна томографія** – виконуються пошарові зрізи (томограми) грудної залози.

Метод **магнітнорезонансної томографії** також застосовується для діагностики РГЗ.

Високі показники радіонуклідної візуалізації РГЗ, що досягають 94-96%, отримані при застосуванні туморотропних радіофармацевтичних препаратів: блеоміцина, міченого ^{57}Co або ^{99M}Tc.

УЗД дозволяє виявити в грудній залозі патологічне вогнище, його локалізацію, форму й розміри. За допомогою ультразвуку виявляються ділянки, величина й щільність яких перебуває за межами можливостей рентгенівського зображення. Під контролем ультразвуку можна виконувати пункцію пухлин грудної залози.

Верифікація раку за допомогою цитологічного методу дослідження пунктатів з пухлини, виділень із соска є необхідним заходом при будь-якій підозрі на злоякісний процес у грудній залозі. Цитологічний метод в теперішній час застосовується не часто. Як правило виконується трепан біопсія вузла молочної залози.

Найбільш інформативним методом діагностики РГЗ є ексцизійна біопсія, що забезпечує найбільш точну верифікацію. Показаннями до діагностичної секторальної резекції грудної залози є відсутність гістологічного підтвердження діагнозу рака при трепанбіопсії пухлини, а також виявлення на мамограмах або при

УЗД непальпуємих утворень, підозрілих на рак. Біопсію терміново доставляють у лабораторію, де проводять гістологічне експрес-дослідження. При виявленні раку відразу виконують радикальну операцію (мастектомія, квадрантектомія).

Необхідно пам'ятати, що обов'язковим методом дослідження у хворих РГЗ є вивчення гормональних рецепторів, які, перебуваючи в клітині у вигляді розчинних протеїнів цитоплазми, мають здатність зв'язуватися зі стероїдами. Комплекс гормон-рецептор транслокується в ядро, у якому відбувається взаємодія його із хроматином. Тканини грудних залоз містять специфічні рецептори андрогенів, глюкокортикоїдів, естрогенів і прогестинів. Була встановлена пряма залежність ефективності гормонотерапії від змісту в тканинах пухлини рецепторів стероїдних гормонів. Вважають, що в 35-85% хворих є рецептор-позитивні пухлини.

Для уточнення поширеності РГЗ до початку радикального лікування необхідно провести: рентгенологічне дослідження легенів, УЗД печінки й при наявності больового синдрому рентгенографію (комп'ютерну томографію) хребта, кісток таза або трубчастих кісток. Необхідний огляд гінеколога для виключення метастазів у яєчники.

Лікування

Хірургічний метод

Провідним методом лікування РГЗ є хірургічний. Радикальна мастектомія запропонована в 1894 р. W. Holsted. При цій операції видаляється грудна залоза, великий й малий грудні м'язи, пахвова, підлопаткова й підключична клітковина в єдиному блоці.

Останні 20 років «золотим стандартом» хірургічного лікування РГЗ була операція Пейті, при якій видаляється грудна залоза, малий грудний м'яз, пахвова, підлопаткова й підключична клітковини. Великий грудний м'яз зберігається.

Зараз все більше значення надається питанням поліпшення якості життя, що досягається виконанням органозберігаючих операцій на грудній залозі, а також реконструктивно-відбудовних

операцій з використанням місцевих тканин. Показання до виконання органозберігаючих операцій на грудній залозі (радикальна секторальна резекція грудної залози):

- бажання хворої зберегти грудну залозу;
- наявність вузлової форми рака, розміром до 3,0-4,0 см;
- відсутність мультіцентричного росту (на мамограмах, УЗД, або клінічно);
- повільний і помірний темпи росту, подвоєння розміру пухлини не швидше ніж за 3 міс (за даними анамнезу);
- відсутність віддалених метастазів;
- припустимо наявність одиночних метастазів у пахвовій ділянці;
- сприятливе співвідношення розмірів грудної залози й пухлини для одержання задовільного косметичного результату операції.

При виконанні органозберігаючих операцій обов'язковим є гістологічне дослідження краю резекції. Всі випадки з позитивними краями резекції повинні супроводжуватися повторними операціями, включаючи ревисічення до негативних країв або виконання мастектомії. У випадку, якщо позитивними виявилися кілька країв відсікання, мастектомія є оптимальним методом лікування.

Променева терапія

Метод променевої терапії РГЗ є основним компонентом у комбінованому лікуванні.

Передопераційна променева терапія проводиться у двох випадках:

1. У хворих з ІІІА та ІІІБ стадією захворювання при N_1 і N_2 з метою зменшення розмірів пухлини. Опромінення проводиться дробовими фракціями по 2 Гр щодня. Опромінюється грудна залоза й регіонарні лімфатичні вузли. Осередкова доза – 40-50 Гр на поле. Операція проводиться через 4-5 тиж. після стихання променевої реакції.

2. Опромінення великими фракціями (4-5 Гр) протягом 5 днів із загальною сумарною дозою 25 Гр. Проводиться хворим з ІІА та

IIБ стадією захворювання з метою антибластики для девіталізації найбільш злоякісних пухлинних клітин. Операція виконується відразу після опромінення до розвитку променевої реакції.

Післяопераційна променева терапія проводиться хворим, у яких при гістологічному дослідженні виявляються уражені лімфатичні вузли. Опромінення після операції проводиться з метою антибластики для знищення ракових клітин, що потрапили в рану. Опромінюють післяопераційний рубець, пахвову, надключичну й парастернальну ділянки сумарною дозою 45 Гр на поле.

Гормонотерапія

Гормональне лікування РГЗ визначається її гормонозалежністю. Гормонотерапія полягає в призначенні антиестрогенів (тамоксіфену). Встановлено також, що жирові клітини організму за допомогою ензиму ароматази також виробляють естрогени. Тому хворим з позитивними рецепторами додатково бажано ще призначення інгібіторів ароматази (летромари). Ефект гормонотерапії в основному залежить від наявності або відсутності в пухлині рецепторів прогестерону (РП) або естрогенів (РЕ). При наявності в пухлині рецепторів прогестерона (РП+) і естрогенів (РЕ+) 78% хворих реагують на гормонотерапію. Якщо ці рецептори заблокувати, то ракова клітина не може захоплювати необхідні їй гормони, перестає ділитись, старіє і наступає апоптоз.

У цей час синтезовані речовини, здатні вибірково блокувати рецептори стероїдних гормонів, що приводить до припинення розподілу клітин. Ці речовини називають антигормональними й, зокрема, антиестрогенами. Приймати антиестрогени необхідно довгостроково (від 3 до 5 років).

Хіміотерапія

Одним з важливих компонентів комбінованого й комплексного лікування РГЗ є хіміотерапія. При дифузному РГЗ хіміотерапія є основним і часто єдиним методом лікування.

Неоад'юванту хіміотерапію призначають при великих розмірах первинної пухлини без ознак поширеності процесу для регресії пухлини та девіталізації найбільш агресивних клонів клітин.

У всіх хворих проводять післяопераційну ад'ювантну хіміотерапію. Призначають від 4 до 6 таких курсів хіміотерапії з інтервалом в 1 міс. До найпоширеніших схем поліхіміотерапії належать наступні:

- CMF: циклофосфамід, метотрексат, фторурацил.
- FAC: фторурацил, доксорубіцин, циклофосфамід.
- EC: епірубіцин, циклофосфамід.
- Доксорубіцин + доцетаксел.
- Доксорубіцин + паклітаксел.
- FEC: фторурацил, епірубіцин, циклофосфамід.
- Вінорельбін +доксорубіцин.
- Доцетаксел + карбоплатін.
- Вінорельбін + трастузумаб.
- Трастузумаб+доцетаксел.
- Трастузумаб + паклітаксел.
- Трастузумаб+карбоплатін+доцетаксел.
- Трастузумаб+карбоплатін+пакслітаксел.

Прогноз

Прогноз лікування РГЗ залежить від стадії захворювання, ступеня диференціювання пухлинних клітин, віку хворої й від адекватності проведеного лікування. До 65% жінок живуть не менш 5 років після встановлення діагнозу РГЗ. 5-річна виживаність: стадія I – 84 %; стадія II – 71 %; стадія III – 48 %; стадія IV – 18 %.

6.2. РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Злоякісні пухлини щитоподібної залози становлять близько 1,3% від числа всіх злоякісних новоутворень. В останні роки в Україні відзначений швидкий ріст захворюваності раком щитоподібної залози. За останні 10 років захворюваність раком щитоподібної залози виросла більш ніж в 3 рази.

Рак щитоподібної залози частіше зустрічаються у жінок (співвідношення в середньому 1:4). Найбільш часто захворювання спостерігається у віці 40-60 років, однак нерідко зустрічається й у юнацькому віці.

Етіологія

Етіологія рака щитоподібної залози остаточно не з'ясована. Виділяють екзогенні й ендогенні фактори. До екзогенних відносяться іонізуюче випромінювання, лікування тіреостатиками (особливо мерказолілом), нестача аліментарного йоду (зобна ендемія). Ендогенними є генетично обумовлений ферментативний дефект гормонопоеза, дисгормональні порушення в організмі, що викликають підвищену тіреотропну стимуляцію гіпофізом, спадкоємну схильність до розвитку «сімейної форми» медулярного раку щитоподібної залози, вікова інволюція щитоподібної залози.

Відзначено розвиток раку з одиночних і множинних аденом в 10–16% випадків. У дітей ймовірність трансформації аденом щитоподібної залози ще вище й досягає 30%. Вважають, що в більшості випадків (90%) раку щитоподібної залози передує паренхіматозна аденома. Злоякісні пухлини розвиваються у зобнозміненій залозі приблизно у 10 разів частіше, ніж у незміненій.

Серед інших причин, що ведуть до виникнення раку щитоподібної залози, відзначають травму, наявність хронічних запальних процесів (струміт, тіреоідіт), гіперплазію.

Багато авторів вважають, що рак щитоподібної залози є наслідком порушення гормонального гомеостазу. Внаслідок порушення гормоноутворення в залозі, обумовленого нестачею йоду, медикаментозним впливом або іншими причинами, створюється недостатність тіреоідних гормонів, що по механізму зворотного зв'язку викликає відповідну реакцію – стимуляцію щитоподібної залози за допомогою тіреотропного гормону гіпофіза, який, у свою чергу, стимулюється нейрогормоном гіпоталамуса – тіреотропін-рилізінг-гормоном. У значної частини хворих (близько 20%) пухлини щитоподібної залози сполучаються з доброякісними або

злоякісними новотвореннями молочної залози, тіла й шейки матки, яєчників.

Узагальнюючи вищесказане можна згрупувати осіб, що належать до групи підвищеного ризику по раку щитоподібної залози:

1) жінки, які тривалий час страждають запальними або пухлинними захворюваннями геніталій і молочних залоз;

2) особи, що мають спадкоємну схильність до пухлин і дисфункцію залоз внутрішньої секреції;

3) особи, що страждають аденомою або аденоматозом щитоподібної залози, рецидівучим еутіреоідним зобом в ендемічних районах;

4) особи, що одержали загальний або місцевий променевий вплив на область голови й шиї, особливо в дитячому віці.

Патоморфологія

Щитоподібна залоза містить 3 типи гормоноактивних клітин, що відрізняються за своєю функцією:

– клітки А (фолікулярні) – виробляють тіреоідний гормон;

– клітки В (Гюртеля-Ашкіназі) – виробляють серотонін;

– клітки С (парафолікулярні) – виробляють кальцитонін.

Із кліток А і В розвивається фолікулярна аденокарцинома; папілярна аденокарцинома; недиференційований рак. Із С-кліток розвивається солідний рак з перевагою паренхіми (медулярний).

Папілярний рак – найбільш часто зустрічаєма форма злоякісних епітеліальних пухлин щитоподібної залози, становить більше 60% всіх злоякісних пухлин. Пухлина має повільний ріст і характеризується частим метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли.

Фолікулярний рак – становить близько 15% всіх злоякісних пухлин щитовидної залози й має відносно повільний ріст. Ця форма раку часто дає віддалені метастази в легені й кістки. Оцінка морфологічних даних дозволяє висловити припущення про більш частий розвиток у дітей фолікулярного варіанта папілярного рака, що має менш сприятливий перебіг і схильність до внутріорганної дисемінації.

Недиференційований рак – характеризується повною втратою диференціації клітин. Відрізняється найбільш швидким ростом і злоякісністю. Він відрізняється активним метастазуванням (регіонарним і віддаленим), дуже швидкою місцевою прогресією. Тривалість життя хворих від моменту встановлення діагнозу в середньому 3 місяці.

Медулярний рак – розвивається не з епітелію, а з нейрогенних елементів, що мігрували до щитовидну залозу в процесі ембріогенезу. Він відрізняється середнім ступенем злоякісності, буває спорадичним або «сімейним». У частини хворих він супроводжується синдромом Сіппля, тобто сполучається з феохромоцитомами й паращитовидними аденомами. Медулярний рак – це гормонально-активна пухлина, при якій різко (в 100 разів і більше) підвищується рівень кальцитоніна в сироватці крові. У 30% хворих із цією пухлиною спостерігається діарея, викликана гуморальними факторами, секретуючими пухлиною. Регіонарні метастази виявляють у 5% хворих, а віддалені – в 3%.

Плоскоклітинний рак щитоподібної залози зустрічається дуже рідко, протікає дуже злоякісно, бурхливо метастазує і має поганий прогноз.

Класифікація TNM 8-е видання

Т – первинна пухлина.

ТХ – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини;

Т0 – первинна пухлина не визначається;

Т1 – пухлина до 2 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитоподібної залози;

Т2 – пухлина від 2-х до 4-х см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитовидної залози;

Т3 – пухлина більше 4 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитовидної залози;

Т4а – пухлина будь-якого розміру, що поширюється за межі капсули щитовидної залози із проростанням у підшкірні м'які тканини, гортань, трахею, стравохід, зворотній гортанний нерв.

Т4в – пухлина проростає в превертебральну фасцію, сонну артерію, або медіастинальні судини.

N – Регіонарні лімфатичні вузли.

NX – Недостатньо даних для оцінки регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 – є ураження регіонарних лімфатичних вузлів метастазами;

N1a – уражені претрахеальні, паратрахеальні й предгортанні лімфатичні вузли;

N1в – метастатичну поразку (однобічне, двостороннє або контрлатеральне) підщелепних, яремних, надключичних і медіастинальних лімфатичних вузлів.

M – Віддалені метастази.

MX – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

M0 – немає ознак віддалених метастазів;

M1 – є віддалені метастази.

Угруповання по стадіях

Папілярний і фолікулярний рак

до 45 років				45 років і більше		
Стадія 1	будь-яке T	будь-яке N	M0	T1	N0	M0
Стадія 2	будь-яке T	будь-яке N	M1	T2	N0	M0
Стадія 3				T3	N0	M0
Стадія 4				T4	N0	M0
				будь-яке T	N1	M0
				будь-яке T	будь-яке N	M1

Медулярний рак

Стадія 1	T1	N0	M0
Стадія 2	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Стадія 3	будь-яке T	N1	M0
Стадія 4	будь-яке T	будь-яке N	M1

Недиференційований рак

Стадія 4	будь- яке T	будь- яке N	будь-яке M
Всі випадки раку відносяться до 4 стадії			

Клініка

Клінічна картина раку щитовидної залози в початкових стадіях дуже убога з відсутністю патогномонічних симптомів. Рак цієї локалізації відноситься до візуальних форм.

Об'єктивними симптомами розвитку раку на тлі довгостроково існуючого зоба є більш швидке й прогресуюче його збільшення, ущільнення, поява бугристості. Однак папілярні раки можуть мати м'яку й еластичну консистенцію. Якщо пухлина розвивається в глибині залози, то при пальпації може створюватися враження дифузного збільшення й ущільнення всієї залози або частки.

При відсутності анамнезу основним місцевим симптомом є збільшення щитоподібної залози або поява більш щільної ділянки, іноді у формі пухлинного вузла в одній із часток або перешийку.

Патогноманічною ознакою пухлин щитоподібної залози вважається їхня зміщуваність при ковтанні.

Приблизно в 25% випадків зустрічається «схований» або «окультний» рак щитоподібної залози, що має невеликі розміри (до 1,5 см у діаметрі) і вперше виявляється метастазуванням у лімфатичні вузли шиї, легені або кістяк. Схований рак щитоподібної залози при тривалому існуванні метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах шиї може клінічно не визначатися, у той час як первинну пухлину іноді не вдається виявити існуючими методами діагностики.

У міру розвитку рак щитоподібної залози проростає капсулу й починає поширюватися на сусідні тканини: проростає в стінку трахеї, рідше стравохід, м'язи, нервово-судинний пучок шиї. У результаті змінюється голос, можливо поперхування рідкою їжею, що зв'язано зі здавлюванням або проростанням пухлиною зворотнього нерва й супроводжується порушенням рухливості голосових зв'язок. Пухлина здавлює трахею або гортань, що викликає

порушення подиху. Розвивається дисфагія при проростанні пухлиною стравоходу.

Наступна група симптомів пов'язана з метастазами раку щитоподібної залози. Існує залежність між морфологічною формою пухлини й характером метастазування. Так папілярний рак переважно метастазує лімфогенно, а фолікулярний – гематогенно. У жінок регіонарні й віддалені метастази виникають рідше, ніж у чоловіків, що пояснюється перевагою у жінок диференційованих форм рака. Лімфогенно вражаються лімфатичні вузли шиї, надключичні вузли, а в більш пізніх стадіях вузли середостіння.

Крім типової локалізації щитоподібної залози внаслідок порушення в ембріогенезі можливе утворення аберантних щитоподібних залоз. Ці аберантні щитоподібні залози можуть розташовуватися від кореня язика до дуги аорти, утворюючи загрудинний зоб, язичний зоб, зоб у бічних відділах шиї. Пухлини з аберантних щитоподібних залоз зустрічаються рідко, особливо в бічних відділах шиї.

Діагностика

Рак щитоподібної залози відноситься до візуальних локалізацій злоякісних пухлин, у зв'язку із чим, значно підвищується роль профілактичних оглядів в активному виявленні захворювання. Після вивчення анамнезу й скарг хворого проводять огляд і пальпацію щитоподібної залози.

Наступним етапом діагностики є ультразвукове дослідження щитоподібної залози. Цей метод дає можливість виявити непальуємі утворення. Найчастіше злоякісне ураження виявляють у вузлах розмірами більше 3 см з кістозно-солідною структурою. Вважають, що наявність дрібних гіперехогенних включень (мікрокальцинатів) може свідчити на користь малігнізації вузла, хоча кальцинати можуть іноді зустрічатися при довгостроково існуючій доброякісній тіреоідній патології, і навіть у зміненій тканині залози. Під контролем УЗД також можна проводити й пункційну біопсію з пухлини залози.

Із променевих методів діагностики останнім часом часто застосовується КТ і МРТ. Ці методи особливо інформативні при загрудинному розташуванні пухлини.

Радіоізотопна діагностика, проведена з радіоактивним йодом (^{131}I) є додатковим методом. Йод поглинається тканиною щитоподібної залози, при цьому накопичення ізотопу в раковій тканині звичайно нижче. На сканограмі залози в місці локалізації пухлини відзначаються «холодні» вогнища, однак деякі доброякісні пухлини (тіреоідіти й кісти) дають таку ж картину. Цей метод особливо важливий для виявлення віддалених метастазів рака щитоподібної залози.

У кожному випадку раку щитоподібної залози необхідно рентгенологічне дослідження органів грудної клітини й стравоходу для виявлення метастазів у легенях і середостінні, зміщення або здавлення трахеї й стравоходу. Також обов'язкова ларингоскопія для з'ясування стану голосових зв'язок (параліч зворотнього нерва).

Для діагностики пухлин щитоподібної залози виправдана активна тактика, так будь-яке вузлове утворення в щитоподібній залозі, крім запального процесу, підлягає видаленню з терміновим гістологічним дослідженням.

Диференційна діагностика

Рак щитоподібної залози необхідно диференціювати з гострими й хронічними запальними процесами – тіреоідитами й струмітами специфічного (туберкульоз, сифіліс) і неспецифічного характеру кістами шиї, лімфопроліферативними захворюваннями з ураженням щитоподібної залози й шийних лімфовузлів, метастазами в щитоподібну залозу нетіреоідного рака.

Для гострих тіреоідитів характерно рівномірне збільшення щитоподібної залози при збереженні її контурів. Розвиваються швидко, протікають із субфебрильною температурою, нерідко на тлі інфекційного процесу (ангіна, грип).

Туберкульозні тіреоідити характеризуються повільним розвитком, дифузним ураженням залози, відзначається фіброзування й утворення рубців і зрощень із навколишніми тканинами й навіть шкірою. Можливі зміни в легенях. Особливі труднощі виникають при хронічних тіреоідитах Ріделя й Хашимото.

Тіреоідит Ріделя – однобічний хронічний процес у вигляді щільного нерухомого вузла зі швидко наступаючими явищами перитіреоідита, в який втягуються трахея, шийні м'язи. Пухлину часто оцінюють як неоперабельну. У тканині залози переважає розвиток сполучної тканини.

Хронічний аутоімунний тіреоідіт Хашимото («лімфоматозний струміт») – зустрічається майже виняткова у жінок, дає дифузну поразку щитоподібної залози, явища гіпотіреоза й лейкоцитоз. Щитоподібна залоза набуває щільноеластичну консистенцію, нерухома, часто здавлює трахею. У хворих відзначається високий титр антитіл до тіреоглобуліну. У тканині залози спостерігається дифузійна лімфоідна інфільтрація.

Лікування

Основний метод лікування хворих складається у виконанні оперативного втручання в сполученні з курсами радіойодтерапії й супресивної гормонотерапії L-тироксином, а також дистанційної гамма-терапії за індивідуальними показниками.

Хірургічне лікування

Всі операції із приводу раку щитоподібної залози повинні виконуватися під ендотрахеальним наркозом, екстракапсулярно, з урахуванням даних про топографію пухлини і її регіонарних метастазів.

Обсяг операції визначається ступенем поширення пухлинного процесу, морфологічним варіантом карциноми й віком хворих. При медулярному, недиференційованому й плоскоклітинному раці у всіх випадках показана екстрафасциальна тотальна тіреоідектомія.

У хворих папілярним і фолікулярним раком з поширенням пухлини T1-4N0-1M0-1 повинна виконуватися екстрафасциальна тотальна тіреоідектомія. При солітарній мікрокарциномі (T1a0M0) припустима гемітіреоідектомія або субтотальна резекція щитоподібної залози. У випадку діагностування рака щитоподібної

залози гістологічно після неадекватної для даної стадії й для даного морфологічного типу пухлини операції, проводять повторне хірургічне втручання в обсязі тіреоідектомії. При цитологічно доведеному раку щитоподібної залози виконується тіреоідектомія.

При ураженні пухлинним процесом лімфовузлів шиї виконують фасциально-футлярне висічення клітковини шиї або операцію Крайля.

Частими ускладненнями екстрафасціальних операцій є парез поворотнього нерва (осиплість голосу, покашлювання) і недостатність функції паращитовидних залоз – гіпопаратіреоз.

При IV стадії показана тіреоідектомія з фасциально-футлярним висіченням клітковини шиї. При неможливості екстирпації залози необхідно прагнути максимально видалити пухлинну тканину. Це необхідно для успішного проведення лікування радіоактивним йодом. Ізотоп ^{131}I вибірково накопичується в залишкових пухлинних тканинах й, будучи ендогенним джерелом випромінювання, вбиває їх.

Рак щитоподібної залози відноситься до гормонально-активних пухлин. Для нормального функціонування організм повинен перебувати в еутіреоідному стані. Це обумовлює необхідність постійно проводити замісну гормон-терапію препаратами щитоподібної залози хворим, яким зроблене оперативне втручання. Досягнення еутіреоза після проведеного радикального лікування запобігає розвитку рецидивів і метастазів.

При неоперабельних формах раку з метою придушення продукції тіреотропного гормону гіпофіза призначаються великі дози тіреоідіна.

Радіойодтерапія

Після хірургічного втручання в обсязі геміструмектомії або субтотальній резекції (рак установлений після операції) за умови їхньої адекватності призначають ^{131}I сумарною активністю до 3700 МБк.

При наявності віддалених метастазів папілярного й фолікулярного раку щитоподібної залози, лікування ^{131}I проводять до

їхнього повного зникнення. Умовою адекватного лікування віддалених метастазів є повна відсутність тіреоідної тканини. При наявності залишкової, навіть незміненої тіреоідної тканини й виявленні віддалених метастазів, необхідним є хірургічне втручання в обсязі тіреоідектомії з наступним лікуванням ^{131}I.

Застосування ^{131}I є основним методом лікування диференційованих форм рака щитоподібної залози при неможливості хірургічного втручання (вік хворих, виражена терапевтична патологія, нерезектабельність пухлини), а також після виконання паліативних операцій.

Радіонуклідним препаратом, застосовуваним для лікування медулярного рака щитоподібної залози (пухлини із В-клітин, що виникли із клітин нервового гребінця), є ^{131}I-метайодбензилгуанидин (^{131}I MIBG), що володіє механізмом норепінефринового захоплення в межах катехоламінових сторожових судин адреноергічних нервових закінчень. Ефективність застосування ^{131}I MIBG при медулярному раці щитоподібної залози перевищує ефективність хіміопроменевого лікування.

Використання ^{131}I при недиференційованому раку щитоподібної залози практично неефективно.

Дистанційна променева терапія

Дистанційне опромінення є обов'язковим при лікуванні хворих недиференційованим раком. Можливе проведення променевого лікування при медулярному і плоскоклітинному раку щитоподібної залози. При папілярному і фолікулярному раку щитовидної залози дистанційне опромінення й хіміотерапія неефективні й у цей час не проводиться.

Дистанційна променева терапія при медулярному і недиференційованому раку щитоподібної залози проводиться в післяопераційному періоді полем «декольте» (в ділянку опромінення попадає шия, верхнє середостіння) незалежно від обсягу зробленої операції разовою дозою 2 Гр, до досягнення сумарної дози 45-60 Гр.

Супресивна терапія тироксином (СТТ)

Застосовується як компонент комплексного лікування хворих раком щитоподібної залози після тіреоідектомії з метою придушення секреції тіреотропного гормону (ТТГ) супрафізіологічними дозами тироксину. ТТГ – фактор росту клітин папілярного й фолікулярного раку щитоподібної залози. Придушення секреції ТТГ зменшує ризик рецидиву в тіреоідній тканини й знижує ймовірність віддалених метастазів. СТТ показана при папілярному і фолікулярному раку незалежно від обсягу зробленої операції. Для досягнення супресивного ефекту тироксин призначається в наступних дозах: 2,5–3 мкг на 1 кг маси в дітей і підлітків, 2,5мкг на 1кг маси дорослих.

Внаслідок тривалого застосування високих доз тироксину можливий розвиток гіпертиреозу, остеопорозу й порушення функції серця. При виникненні зазначених ускладнень варто переходити на замісну терапію.

Хіміотерапія

У цей час немає доказів ефективності системної хіміотерапії при папілярному, фолікулярному й медулярному раку щитоподібної залози.

Показаннями до хіміотерапії є неоперабельні медулярні або недиференційовані форми, рецидивні пухлини, метастази у віддалені органи, недиференційований рак після операції.

Найбільше поширення одержали: адріаміцин, дійодбензотеф, блеоміцин, цисплатина, вінкристін, фторафур. Найбільшу активність засвідчив адріаміцин (ефективність досягає 30%). Застосовуються стандартні схеми CAV (циклофосфан, доксорубіцин, вінкристин), BAV (блеомицин, доксорубицин, винкристин), АВ (блеоміцин, доксорубіцин).

При місцево-поширених пухлинах (Т4в0-1М0) доцільне проведення курсів регіонарної внутрішньоартеріальної хіміотерапії через катетеризований щитошийний стовбур.

Динамічне спостереження

Після завершення комплексного лікування хворих раком щитоподібної залози й досягнення абляції тіреоидної тканини, хворі мають потребу в постійному спостереженні онколога (2 рази в рік) і сцинтіграфії всього тіла після видачі 185 МБк ^{131}I з метою діагностики можливого рецидиву захворювання й віддалених метастазів. При відсутності фіксації ^{131}I протягом 1 року, контролем за появою рецидиву диференційованого раку щитоподібної залози є дослідження рівня тіреоглобуліна в сироватці крові.

Тіреоглобулін – глікопротеін, продукований нормальними й пухлинно-трансформованими фолікулярними клітинами. За допомогою методу моноклональних антитіл можливо його визначення із чутливістю в 1 мкг/л, або навіть менше. При повній абляції тканини щитоподібної залози, відсутності рецидиву й метастазів, призначенні супресивних доз L-тироксина, концентрація тіреоглобуліна повинна бути менш обумовленого мінімального рівня (тобто практично не визначатися). Якщо у хворих не було проведено повної абляції ^{131}I, рівень тіреоглобуліна визначається до 10 мкг/л. У цьому випадку, якщо рівень залишається низьким, немає тенденції до його росту, імовірність рецидиву мала.

Маркером рецидивуючого медулярного раку є рівень кальцитоніна. При відсутності місцевого рецидиву захворювання й віддалених метастазів через 3 роки після закінчення спеціального протипухлинного лікування, хворих переводять в III клінічну групу.

Профілактика

З огляду на кореляцію раку щитоподібної залози із зобом, розвиток якого часто пов'язан з йодною недостатністю, до методів первинної профілактики варто віднести йодірування солі в ендемічних районах.

До первинної профілактики відноситься категорична заборона на застосування променевої терапії, особливо у дітей, із приводу непухлинних захворювань голови й шиї.

Вторинна – полягає в оздоровленні хворих вузловим зобом, аденомою щитоподібної залози, тіреоидітами. Для вивчення результатів діагностики й лікування виділена група підвищеного ризику до якої відносять осіб:

а) після променевого впливу, особливо в дитинстві;

б) довгостроково проживаючих у вогнищах зобної ендемії,

в) що лікувалися тіреостатиками (особливо мерказолілом),

г) що мають вузлові утворення у щитоподібній залозі.

Поява вузла в щитоподібній залозі або наявність утворення, виявленого при УЗД дослідженні, є приводом для направляння пацієнта в спеціалізований онкологічний заклад.

Контрольні питання:

Щитоподібна залоза.

1. Патанатомічна характеристика РЩЗ.
2. Захворюваність РЩЗ. Етіологія.
3. Шляхи метастазування РЩЗ.
4. Клінічна картина РЩЗ.
5. Методи діагностики, роль радіоізотопного й цитологічного методів.
6. Загальні принципи лікування РЩЗ, результати лікування.

Грудна залоза.

1. Мастопатії. Етіопатогенез.
2. Класифікація мастопатій. Розподіл на локалізовані й дифузні форми.
3. Клінічна картина мастопатій.
4. Лікувальна тактика при локалізованих формах мастопатії.
5. Техніка секторальної резекції.
6. Принципи негормональної й гормональної терапії дифузних мастопатій. Диспансерне спостереження.
7. Фіброаденоми молочної залози, класифікація.
8. Клініка фіброаденом.
9. Методи діагностики фіброаденом.
10. Диференційний діагноз фіброаденоми й рака молочної залози.
11. Принципи хірургічного лікування фіброаденом.

12. Клінічні форми РГЗ. Класифікація по системі TNM.
13. Сучасні схеми хіміогормонального лікування РГЗ.

Тестові питання
(вірні відповіді позначені *)

1. Т3 для РЩЗ:
– пухлина понад 4 см;*
– пухлина з поширенням за межі капсули щитоподібної залози;
– пухлина до 4 см;
– пухлина понад 3 см;
– пухлина до 5 см;

2. Всі випадки недіференційованого РЩЗ відносять до:
– in situ
– 1 стадія;
– II стадія;
– III стадія;
– IV стадія;*

3. Регіонарними лімфатичними вузлами для щитоподібної залози є:
– яремні и паратрахеальні;*
– загрудинні;
– увздовж додаткового нерву;
– окціпітальні;
– аксілярні;

4. Пункційна біопсия з цитологічним дослідженням інформативна в:
– 95% випадків;*
– 60%;
– 48%;
– 30%
– 15%

5. При недиференційованому РЩЗ лікування треба починати з:
– променева терапія + хіміотерапія;*
– тіреоідектомія;
– субтотальна резекція залози + хіміотерапія;

– хіміотерапія, імунотерапія;
– видалення пухлини.

6. Фіброаденома клінічно це:
– обмежене ущільнення із чіткими краями;
– безболісне ущільнення із гладкою або горбистою поверхнею;*
– хворобливі множинні ущільнення;
– непальпуєма пухлина
– одиночне хворобливе ущільнення із чіткими краями.

7. Фактори ризику РГЗ це:
– гіпоестрогенемія;
– гіперпролактінемія;
– рання перша вагітність;
– наявність в анамнезі доброякісних пухлин грудної залози;
– настання ранньої або пізньої менопаузи.*

8. Основний метод лікування місцево – поширених РГЗ:
– Хірургічний;
– Хіміопроменевий;*
– Променевий.
– гормонотерапія
– хіміотерапія

9. До антиестрогенних засобів відносять
– Тамоксіфен;*
– Тестостерон;
– Дексаметазон;
– Сінестрол;
– Омнадрен.

10. Яка форма РГЗ трапляється найчастіше
– Вузлова;*
– Дифузна;
– Хвороба Педжета.
– Маргінальна форма
– Первинно-множинний рак

Тестові завдання

Тест № 1. Хвора С., 41 рік, звернулася в клініку зі скаргами на наявність пухлини по передній поверхні шиї. При пальпації встановлене збільшення щитоподібної залози, у правій її частці визначається щільний вузол 2х1 см Яке захворювання можливо в даної хворої?

A. Вузловий зоб *;
B. Зоб Хашимото;
C. Зоб Ріделя;
D. Абсцес щитоподібної залози;
E. Рак щитоподібної залози.

Тест № 2. Хвора 32 років, скаржиться на відчуття тиску в області шиї, утруднене дихання. Вважає себе хворою протягом 1 року, початок захворювання зв'язує з вагітністю. Під час огляду визначається збільшення лівої частини щитоподібної залози. Пальпаторно в лівій частині еластичне утворення до 2 см у діаметрі, чутливе під час пальпації. Які методи дослідження необхідні для диференціального діагнозу?

A. УЗД з біопсією*.
B. Селективна артеріография.
C. Радіонуклідне дослідження.
D. Пневмотиреоідографія.
E. Комп'ютерна томографія.

Тест № 3. Хвора 40 років, скаржиться на відчуття стороннього тіла в області шиї під час ковтання, задишку. Вважає себе хворою протягом 1 року. У підщелепній зоні визначаються 3 плотноеластичні л/в від 0,4 до 0,6 см у діаметрі, рухливі, щитоподібна залоза ущільнена. Під час УЗД щитоподібної залози в правій частці визначається гіперехогенний вузол до 0,7 см у діаметрі. Рентгенографія органів грудної клітки: середостіння розширено, контури поліциклічні, нерівні. Ваш діагноз?

A. Аденома щитоподібної залози.
B. Рак щитоподібної залози *.
C. Дифузійний зоб.
D. Тиреоідит Хашимото.
E. Ліпома середостіння

Тест № 4. Хвора 55 років, звернулася до терапевта зі скаргами на збільшення щитоподібної залози, осиплість голосу. Вважає себе хворою протягом 1,5 років. Під час огляду визначається збільшення щитоподібної залози переважно за рахунок лівої частки: щитоподібна залоза горбиста, спаяна з навколишніми тканинами. У лівій надключичній зоні визначаються одиночні округлі л/вузли до 2 см. Які дослідження треба виконати в першу чергу?

A. Пневмотиреоідографія.
B. Пункційна біопсія *.
C. Комп'ютерна томографія грудної порожнини.
D. Загальний аналіз крові.
E. Біохімічний аналіз крові.

Тест № 5. Хвора 51 року, скаржиться на наявність пухлини на шиї, задишку, сухий кашель, загальну слабість. Хворіє протягом 3 років. Під час пальпації щитоподібна залоза різко збільшена в розмірі, горбиста. У надключичній зоні пакети лімфовузлів 2,5 й 4 см у діаметрі. Яка тактика лікаря?

A. Призначити протизапальну терапію.
B. Призначити фізіотерапію.
C. Направити до ендокринолога.
D. Направити до онколога *.
E. Спостереження в динаміці.

Тест № 6. Хвора 25 років, скарг не пред'являє. У результаті профогляду при УЗД виявлено гіперехогенне із чіткими контурами утворення лівої частки щитоподібної залози. З боку інших органів і систем патології не виявлено. Який попередній діагноз?

A. Рак щитоподібної залози.
B. Аденома щитоподібної залози *.
C. Киста щитоподібної залози.
D. Дифузний зоб.
E. Туберкульоз щитоподібної залози.

Тест № 7. Хвора М., 28 років, звернулася до онколога зі скаргами на множинні ущільнення в лівій молочній залозі. Хворіє 3 місяці. Відзначає періодичність виникнення ущільнень. Хвора незаміжня, дітей немає. При розмові з лікарем була відзначена підвищена збудливість хворої, страх за стан здоров'я. Який діагноз можна виставити хворий?

A. Фіброаденома.
B. Рак.
C. Вузлова мастопатія.
D. Дифузійна мастопатія*.
E. Нелактаційний мастит.

Тест № 8. Хвора Л., 33 роки, звернулася до онколога зі скаргами на наявність пухлини в правій молочній залозі. Хворіє протягом року. Відзначає ріст пухлини. При пальпації відзначається пухлина правої молочної залози, щільна, 3-4 см, із чіткими краями, рухлива, шкіра над нею незмінена. Який найбільш імовірний діагноз у даної хворої? За допомогою яких методів обстеження можна підтвердити або спростувати цей діагноз?

Діагноз:
A. Рак молочної залози.
B. Локальна мастопатія.
C. Фіброаденома*.
D. Киста молочної залози.
E. Мастит.
Обстеження:
A. Пункційна біопсія під контролем УЗД*.
B. Мамографія.
C. Пальпація.
D. УЗД.
E. КТ.

Тест № 9. У поліклініку онкодиспансеру звернулася хвора 63 років зі скаргами на пухлину в лівій молочній залозі. Новотворення помітила більше року тому, відзначає збільшення пухлини в розмірах. При пальпації відзначається пухлина 3-5 см, щільна, безболісна, рухлива. Збільшені ліві аксилярні л/в. Яке захворювання має місце в даній ситуації?

A. Мастит.
B. Вузлова мастопатія.
C. Рак*.
D. Киста молочної залози.
E. Фіброаденома.
Які методи діагностики показані?
A. Мамографія + УЗД+ пункція*.

B. УЗД + пункція.
C. Пальпація + пункція.
D. УЗД + пункція + КТ.
E. Мамографія + пальпація + пункція.

Тест № 10. До онколога звернулася хвора К., 60 років. Зі слів пацієнтки, 3 місяці тому вона помітила пухлину в лівій молочній залозі. З анамнезу життя відомо, що перші менструації почалися в 10 років, а менопауза наступила в 55 років. Хвора ніколи не була замужем, дітей не народжувала. При огляді визначається пухлина 4-5 см у нижньо-внутрішньому квадранті лівої молочної залози, щільна, рухлива, шкіра незмінена, утягнений сосок. Аксилярні л/в не збільшені. Який найбільш імовірний діагноз у даної хворої?

A. Мастит.
B. Рак*.
C. Фіброаденома.
D. Саркома.
E. Киста.

Розділ 7

РАК ШКІРИ, МЕЛАНОМА, ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

7.1. РАК ШКІРИ

Неухильний ріст захворюваності злоякісними новотвореннями шкіри в усьому світі називають «тихою» епідемією. Злоякісні захворювання шкіри становлять близько 25% всіх злоякісних пухлин.

У структурі онкологічної захворюваності чоловічого населення Європи в 2018 р. злоякісні захворювання шкіри займали 2-е місце.

7.2. БАЗАЛЬНОКЛІТИННИЙ РАК ШКІРИ

Базальноклітинний рак (БКР) – найпоширеніша злоякісна пухлина шкіри. Розвивається з епідерміса, здатного до утворення волосяних фолікулів, тому його рідко знаходять на червоній облямівці губ і зовнішніх полових органів. Для пухлини характерний місцевий інвазивний ріст із руйнуванням навколишніх тканин. Справа в тому, що клітки цієї пухлини, які розносяться із кровотоком по всьому тілу, виявляються не здатними до проліферації через відсутність факторів росту, вироблюваних стромою пухлини. Тому БКР становить серйозну небезпеку тільки при локалізації навколо очей, у носогубних складках, окружності зовнішнього слухового проходу й задній борозні вушної раковини. У цих випадках пухлина глибоко проростає в підлягаючі тканини, руйнуючи м’язи й кістки, і іноді досягає твердої мозкової оболонки.

Смерть наступає від кровотеч зі зруйнованих великих судин або від інфекційних ускладнень (менінгіт).

Провокуючі фактори

Мають значення тривала інсоляція в людей зі світлою, що погано загоряє шкірою й в альбіносів, попередня рентгенотерапія звичайних вугрів на обличчі, навіть у людей, що добре загоряють.

Описано випадки розвитку поверхневої форми базальноклітинного рака через 30-40 років після отруєння або тривалого лікування препаратами миш'яку. У цей час вважається, що при базальноклітинному раку, так само, як і при меланомі, інтенсивне сонячне опромінення в дитинстві і юності здатно через багато років привести до розвитку пухлини.

Класифікація

Нодулярна форма. Класичним, найбільш частим її різновидом є мікронодулярна форма. Вона характеризується утворенням первинних елементів пухлини – щільних вузликів діаметром 2-5 мм, які в результаті тривалого часу існування зливаються один з одним і формують у такий спосіб пухлинне вогнище діаметром до 2 см. Мікронодулярна форма базальноклітинного рака може бути виразковою або пігментною.

Макронодулярна форма базальноклітинного раку також зустрічається часто, становлячи від 17 до 25%. Характеризується великими розмірами вузелкових утворень. При цьому весь пухлинний вузол може бути солітарним або декількома вузлами, що злилися. Виразка частіше глибока, з нерівним дном, що кровоточить.

Поверхнева форма. Найменш агресивна форма БКР, характеризується округлим поверхневим вогнищем діаметром від 1 до декількох сантиметрів. При багаторічному плині на поверхні бляшки можуть з'являтися папіломатозні розростання, виразки. Кількість вогнищ варіює від одиничних до декількох десятків. Локалізується частіше на тулубі, кінцівках.

Склеродермоподібна (склерозуюча). Рідка агресивна форма БКР. Відрізняється ендофітним ростом, злегка підняте вогнище стає щільним на зразок грубого рубця. У пізніх стадія можлива виразка. Пухлина часто рецидивує.

Фіброепітеліальна форма (фіброепітеліома Пінкуса). Зустрічається дуже рідко, протікає доброякісно. Клінічно – це солітарний, плоский або напівкулястий вузол плотноеластичної консистенції діаметром 1-2,5 см. Локалізується звичайно на тулубі, частіше в області спини.

Діагностика

Базується на клінічній картині й в основному на цитологічному або гістологічному дослідженнях. БКР шкіри розвивається з базальних кератиноцитів або гермінативного епітелію придатків шкіри.

7.3. ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК ШКІРИ

Плоскоклітинний рак шкіри – злоякісна пухлина, що розвивається з кератиноцитів і здатна виробляти кератин. На його частку доводиться до 20% всіх злоякісних новотворень шкіри. Майже в кожному випадку плоскоклітинний рак шкіри розвивається на тлі передракових дерматозів. Частіше розвивається після 50 років. Розрізняють плоскоклітинний рак шкіри із зроговінням та без.

Плин плоскоклітинного рака шкіри – неухильно прогресуючий, з інфільтрацією підлягаючих тканин, виникненням болю й порушенням функції.

Діагноз плоскоклітинного раку шкіри встановлюється на підставі клінічних і лабораторних даних, але вирішальне значення має гістологічне дослідження. Диференціальний діагноз проводиться із сонячним кератозом, базальноклітинним раком, кератоакантомою, хворобою Боуена, еритроплазією Кейра.

Класифікація TNM 8-е видання

T – первинна пухлина.

TX – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини.

T0 – первинна пухлина не визначається.

Tis – карцинома in situ

T1 – пухлина максимальним розміром не більше 2 см

T2 – пухлина максимальним розміром більше 2 см ала не більше 4 см

T3 – пухлина максимальним розміром більше 4 см або мінімальна ерозія кістки або перинервальна інвазія або глубока інвазія

T4a – пухлина з макроскопічними ознаками інвазії в кортикальний шар кістки або в кістковий мозок

T4b – пухлина з інвазією в кістки осьового кістяка, включаючи залучення отворів черепномозкових нервів або отворів хребта з розповсюдженням в епідуральний простір

N – регіонарні лімфатичні вузли.

NX – недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів.

N0 – немає метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах

N1 – є метастаз максимальним розміром не більше 3 см в 1 регіонарному лімфатичному вузлі на боці ураження

N2 – є метастаз максимальним розміром більше 3 см, але не більше 6 см, в 1 регіонарному лімфатичному вузлі на боці ураження або множинні метастази, кожний максимальним розміром не більше 6 см в регіонарному лімфатичному вузлі на боці ураження

N3 – є метастаз максимальним розміром не більше 6 см в регіонарному лімфатичному вузлі на боці ураження

M – віддалені метастази.

M0 – нема віддалених метастазів

M1 – є віддалений метастаз

Угруповання по стадіях раку шкіри

Стадія 0	Tis	N_0	M_0
Стадія I	T_1	N_0	M_0
Стадія II Стадія III	T_2 T_3 T_1, T_2, T_3	N_0 N_0 N_0	M_0 M_0 M_0
Стадія IVA Стадія IVB	T_1, T_2, T_3 будь-яке T	N_2, N3 будь-яке N	M_0 M_1

Лікування

Хірургічний метод лікування базальноклітинного й плоскоклітинного рака шкіри є ведучим. Рецидивів пухлини при $T_1N_0M_0$ після висічення пухлини не відзначено. Частота рецидивів при $T_2N_0M_0$–$T_3N_0M_0$ може досягати 13,8%. Показники 5-річної виживаності становлять при $T_1N_0M_0$ – 86,1%, $T_2N_0M_0$ – 81,9%. Незадовільними варто визнати показники 5-річної виживаності при $T_{3\text{-}T4}$, які становлять 48,1% й 23,1% відповідно.

Метод мікрографічної хірургії заслуговує на особливу увагу. Він забезпечує контрольоване серійне мікроскопічне дослідження тканини. Незважаючи на це, мікрографічна хірургія по Мохсу є самим акуратним методом видалення злоякісної пухлини. Вона зараз вважається найбільш ефективною при лікуванні пухлин обличчя, тобто важливих у косметичному відношенні локалізаціях, оскільки з його допомогою можна видалити пухлину з мінімальним збитком для навколишньої здорової шкіри.

Одним із провідних методів у хірургії пухлин шкіри по праву є **кріогенний**. Він більш оптимальний для лікування БКР. Лікування невеликих по розмірах і поверхово розташованих форм рака шкіри (T_1) звичайно проводиться способом кріоаплікації з одного або декількох полів, як правило, амбулаторно. Виконуються не менш 3-х циклів заморожування – відтавання пухлини. Границя планованої зони кріодеструкції повинна виходити не менш, ніж

на 0,5-1,0 см за межі пухлини, тобто захоплювати оточуючі здорові тканини. Кріогенний спосіб лікування дозволяє максимально зберігати місцеві тканини й органи, що особливо важливо при локалізації пухлини на обличчі. Ефективність цього методу при $T_{1-2}N_0M_0$ становить 97%.

Для лікування розповсюджених форм рака шкіри, що відповідають критеріям T_3-T_4, застосовується променева близькофокусна рентгентерапія та **кріопроменеве** лікування. Даний спосіб лікування включає заморожування пухлини до температур, що не викликають безпосередньої загибелі пухлинних кліток, але приводять до змін, що підвищують радіочутливість пухлини. Променева терапія проводиться на електронному прискорювачі, рідше застосовується гамма-терапія. Разова осередкова доза становить 2-3 Гр, сумарна – 60-65 Гр. Найбільше часто кріопроменевий метод застосовується для лікування пухлин голови й шиї. Повна регресія пухлини відзначена в 90% випадків.

Променева терапія може застосовуватися для лікування раку шкіри і як самостійний метод. За даними різних авторів плоскоклітинний рак шкіри варто відносити до категорії пухлин з відносно високою чутливістю до променевого лікування. Після радикального променевого лікування раку шкіри при T_1-T_2 – стадіях 5-річні показники виживаності можуть досягати 97%.

Фотодинамічна терапія є принципово новим методом лікування злоякісних пухлин шкіри. Цей метод заснований на здатності фотосенсибілізаторів селективно накопичуватися в тканині пухлин, а при локальному впливі лазерного опромінення певної довжини хвилі генерувати утворення синглетного кисню й оказувати цитотоксичну дію. Перевагою методу є можливість сполучення в одній процедурі лікування й флюоресцентної діагностики. Як фотосенсибілізатори застосовуються похідні гематопорфірина. Джерелами лазерного випромінювання можуть служити гелій – неоновий лазер, криптоновий лазер (довжина хвилі 647-675 нм). Повна регресія спостерігається в 75% випадків.

Хіміотерапія

Застосовуючи цисплатин, адріаміцин і блеоміцин при лікуванні плоскоклітинного раку шкіри, можна одержати безпосередній ефект (повна + часткова регресія) в 55% випадків із тривалістю ремісії для загальної групи хворих – 6 міс, при цьому повна регресія пухлини відзначається в 33% випадків.

Актуальним завданням є лікування місцево-поширених форм, особливо плоскоклітинного рака шкіри. На першому етапі всім пацієнтам звичайно проводиться хіміотерапія за схемою: 5-фторурацил 500 мг/м^2 і цисплатин по 20 мг/м^2 протягом 5 днів внутрівенно. Через 3 тижні проводиться 2-й курс хіміотерапії на тлі променевої терапії. Променева терапія проводиться на первинну пухлину до СОД 44 Гр.

Наступним етапом є хірургічне лікування по одній з наступних методик:

- висічення пухлини із заміщенням дефекту торакодорзальним шматком на мікроанастомозах;
- пластика дефекту вільним шкірним шматком;
- закриття дефекту переміщеним шкірно-м'язовим шматком на судинній ніжці.

Прогноз

Прогноз визначається стадією захворювання й у значній мірі залежить від гістологічної будови й ступеня диференціювання, форми росту й розміру пухлини, наявності метастазів. 5-річна виживаність: при I стадії – 100%, при II – 86%, при III – 62%, при IV – 12%.

Профілактика

Профілактика раку шкіри полягає, насамперед, у своєчасному виявленні й активному лікуванні передракових дерматозів, що вимагає онкологічної настороженості в дерматологів. З появою ознак трансформації передракового дерматозу в плоскоклітинний

рак дерматолог повинен направити хворого до онколога, що буде вирішувати питання про вибір тактики лікування. Необхідно наполегливо попереджати населення про небезпечні наслідки інсоляції (особливо це стосується блондинів зі світлою шкірою). Потрібно звести до мінімуму застосування променевої терапії із приводу різних захворювань шкіри, особливо в молодих людей. Велике значення в профілактиці раку шкіри має також дотримання техніки безпеки на виробництві, де є канцерогенні речовини. Особи, зайняті на таких виробництвах, повинні піддаватися систематичним профілактичним медичним оглядам.

7.4. МЕЛАНОМА

Епідеміологія

Частота захворювання – 3 нових випадки на 100 тис. населення щорічно. З однаковою частотою зустрічається в літньому віці в чоловіків і жінок. Захворюваність меланомою росте протягом останніх декількох десятиліть і становить 2,5-10% від всіх вперше виявлених пухлин шкіри. Меланомою страждають найчастіше особи у віці від 30 до 50 років. Частота захворюваності злоякісною меланомою зростає в 2 рази кожні 15 років.

Етіологія

Меланому можна вважати поліетіологічним захворюванням. В цілому всі відомі етіологічні фактори меланом шкіри можна розділити на екзогенні і ендогенні.

Екзогенні фактори

У цей час вплив УФ спектра сонячної радіації є одним з найбільш важливих екзогенних факторів, що сприяють виникненню меланом шкіри. Також має значення прогресуюче зменшення концентрації озону в стратосфері, що приводить до того, що сонячне

випромінювання стає усе більше канцерогенним. На цей момент отримані дані про те, що для виникнення меланоми шкіри набагато більше значення має не хронічне ушкодження шкіри УФ променями, як це характерно для базально-клітинного й плоскоклітинного рака, а різкий й інтенсивний, можливо, навіть однократний вплив сонячної радіації. Це підтверджується тим, що меланоми шкіри частіше виникають на звичайно захищених одягом ділянках тіла. Відзначено, що велике значення у виникненні пухлини мають сонячні опіки, отримані в дитячому і юнацькому віці.

Спостереження показують, що найбільш важливим і найбільш частим екзогенним фактором меланоми шкіри є травма пігментних невусів. Серед хворих із хронічним травмуванням пігментних невусів найбільш часто відзначена постійна травматизація останніх одягом або взуттям.

Нарешті, відзначена стимулююча дія хімічних канцерогенів, зокрема барвників волосся, а також іонізуючої радіації й електромагнітного випромінювання на виникнення меланом шкіри. Вплив останніх трьох факторів у значній мірі пов'язаний із професією людини.

Доведене більш часте виникнення пухлини в людей, що зловживають алкоголем. Механізм цього впливу полягає в тім, що алкоголь стимулює секрецію меланостимулюючого гормону в гіпофізі.

Тривалий прийом жінками гормональних контрацептивів підвищує в них ризик розвитку пухлини. Частота захворюваності меланомою шкіри підвищується також у випадку прийому жінками естрогенних препаратів, наприклад, при дисменореї, або з метою припинення лактації.

Відзначено можливість виникнення меланом шкіри в пацієнтів у зв'язку із тривалим лікуванням препаратом леводопа, про який відомо, що він у меланоцитах перетворюється в меланін.

Ендогенні фактори

Пігментна ксеродерма являє собою спадкоємний, рецесивний фотодерматоз. Захворювання виражається в наявності множинних пігментних плям шкіри, що виникають незабаром після

народження переважно на відкритих частинах тіла. Дуже часто до періоду полового дозрівання в пацієнтів вже виникають множинні синхронні й метахронні злоякісні пухлини шкіри, у тому числі й меланоми. Пігментна ксеродерма несе великий ризик виникнення меланом шкіри. Пігментну ксеродерму можна розглядати як облігатний передрак для меланоми шкіри.

Меланоз Дюбрейля описується в літературі за назвою лентиго, старече лентиго. Клінічно захворювання являє собою своєрідні зони пігментації шкіри в людей середнього й літнього віку. Набагато частіше меланоз Дюбрейля локалізується на шкірі обличчя, але може зустрічатися й в інших анатомічних областях тіла. Його кардинальними ознаками є нерівномірність пігментації плями й нерівність його країв по типу географічної карти. Таке пігментне утворення з віком може досягати досить значних розмірів – до 5 і навіть 10 см у діаметрі. Гістологічно дане ураження близько до прикордонного невусу. Меланоз Дюбрейля аналогічно з пігментною ксеродермою можна розглядати як облігатний передрак. Однак на відміну від ксеродерми практично всі пухлини, що виникають на тлі меланоза Дюбрейля, є меланомами.

На думку більшості дослідників, на частоту виникнення меланом шкіри впливають й етнічні фактори. Так, відзначено, що пухлина частіше вражає людей білої раси. Факт більш рідкої захворюваності негритянського населення поки важко піддається поясненню, тому що відомо, що в епідермісі негрів кількість меланоцитів практично не відрізняється від такого в білошкірих людей.

Меланома шкіри частіше вражає особ зі слабкою пігментацією шкіри й підвищеною її чутливістю до УФ-радіації.

Класифікація

По гістологічному варіанту й поширеності пухлини виділяють:

1. Поверхнева меланома – становить 70% всіх меланом. Частіше розташовується на спині й гомілках. Середній вік хворих – 50 років. Пухлина з нерівними краями, фарбування варіює. Атипові клітини локалізуються у верхніх шарах дерми, поширюючись у латеральному напрямку. Прогноз, як правило, відносно сприятливий.

2. Вузлувата меланома зустрічається в 15% випадків. Синіх кольорів, без певної локалізації, зустрічається в літньому віці. Пухлинні клітини поширюються вертикально зі швидкою інвазією дерми. Прогноз несприятливий.

3. Акролентігоподібна й слизувата меланоми (10% всіх меланом) зустрічаються в старшому віці. Пухлина з нерівними краями, чорних кольорів, може бути беспігментною. Росте повільно в радіальному напрямку, звичайно у верхніх шарах дерми (на долонях, підошвах). Прогноз залежить від ступеня інфільтруючого росту пухлини.

4. Злоякісне лентиго – сама рідка форма. Розвивається на сьомому десятилітті життя. Вузлики у вигляді плям від жовто-коричневого до майже чорних кольорів, діаметром 1,5-3 мм, формуються в гладких ластовиннях. Ріст пухлини повільний, у радіальному напрямку у верхніх шарах дерми. Прогноз сприятливий.

В 1970 році A. Breslow запропонував ще одну методику встановлення мікростадії первинної меланоми шкіри. Суть її полягала у вимірі товщини пухлини або її максимального вертикального розміру в міліметрах. Проведені численні клінічні дослідження з вивчення факторів прогнозу меланоми шкіри дозволили виявити високу значимість визначення рівнів інвазії й товщини пухлини, причому саме товщина пухлини виявилася найбільш інформативним показником в оцінці прогнозу, перевершуючи всі інші клінічні й морфологічні ознаки в однофакторному аналізі.

Класифікація TNM 8-е видання

pT – первинна пухлина

Ступінь поширення первинної пухлини класифікується тільки після її хірургічного висічення (pT)

pTx – первинна пухлина не може бути оцінена

pT0 – нема признаків первинної пухлини

pTis – меланома in situ (I рівень інвазії по Clark).

pT1 – меланома товщиною не більше 1 мм

pT1a – пухлина товщиною менше 0,8 мм без виразки

pT1b – пухлина товщиною менше 0,8 мм з виразкою або пухлина товщиною 0,8 мм або більше, але не більше 1 мм, з віразкою або без виразки

pT2 – пухлина товщиною більше 1 мм, але не більше 2 мм
pT2a – без виразки
pT2b – з виразкою
pT3 – пухлина товщиною більше 2 мм, але небільше 4 мм
pT3a – без виразки
pT3b – з виразкою
pT4 – меланома товщиною більше 4 мм
pT4a – без виразки
pT4b – з виразкою

N – регіонарні лімфатичні вузли

NX – недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів

N0 – немає метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах

N1 – є метастаз в 1 лімфатичний вузел або пухлинний сателіт або транзитний метастаз без метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах

N1a – метастаз виявлений тільки при мікроскопічному дослідженні (без клінічних проявів)

N1b – метастаз виявлений тільки при макроскопічному дослідженні (с клінічними проявами)

N1c – пухлинний сателіт або транзитний метастаз без метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах

N2 – метастази в 2 або 3 регіонарних лімфатичних вузлах пухлинний або сателіт або транзитний метастаз з метастазасмм в регіонарних лімфатичних вузлах

N2a – метастази виявлені тільки при мікроскопічному дослідженні

N2b – метастази виявлені при макроскопічному дослідженні

N2c – пухлинний сателіт або транзитний метастаз з метастазом в 1 регіонарний лімфатичний вузол

N3 – є метастази в 4-х або більше регіонарних лімфатичних вузлах або конгломерат метастатично уражених регіонарних лімфатичних вузлів, або пухлинний сателіт (ти) або транзитний метастаз (и) з метастазами в 2 або більше регіонарних лімфатичних вузлі вузлах

N3a – метастази виявлені тільки при мікроскопічному дослідженні

N3b – метастази виявлені при макроскопічному дослідженні

N3c – пухлинний сателіт (сателіти) або транзитний метастаз (метастази) з метастазами в 2 або більше регіонарних лімфатичних вузлах

M – віддалені метастази.

M0 – немає віддалених метастазів

M1 – є віддалений метастаз

M1a – віддалений метастаз в шкірі, підшкірній клітковині або у лімфатичному вузлі (вузлах) виключаючи регіонарні лімфатичні вузли

M1b – віддалений метастаз в легені

M1c – віддалений метастаз в інших вісцеральних, виключаючи центральну нервову систему

M1d – в центральній нервовій системі

Рівні інвазії меланоми по Кларку:

I	Пухлинний ріст у межах епідерміса
II	Пухлина проникає в сосочковий шар дерми
III	Пухлина в межах сосочкового шару дерми, не проникає в сітчастий шар дерми
IV	Пухлина проникає в сітчастий шар дерми
V	Інвазія підшкірної жирової клітковини

Угруповання по стадіях

Стадія	TNM
0	$Tis\ N_0 M_0$
IA	$T_{1a} N_0 M_0$
IB	$T_{1b} N_0 M_0$
	$T_{2a} N_0 M_0$
IIA	T_{2b}-$T_{3a} N_0 M_0$

Продовження табл.

IIB	T_{3b}-T_{4a} N_0 M_0
IIC	T_{4b} N_0 M_0
III	будь-яке T N_{1-3} M_0
IIIA IIIB	T_{1a-2a} $N_{1a,}$ N_{2a} M_0 T_{1a-} T_{2a} N_{1}-N_{2b} M_0 T_{2b-3a} $N_{1,}$ N_{2a} N_2 M_0
IIIC	T_{1a-2a} $N_{2c,}$ N_3 M_0
	$T_{2b,}$ T_{3a} $T_{3b,}$ T_{4a} N_1 N_2 N_3 M_0 T_{4b} $N_{1,}$ N_2 M_0
IIID	T_{4b} N_3 M_0
IV	будь-яке T будь-яке N M_1

Клініка

Меланома може зустрічатися практично у всіх органах і тканинах. Однак найбільш часто пігментні злоякісні пухлини спостерігаються на шкірі. Далі по частоті локалізації меланом йдуть очі, область зовнішніх статевих органів, пряма кишка й т.д. У певному числі випадків при наявності метастазів первинне вогнище виявити не вдається.

У зв'язку із частим виникненням меланом з доброякісних пігментних утворень необхідне знання **проявів малігнізації невуса**:

- збільшення невуса по площі й у товщину, його ущільнення або виразка;
- зміна фарбування (посилення або ослаблення);
- поява гіперемії або застійного ореола навколо його: розвиток променистих розростань пігментного або непігментного характеру навколо первинного утворення;
- виникнення екзофітного компонента на поверхні невуса випадіння волосся та зникнення шкірного малюнка;
- поява сверблячки, неприємних відчуттів в області невуса;

- можливий розвиток «намокання» невуса;
- часті кровотечі;
- наявність збільшених регіонарних лімфатичних вузлів незалежно від ступеня й характеру змін пігментної плями;
- утворення поблизу невуса пігментованих або непігментованих дочірніх вузликів – сателітів.

Початкова картина захворювання в типових випадках: невус після попередньої травми або без видимих причин починає збільшуватися, змінювати колір й перетворюється в екзофітну пухлину, що іноді виникає ексцентрично на одній з ділянок пігментного утворення.

Меланома може виглядати як плоска пігментна пляма, утворювати легке випинання, мати грибоподібну форму, розташовуватися на ніжці, на широкій підставі й т.д. Пухлина може бути круглої, овальної, полігональної або будь-якої іншої неправильної форми. Частіше відзначається одиночна пухлина. Поверхня меланоми буває гладкою, блискучою, як би дзеркальною. Пізніше виникають нерівності, дрібні виразки, кровоточивість при найменшій травмі. По мірі росту пухлини нерідко спостерігається інфільтрація підлягаючих тканин і розпад пухлинного вузла з утворенням поверхні, що нагадує кольорову капусту.

Залежно від кількості меланіна злоякісні пігментні пухлини здобувають те або інше фарбування. Воно може бути коричневе, багряне, синьо-чорне або аспідно-чорне, як чорна туш.

Крім цього необхідно пам'ятати про атипові варіанти меланом:

1. У темношкірих меланоми зустрічаються на долонях і підошвах.

2. Піднігтьові меланоми: першими ознаками є пароніхії, гнійні захворювання пальців (симптом Хатчінсона).

3. Слизуваті меланоми можуть бути незабарвленими або бути різних кольорів. Локалізуються в кон'юктиві, носовій порожнини, у ротовій порожнині, слизуватій прямої кишки.

4. Невуси волосистої частини голови (рідко піддаються малігнізації).

Діагностика

Раннє виявлення злоякісної меланоми насамперед залежить від знань лікаря й поінформованості пацієнта. Наприклад, в Австралії прийнята програма відповідно до якої симптоми злоякісних пухлин шкіри вивчаються в загальноосвітній школі й професійних школах. У ході цієї програми вдалося підвищити 5-річну виживаність при меланомах до 81%.

Особливості огляду:

1. Краї й поверхня меланоми часто неправильні.

2. Колір меланоми може бути від чорного до жовтувато-коричньового, від прозоро-сірого до червоного.

3. При пальпації в шкірі можуть виявлятися невеликі вузлики по периферії меланоми – сателіти.

4. Повний огляд завжди повинен включати огляд оточуючих тканин й обов'язково пальпацію регіональних лімфатичних вузлів.

НЕОБХІДНО ЗАПАМ'ЯТАТИ: будь-яка біопсія підозрілих на малігнізацію невусів, крім мазка-відбитка мокнучої пухлини, строго заборонена.

При меланомі розроблений ряд методик, заснованих на різних підходах до рішення проблеми діагностики – індикація пухлини радіоактивним фосфором, тест термо-диференціації, електрометричний спосіб, променева меланурія й т.д.

Коротко діагностичну послідовність при підозрі на меланому можна представити в такий спосіб:

- Ретельний збір анамнезу: огляд шкірних покривів усього тіла, у тому числі волосистої частини голови, статевих органів і періанальної зони, пальцеве дослідження прямої кишки;
- пальпація всіх доступних груп лімфатичних вузлів (шийних, пахвових, стегнових та ін.);
- рентгенографічне дослідження органів грудної клітки;
- ультразвукове дослідження органів черевної порожнини й регіонарних лімфатичних вузлів або КТ таза при метастазах у пахвово-здухвинних лімфатичних вузлах;
- цитологічне дослідження мазків-відбитків новотворення (при виразковій поверхні пухлини);

• при відсутності виразки – ексцизійна біопсія з терміновим інтраопераційним гістологічним дослідженням;

• при наявності збільшених або змінених лімфатичних вузлів з метою підтвердження метастатичного характеру їхнього ураження виконується тонкоголкова аспіраційна біопсія (при неінформативності – ексцизійна біопсія збільшеного лімфатичного вузла);

• біопсія сторожового лімфатичного вузла може виконуватися в клініках, що мають досвід застосування методики;

• при наявності клінічних симптомів ураження кісткової системи й головного мозку додатково виконується остеосцинтіграфія або рентгенографія кісток кістяка, КТ головного мозку.

Лікування

Метод лікування меланоми значною мірою залежить від особливостей її росту й стадії захворювання.

Хірургічне лікування показане при рості пухлини у вигляді плоскої плями або піднесенні над рівнем шкіри без інфільтрації підлягаючих тканин у стадії захворювання I й II (T1, T2, N0, N1a). При висіченні первинного вогнища можна застосовувати електронож. Пухлину видаляють разом із оточуючою ділянкою зовні незміненої шкіри, отходячи від краю меланоми на 4 см. Одним блоком з пухлиною видаляють підшкірну клітковину до апоневрозу або фасції підлягаючого м'яза. При ураженні меланомою шкіри пальців кисті або стопи необхідно робити ампутацію або екзартикуляцію, іноді із включенням відповідної п'ясткової або плюсневої кістки. Ампутація кінцівки при злоякісній пігментній пухлині недоцільна.

Після висічення меланоми залишаються значні дефекти шкіри, закрити які вдається тільки за допомогою різних видів шкірної пластики. На тулубі застосовується переміщення шкірних шматків, на кінцівках – пластику вільним шкірним шматком. Особливо показана первинна шкірна пластика при висіченні меланом в області обличчя, голови й у зонах з малим обсягом клітковини й м'язів, наприклад на стопі, кисті й т.д.

Профілактичну лімфаденектомію варто систематично робити при IV-V рівні інвазії, виявлених при гістологічному дослідженні й вилученій меланомі. При III рівні інвазії від цього втручання можна утриматися, якщо є умови для регулярного спостереження за хворим. В інших випадках профілактична лімфаденектомія не показана.

Існують типові операції на лімфатичних шляхах при різних локалізаціях первинного вогнища меланоми. При локалізації меланоми на нижніх кінцівках виконують операцію Дюкена (видалення клітковини з лімфатичними вузлами в пахвинній длянки). При меланомах в області голови й шиї виконують операцію Крайля, при меланомах на шкірі верхньої кінцівки видаляють клітковину й лімфатичні вузли в пахвовій западині.

Променева терапія

Більшість меланом радіорезистентні. Променева терапія в основному не може бути рекомендована для лікування первинної пухлини або регіональних метастазів як самостійний метод. Передопераційне опромінення застосовується при швидкому рості меланоми шкіри, коли є виражений екзофітний компонент пухлини, виразка, що супроводжує запалення або наявність сателітів. Звичайно при цьому є метастази в лімфатичні вузли, а стадія захворювання розцінюється як III. Лікування починають із близькофокусної рентгенотерапії. Разова доза опромінення становить 300-500 рад. Оптимальною сумарною дозою варто вважати 10000 рад. Опромінюється первинне вогнище із включенням у поле опромінення навколишніх тканин, відступаючи не менш 3 см від краю пухлини. Одночасно з опроміненням первинного вогнища проводиться дистанційна гаматерапія найближчих зон лімфогенного метастазування сумарна вогнищева доза 40-45 Гр.

Хіміотерапія

При генералізованих формах меланоми прибігають до хіміотерапевтичного лікування. Дакарбазин є найбільш активним препаратом, активність відзначається в 20-25% пацієнтів. Останнім

часом деяким групам дослідників вдалось домогтися відповіді на терапію в 50% випадків при застосуванні комбінації дакарбазина, цисплатина, кармустина й тамоксифена.

Фотемустин є найбільш активним похідним нітрозомочевини при метастатичній меланомі шкіри, маючи значну проникаючу здатність через гематоенцефалічний бар'єр. Ефективність монотерапії фотемустином вивчена в декількох дослідженнях, за результатами яких частота об'єктивних відповідей склала 20-25%, у тому числі 5-8% повних ефектів. Відмінною рисою препарату є його значна активність при метастазах меланоми у головний мозок – 21% об'єктивних відповідей.

Останнім часом при метастатичній меланомі широко вивчається активність таксанів, які в режимі монотерапії дають 16-17% об'єктивного ефекту й використовуються в якості 2-3 лінії хіміотерапії.

Залишається ще не до кінця вивченим питання комбінування поліхіміотерапії з біопрепаратами, у першу чергу, такими як рекомбінантний інтерферон і інтерлейкін-2. Ефективність обох препаратів у режимі монотерапії становить 5-20% при середній тривалості відповіді 4-8 місяців. В основі ідеї комбінації хіміо- і імунотерапії (біо/імунохіміотерапії) лежить концепція про можливий синергізм дії цитотоксичних і біологічно активних агентів.

Імунотерапія

Зараз використовують наступні засоби:

1. Інтерлейкін-2. Це лікування передбачає видалення й роз'єднання великої кількості лімфоцитів за допомогою лейкофореза. Потім ці клітини вирощують у лабораторії з їхнім фактором росту – інтерлейкіном-2. Після цього популяцію цих клітин, які називаються лімфокін-активовані клітини-кілери переливають пацієнтові. Відповідь на дану терапію одержують в 23% випадків. Тривала ремісія при такому виді лікування становить 8%. Однак, недоліком даного методу є висока токсичність (токсичні ефекти відзначаються в 34-52% пацієнтів).

2. Моноклональні антитіла до антигенів меланоми. Даний метод перебуває в стадії розробки. Негативними сторонами методу є наявність частих алергійних реакцій.

3. Вакцини для індукції активних специфічних антитіл перебувають у стадії розробки.

4. Препарати інтерферону. Відповідь на терапію інтерфероном становить 15%. Інтерферони практично не впливають на рецидиви.

5. Інтрапухлинне введення бацили Кальмета-Герена дозволяє досягти повного вилікування меланоми 2 стадії в 67% і виживаності в 27%.

Прогноз

Типова 10 річна виживаність більше 80% для 1 стадії, 50% і вище – для 2 стадії, 25% – для 3 стадії й 10% для 4 стадії. Для поверхневих меланом (менше 1.5 мм) 5- і 10-річна виживаність – 95%. При залученні в процес лімфатичних вузлів при цій формі 5-річна виживаність знижується до 30-40%. На виживаність також впливає кількість залучених вузлів: при залученні в процес 1 вузла 10-річна виживаність приблизно 60%, у той час як при ураженні 4 вузлів 10 – річна виживаність менше 20%.

Профілактика

Для первинної профілактики меланоми найбільш важливе обмеження впливу на шкіру ультрафіолетового опромінення (розумне планування відпочинку, відвідувань солярію та ін.).

Вторинна профілактика – своєчасне виявлення й хірургічне видалення передмеланомних утворень шкіри – меланоза Дюбрейля й диспластичних травмованих невусів.

7.5. ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

Етіологія і епідеміологія

Лімфогранулематоз (ЛГМ), або хвороба Ходжкіна, може виникнути в будь-якому віці. Однак існує два піки захворюваності: у віці 20-29 років і більше 55 років. І чоловіки, і жінки, за винятком дітей до 10 років (частіше хворіють хлопчики) хворіють на ЛГМ однаково часто, але чоловіки все-таки трохи частіше, зі співвідношенням 1,4:1.

Основна причина виникнення хвороби не зовсім ясна, але деякі епідеміологічні дані говорять про інфекційну природу хвороби, а точніше вірусну (вірус Епштейн-Барр). Ген вірусу виявляється при спеціальних дослідженнях в 20-60% біопсій. Цю теорію підтверджує й деякий зв'язок хвороби з інфекційним мононуклеозом. Наступні дослідження не розділяють цю теорію. Іншими сприятливими факторами можуть бути генетична схильність й, можливо, хімічні речовини.

Патоморфологія

Виявлення гігантських кліток Ріда-Березовського-Штернберга і їхніх одноядерних попередників, клітин Ходжкіна, у біоптаті є обов'язковим критерієм діагнозу ЛГМ. На думку багатьох авторів, тільки ці клітки є пухлинними. Всі інші клітки й фіброз є відбиттям імунної реакції організму на пухлинний ріст. Відповідно розрізняють 4 основних гістологічних типи:

Лімфогістіоцитарний варіант – приблизно 15% випадків хвороби Ходжкіна. Частіше хворіють чоловіки мололше 35 років, виявляється в ранніх стадіях і має добрий прогноз. Переважають зрілі лімфоцити, клітини Ріда-Березовського-Штернберга рідкі. Варіант низької злоякісності.

Варіант із нодулярним склерозом – найбільш часта форма, 40-50% всіх випадків. Зустрічається частіше в молодих жінок, розташовується часто в лімфатичних вузлах середостіння й має

добрий прогноз. Характеризується фіброзними тяжами, які ділять лімфоідну тканину на «вузли». Має дві головні риси: клітки Ріда-Березовського-Штернберга й лакунарні клітини. Лакунарні клітини більші по розміру, мають безліч ядер, цитоплазма їх світла, пініста.

Змішаноклітинний варіант – приблизно 30% випадків хвороби Ходжкіна. Найбільш частий варіант у країнах, що розвиваються, дітей, літніх осіб й у хворих на СНІД. Частіше хворіють чоловіки, клінічно відповідає II-III стадії хвороби з типовою загальною симптоматикою й схильністю до генералізації процесу. Мікроскопічна картина відрізняється більшим поліморфізмом з безліччю клітин Ріда-Березовського-Штернберга, лімфоцитів, плазмоцитів, еозінофілів, фібробластів.

Варіант із пригніченням лімфоідної тканини – зустрічається рідко і складає менше 5% випадків ЛГМ. Клінічно відповідає IV стадії хвороби. Частіше зустрічається в літніх хворих. Повна відсутність лімфоцитів у біоптаті, переважають клітини Ріда-Березовського-Штернберга у вигляді шарів або фіброзні тяжи або їхнє сполучення.

Клініка

Клініка ЛГМ досить різноманітна. Починаючись у лімфатичних вузлах тієї або іншої групи, патологічний процес може поширюватися практично на всі органи, супроводжуватися по-різному вираженими симптомами інтоксикації. Першим проявом ЛГМ часто стає збільшення лімфатичних вузлів. В 60-75% випадків процес починається в шийно-надключичних лімфатичних вузлах, трохи частіше праворуч. Збільшені лімфатичні вузли рухливі, плотноеластичні, не спаяні зі шкірою, у рідких випадках болючі. Поступово збільшуючись, вони зливаються у великі конгломерати. У деяких хворих (5-25%) виникають болі в збільшених лімфатичних вузлах після прийому алкоголю.

Лихоманка при ЛГМ різноманітна. Досить часто зустрічаються щоденні короткочасні підйоми температури. Вони починаються з ознобу, закінчуються заливним потом, але звичайно легко

переносяться хворим. Лихоманка при ЛГМ спочатку знімається індометацином або бутадіоном.

Більша або менша **пітливість** відзначається майже всіма хворими. Заливні нічні поти, що змушують міняти білизну часто супроводжують періоди лихоманки й указують на важке захворювання.

Шкірна сверблячка буває приблизно в 25-35% хворих. Її виразність досить різна: від помірної сверблячки в областях збільшених лімфатичних вузлів до генералізованого дерматиту з розчесами по всьому тілу. Така сверблячка дуже болісна для хворого, позбавляє його сну, апетиту, приводить до психічних розладів.

Нарешті, **схуднення** супроводжує важкі загострення й термінальні етапи захворювання.

В 15-20% хворих захворювання починається зі збільшення лімфатичних вузлів середостіння. Це збільшення може бути випадково виявлене при флюорографії або виявитися в пізній термін, коли розміри конгломерату значні, кашлем, задишкою й симптомами здавлення верхньої порожнинної вени, рідше – болями за грудиною. Про значне збільшення можна говорити, коли ширина новотворення на рентгенограмі перевищує 0,3 стосовно ширини грудної клітки. Ураження лімфатичних вузлів середостіння типово для нодулярного склерозу, при якому загальні симптоми з'являються пізно, а прогноз при значних розмірах пухлинного конгломерату в середостінні поганий.

В одиничних випадках хвороба починається з ізольованого ураження парааортальних лімфатичних вузлів. Хворий скаржиться на болі в області попереку, що виникають головним чином уночі.

У період розгорнутих проявів захворювання можливо ураження всіх лімфоідних органів і всіх органів і систем. Селезінка уражується в 25 – 30% хворих з I-II стадією. Ураження вальдейерова кільця – мигдалин і лімфоідної тканини глотки – при ЛГМ спостерігається дуже рідко.

Найбільш частою серед екстранодальних локалізацій ЛГМ є легенева тканина. Можливий інфільтративний ріст із лімфатичних вузлів середостіння, розвиток окремих вогнищ або дифузійних інфільтратів, іноді з розпадом й утворенням порожнин.

Ураження легенів звичайно не супроводжуються фізикальними симптомами. Клітини Ріда-Березовського-Штернберга в мокротинні виявляються рідко. Досить часто при ЛГМ виявляється скупчення рідини в плевральних порожнинах. Як правило, це ознака специфічного ураження плеври, іноді виявляємого при рентгенологічному дослідженні. При цьому в плевральній рідині виявляються лімфоідні й ретикулярні клітини, а також клітини Березовського-Штернберга-Ріда. Ураження плеври зустрічається у хворих лімфогранулематозом зі збільшеними лімфатичними вузлами середостіння або з вогнищами в легеневій тканині. Пухлина в лімфатичних вузлах середостіння може рости інфільтративно й проростати в перикард, міокард, стравохід, трахею.

Кісткова система – уражується також часто, як і легенева тканина, (рентгенологічно приблизно в 20% хворих) при всіх гістологічних варіантах. Частіше уражуються хребці, потім грудина, кісткі таза, ребра, рідше – трубчасті кістки. Залучення в процес косток проявляється болями, рентгенологічна діагностика звичайно запізнюється. В одиничних випадках ураження кістки (грудини) може стати першою видимою ознакою ЛГМ. Правильний діагноз встановлюють після гістологічного дослідження вилученої пухлини. Специфічне ураження кісткового мозку може обумовити лейкотромбоцитопенію й анемію або залишається безсимптомним.

Ураження печінки через великі компенсаторні можливості цього органа виявляється пізно. Печінка при цьому збільшується, підвищується активність лужної фосфатази, знижується альбумін сироватки. Патогномонічних клінічних симптомів специфічного ураження печінки немає. Діагноз встановлюється за даними біопсії.

Шлунково-кишковий тракт, як правило, страждає у зв'язку зі зтисненням або проростанням пухлини з уражених лімфатичних вузлів. Однак в окремих випадках зустрічається лімфогранулематозне ураження шлунка й тонкої кишки.

Іноді зустрічаються ураження центральної нервової системи, головним чином спинного мозку. Вони локалізуються в мозкових оболонках і дають серйозні неврологічні розлади аж до повного поперечного мієліта.

Досить часті при ЛГМ різноманітні зміни шкіри: розчеси, алергійні прояви, ангідроз, рідше бувають специфічні ураження. Лімфогранулематозні гранульоми зустрічаються в нирках, молочній залозі, яєчниках, тимусі, щитоподібній залозі, м'яких тканинах грудної клітки, сідницях.

Стадії захворювання лімфогранулематозом

У класифікації Анн Арбор (1971) враховується як клінічна, так і біологічна стадія ЛГМ. Стадія визначається відповідно до числа уражених областей (не окремих) лімфовузлів і розташуванням по одну або обидві сторони діафрагми. Буква Е означає, що ураження має пряме поширення з ураженого лімфовузла на сполучені нелімфоідні структури й може бути потенційно включене в одне поле опромінення. В 1989 році міжнародний багатопрофільний комітет модифікував класифікацію Анн Арбор. Ця модифікація, названа рекомендацією Котсволд, робить значимими КТ й інші дослідження в оцінці поширеності й обсягу пухлини.

Класифікація стадій ЛГМ Анн Арбор (1971) в модифікації Котсволда (1988)

Стадія	Ознаки
I	Залучення однієї області лімфовузлів або однієї лімфоідної структури (наприклад, селезінки, тимуса, Вальдейєрова кільця)
II	Залучення двох або більше областей лімфовузлів по один бік діафрагми: середостіння – одна область ураження, латерально обмежена лімфовузлами воріт легенів, кількість анатомічних областей повинна бути зазначена цифрою (наприклад, IIз)
III	Залучення лімфовузлів або лімфоідних структур по обидві сторони діафрагми III_1; з ураженням воріт печінки й селезінки, целіакальних лімфовузлів або без нього III_2: з ураженням парааортальних, здухвинних або мезентеріальних лімфовузлів
IV	Залучення екстранодальних ділянок

А – безсимптомний плин; В – лихоманка, заливні поти, втрата ваги: Х – масивне об'ємне ураження: > 1/3 розширення або >

10 см максимального розміру маси вузла. Прогностично наявність цих ознак інтоксикації є поганим.

Ранніми ознаками несприятливого перебігу хвороби є «біологічні» показники активності. До біологічних показників належать: збільшення ШОЕ більше 30 мм/ч; підвищення концентрації фібриногену більше 5 г/л; альфа-2-глобуліну більше 10 г/л; гаптоглобіну більше 1,5 мг%. Якщо хоча б 2 із цих показників перевищують зазначені рівні, то констатується біологічна активність процесу.

Діагностика

Діагностика ЛГМ насамперед морфологічна. Навіть при досить переконливій клінічній картині тільки гістологічне дослідження дозволяє остаточно підтвердити діагноз. Морфологічний діагноз може вважатися ймовірним лише при наявності в гістологічному варіанті кліток Березовського-Штернберга-Ріда. Гістологічний аналіз не тільки підтверджує й встановлює захворювання, але й визначає його морфологічний варіант. Для діагностики захворювання, що викликало збільшення тільки лімфатичних вузлів середостіння, застосовують відеоторакоскопію або діагностичну торакотомію. Локалізація ЛГМ тільки в заочеревинних вузлах буває надзвичайно рідко, але й у подібних випадках потрібне гістологічне підтвердження діагнозу, тобто, показана діагностична лапаротомія.

Поширеність процесу по периферичних лімфатичних вузлах визначається пальпацією. Залучення в процес лімфатичних вузлів середостіння, корінь легенів, легеневої тканини, плеври, костей, виявляється за допомогою рентгенологічних досліджень, у тому числі комп'ютерної томографії.

Для дослідження парааортальних лімфатичних вузлів застосовують лімфографію. Метод сканування заочеревинних лімфатичних вузлів недостатньо точний (відсоток хибнопозитивних і хибнонегативних відповідей досягає 30-35%). Кращим методом є пряма контрастна лімфографія (помилка методу 17-30%).

Сумніви в необхідності стадіюючої лапаротомії можуть бути зменшені, якщо виходити з тієї філософії, що в цілому лапаротомії варто уникати, крім тих випадків, коли виявлені знахідки значно

змінять варіант терапії. Лапаротомія з метою діагностики показана хворим, яким як терапія планується опромінення. Якщо на лапаротомії будуть виявлені в значній кількості лімфовузли у воротах селезінки (4 лімфовузла й більше) або парааортальні лімфовузли, то переважною для таких хворих буде комбінована терапія.

Лапаротомія не показана:

1. Хворим із чітко верифікованою стадією IIIB або IV, яким планується проведення хіміотерапії.

2. Хворим з великою пухлиною середостіння (1/3 діаметра грудної клітки), для яких перевага віддається комбінованій терапії.

3. Хворим з ізольованим ураженням шийних лімфовузлів або які не мають великого обсягу ураження середостіння з гістологічним варіантом «нодулярний склероз». Цих хворих можна вести за допомогою одного субтотального опромінення лімфовузлів.

Необхідний обсяг діагностичних досліджень для об'єктивного стадіювання первинних хворих ЛГМ:

Обов'язкові дослідження:

- Гістологічне дослідження й імунофенотипування.
- Анамнез, фізикальное обстеження.
- Клінічний аналіз крові, ШОЕ, ЛДГ, лужна фосфатаза, рівень альбуміну, печінкові ферменти, вірусологічне обстеження.
- Рентгенограма грудної клітки, комп'ютерна томографія грудної клітки, черевної й тазової порожнин, біопсія кісткового мозку (за показаннями).

Рекомендовані дослідження:

- УЗД печінки й селезінки, транскутанна біопсія печінки, сцинтіграфія з Ga-67.
- Визначення рівня α2-мікроглобуліна, інтерлейкіна-6 й інтерлейкіна-10.
- Стадіююча лапаротомія за показниками.

Лабораторні дані

Клінічний аналіз крові: невеликий лейкоцитоз (10-15 * 10^9/л з нейтрофільозом за рахунок сегментоядерних), іноді еозинофілія. Біохімічний аналіз крові: підвищення ЛДГ, ознаки ураження

печінки – порушення функціональних проб, гіпопротеінемія. Можуть бути ознаки холестатичної жовтяниці.

Променева терапія

В останні роки значно ускладнилися й стали більш різноманітними радіаційні поля при опроміненні хворих злоякісними лімфомами. Сучасні їхні визначення виглядають у такий спосіб:

IF (involved fields) – мінімальне радіаційне поле при ЛГМ; при цьому враховуються лімфатичні регіони для планування опромінення уражених ділянок. Наприклад, якщо уражені лімфовузли в середній третині шиї, тоді IF включає опромінення із цієї сторони лімфовузлів підщелепних, шийних і надключичних регіонів, тобто лімфовузлів від підстави черепа до ключиці. Крім того, в уражені регіони окремо включають преаурікулярні лімфовузли, кільце Вальдейера-Пірогова, лімфовузли середостіння, епітрохлеарні (лімфовузли медіальної частини верхньої половини верхньої кінцівки), парааортально-селезінкові, підвздошні. Регіон середостіння включає лімфовузли середостіння, претрахеальні, паратрахеальні, параезофагеальні, воріт легенів, внутрішні мammарні й субкарінальні лімфовузли.

EF (extended fields) – це IF + окремі суміжні лімфатичні регіони (по клінічній необхідності); використовуються нечасто. Найчастіше це нетрадиційні mantle й Y-inverted поля. Mantle (мантієподібне поле) – включає всі наддіафрагмальні лімфовузли.

STLI й STNI (subtotal lymphoid irradiation й subtotal nodal irradiation) – синоніми. Включає всі лімфовузли вище діафрагми + парааортальні + селезінка.

Айсберг-радіотерапія – проводиться після ПХТ і включає первісні уражені зони > 5 см і ті вузли, які залишилися після ПХТ.

Подання про оптимальну сумарну осередкову дозу при ЛГМ трохи змінилися за останню чверть століття. Вважають, що при проведенні тільки променевої терапії для уражених зон 20 Гр забезпечує 50% локальний контроль, 30 Гр – 90%, 36 Гр – 95% й 40 Гр – 95% локального контролю пухлини. Для субклінічнох зон ураження 90% локального контролю забезпечує вже 20 Гр,

а 95% – 30 Гр. Для пухлинних лімфовузлів > 5 см у діаметрі більшість центрів використовують як і раніше 40-44 Гр.

При сприятливих варіантах I-II стадій крупнопольна променева терапія виліковує на тривалий час 80% хворих, а половина хворих з наступними рецидивами успішно лікуються стандартною ПХТ.

Поліхіміотерапія

Класичні схеми ПХТ, що застосовувалися раніше.

1. MOPP – мустаген, онковін (вінкристин), прокарбазин, преднізолон. Застосовують принаймні, протягом 6 циклів плюс 2 додаткових цикли після досягнення повної ремісії.

2. ABVD – адріаміцин (доксрубіцин), блеоміцин, вінбластин, дакарбазин. Ця схема високоефективна у хворих з рецидивами. При комбінованій хіміотерапії частіше використовують схему ABVD.

Сучасні підходи до ПХТ при лімфомі Ходжкіна при IIB-IV стадіях

Стандартна схема лікування IIB-IV стадій ЛГМ передбачає проведення шести курсів MOPP-ABVD (тобто трьох MOPP і трьох ABVD). Після чотирьох курсів проводять рестадіювання. У випадку мінімальної відповіді на ПХТ, його відсутності або прогресії захворювання переходять на резервні схеми хіміотерапії. При вираженому позитивному ефекті ПХТ вона триває в стандартному обсязі, після чого проводиться опромінення. Питання про його оптимальний обсяг й інтенсивність залишаються спірними. Деякі автори визнають необхідність опромінення тільки первинно масивних пухлинних уражень. Незважаючи на великі досягнення в лікуванні ЛГМ, рефрактерність до ПХТ 1-ї лінії демонструють 10-20% пацієнтів. Приблизно в такої ж кількості після досягнення ремісії розвиваються рецидиви.

Основний принцип протирецидивної ПХТ – використання препаратів, що не застосовувалися раніше й не мають перехресної резистентності з лікарськими агентами, що входили в схеми 1-ї лінії.

В 1992 р. D.C. Linch і співавтори опублікували дані по програмі mini-BEAM (кармустин, етопозид, цитарабін й алкеран) при ЛГМ. В 20 хворих безрецидивна виживаність склала 25% при середньому строку спостереження 27 місяців.

В 1989 р. M.G. Pfreundschuch розробив режим dexa-BEAM, що є модифікацією програми mini-BEAM. Дози й порядок введення препаратів залишалися колишніми, однак у нову схему були включені високі дози дексаметазона (3 рази в день по 8 мг) протягом 10 днів курсу. Токсичність курсу була високою, наближаючись по ступеню побічних ефектів (агранулоцитоз, тромбоцитопенія, некротична ентеропатія) до токсичності противолейкозних схем хіміотерапії. Незважаючи на це, програма показала більш високу, у порівнянні з режимом mini-BEAM, ефективність: 30% без рецидивної виживаності при строку спостереження від 10 до 35 місяців.

З 80-х років у пошуках нової стратегії лікування рецидивів і рефрактерних форм ЛГМ у якості «терапії порятунку» вводиться мегадозна терапія з аутологічною трансплантацією кісткового мозку або периферичних стовбурових клітин крові. Найбільш популярними стали програми CBV (циклофосфан, кармустін і вепезід) і BEAM (кармустин, вепезід, цитарабін й алкеран), препарати ті ж, що й в mini-BEAM, але дози їх у кілька разів вище.

Лікування хворих несприятливої прогностичної групи

Тривалий час основним методом лікування цієї групи хворих була поліхіміотерапія. Безпосередня ефективність лікування досягала 60-80% повних ремісій, але 5-літня загальна виживаність рідко перевищувала 60%.

На підставі теоретичних розробок на початку 90-х років групи дослідників зі Стенфорда й Німеччини (GHSG) незалежно друг від друга запропонували нову концепцію й нові програми лікування для хворих цієї групи. Стенфордська група запропонувала програму Stanford V, а GHSG – BEACOPP-базовий і BEACOPP-ескалований. Обидві програми включали променеву терапію в дозі 30-36 Гр на зони ісходно великих масивів й/або залишкові пухлинні маси.

Програма Stanford V передбачає щотижневе введення хіміопрепаратів протягом 12 тижнів на тлі постійного прийому преднізолону через день. Автори повідомили про 96% загальної виживаності за три роки.

У програмі BEACOPP принцип інтенсифікації відбитий у зменшенні інтервалу між циклами до 7 днів. Це дозволило збільшити загальну дозу за рівний проміжок часу в порівнянні зі стандартним M(C)OPP-ABVD. У цю схему також був доданий етопозід. При цьому режимі при IIB-IV стадіях ЛГМ в 92% хворих була досягнута повна ремісія, а виживаність поза невдачею лікування склала 89% при середньому строку спостереження 40 місяців.

Появі цих програм сприяло впровадження в лікувальну практику гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів (Г-КСФ), що дозволяло проводити всю програму лікування без істотного подовження інтервалів і зниження доз. У цей час найбільше поширення у світі одержала програма BEACOPP.

Для резистентних хворих і хворих з першим раннім рецидивом за останні два десятиліття запропоновано кілька схем хіміотерапії другої лінії, однак застосування навіть найефективніших з них (CEP, CEVD, B-CAV) дозволяє досягти повних ремиссий не більш ніж в 40-44% хворих з настільки ж короткими безрецидивною й загальною виживаністю, як і при схемах першої лінії.

Аутотрансплантацію кісткового мозку використовують як терапію виживання для хворих з рецидивом ЛГМ. Довгострокова відповідь спостерігалася в 20-40% хворих. Кандидати на цей варіант терапії – хворі з ранніми рецидивами (менш ніж через рік після первинної терапії). Останнім часом проводяться дослідження з виявлення хворих високого ризику, для яких може мати перевагу проведення аутотрансплантації в першу ремісію.

Останнім часом трансплантація периферичних стовбурних кліток використається частіше, ніж пересадження кісткового мозку, тому що дозволяє провести мегадозну терапію при вторинній аплазії кровотворення, а також у випадку пухлинного ураження кісткового мозку.

Прогноз

Сучасні хіміопроменеві програми, застосовувані у відповідних прогностичних групах, дозволяють досягти повної ремісії майже в 90% первинних хворих з ЛГМ незалежно від стадії хвороби.

При цьому 5-літня виживаність по даним великих дослідницьких центрів, перевищує 80-90% у кожній групі, що дозволяє говорити про виліковність захворювання в абсолютної більшості хворих.

Профілактика

Профілактика ЛГМ не розроблена. Профілактика рецидивів – виконання програми лікування й дотримання необхідного режиму. Виникненню рецидивів сприяють інсоляція, вагітність, пологи. Вагітність припустима не раніше чим через 2 роки від початку ремісії.

Контрольні питання:

1. Етіолоія, патогенез раку шкіри.
2. Морфологічна, TNM-класифікація раку шкіри.
3. Базаліома. Клініка, діагностика, лікування.
4. Плоскоклітинний рак шкіри. Клініка, діагностика, лікування.
5. Етіологія, патогенез меланом.
6. Види невусів, ранні ознаки малігнізації невуса.
7. Клініка, діагностика меланоми.
8. Атипові форми меланом.
9. Види лікування меланоми.
10. Етіологія, патогенез ЛГМ.
11. Класифікація Хвороби Ходжкіна (Анн-Арбор у модифікації Коствилд).
12. Клініка, діагностика ЛГМ.
13. Лікування хворих сприятливої прогностичної групи.
14. Лікування хворих несприятливої прогностичної групи.

Тестові питання
(вірні відповіді позначені *)

1. Базаліома це:
   А Рак шкіри; *
   В Доброякісна пухлина;

C Займає проміжне становище;
D Дає метастази.

2. Для базоліоми характерний:
A Інфільтративний ріст;
B Деструюючий ріст; *
C Доброякісний ріст.

3. Фактори що спричинюють розвиток раку шкіри:
A Інсоляція;
B Термічні опіки;
C Радіоактивне опрмінення;
D Пегментна ксеродерма;
E Всі вищеперераховані. *

4. Т3 для раку шкіри це пухлина:
A До 2 см;
B До 5 см;
C Більше 5 см;
D Проростає хрящ;
E Проростає кістку;
F Проростає м'язи.

5. I і II ст. раку шкіри лікуються:
A Хірургічно;
B Променевою терапією;
C Кріохірургією;
D Цитостатиками.

6. Лікування III ст. раку шкіри це:
A Передопераційне опромінення + операція;
B Операція + опромінення;
C Санаційна операція.

7. При III ст. раку шкіри видалення лімфовузлів:
A Обов'язкове;
B Тільки при їх збільшенні;
C При їх доказаному метастатичному ураженні.

8. Меланома – це:
   A Пігментна пухлина;
   B Безпігментна пухлина;
   C Всі вищеперераховане.

9. T3 для меланоми це пухлина товщиною:
   A До 4,0 мм;
   B До 1,5 мм;
   C До 0,75 мм;
   D Понад 4,0 мм.

10. N2 для меланоми це метастази:
    A Понад 3 см у найбільшому вимірі або проміжні метастази;
    B До 3 см;
    C До 2 см;
    D До 1 см.

11. Морфологічна діагностика меланом це:
    A Аспіраційна біопсія;
    B Інцизійна біопсія;
    C Ексцизійна біопсія;
    D Мазок-відбиток.

12. При III-IV рівнях інвазії меланоми проводиться:
    A Широке і глибоке висічення пухлини + регіонарна лімфаденектомія;
    B Висічення пухлини без лімфаденектомії;
    C Висічення пухлини + лімфаденектомія + хіміотерапія.

Навчальні завдання

Завдання 1. Хворий 65 років скаржиться на появу на шкірі обличчя виразки, що не гоїться, утворилася на місці щільного вузлика. При огляді на шкірі правої щоки визначаються округлі виразки, покриті жовто-сірим струпом з валикоподібними краями. Також відзначена інфільтрація підлягаючих тканин. Який діагноз?

A. Меланома шкіри.

B. Базальноклітинний рак шкіри.
C. Плоскоклітинний неороговіваючий рак шкіри.
D. Плоскоклітинний ороговіваючий рак шкіри.
E. Кератопапілома шкіри.

Завдання 2. Хвора С., 21 року, звернулася в онкодиспансер із приводу збільшеної «родимки», що поступово збільшилася з 3 мм до 1 см у діаметрі. На шкірі грудної клітки є утворення м'якої консистенції коричневого кольору на широкій ніжці діаметром 1 см, шкіра навколо не змінена. Попередній діагноз?

A. Меланома шкіри.
B. Базальноклітинний рак шкіри.
C. Плоскоклітинний неороговіваючий рак шкіри.
D. Плоскоклітинний ороговіваючий рак шкіри.
E. Кератопапілома шкіри.

Завдання 3. Хвора 70 років, скаржиться на появу утворення на шкірі вушної раковини. На шкірі вушної раковини визначається 2 щільні, горбистих, жовтого кольори вузлика на широкій основі, 5 й 7 мм у діаметрі, які зливаються між собою. Периферичні лімфовузли не збільшені. Яке додаткове дослідження буде визначальної в уточненні діагнозу?

A. Загальний аналіз крові й сечі;
B. Біохімічний аналіз крові;
C. Аналіз сечі на білок Бенс-Джонса;
D. Цитологічна верифікація шляхом тонкоголкової біопсії;
E. Цитологічна верифікація шляхом зіскрібка поверхні утворень.

Завдання 4. Хворий М., 31 р. скаржиться на наявність утворення на шкірі носа, що швидко збільшується в розмірах. При огляді на шкірі спинки носа визначається щільна пухлина із шорсткуватою поверхнею, покрита кірками, розміром до 0,5 см. Периферичні лімфовузли не збільшені. При цитологічному дослідженні зіскрібка з утворення отриманий висновок – ороговіваючий плоскоклітинний рак. Яка Ваша тактика?

A. Очистити утворення від кірок, мазеве лікування.
B. Госпіталізувати хворого в хірургічне відділення.
C. Направити хворого до онколога.
D. Виконати дерматоскопию.
E. Направити до косметолога.

Завдання 5. Хвора 29 років, скаржиться на наявність пігментного утворення з мокнуттям у центрі в області перехідної складки правої молочної залози, протягом 1,5 місяців. Молочні залози однакових розмірів, не деформовані. При пальпації пухлин у паренхімі молочних залоз не визначається. Периферичні лімфовузли не збільшені. Який метод обстеження найбільш специфічний у цьому випадку?

A. мамографія;
B. дуктографія молочної залози;
C. мазок-відбиток пухлини із цитологічним дослідженням;
D. комп'ютерна томографія грудної клітки;
E. лімфографія пахвового колектора.

Завдання 6. Хвора М., 76 років, скаржиться на наявність безболісного ущільнення в привушній області ліворуч, що знайшла 5 років тому. Звернулася із приводу збільшення утворення в розмірах і виразки. Займалася самолікуванням – обробляла виразку настойкою трав. При виконанні мазка-відбитка діагноз встановлений цитологічно – базаліома. Лікар вирішив виконати висічення пухлини. Як правильно повинні бути зроблені розрізиь?

A. зверху вниз;
B. знизу нагору;
C. по ходу ліній натягу шкіри;
D. по ходу областей «гусячої лапки»;

Завдання 7. Хворий К., 68 років, звернувся до лікаря зі скаргами на почуття дискомфорту й біль по задній поверхні шиї, слабість, підвищену чутливість ураженої області. Описані симптоми відзначає протягом декількох місяців. При огляді є виразка під кіркою з підритими краями й сукровичним відділяємим. Який з методів обстеження ви порекомендуєте для верифікації діагнозу?

A. УЗД;
B. голкова біопсія;
C. ексцизійна біопсія;
D. загальний аналіз крові;
E. зіскрібок.

Завдання 8. Хвора 55 років, страждає цукровим діабетом протягом 10 років, звернулася зі скаргами на збільшення пігментного утворення

шкіри бічної поверхні шиї ліворуч. Хірург для уточнення діагнозу почав ексцизійну біопсію. До яких наслідків може привести біопсія або нерадикальне висічення при меланомі?

A. нагноєння післяопераційної рани.
B. лімфостаз.
C. масивне гематогенне метастазування.
D. лімфогенне метастазування.
E. зниження імунітету.

Завдання 9. Хворий, 28 років, астенічної конституції, звернувся до дерматолога зі скаргами на сверблячку шкіри, зниження маси тіла, підвищення температури тіла до 38^0C увечері. Хворому була призначена десенсебалазуюча й гепатотропна терапія протягом 20 днів. Ефекту від лікування відзначено не було; почали турбувати нічні поти, на шкірі спини з'явилася гнійничкова сип. Після звертання до хірурга хворому була призначена антибактеріальна й імунотропна терапія. Об'єктивно крім вищезгаданих змін виявилося збільшення 2-х лімфатичних вузлів правої аксилярної області; лімфатичні вузли до 2,5 см, м'яко-еластичні, рухливі, не спаяні між собою й навколишніми тканинами. Яке захворювання?

A. Стафілококовий хроніосепсіс.
B. Лімфогранулематоз.
C. Піодермія шкіри.
D. Лімфосаркома правої аксилярної області.
E. Ретикулосаркома правої аксилярної області.

Завдання 10. У хлопчика 9 років виявлений конгломерат лімфовузлів на шиї ліворуч. Лімфовузли діаметром до 1,5 см, безболісні, не з'єднані між собою й навколишніми тканинами. Печінка, селезінка не збільшені. Симптоми інтоксикації відсутні. У крові: ШОЕ 30 мм/г, нейтрофіли 68%, лімфоцити 18%, у пунктаті лімфовузла клітини Березовського-Штернберга-Ріда. Діагноз?

A. Неспецифічний лімфаденіт.
B. Гострий лейкоз.
C. Інфекційний мононуклеоз.
D. Токсоплазмоз.
E. Лімфогранулематоз.

Завдання 11. Хвора 38 років скаржиться на слабкість, підвищення температури тіла до 38^{0} C, нічний піт. Хворіє майже 3 тижні. Звернулася до лікаря, лікувалася із приводу ГРЗ – поліпшення немає. 3 дні назад помітила збільшення лімфовузлів шиї справа. Звернулася до онколога, була зроблена пункція лімфовузлів. Виявлено клітини Березовського-Штернберга-Ріда. Який діагноз?

A. Неходжкінська лімфома.
B. Лімфаденіт.
C. Лімфома Беркіта.
D. Лімфогранулематоз.
E Метастази злоякісної пухлини голови й шиї.

Завдання 12. Хворий 38 років звернувся до лікаря зі скаргами на задишку, одутлість обличчя. При огляді лікар відзначив збільшення неспаяних між собою лімфовузлів шиї, підшкірні вени обличчя й шиї різко розширені. Тінь середостіння розширена. Ваш діагноз?

A. Лімфогранулематоз.
B. Рак легені.
C. Рак стравоходу.
D. Рак шлунка.
E Рак товстої кишки.

Еталони відповідей: 1 – B, 2 – A, 3 – E, 4 – C, 5 – C, 6 – D, 7 – E, 8 – C, 9 – B, 10 – E, 11 – D, 12 – A.

Розділ 8

РАК НИРКИ, СЕЧОВОДУ, СЕЧОВОГО МІХУРА ТА ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

8.1. РАК НИРКИ

Епідеміологія

Пухлини нирки становлять близько 3% всіх новотворень людини. У середньому захворюваність раком нирки становить 4 на 100 тис. населення. Чоловіки хворіють в 2 рази частіше жінок. Пік захворюваності в приходиться на вік старше 40 років.

Етіологія

На сьогоднішній день доведено, що паління тютюну є одним з найбільш значимих факторів ризику розвитку різних злоякісних новотворень. Ризик появи пухлини нирки в курців обох статевих груп зростає на 30% у порівнянні з населенням яке не палить.

У більшості досліджень підтверджений несприятливий вплив надмірної маси тіла на ймовірність розвитку рака нирки. Ожиріння приводить до збільшення частоти захворюваності нирково-клітинним раком на 20%.

Багато авторів зв'язують появу нирково-клітинного раку з використанням диуретичних препаратів. Ризик розвитку даної патології у хворих, що одержували сечогінні засоби за різними показниками, становить більше 30%. Було встановлено, що препарати, що містять амфетамін, фенацетін збільшують імовірність захворювання пухлиною нирки.

Відзначено підвищений ризик розвитку нирково-клітинного раку при термінальній стадії хронічної ниркової недостатності.

Вживання овочів і фруктів, по даним більшості авторів, сприяє зниженню ризику розвитку рака нирки.

Нирково-клітинний рак не є професійним захворюванням. Однак опубліковані дані про підвищений ризик розвитку даної патології в осіб, зайнятих на ткацькому, гумово-каучуковому, паперовому виробництві, що мають контакт із промисловими барвниками, нафтою і її похідними, промисловими ядохімікатами й солями важких металів.

Патоморфологія

Сучасні класифікації враховують дані морфологічних, цитогенетичних і молекулярних досліджень і виділяють 5 видів РН:

- Нирково-клітинний (світлоклітинний) – 60-85%
- Хромофільний (папілярний) – 7-14%
- Хромофобний – 4-10%
- Онкоцитарний – 2-5%
- Рак збірних проток – 1-2%

Одна з головних біологічних особливостей рака нирки (РН) полягає в його венотропності, тобто в поширенні у вигляді пухлинного тромбу по інтраренальних венах в основний стовбур, а потім у нижню порожнинну вену (іноді аж до правого передсердя).

Клініка

Симптоми РН надзвичайно різноманітні й діляться на ренальні й екстраренальні. Ренальні симптоми утворюють класичну тріаду (гематурія, біль, пальпуєме новоутворення в підребер'ї). Однак така клінічна картина характерна для пухлинного процесу, що далеко зайшов, і спостерігається лише в 8% хворих. Сполучення болю й гематурії можливо також при нефролітіазі. Диференційно-діагностичною ознакою при цьому є послідовність розвитку симптомів. Так, для нефролітіазу характерне виникнення ниркової коліки з наступною появою крові в сечі. При пухлині нирки

коліка виникає на тлі тотальної безболючої макрогематурії внаслідок обтурації сечоводу згустком крові. Проте необхідно відзначити, що біль при РН звичайно має тупий, ниючий характер.

Тотальна безболюча макрогематурія може виникати раптово й так само зненацька припинятися. При цьому в сечі з'являються згустки крові черв'якоподібної форми, які являють собою зліпки сечоводу. З появою крові всечі показана цистоскопія з метою визначення джерела кровотечі. Виділення крові з устя сечоводу може зорієнтувати лікаря відносно боку ураження.

Пальпуємо утворення в підребер'ї, як правило, свідчить про занедбаність пухлинного процесу. Однак воно може стати і першим симптомом захворювання. При цьому ознаки, характерні для пухлини нирки (щільність, бугристість), виявляються далеко не завжди. При локалізації новотвору у верхньому сегменті нирки й зсуві її донизу може пальпуватися незмінений нижній сегмент.

При РН в чоловіків можливий розвиток варікоцеле, що обумовлено зтисненням яєчкової вени пухлиною або її перегином внаслідок зсуву нирки донизу. При пухлинній інвазії або тромбозі яєчкової вени варікоцеле спостерігається як в вертикальному, так і в горизонтальному положенні. При перегині яєчкової вени варікоцеле, як правило, зникає в горизонтальному положенні. Поява варікоцеле в зрілому віці, а також розвиток варікоцеле праворуч дозволяють запідозрити пухлину нирки.

Екстраренальні симптоми пухлини нирки: анорексія й кахексія (які можуть бути не пов'язані з інтоксикацією); лихоманка; гематологічні (включаючи диспротеінемію) і неврологічні (нейроміопатія) порушення; ендокринопатії; дерматози й ураження суглобів.

Існує думка про те, що РН невеликих розмірів метастазує дуже рідко. Разом з тим в 5% хворих перші прояви захворювання бувають обумовлені метастазами у віддалені органи (кашель, кровохаркання при метастазах у легені; тяжкий головний біль при метастазах у головний мозок; часто рецидивуючі або постійні радикуліти, міжреберні невралгії при метастазах у кстки й т.д.).

Класифікація TNM 8-е видання

T – первинна пухлина.

TX – первинна пухлина не може бути оцінена

T0 – нема ознак первинної пухлини

T1 – пухлина максимальним розміром не більше 7 см обмежена ниркою.

T1a – пухлина максимальним розміром не більше 4 см

T1b – пухлина максимальним розміром більше 4 см, але не більше 7 см

T2 – пухлина максимальним розміром більше 7 см обмежена ниркою

T2a – пухлина максимальним розміром більше 7 см але не більше 10 см

T2b – пухлина максимальним розміром більше 10 cv

T3 – пухлина вростає у великі вени або біляниркові тканини, але не в наднирник на боці ураження, та не розповсюджується за межі фасції Героти

T3a – пухлина розповсюджується в ниркову вену або в її сегментарні гілки вростаєабо пухлина вростає в чашечно-мискову систему або пухлина вростає в біляниркову клітковину або в клітковину ниркового сінуса але без розповсюдження за межі фасції Героти. в великі вени або поширюється на наднирник або околониркові тканини,

T3b – пухлина розповсюджується в нижню порожню вену нижче рівня діафрагми

T3c – пухлина розповсюджується в нижню порожню вену, вище діафрагми або пухлина вростає в стінку нижньої порожнинної вени

T4 – пухлина поширюється за межі фасції Героти, включаючи втягнення наднирника на боці ураження

N – Регіонарні лімфатичні вузли.

NX – регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені

N0 – немає метастазів в регіонарних лімфатичних вузліах

N1 – є метастаз в регіонарному лімфатичному вузлі

M – віддалені метастази.
M0 – немає віддалених метастазів
M1 – є віддалений метастаз

Стадії

Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Стадія IV	T4	люба N	M0
	люба T	люба N	M1

Діагностика

УЗД, КТ і МРТ дозволяють діагностувати об'ємні утворення нирки більш ніж в 95% випадків, визначати природу захворювання майже в 90% хворих і стадію рака – в 80-85%.

При пухлині нирки найбільш доцільним представляється наступний діагностичний алгоритм: УЗД – у якості скринінгового тесту. Якщо при УЗД-скануванні запідозрене щільне об'ємне утворення нирки, то далі доцільне проведення КТ для підтвердження діагнозу, оцінки місцевої поширеності процесу й стану регіональних лімфатичних вузлів. Найбільш оптимальне проведення мультиспіральної КТ, що дозволяє одержати тривимірне зображення не тільки пухлини, але й судин нирки й чашечно-лоханочної системи. При рідинному компоненті новотвору більш доцільна МРТ. Досить інформативна вона також для виявлення венозної пухлинної інвазії. Якщо результати УЗД й КТ не дозволяють повністю виключити сумніву в характері новотворення (щільне або рідинне), варто провести його пункційну біопсію під ультразвуковим контролем. Одночасно з'ясовують стан протилежної нирки, виключають віддалені метастази.

Метод дослідження, що дає основну інформацію, залежить від особливостей пухлинного процесу, однак вичерпні відомості можна одержати тільки при використанні всього арсеналу

діагностичних втручань. Так, найбільше вірогідно визначити стадії T и N дозволяють КТ і МРТ, виявити пухлинну інвазію нижньої порожньої вени – МРТ, кавографія й УЗД; з найбільшою вірогідністю судити про тромбоз ниркової вени дозволяє селективна ниркова венографія, про тромбоз інтерлобарної вени – селективна ниркова фармакофлебографія й еходопплерографія судин нирок. Головну роль у виявленні віддалених метастазів грають рентгенологічні й радіоізотопні методи. Нерідко доводиться також прибігати до додаткових досліджень – колоноскопії, дуоденографії, целіакографії та ін.

Лікування

Провідна роль у лікуванні локалізованого РН належить хірургічному методу, звичайно при цьому мають на увазі нефректомію. Найбільш зручними доступами для виконання нефректомії є трансабдомінальний і торакоабдомінальний. При трансабдомінальному доступі частіше роблять серединний, парамедіанний і підреберний розрізи. Ці доступи дозволяють здійснити повноцінну ревізію не тільки нирки, ураженою пухлиною, але й органів черевної порожнини, контралатеральної нирки й надниркика, заочеревинних лімфовузлів. При даному доступі забезпечується добрий підхід до ниркових судин, що дозволяє роздільно обробляти спочатку ниркову артерію, а потім і вену. Роздільна мобілізація й перев'язка ниркових судин є необхідним компонентом операції, тому що тільки в цьому випадку можлива повноцінна лімфодісекція. Торакоабдомінальний доступ застосовується рідше, як правило, при великих пухлинах верхнього полюса нирки, а також при операціях, пов'язаних з мобілізацією нижньої порожнинної вени для виконання тромбектомії при наддіафрагмальних пухлинних тромбах.

Стандартною операцією при задовільній функції контралатеральної нирки є радикальна нефректомія. Виконується видалення єдиним блоком нирки з навколишньою жировою клітковиною, фасціями й регіональними лімфовузлами. Операція подібного обсягу є радикальною при I – II стадії захворювання (пухлина

обмежена ниркою, без метастазів у регіонарні лімфовузли. Видалення регіонарних лімфовузлів є обов'язковим етапом операції, тому що в 15-30% хворих у макроскопічно інтактних лімфовузлах при гістологічному дослідженні знаходять метастази. 5-річна виживаність хворих РН I-II стадії після радикального оперативного лікування становить 60 – 80%.

При пухлині єдиної або єдиної функціонуючої нирки, при двосторонньому ураженні, а також у хворих, у яких функція нирки, що залишається, недостатня для забезпечення нормальної життєдіяльності після операції, виконують органозберігаючі операції. Як правило, виконується резекція нирки. При цьому також роблять видалення паранефральної клітковини і регіонару лімфодісекцію. Для рішення питання про можливості виконання подібних операцій необхідно точно знати локалізацію пухлинного вузла, його відношення до судин і збірної системи нирки, варто виключити мультіцентричне ураження нирки, що має місце в 10-12% спостережень. Велике значення має інтраопераційне УЗД ураженої нирки. Віддалені результати резекції нирки цілком задовільні: 5-річна виживаність становить 60-70%, рецидиви раку в резектованій нирці відзначаються в 4% хворих. У деяких випадках доводиться прибігати до екстракорпорального видалення пухлини з наступною аутотрансплантацією нирки.

Необхідно відзначити, що ураження надниркика пухлиною зустрічається досить рідко. Адреналектомію можна не виконувати, якщо це не впливає на радикальність операції, тим більше що існує ймовірність метастатичного ураження надниркика на протилежній стороні.

У хворих РН із регіональними метастазами (III стадія) основним методом лікування також є радикальна нефректомія, але прогноз відносно сприятливого результату лікування погіршується. Результати операції залежать від кількості й розмірів метастазів. 5-річна виживаність хворих з вилученими регіональними метастазами становить 20 – 50%, а при наявності нерезектабельних конгломератів лімфовузлів лише одиничні пацієнти живуть довше 5 років. Потрібно прагнути до видалення навіть масивних метастазів, якщо подібне втручання не буде представляти погрози

для життя хворого. У хворих з масивними заочеревинними метастазами питання про нефректомію повинно вирішуватися індивідуально. Якщо є гематурія, що загрожує життю хворого, або виражена інтоксикація, обумовлена розпадом нирки, або виражений болючий синдром, виправдано виконання паліативної нефректомії. В інших випадках від неї варто стриматися.

Приблизно в 5–10% хворих РН спостерігається пухлинна інвазія ниркової й нижньої порожньої вени. Пухлина може проростати стінку судин, але частіше буває фіксована лише в нирковій вені або в місці її впадання в нижню порожнинну вену й поширюється зі струмом крові по просвіту судин у вигляді пухлинного тромбу. Розрізняють поддіафрагмальний і наддіафрагмальний тромбоз. Іноді пухлинні тромби досягають правих відділів серця. При пухлинному тромбозі ниркової й нижньої порожнинної вени необхідно виконувати тромбектомію поряд з радикальною нефректомією. Операція, як правило, не викликає труднощів при поширенні пухлинного тромбу нижче устя печінкових вен. Видалення пухлинних тромбів, що досягають правого передсердя, технічно складне й виконується в умовах штучного кровообігу. Слід зазначити, що пухлинний тромбоз ниркової або нижньої порожнинної вени в меншому ступені впливає на віддалені результати лікування, чим наявність метастазів.

Лікування хворих РН IV стадії залежить від розмірів первинної пухлини й від локалізації й кількості метастазів. При місцево-поширеному процесі, коли пухлина вростає в печінку, товсту кишку, хвіст підшлункової залози й не виявляються віддалені метастази, тобто коли можлива радикальна комбінована операція, її варто виконати. Надалі доцільно проведення декількох курсів профілактичної імунотерапії.

Хворим, у яких поряд з пухлиною нирки визначаються солітарні метастази (у кістках, печінці, легенях, головному мозку), показане оперативне лікування: радикальна нефректомія й видалення метастазу. Залежно від стану пацієнта операція може бути виконана в один або два етапи. Активна хірургічна тактика у відношенні хворих РН обумовлена низькою ефективністю консервативних методів лікування. Ефективність хіміотерапії РН низка,

і частота регресії пухлини, як правило, не перевищує 10-15%. Причому повна регресія пухлини спостерігається надзвичайно рідко. Настільки ж малоефективне й гормональне лікування.

Певні успіхи в консервативному лікуванні метастазів РН пов'язані із застосуванням імунотерапії. Мова йде в першу чергу про використання інтерлейкіна-2 (МУЛ-2) і α-інтерферону. 3-річна виживаність хворих метастатичним РН, що одержували лікування, засноване на використанні МУЛ-2, становить близько 30%. Кращі результати отримані при застосуванні сполучень МУЛ-2 й інтерферону, а також їхньої комбінації з хіміопрепаратами, зокрема з 5-фторурацилом. Як правило, краще піддаються иммунотерапії легеневі метастази розміром до 2 см. Ефективність терапії при метастазах інших локалізацій знижується.

Променева терапія

Незважаючи на те, що РН резистентний до променевого впливу, при кісткових метастазах променева терапія використовується з паліативною метою – для зменшення болів і запобігання подальшої прогресії, у такий спосіб поліпшуючи якість життя. Променева терапія при РН застосовується не тільки для зменшення больового синдрому, але й для стабілізації й запобігання патологічних переломів, основою чого є ремінерализация кісткової тканини. Для досягнення рекальцифікації показане використання більш тривалих курсів з дрібним фракціонуванням і високими дозами.

Метастатичне ураження кістяка

При метастатичному ураженні кісток кістяка можливе призначення бісфосфонатів. Застосування **Зомети** в комплексі із протипухлинною терапією дозволяє стабілізувати стан кісткової системи, у короткий термін домогтися зменшення больового синдрому, поліпшення загального стану, знизити гіперкальціемію й, як результат, забезпечити більш високий рівень якості життя онкологічних хворих.

Прогноз

При пухлині нирки прогноз залежить насамперед від стадії процесу. Найгірші віддалені результати лікування зареєстровані у хворих із проростанням ниркової вени й метастазами. Важливим прогностичним фактором є вік хворих, серед хворих молодше 40 років відзначена менша виживаність, чим серед більш літніх. Деякі клінічні симптоми пухлини нирки (лихоманка, варікоцеле) також є поганими прогностичними ознаками. 5 річна виживаність: I стадія – 67%, II стадія – 59%, III стадія – 30%, IV стадія – 7%.

Профілактика

Профілактиці **раку нирки** може сприяти боротьба з палінням. Рання діагностика залежить від регулярності диспансеризацій і своєчасного звертання до лікаря із приводу гематурії й інших перерахованих симптомів.

8.2. ПУХЛИНИ ВЕРХНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ

Епідеміологія

Первинні пухлини верхніх сечових шляхів (ВСШ) відносно рідкі й становлять близько 3% всіх онкоурологічних захворювань. Більшість (до 80%) новотворень ВСШ виявляють у хворих у віці від 40 до 70 років.

Пухлини ниркової миски становлять 7–10% всіх пухлин нирки. Частота виникнення первинної пухлини ниркової миски становить 1,4 на 100 тис. чоловіків й 0,6 на 100 тис. жінок на рік. Первинні пухлини сечоводу зустрічаються рідше й становлять приблизно 1% всіх пухлин нирок і ВСШ.

Наявність пухлини ВСШ значно збільшує ризик розвитку новоутворення сечового міхура.

Етіологія

Уротелій досить чутливий до різних хімічних канцерогенів, що перебувають в сечі. Для виникнення пухлини, крім канцерогенів, також необхідні про-канцерогени. Останні викликають гіперплазію уротелія, що збільшує його чутливість до хімічних канцерогенів. Важливу роль у розвитку перехідно-клітинного раку відводять тривалості контакту канцерогенів і клітин уротелію. Роль застою сечі у виникненні ВСШ підтверджується надзвичайно високою (до 30%) частотою розвитку пухлин у дивертикулах сечоводів.

Значне число хімічних речовин – канцерогени для уротелія: бензидін, β-нафтиламін, амінобифеніл, нітробифеніл, діамінобифеніл та ін. Наявність хімічних канцерогенів пояснює також більшу частоту перехідно-клітинного раку ВСШ у міських мешканців у порівнянні із сільськими.

Багато дослідників вважають важливим фактором розвитку пухлин ВСШ паління. Ризик виникнення пухлин ВСШ перебуває в прямої залежності від числа викурених за день цигарок і тривалості паління.

Встановлено, що тривале знаходження конкрементів у нирковій мисці приводить до збільшення ризику розвитку плоскоклітинного раку ниркової миски. Із цим пов'язані до 60% випадків плоскоклітинного рака ВСШ. Ризик розвитку пухлини більш ніж у два рази зростає при інфекції ВСШ.

Частота пухлин ВСШ підвищується при деяких захворюваннях. Зокрема, балканська ендемічна нефропатія підвищує ризик розвитку новотворень сечоводу й ниркової лоханки в 100 разів.

У хворих з артеріальною гіпертензією частота розвитку пухлин ВСШ збільшена. При цьому ризик виникнення новотворень підвищується у два рази при лікуванні таких хворих діуретиками. Вказують також на незначне зростання ризику розвитку перехідно-клітинного раку ВСШ при обтяженій спадковості по цьому захворюванню.

Класифікація

При злоякісних пухлинах ВСШ часто виявляють кілька вогнищ малігнізації уротелію, тому клінічно й прогностично важливо виділити одиничні й множинні новотворення. Останні складають приблизно 20% випадків первинного раку ВСШ.

Більшість новотворень ниркової лоханки й сечоводу представлено перехідно-клітинним раком. Його частоту оцінюють в 92-99% всіх пухлин ВСШ. Частота плоскоклітинного рака становить 1-8%.

Класифікація TNM 8-е видання

T – первинна пухлина.

Tx – первинна пухлина не може бути оцінена

T0 – нема ознак перввинної пухлини

Ta – неінвазивна папілярна карцинома

Tis – карцинома in situ

T1 – пухлина вростає в субепітеліальну сполучну тканину

T2 – пухлина вростає в м'язовий шар

T3 – ниркова миска: пухлина прорастає через м'язовий шар в клітковину біля ниркової миски або в паренхіму нирки

сечовід: пухлина прорастає через м'язовий шар в клітковину навколо сечоводу

T4 – пухлина вростає в прилеглі органи або прорастає через нирку в біляниркову клітковину.

N – регіонарні лімфатичні вузли.

Регіонарими лімфатичними вузлами для миски правої нирки й правого сечоводу є лімфовузли воріт нирки, а також лімфатичні вузли, розташовані навколо нижньої порожнинної вени від діафрагми до злиття загальних здухвинних вен, (загальні, зовнішні, внутрішні) і внутрішньотазові лімфовузли на боці ураження. Для миски лівої нирки й лівого сечоводу регіонарними лімфовузлами вважаються лімфовузли воріт нирки, а також лімфатичні вузли, розташовані навколо аорти від діафрагми до біфуркації, здухвинні (загальні, зовнішні, внутрішні) і внутрішньотазові на боці ураження.

Nx – регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені

N0 – немає метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах

N1 – метастаз у найбільшому вимірі не більше 2 см у в 1 лімфатичному вузлі

N2 – є метастаз максимальним розміром більше 2 в одному регіонарному лімфатичному вузлі або метастази в декількох регіонарних лімфатичних вузлах

M – віддалені метастази.

M0 – нема віддалених метастазів

M1 – є віддалені метастази

Угруповання по стадіях

Стадія 0a	Ta	N0	M0
Стадія 0is	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T3	N0	M0
СтадіяIV	T4 Будь-яка T Будь-яка T	N0 N1-2 Будь-яка N	M0 M0 M1

Клініка

Найбільш частим симптомом пухлин ниркової миски й сечоводу є гематурія. Вона присутня в 70-95% хворих. Макрогематурія в 65-70% хворих є першим симптомом пухлини у ВСШ й у більшості випадків служить причиною звертання до лікаря. Проміжок часу з моменту появи гематурії до встановлення діагнозу пухлини ВСШ становить у середньому 1 рік.

Іншим частим симптомом пухлин ВСШ є болі в поперековій області. Вони відзначені в 20-50% хворих і пов’язані з обтурацією сечоводу або мисково-сечовідного сегмента пухлиною.

Значно рідше пухлини ВСШ проявляються дизурією (5-10%) і загальними симптомами (5-15%), такими як схуднення, зниження апетиту й субфебрилітет.

На пізніх стадіях захворювання в 10-20% випадків можна пропальпувати у животі об'ємне утворення, що представляє собою або значних розмірів пухлину, або гідронефротично змінену нирку.

Діагностика

При фізикальному обстеженні хворих з пухлинами ВСШ іноді вдається пропальпувати об'ємне утворення в животі.

Цитологічне дослідження сечі (ЦДС) дозволяє виявити атипові пухлинні клітини. Діагностична цінність ЦДС підвищується при зборі сечі шляхом катетеризації сечоводу.

Екскреторна урографія є важливим і початковим методом обстеження хворих з підозрою на пухлину ВСШ. Особливо висока цінність екскреторної урографії при пухлинах ниркової миски, оскільки майже у всіх таких хворих на урограмах виявляються ті або інші порушення. Найбільш частою рентгенологічною ознакою при цьому є дефект наповнення, виявлений в 50-75% випадків. Рідше спостерігається гідронефроз через обструкцію сечоводно-мискового сегменту й «німа» нирка. При новоутвореннях сечоводу екскреторна урографія менш інформативна.

Іншим важливим рентгенологічним методом дослідження є ретроградна уретеропієлографія. Характерними ознаками пухлини сечоводу є дефект наповнення сечоводу з характерним контуром його нижнього краю у вигляді келиха й локальне розширення сечоводу дистальніше дефекту наповнення. Під час підготовки до ретроградної уретеропієлографії при катетеризації сечоводу можна виявити два досить специфічних для пухлини сечоводу симптоми. Перший з них полягає у виділенні сечі з домішкою крові до й під час проходження перешкоди в сечоводі й припинення гематурії після його подолання (симптом Шевасю). Іншою ознакою пухлини сечоводу є вигин сечовідного катетера в розширеному просторі дистальніше пухлини сечоводу (симптом Бергмана).

Цистоскопія дозволяє виявити пролабуючу з устя сечоводу пухлину, стан слизуватої оболонки навколо його устя, а також виявити виділення крові з устя сечоводу.

Уретеропієлоскопію використовують для діагностики новоутворень ниркової миски й сечоводу. Крім візуальної оцінки стінки сечоводу й ниркової миски під час уретеропієлоскопії можна зробити біопсію підозрілих ділянок для проведення морфологічного дослідження, а в деяких випадках – виконати операцію. Діагностична уретеропієлоскопія не підвищує ризик дисемінації пухлинних кліток і не робить негативного впливу на виживаність пацієнтів з перехідно-клітинним раком ВСШ.

Комп'ютерна томографія широко застосовується в діагностиці пухлин ВСШ і дозволяє виявити проростання перехідно-клітинного раку в ниркову паренхіму, поширення пухлини за межі нирки в сусідні тканини, ураження лімфатичних вузлів і наявність віддалених метастазів.

Ультразвукове дослідження дозволяє виявити інфільтрацію перехідно-клітинного раку в ниркову паренхіму, що проявляється утвореннями зі зниженою ехогенністю. УЗД відіграє важливу роль у диференційній діагностиці новоутворень ниркової миски й рентгенонегативних каменів нирки.

Ниркова артеріографія може виявитися корисною при проведенні диференційної діагностики нирково-клітинного й перехідно-клітинного раку, що проростає в ниркову паренхіму. Інфільтруючі пухлини, що виходять із ниркової миски, на артеріограмах гіповаскулярні.

Для виявлення віддалених метастазів використовують рентгенографію грудної клітки, сцинтиграфію кісток, УЗД печінки.

Лікування

Основним методом лікування пухлин ВСШ хірургічний. Крім хірургічного лікування застосовують хіміо- і променеву терапію, однак чутливість пухлинних клітин до них мала.

Стандартними й загальновизнаними методами лікування хворих з локалізованим перехідно-клітинним раком ниркової миски

й сечоводу є нефроуретеректомія з резекцією сечового міхура й, у деяких випадках, сегментарна резекція сечоводу.

Нефроуретеректомия з резекцією сечового міхура показана при локалізованих злоякісних пухлинах ниркової миски й сечоводу (крім дистального відділу) при збереженій функції протилежної нирки. Вибір цієї операції заснований на високому ризику поширення пухлини по сечоводу дистальніше первинного вогнища й рідкому розвитку пухлин ВСШ із протилежної сторони. Тривалий час нефроуретеректомію з резекцією сечового міхура виконували через два розрізи: перший – у здухвинній області для резекції сечового міхура навколо устя відповідного сечоводу; другий – у поперековій області (люмботомія) для виконання нефроуретеректомії. Вважали, що при цьому знижується ризик імплантаційного метастазування. Однак у теперішній час у більшості випадків нефроуретеректомію й резекцію сечового міхура виконують із одного розрізу, оскільки такий доступ насправді не підвищує ризик розвитку рецидивів і не погіршує виживаність хворих.

Іншим напрямком є виконання лапароскопічної нефроуретеректомії з попередньою резекцією сечового міхура із трансуретрального доступу. Також рекомендують лапароскопічну нефроуретеректомію хворим із супутніми соматичними захворюваннями, тому що вона, краще переноситься хворими.

Сегментарна резекція сечоводу виконується при високо (G1) і помірно диференційованих (G2) поверхневих (неінвазивних) пухлинах дистальної треті сечоводу при відсутності проксимального ураження. Така операція можлива через виняткову рідкість поширення пухлинних кліток проксимальніше первинного вогнища. Трьох- і десятирічна виживаність після сегментарної резекції дистального сечоводу із приводу поверхневого високо або помірно диференційованого перехідно-клітинного раку не відрізнялися від такої після нефроуретеректомії. Після проведення сегментарної резекції сечоводу необхідно забезпечити пасаж сечі шляхом виконання уретеронеоцистоанастомоза.

При низькодиференційованих й інвазивних пухлинах дистальної третини сечоводу методом вибору є нефроуретеректомія з резекцією сечового міхура.

Ендоскопічні оперативні методи лікування включають уретеропієлоскопічну й перкутанну електрорезекцію, електрокоагуляцію й лазерну коагуляцію пухлини. Ці оперативні втручання повинні застосовуватися тільки у випадках поверхневого високодиференційованого локального перехідно-клітинного раку ВСШ.

У післяопераційному періоді можливе проведення ад'ювантної терапії, основними напрямками якої є системна хіміотерапія, радіотерапія й топічна хіміо- та імунотерапія.

Режими хіміотерапії, відносно ефективні при лікуванні метастатичного РСМ, можуть застосовуватися й при перехідно-клітинному раку ВСШ. Необхідно призначати одночасно кілька хіміопрепаратів. Найпоширенішим у цей час можна вважати режим хіміотерапії MVAC (метотрексат, вінбластин, доксорубіцин, цисплатин). Іншими хіміотерапевтичними препаратами, використовуваними при метастатичному перехідно-клітинному раку, є іфосфамид, галіум-нітрат, гемцитабін.

Прогноз

Перехідно-клітинний рак ниркової миски й сечоводу добре лікується у 90% пацієнтів, якщо він поверхневий й обмежений ниркової лоханкою й сечоводом. Інвазивні пухлини, але також обмежені ниркової мискою й сечоводом, мають позитивний результат в 10-15% випадків. Пухлини, що проростають у сусідні тканини, а також метастазуючі у віддалені органи, залишаються практично невиліковними. У цей час триває пошук нових можливостей для точного прогнозування й лікування хворих.

Профілактика

Профілактиці **раку ВСШ** може сприяти боротьба з палінням. Рання діагностика залежить від регулярності диспансеризацій і своєчасного звертання до лікаря із приводу гематурії й інших перерахованих симптомів.

8.3. РАК СЕЧОВОГО МІХУРА

Епідеміологія

У структурі онкологічних захворювань рак сечового міхура (РСМ) займає 8-е місце серед чоловіків й 18-е серед жінок. Відзначається збереження тенденції до постійного збільшення числа захворілих. З 1993 по 2008 р. абсолютний приріст захворюваності РСМ склав 25%. Найбільш характерний розвиток пухлини у віці старше 60 років. Вірогідно частіше РСМ вражає чоловіків.

Етіологія

Етіологія РСМ невідома. Однак виявлений ряд факторів, що сприяють розвитку даного захворювання. Доведено значне збільшення ризику появи РСМ в осіб, тривалий час контактуючих із вторинними ароматичними амінами, поліциклічними ароматичними вуглеводнями.

Встановлено, що курці хворіють на РСМ в 2-3 рази частіше, ніж некурящі. Шистосоматоз приводить до значного збільшення захворюваності РСМ. Є кореляція між імовірністю занедужати РСМ й наявністю інфекційних захворювань сечовивідних шляхів, а також уростаза. Встановлено, що застосування фенацетин-утримуючих анальгетиків і циклофосфаміда приводять до зростання ризику виникнення пухлини. Відзначено збільшення захворюваності РСМ в популяції, підданої впливу іонізуючого опромінення. Ризик розвитку даного новоутворення знижений в осіб, що використовують при готуванні їжі рослинні масла й маргарин, що містять поліненасичені жирні кислоти, а також особи, споживаючі велику кількість бета-каротину, калію, вітаміну С.

Класифікація

Більше 90% пухлин сечового міхура представлені перехідно-клітинним раком. Останні 10% – плоскоклітинний рак й аденокарцинома.

Класифікація TNM 8-е видання

T – первинна пухлина.

TX – первинна пухлина не може бути оцінена

T0 – нема ознак первинної пухлини

Ta – неінвазивна папілярна карцинома.

Tis – карцинома in situ («плоска пухлина»)

T1 – пухлина вростає в підепітеліальну сполучну тканину

T2 – пухлина вростає в м'язовий шар

T2a – пухлина вростає в поверхні відділи м'язового шару (внутрішня половина)

T2b – пухлина вростає глибокі відділи м'язового шару (зовнішня половина)

T3 – пухлина вростає в тканини навколо сечового міхура

T3a – вростання виявлено при мікроскопічному дослідженні

T3b – вростання виявлено при макроскопічному дослідженні

T4 – пухлина поширюється на інші навколишні органи: передміхурову залозу, піхву, матку, стінку малого тазу, черевну стінку

T4a – пухлина вростає в будь-яку з наступних структур: строму передміхурової залози, семенні пухирці, матку або піхву

T4b – пухлина вростає в стінки малого таза або черевну стінку

N – регіонарні лімфовузли.

Регіонарими для сечового міхура є лімфовузли малого таза нижче біфуркації загальних клубових судин

NX – регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені.

N0 – нема метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах

N1 – є метастаз в 1 лімфатичному вузлі, малого тазу (підчревному, замикальному, наружному клубовому або наружному крижовому)

N2 – пухлина вростає в стінку малого тазу або в черевну стінку

M – віддалені метастази.

M0 – нема віддалених метастазів

M1 – є віддалені метастази

M1a – є віддалені метастази в нерегіонарних лімфатичних вузлах

M1b – є віддалені метастази інших локалізацій

Угруповання по стадіях

Стадія 0a Стадія 0is	Ta Tis	N0 N0	M0 M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2a, T2b	N0	M0
Стадія IIIA Стадія IIIB	T3a-b, T4a T1,T2,T3,T4a T1,T2,T3,T4a	N0 N N2, N3	M0 M0 M0
Стадія IVA Стадя IVB	T4b будь-яка T будь-яка T	будь-яка N будь-яка N будь-яка N	M0 M1a M1b

Клініка

Одним з перших ознак РСМ є гематурія, частіше тотальна. Однак при локалізації пухлини в області шийки можлива наявність домішки крові тільки в термінальній порції сечі. Згортання крові в порожнині сечового міхура може привести до розвитку тампонади й гострої затримки сечі.

Іншим розповсюдженим симптомом захворювання є дизурія, що обумовлена інфікуванням і порушенням відтоку сечі. Дизурічні явища дуже характерні для carcinoma in situ. Часте болісне сечовипускання при відсутності ознак бактеріального росту в сечі повинне насторожувати у відношенні carcinoma **in situ**.

Біль над лобком може бути обумовлена інфекційними ускладненнями, хронічною затримкою сечі, а на пізніх стадіях захворювання – інфільтрацією стінки сечового міхура пухлиною. При подальшому рості новоутворення з'являються болі в області промежини, крижи.

Зтиснення усть сечоводів пухлиною приводить до порушення відтоку сечі з верхніх сечовивідних шляхів, наслідком чого є їхня дилатація, уростаз, розвиток пієлонефриту, хронічної ниркової недостатності. Повна обструкція усть сечоводів приводить до анурії.

Метастатичне ураження лімфатичних вузлів таза, як правило, викликає появу клінічних симптомів при великих розмірах

пухлинного конгломерату. Відзначається поява набряків нижніх кінцівок.

Діагностика

Для виявлення й адекватного стадіювання РСМ необхідне застосування комплексного обстеження, що включає фізикальні, інструментальні й лабораторні методи.

Провідну роль у діагностиці пухлин сечового міхура займає цистоскопія, що дозволяє оцінити кількість, локалізацію, розміри, характер росту новоутворень, взяти біопсію.

Для підтвердження діагнозу використовується цитологічне дослідження сечі, що дозволяє виявити низькодиференційовані пухлини або carcinoma in situ сечового міхура. Однак при високодиференційованому раці результати цитологічного дослідження бувають негативними в 25-70% випадків.

Крім цитологічного дослідження сечі, у цей час застосовуються ряд лабораторних тестів, що дозволяють запідозрити РСМ на підставі виявлення в сечі ряду речовин: тест на наявність специфічного антигену BTA (bladder tumor antigen) – чутливість методу 67%, BTA TRAK тест (чутливість методу 72%), тест на ядерний матриксний протеїн (NMP-22) (чутливість методу 53%), визначення теломерази, хемілюмінісценції гемоглобіну (чутливість методу 67%).

Необхідність виконання внутрішньовенної урографії зі низхідною цистографією останнім часом дискутується у зв'язку з низькою діагностичною цінністю при оцінці новоутворень сечового міхура.

КТ повинна входити в алгоритм обстеження хворих інфільтративним раком з метою оцінки глибини інвазії пухлини й виявлення метастазів у тазові й заочеревинні лімфовузли. Магнітно-резонансна томографія дозволяє одержувати зображення сечового міхура, а також простати, насінних пухирців, тазових лімфовузлів у декількох проекціях, що полегшує інтерпретацію результатів дослідження.

Крім цього, всім хворим РСМ необхідне виконання УЗД органів черевної порожнини й заочеревинного простору, а також

рентгенографію органів грудної клітки з метою визначення ступеня поширеності пухлинного процесу.

Лікування

Для вибору методу лікування й складання прогнозу пухлин сечового міхура підрозділяють на поверхневі (Tis-Ta_1) і інвазивні (T_2-T_3-T_4). Крім того, істотний вплив на лікувальну тактику несе виділення в групі поверхневих пухлин T_{is}. Carcinoma in situ (CIS) є інтраепітеліальною пухлиною, для кліток якої характерна відсутність здатності до адгезії. Втрата міжклітинних зв'язків є причиною агресивного клінічного плину даної пухлини, що характеризується вкрай високим ризиком прогресії з розвитком інвазії стінки сечового міхура й дисемінацією пухлинного процесу.

Лікування РСМ T_a й T_1 стадій

Оптимальним методом лікування поверхневого раку T_a і T_1 стадій є трансуретральна резекція (ТУР) сечового міхура. При цьому виконується послідовна резекція екзофітного компонента, а потім ніжки й основи пухлини за допомогою петлі резектоскопа. ТУР необхідно виконувати таким чином, щоб максимально зберегти архітектоніку стінки органа й співвідношення пухлини з усіма її шарами. Всі вилучені тканини направляються на гістологічне дослідження. З метою правильного встановлення стадії Т необхідно роздільне вивчення екзофітного компоненту й основи пухлини.

Відкрита резекція сечового міхура при поверхневому раку в цей час застосовується рідко при наявності пухлини, видалення якої за допомогою ТУР сполучено з високим ризиком кровотечі або перфорації. До даної групи новоутворень належать великі пухлини верхівки сечового міхура.

Всі поверхневі пухлини сечового міхура можуть бути розділені на наступні групи ризику:

• група низького ризику: одиничні пухлини Ta_1 менш 3 см у діаметрі;

• група високого ризику: T_1G_3, множинні або часто рецидивуючі пухлини, T_{is};

• група помірного ризику: інші поверхневі пухлини T_{a-1}, G_{1-2}, множинні пухлини більше 3 см у діаметрі.

У всіх випадках безпосередньо після ТУР сечового міхура показане внутріміхурове введення хіміопрепарату. Це дозволяє знизити ризик розвитку рецидиву на 50%.

Пацієнтам групи низького ризику додаткове лікування не показане.

Хворим, що відносяться до груп помірного й високого ризику, потрібне проведення 4-8-тижневого курсу внутрішнєміхурової БЦЖ- або хіміотерапії. Препаратом вибору для проведення інтравезікальної хіміотерпії є мітоміцин С. У більшості випадків внутрішнєміхурово вводиться від 20 мг до 40 мг мітоміцина С, розведеного 20-40 мл дистильованої води. Рання профілактична інтравезікальна терапія мітоміцином С дозволяє знизити ризик рецидивів поверхневого РСМ на 15%.

Крім того, з метою профілактики рецидивів РСМ можливе застосування доксорубіцина, що значно уступає мітоміцину С и вакцині БЦЖ по ефективності.

Лікування carcinoma *in situ* сечового міхура

Стандартним лікуванням РСМ **in situ** є проведення 6 щотижневих внутрішнєміхурових інстиляцій вакцини БЦЖ. Повна ремісія відзначається в 70% випадків. При збереженні позитивних результатів цитологічного дослідження сечі й гістологічного дослідження біоптата слизуватої показане проведення додаткового курсу внутришнєміхурової БЦЖ-терапії. Застосування 2-го курсу імунотерапії дозволяє домогтися повного ефекту ще в 15% хворих.

Лікування РСМ T_1G_3

РСМ T_1G_3 має високу схильність до прогресування. У зв'язку із цим багато дослідників пропонують виконувати пацієнтам даної групи цистектомію. Однак проведення внутришнєміхурової

БЦЖ- або хіміотерапії дозволяє зберегти сечовий міхур 50% хворим РСМ T_1G_3.

Лікування інвазивного РСМ

Радикальна цистектомія є золотим стандартом лікування інвазивних пухлин. Показанням до цистектомії є РСМ $T_{2\text{-}4a}$. Іншими показаннями служать часто рецидивуючі поверхневі пухлини, не вилікований БЦЖ-терапією рак in situ, пухлини T_1G_3, розповсюджені поверхневі новоутворення при яких неможливо домогтися вилікування за допомогою консервативних методів.

Радикальна цистектомія – це видалення сечового міхура єдиним блоком із простатою й насінними пухирцями в чоловіків або маткою із придатками в жінок. Також видаляється проксимальний відділ уретри. При наявності carcinoma in situ необхідно термінове гістологічне дослідження краю резекції уретри. Показання до уретеректомії остаточно не визначені. У цей час видалення сечівника вважається необхідним при ураженні шийки сечового міхура в жінок і простатичного відділу уретри в чоловіків. Радикальна цистектомія також включає тазову лімфаденектомію з обох боків.

У цей час існують 3 альтернативних методи відведення сечі після цистектомії:

1) ілеальний кондуіт з формуванням «вологої стоми»;

2) утримуючий сечу резервуар;

3) відведення сечі в ортотопічний артифіціальний сечовий міхур або в безперервний кишковик, що забезпечують можливість контрольованого сечовипускання.

Операція по створенню ілеального кондуіта (операція Брикера, уретероілеокутанеостомія) була запропонована в 1950 р. і дотепер широко застосовується в клінічній практиці, будучи стандартом, з яким рівняються результати інших операцій деривації сечі.

Основним фактором, що визначає якість життя після цистектомії, є можливість контролювати виділення сечі. У зв'язку із цим запропонована безліч варіантів утримуючих сечу резервуарів, які пацієнт у міру необхідності спорожняє шляхом аутокатетеризації.

Для створення утримуючих резервуарів використовуються детубуляризовані відділи шлунково-кишкового тракту: шлунок, сегмент здухвинної кишки, ілеоцекальний відділ, сигмоподібна й пряма кишки. Сформований резервуар відкривається на шкіру «сухою» стомою. Запропоновано численні варіанти створення утримуючих сечу механізмів: інвагінаційний клапан на відводячому із резервуара сегменті кишки, звуження відводячого сегменту здухвинної кишки й Баугінієвої заслінки спеціальними швами (Indiana pouch), інвагінація відводячого сегмента кишки й проведення інвагината через Баугінієву заслінку (Mainz pouch), використання апендикса, проведеного через підслизовий тунель. З метою профілактики розвитку пієлонефриту дистальні відділи сечоводів імплантуються в резервуар з використанням антирефлюксних методик.

Ортотопічний артифіциальний сечовий міхур є оптимальним для хворого методом деривації сечі, тому що при цьому відсутня стома й зберігається можливість самостійного сечовипускання. Утримання сечі при створенні ортотопічного сечового міхура здійснюється за рахунок зовнішнього сфінктера сечового міхура. Тому обов'язковою умовою є перетинання уретри відразу нижче верхівки передміхурової залози й мінімальна травматизація поперечно-смугастого сфінктера. Для формування штучного сечового міхура використовується тонка кишка (операції Studer, Camey II, Hemi-Kock), ілеоцекальний кут (операція Mainz pouch I), товста кишка.

Створення артифіциального ортотопічного сечового міхура із сегмента здухвинної кишки (операція Studer). При цій операції проводиться резекція сегменту ілеум довжиною 54-60 см; відновлюється безперервність кишковика. Сегмент розсікається по противобрижіївому краю протягом дистальних 40 см. U-образно складена розсічена частина розсіченої частини сегмента зшивається між собою, формуються уретерально-резервуарні анастомози. Площадка, що вийшла, згинається й зашивається з формуванням сферичного резервуара з отвором у верхній половині. Через даний отвір формується отвір, що анастомозується з мембранозною частиною уретри.

5-річна виживаність після цистектомії становить 40-60%. Наявність метастазів у регіонарні лімфовузли різко погіршує прогноз. 5 років переживають тільки 7% пацієнтів зі стадією N+.

ТУР сечового міхура, що є методом вибору в лікуванні поверхневих пухлин, може бути використана в пацієнтів з пухлинною інфільтрацією поверхневого м'язового шару (T_2) і високим або помірним ступенем гистологічного диференціювання пухлини (G_{1-2}). Крім того, можливе виконання паліативних ендоскопічних втручань у неоперабельних хворих з метою зупинки кровотечі, зменшення обсягу пухлини. Операцію можна вважати радикальною за умови відсутності пухлинних клітин у тканині ложа пухлини. Однак частота рецидивів після застосування даного виду лікування досягає 54%. 5-річна виживаність пацієнтів з інфільтративними пухлинами, підданих тільки ТУР сечового міхура, становить 36% . Ад'ювантна хіміотерапія після ТУР сечового міхура при інвазивному раку забезпечує 3-рчну безрецидивну виживаність, що досягає 56%.

Резекція сечового міхура може бути виконана незначному числу ретельно відібраних пацієнтів при наявності солітарної первинної інвазивної пухлини не більше 5-6 см у діаметрі, що локалізується на рухливих стінках на відстані не менш 3 см від шийки й при відсутності carcinoma in situ у навколишній слизуватій. Виконання операцій великого обсягу з видаленням половини ураженого органа й більше, пластичним заміщенням дефекту стінки сечового міхура не виправдано через високу частоту рецидивів і погіршення виживаності. Якість життя залишається задовільною за умови збереження більше 50% обсягу органа. Після операцій більшого обсягу накопичувальна й скорочувальна функції сечового міхура, як правило, порушуються.

Рецидиви раку після резекції сечового міхура відзначаються в 56-65,5% випадків. При цьому можливо поява рецидивних пухлин на значній відстані від зони операції. Даний факт є одним з аргументів на користь цистектомії.

Альтернативним методом лікування інвазивного РСМ є радикальна променева терапія. Результати опромінення уступають таким при використанні хірургічного втручання. Тому променева

терапія проводиться пацієнтам, що мають протипоказання до цистектомії або відмовились від операції. Однак у ряді країн опромінення залишається методом вибору при інфільтративних пухлинах. Променева терапія забезпечує задовільну 5-річну виживаність, що досягає 24-46%.

Лікування дисемінованого РСМ

При РСМ з віддаленими метастазами довгий час найбільш ефективним методом лікування було проведення поліхіміотерапії за схемою MVAC (метотрексат, вінбластин, адріаміцин, цисплатин). При цьому віддалена виживаність досягає 15-20%, у групі пацієнтів з вісцеральними метастазами – 15%, у хворих з ураженням лімфовузлів – 30%. Середня тривалість життя становить 13 місяців. На жаль, даний режим має виражену токсичність.

Недавно введена в клінічну практику схема, що включає гемцитабін і таксани, дозволяє домогтися аналогічних результатів. При цьому токсичність даного режиму набагато нижче, ніж MVAC. Крім того, показано, що застосування сполучення гемцитабіна й таксанів дозволяє домогтися доброго ефекту в пацієнтів, яким безрезультатно проводилося лікування MVAC.

Прогноз

Прогноз залежить від стадії процесу й характеру проведеного лікування. Після радикальної операції 5-річна виживаність доходить до 50%. Найкращі результати спостерігають при комбінованому лікуванні (резекція сечового міхура із променевою терапією). П'ятирічна виживаність при стадіях Т1-2 становить 50-80%, стадіях Т3-4 – 20-30%.

Профілактика

Профілактика РСМ складається із заходів щодо усунення професійних факторів хімічного виробництва: у першу чергу виключають безпосередній контакт робітників з хімікатами, а також строго

проводять диспансеризацію. Радикальному лікуванню методом електрокоагуляції або хірургічному видаленню підлягають всі доброякісні папіломи сечового міхура. Проведені останнім часом дослідження виявили безпосередній зв'язок РСМ з палінням, тому відмова від паління є необхідною профілактичною мірою для попередження різних онкологічних захворювань, у тому числі й РСМ.

Контрольні питання:

1. Епідеміологія, етіологія і патологічна анатомія РН, шляхи метастазування.
2. Класифікація РН за стадіями.
3. Клініка і діагностика РН.
4. Лікування РН.
5. Етіологія і патологічна анатомія раку сечоводу
6. Клініка і діагностика раку сечоводу.
7. Лікування раку сечоводу
8. Доброякісні пухлини сечового міхура. Етіологія, епідеміологія і патанатомія РСМ.
9. Класифікація РСМ за стадіями.
10. Клініка, діагностика і лікування РСМ.

Тестові завдання
(вірні відповіді позначені *)

Тест № 1. У хворого В., 30 років, пухлина правої нирки з поодиноким метастазом в праву легеню. Яке показано лікування?

A. Нефректомія + імунохіміотерапія + резекція легені*
B. Імунохіміотерапія
C. Променева терапія
D. Хіміопроменева терапія
E. Симптоматичне лікування

Тест № 2. У хворого Л., 40 років, пухлина до 3 см в правій нирці. Множинні метастази в легені від 1 до 4 см, метастази в кістки. Яка тактика лікування?

A. Паліативна імунохіміотерапія
B. Паліативна нефректомія + імунохіміотерапія *
C. Паліативна променева терапія
D. Симптоматична терапія
E. Паліативна хіміотерапія

Тест № 3. У хворої Г., 56 років під час сечовипускання виділяються згустки, у вигляді черв'яків. Найімовірніший діагноз?
A. РН
B. РСМ *
C. Паранефрит
D. Пієлонефрит
E. Хронічний цистит

Тест № 4. У хворого М., 51 року, виявлене малорухоме утворення в правому боковому фланзі живота, гематурія, періодичні запори. Найімовірніший діагноз?
A. Рак правої нирки*
B. Рак ободової кишки
C. Заочеревинна пухлина
D. Паранефрит
E. Копростаз

Тест № 5. У хворого В., 67 років, на операції виявлена заочеревинна пухлина, яка інтимно прилягає до правої нирки і сечоводів. Яке показано хірургічне втручання?
A. Видалення заочеревинної пухлини із збереженням нирки і сечоводів.
B. Видалення заочеревинної пухлини з нефруретеректомією праворуч.*
C. Пробна лапаротомія
D. Біопсія пухлини
E. Правостороння нефростомія

Тест № 6. У хворого Ж., 45 років, виявлений РСМ, субтотальне ураження, блокування сечоводів. Пухлина нерухома, фіксована до кісток малого таза. Яке лікування показане?
A. Уретерокутанеонеостомія + променева терапія + хіміотерапія *

B. Променева терапія + хіміотерапія
C. Цистектомія + променева терапія
D. Стентування сечоводів + променева терапія + хіміотерапія
E. Симптоматичне лікування

Навчальні задачі
(вірні відповіді позначені *)

Задача №1. Хворий Ю., 55 років, звернувся в клініку із скаргами на появу в сечі крові на протязі 3-х діб. Під час цистоскопії виявлено пухлину сечового міхура. Діагноз: РСМ $T_1N_0M_0$ підтверджений гістологічно – папілярний рак. Призначте лікування.

A. хіміотерапія
B. променева терапія
C. променева терапія та резекція сечового міхура
D. хіміотерапія + променева терапія
E. резекція сечового міхура*

Задача №2. Хлопчик Г., 1 рік і 2 міс., поступив у хірургічне відділення дитячої лікарні з втратою апетиту, втратою маси тіла, кволістю. Мати під час купання дитини намацала щільний горбистий утвір, що займав значну частину живота; з'явилася гематурія. Виконана урографія. Д-з: Нефробластома (пухлина Вільмса III ст.). Призначте лікування. Який прогноз?

A. доопераційна хіміотерапія, нефректомія*
B. нефректомія, післяопераційна хіміотерапія
C. променева терапія, нефректомія
D. нефректомія, гормонотерапія
E. променева терапія, хіміотерапія

Задача №3. Хвора 40 років, скаржиться на гематурію, втрату ваги до 3 кг. Вважає себе хворою протягом 2 років. Об'єктивно: загальний стан задовільний. Збоку органів грудної і черевної порожнини патології не виявляється. Після обстеження виявлена злоякісна пухлина нирки.
Яка тактика ведення хворої?

A. Хірургічне лікування
B. Хіміотерапія
C. Променева терапія

D. Комбіноване лікування *
E. Симптоматичне лікування.

Задача №4. У хворого Т., 58 років, тотальна гематурія. При цистоскопії патологія у сечовому міхурі не виявлена. Найбільш імовірний діагноз?
A. РН *
B. Пієлонефрит
C. Паранефрит
D. Гемангіома нирки
E. Аномалія розвитку однієї з нирок

Задача № 5. У хворого С., 48 років, при КТ виявлена мискова пухлина правої нирки. Яке показане лікування?
A. Радикальна нефруретеректомія + резекція устя сечового міхура *
B. Нефректомія
C. Резекція нирки
D. Променева терапія
E. Хіміотерапія

8.4. РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Епідеміологія

Захворюваність раком передміхурової залози (РПЗ) неухильно збільшується, особливо в чоловіків літнього віку. У Європі й США наприкінці 80-х рр. відзначався різкий ріст захворюваності РПЗ у зв'язку із впровадженням у повсякденну практику діагностики пухлинного маркера – простато-специфічного антигену (ПСА). Пік захворюваності довівся на початок 90-х рр., після чого відзначається деяке її зниження, однак, незважаючи на це, рак простати вийшов на 1-і місце по захворюваності в чоловіків, обігнавши рак легені й шлунка. У США і Європі смертність від РПЗ серед онкологічних захворювань займає 2-і місце після раку легені.

Відзначаються істотні розходження частоти захворюваності в різних географічних регіонах і різних етнічних групах. Найвища захворюваність спостерігається в США, найнижча – у країнах

Азії й Африки. Цікаво, що захворюваність китайців й японців, що проживають у США, значно вище, ніж у Китаї і Японії.

Фактори ризику

Вік є найбільш важливим епідеміологічним фактором. Доказом тому служить той факт, що в 70% чоловіків старше 80 років є різні форми РПЗ.

Значення харчування в етіології рака простати обговорюється багато років. У ряді досліджень було встановлено, що ризик розвитку захворювання підвищується при вживанні великої кількості тваринних жирів.

Вітамін D. Географічні розходження в інтенсивності сонячної активності й захворюваності раком простати практично ідентичні й перебувають в зворотньо пропорційній залежності. Можливим поясненням цього зв'язку є індукція утворення вітаміну D3.

Генетичні фактори. Ризик занедужати РПЗ в 2-3 рази вище в чоловіків, у найближчих родичів яких РПЗ був виявлений у відносно молодому віці. Імовірність розвитку захворювання ще збільшується при наявності більше одного родича, хворого РПЗ. Установлено, що ризик появи РПЗ збільшується в 8 разів у чоловіків, кровні родичі яких хворіли на рак простати. Відповідно до оцінок фахівців, приблизно 9% випадків РПЗ обумовлено генетичними причинами.

Морфологічна класифікація

Переважна більшість пухлин передміхурової залози (більше 99%) є епітеліальними. В 98% випадків вони представлені аденокарциномою. Останні 2% доводяться на плоскоклітинний і перехідно-клітинний рак.

Система градації Глісона

Найбільшу популярність одержала система градації РПЗ Глісона. Вона заснована на оцінці залозистої конфігурації пухлини й кількісному співвідношенні різних залозистих варіантів.

Залежно від типу залоз привласнюється ступінь градації від 1 до 5. Сума балів по шкалі Глісона складається з домінуючого й наступного, переважного по частоті типу залоз, наприклад, 3+5=8. Отримане число балів служить важливим прогностичним критерієм, що дозволяє припустити ступінь поширеності пухлинного процесу, наявність метастазів і скласти прогноз захворювання.

Класифікація рака пердміхурової залози TNM
8-е видання

T – первинна пухлина

Tx – первинна пухлина не може бути оцінена

T0 – нема ознак первинної пухлини

T_1 – пухлина яка клінічно не визначається, яка не пальпується

T_{1a} – пухлина є випадковою знахідкою при гістологічному дослідженні, займає не більше 5% резектованої тканини

T_{1b} – випадково виявлена пухлина що займає більше 5% резектованої тканини

T_{1c} – пухлина виявлена при біопсії (яка виконана, наприклад, у зв'язку з підвищенням рівня ПСА)

T_2 – пухлина обмежена передміхуровою залозою;

T_{2a} – пухлина займає не більше половини однієї частки;

T_{2b} – пухлина займає більше половини однієї частки;

T_{2c} – пухлина локалізується в обох частках;

T_3 – пухлина проростає за межі капсули передміхурової залози;

T_{3a} – екстракапсулярне поширення пухлини;

T_{3b} – екстракапсулярне поширення з інвазією насінних пухирців;

T_4 – пухлина фіксована або проростає в сусідні органи.

N – Регіонарні лімфовузли

N_X метастази в регіонарні лімфовузли не можуть бути оцінені;

N_0 немає метастазів у регіонарні лімфовузли;

N_1 метастази в регіонарні лімфовузли.

M – Віддалені метастази

M_X віддалені метастази не можуть бути оцінені;

M_0 віддалених метастазів немає;

M_1 віддалені метастази;
M_{1a} метастази в лімфовузли, що не є регіонарними;
M_{1b} метастази в кістки;
M_{1c} метастази в інші органи (пряма кишка, насінні пухирці).

Метастазування

РПЗ поширюється шляхом місцевої інвазії, лімфогенного й гематогенного метастазування. Місцева інвазія нерідко передує появі метастазів. Пухлина найбільш часто проростає капсулу передміхурової залози із залученням сечового міхура, насінних пухирців. Фасція Деновил'є служить бар'єром між простатою й прямою кишкою, тому інвазія в пряму кишку зустрічається значно рідше.

Лімфогенні метастази найчастіше вражають обтураторні лімфатичні вузли. Наступними по частоті локалізації метастазів є внутрішні здухвинні, пресакральні й зовнішні здухвинні лімфовузли.

Гематогенні метастази найбільш часто вражають кістки. Кісткові метастази виявляють в 80% хворих, що гинуть від РПЗ. У більшості випадків вони носять остеобластичний характер, хоча зустрічаються литичні й змішані ураження. Найчастішими локалізаціями кісткових уражень є хребет, стегнові кістки й кістки таза. Також зустрічаються метастази в легені, печінку, головний мозок.

Клінічна картина РПЗ

У початкових стадіях рак передміхурової залози клінічно не проявляється, і його виявляють випадково при морфологічному вивченні матеріалу, отриманого після трансуретральної резекції або біопсії простати в пацієнтів з підвищеними показниками ПСА.

Розвиток симптоматики пов'язаний зі збільшенням розмірів органа й появою регіонарних і віддалених метастазів. Збільшення обсягу передміхурової залози приводить до розвитку симптомів інфравезікальної обструкції (утруднене сечовипускання, млявий струмінь, поява залишкової сечі), іритативних симптомів

(прискорене сечовипускання, імперативні позиви до сечовипускання), порушенню уродинаміки верхніх сечових шляхів. Порушення відтоку сечі із нирок, у свою чергу, приводить до їх гідронефротичної трансформації й розвитку хронічної ниркової недостатності.

Місцево-поширений рак передміхурової залози може здавлювати й дистальний відділ прямої кишки, проростати в нього. У подібних випадках захворювання проявляється закріпами, тенезмами, кровотечами, виділенням слизу із прямої кишки.

До 60% хворих РПЗ звертаються до лікаря при 3-4 стадіях захворювання при наявності метастазів. Основним симптомом, що змушує хворого звертатися до лікаря, є болі, які з'являються при метастазах у кістки. У деяких хворих клінічні прояви захворювання визначаються метастазами в лімфатичні вузли. Ураження здухвинних і пахових лімфатичних вузлів приводить до лімфостазу й розвитку набряків нижніх кінцівок, болям у пахових областях. У міру прогресування пухлинного процесу стан хворого погіршується, розвивається кахексія, анемія, кровотечі із сечового міхура.

Діагностика

Основою діагностики ранніх форм РПЗ є ректальне пальцеве дослідження простати й визначення рівня сироваткового ПСА. Якщо хоча б одне або обидва дослідження вказують на можливість наявності РПЗ, виконується трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД) з біопсією простати.

Пальцеве дослідження прямої кишки

Пальцеве дослідження прямої кишки – найпростіший, дешевий і безпечний метод діагностики РПЗ. Характерними ознаками даного захворювання є збільшення розмірів, зміна консистенції, наявність щільних вузлів, асиметрії, порушення рухливості. Точність діагностики рака простати при ректальному пальцевому дослідженні становить 30-50%. Про обмеженість методу при виявленні ранніх форм захворювання говорить той факт, що в 85%

випадків локального раку простати при ПСА в діапазоні 3-4 нг/моль пухлина не пальпується, а дві третини новоутворень не пальпуються й не візуалізуються при ТРУЗД.

ПСА являє собою глікопротеїн, виділений в 1979 р. Wang et al. із тканини передміхурової залози людини. В 1980 р. Papsidero et al. створили серологічний тест для визначення сироваткового ПСА. Період напіврозпаду ПСА становить 2,2-3,2 дня. Інвазивні маніпуляції на передміхуровій залозі, такі, як біопсія й трансуретральна резекція, приводять до збільшення сироваткового ПСА в середньому на 5,9-7,9 нг/моль, для нормалізації рівня якого потрібно 15-17 днів. Іншою причиною підвищення сироваткового ПСА є гострі й хронічні простатити.

Застосування визначення ПСА значно змінило структуру захворюваності у бік ранньої діагностики й виявлення локальних форм РПЗ. Проте чутливість методу недостатня для визначення латентного, фокального раку простати, при якому в 20-40% випадків відзначається нормальна концентрація ПСА в сироватці крові. У той же час, цей показник при T_{3-4} стадіях захворювання буває позитивним майже в 100% випадків. На сьогоднішній день доведено, що рак передміхурової залози може бути при будь-яких показниках ПСА, а рівень маркера тільки говорить про ризик наявності захворювання. Для підвищення специфічності ПСА й рішення питання про необхідність біопсії передміхурової залози в даних пацієнтів були запропоновані такі показники, як щільність ПСА, швидкість приросту ПСА, вікові норми, співвідношення різних сироваткових фракцій ПСА.

Щільність ПСА

Щільність ПСА являє собою відношення концентрації ПСА до обсягу передміхурової залози, встановленого за допомогою ТРУЗД. Деякі автори вважають, що при нормальних даних пальцевого дослідження й щільності ПСА<0,15 нг/моль хворого можна залишити під спостереженням. Однак ряд інших досліджень говорить про ненадійність даного показника, особливо при обліку вікових коливань ПСА.

Швидкість приросту ПСА

Щорічний приріст ПСА більш, ніж на 0,75 нг/моль, говорить про можливу наявність РПЗ навіть у пацієнтів з показниками ПСА, що перебувають у межах вікової норми.

Вікові норми показників ПСА

Наявність РПЗ має різне клінічне значення для різних вікових груп. Зі збільшенням віку теоретичний вплив РПЗ на скорочення тривалості життя зменшується. Для збільшення чутливості ПСА в молодих чоловіків з більшою очікуваною тривалістю життя (тобто тих, хто може виграти від радикальних методів лікування) і підвищення специфічності у більш літніх пацієнтів (тобто тих, кому радикальне лікування показане в меншому ступені) були запропоновані нормативні показники ПСА залежно від віку: 40-49 років – 0-2,5 нг/моль, 50-59 років – 0-3,5 нг/моль, 60-69 років – 0-4,5 нг/моль, 70-79 років – 0-6,5 нг/моль. Застосування даних показників робить ПСА клінічно більш значимим для виявлення ранніх форм РПЗ.

Відсоток вільного ПСА

ПСА перебуває в сироватці крові в різних молекулярних формах. ПСА, що попадає в циркуляцію із доброякісної гіперплазії простати (ДГП), представлений переважно вільною фракцією, у той час, як ПСА, що проникає в циркуляцію з пухлинних кліток, перебуває в комплексі з альфа-1-антихімотріпсином. Це розходження може бути використане для визначення відносини вільного ПСА/загального ПСА, що менше у хворих РПЗ (<0,15), у порівнянні із ДГП (>0,15). При ПСА, що перебуває в діапазоні 2-10 нг/моль, використання даного співвідношення значно збільшує специфічність методу при вкрай незначному зменшенні чутливості й допомагає уникнути непотрібної біопсії.

Діагностика

Пальцеве ректальне дослідження простати традиційно є методом стадіювання РПЗ. Незважаючи на суб'єктивізм, дані пальпації простати враховуються в більшості класифікацій.

ПСА безумовно має велике значення не тільки для діагностики, але й оцінки ступеня поширеності РПЗ, корелюючи зі стадією захворювання. Незважаючи на певну варіабельність передопераційних рівнів ПСА у хворих із клінічними стадіями T_1 і T_2, показано, що при ПСА >10 нг/моль пенетрація капсули відзначається в 46%, інвазія в насінні пухирці – в 13% і метастази в тазові лімфовузли – в 11% хворих. Рівень ПСА більше 50 нг/моль указує на екстракапсулярну інвазію в 80% випадків і на ураження регіонарних лімфатичних вузлів – в 66% хворих. Концентрація ПСА більше 100 нг/моль асоційована з наявністю регіонарних або віддалених метастазів в 100% спостережень.

Радіонуклідне сканування кістяка. Донедавна даний метод був обов'язковим при стадіюванні РПЗ. Сцинтіграфія кістяка є високочутливим методом у діагностиці кісткових метастазів, значно переважаючу рентгенографію. Через високу чутливість часто відзначаються помилкові-позитивні результати в пацієнтів з переломами кисток й артропатіями.

Рентгенографія кісток використовується для підтвердження наявності метастазів при неоднозначних даних радіонуклідного сканування. Метод визначає характерні зміни кісток таза й поперекового відділу хребта, які носять частіше остеобластичний, рідше – остеолітичний або змішаний характер.

Рентгенографія легенів виявляє метастази в 6% хворих раком простати на момент установлення діагнозу й повинна виконуватися у всіх випадках. Сучасні трансректальние ультразвукові датчики забезпечують дуже високу якість зображення й дозволяють детально візуалізувати структуру простати, органи і тканини, що її оточують, а також прицільно взяти біопсію зі зміненої ділянки залози. Найбільш характерними ознаками раку простати, що локалізується в периферичній зоні, є наявність одного або декількох вузлів зниженої ехогенності.

Чутливість методу в оцінці стадії становить 66%, специфічність – 46%.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ). Одержувана при МРТ інформація відповідає таковій при трансуретральній ультразвуковій діагностиці. На томограмах також видна структура передміхурової залози, пухлинні вузли, їхня величина, ступінь проростання капсули, інфільтрація сечового міхура, насінних пухирців, оточуючої клітковини. З огляду на високу вартість, МРТ не має переваг перед трансуретральною звуковою діагностикою. Чутливість методу в оцінці стадії РПЗ становить 77%, специфічність 57%.

Скринінг

Думки про доцільність проведення масових обстежень чоловіків для виявлення РПЗ суперечливі. Однієї із проблем скринінгу є гіпердіагностика, тобто виявлення латентних форм рака, які в більшості хворих не перейдуть у клінічно значиму форму. Близько 40% чоловіків у віці 60-70 років мають мікроскопічні фокуси добре диференційованої аденокарциноми. Дані пухлини обсягом менш 0,2-0,5 мл прийнято вважати клінічно незначущими. Тому метою скринінга рака простати є не тільки виявлення ранніх стадій захворювання, але діагностика форм, потенційно загрозливих для життя хворого. На жаль, єдиним достовірним прогностичним фактором ризику прогресії, крім ступеня анаплазії пухлини, є обсяг пухлинного вузла, правильна оцінка якого не завжди можлива.

Беручи до уваги факт, що клінічні не значимі форми рака простати виявляються в більшості випадків (75-100%) у чоловіків із ПСА в діапазоні 0-1,9 нг/моль й, у меншому ступені, при ПСА 2-2,9 нг/моль, зусилля урологів повинні бути спрямовані на скринінг пацієнтів із ПСА≥ 3 нг/моль.

Лікування

Лікування стадій T_{1a-1b}

Стадії T_{1a} й T_{1b}, як правило, являють собою високодиференційовані не пальпуємі пухлини невеликого обсягу (0,2-0,5 мм), що виявляють при морфологічному дослідженні резектованої (при ТУР) тканини передміхурової залози. При виявленні добре диференційованого раку менш, ніж в 5% резектованих тканин й нормальному ПСА, хворого можна залишити під спостереженням. Останнє має на увазі регулярне визначення ПСА, виконання ректального дослідження й біопсії при підозрі на прогресію захворювання. Переважна більшість даних пухлин являють собою латентні раки, які ніколи не перейдуть у клінічну форму. При виявленні помірнодиференційованої або низькодиференційованої аденокарциноми хворим показане лікування, аналогічне стадії T_{1c-2c}.

Лікування стадій T_{1c-2c}

Для стадій T_{1c} і T_{2c} існують 3 різних лікувальних підходи: радикальна простатектомія, різні варіанти променевого впливу (дистанційна променева терапія, брахітерапія і їхня комбінація) і спостереження до моменту появи клінічних симптомів. Останній варіант застосовується для більш літніх хворих з високодиференційованими пухлинами, очікуваною тривалістю життя менш 10 років і наявністю інтеркурентних захворювань. Більшість кандидатів для радикальної простатектомії значно молодші пацієнтів, яким плануються променеві методи лікування, і не мають супутньої патології. Вважається, що радикальне хірургічне лікування не показане хворим старше 70 років або з очікуваною тривалістю життя менш 10 років.

Лікування метастатичного РПЗ

Основним методом лікування хворих РПЗ з метастазами в лімфатичні вузли й віддаленими метастазами є гормонотерапія.

Більшість методів ендокрінотерапії РПЗ спрямовано на зниження рівня сироваткового тестостерону шляхом пригнічення його синтезу в яєчках і корі надниркових.

Найбільш дешевим і швидким методом досягнення кастраційних рівнів тестостерону є білатеральна орхідектомія. З огляду на негативний психологічний ефект хірургічної кастрації, широке поширення набули методи медикаментозної кастрації аналогами лютеинізуючого гонадотропін-рилізінг гормону (ЛГРГ). Через 3 тижні після початку лікування наступає зниження сироваткового тестостерону до посткастраційних значень. Щомісячне підшкірне (Золадекс 3,6 мг) або внутрім'язове (Диферелін 3,75 мг) введення довгостроково діючих депо-форм аналогів ЛГРГ гарантує стійку «хімічну» кастрацію.

Для досягнення найбільш швидкого лікувального ефекту, а також запобігання феномена «спалаху» після первісного введення аналогів ЛГРГ, останні часто комбінують із нестероїдними (касодекс, флутамід) або стероїдними (андрокур) антіандрогенами. Механізм дії нестероїдних антіандрогенів полягає в конкурентній блокаді рецепторів до андрогенів на клітинному рівні. Стероїдні антіандрогени, крім того, володіють прогестивним ефектом, що гальмує вироблення тестостерону за принципом негативного зворотного зв'язку.

Сполучення хірургічної або медикаментозної кастрації з нестероїдними або стероїдними антіандрогенами зветься максимальною або повною андрогенною блокади (МАБ), тому що при цьому не тільки блокується ендокринна функція яєчок, але й нівелюється дія андрогенів, виробляємих надниркових. МАБ рекомендується пацієнтам з погрозою компресії спинного мозку, вираженим больовим синдромом, коли потрібне досягнення максимально швидкого ефекту, а також для запобігання феномена «спалаху». В інших випадках достатнім вважається досягнення кастраційних рівнів тестостерону, тому що переваги МАБ залишаються спірними. Ряд досліджень показав ефективність монотерапії антіандрогеном касодекс у дозі 150 мг/добу при лікуванні пацієнтів, що бажають як можна довше уникнути негативних побічних явищ кастрації.

Незалежно від комбінації й послідовності застосування препаратів, використовуваних для гормональної терапії, всі пацієнти на певному етапі перестають відповідати на проведене лікування. Гормоно-рефрактерний стан підтверджується стійким підвищенням сироваткового ПСА при кастраційних рівнях тестостерону й розвивається в середньому через 24 місяці після початку терапії. Медіана виживаності хворих гормоно-рефрактерним раком становить 6-12 міс.

Стандартом лікування хворих гормонорефрактерним РПЗ на сьогоднішній день є хіміотерапія з використанням таксанів. Як хіміотерапія 2-ї лінії вивчається цілий ряд цитотоксичних агентів й їхніх комбінацій із блокаторами різних факторів росту. При неефективності хіміотерапії основною метою лікування є поліпшення якості життя. У пацієнтів із симптоматичними кістковими метастазами застосування зовнішньої променевої терапії в дозі 20-40 Гр забезпечує добрий анальгезуючий ефект в 80% випадків, аж до повного зникнення. Іншим симптоматичним методом лікування кісткових метастазів є застосування радіактивного стронцію-89 (89Sr). При парентеральному введенні стронцій захоплюється кістковою тканиною аналогічно кальцію. Повний симптоматичний ефект відзначають у 20% хворих.

Застосування бісфосфонатів (зомета) при кісткових метастазах раку простати дозволяє значно зменшити больовий синдром й істотно збільшити час до появи ускладнень кісткових метастазів.

Прогноз

При РПЗ прогноз частіше несприятливий через пізнє виявлення й раннє виникнення множинних метастазів. На жаль близько 90% РПЗ виявляються в III – IV стадії. Радикальна простатектомія, проведена при ранній стадії раку у хворих у віці молодше 70 забезпечує 10-15-річну виживаність. У цілому після лікування 5-річна виживаність при I-II стадії становить 85%, III стадії -50%, IV стадії – 20%.

Профілактика

Необхідно раннє виявлення захворювання, чому сприяє профілактичне (1 раз у рік) ректальне дослідження, яке необхідно проводити кожному чоловіку старше 40 років. У всіх сумнівних випадках показане проходження ультразвукового дослідження органів малого таза.

Контрольні питання:

1. Клінічна симптоматика РПЗ.
2. Діагностика пухлин передміхурової залози.
3. Класифікація пухлин передміхурової залози.
4. Питання метастазування.
5. Епідеміологія пухлин передміхурової залози, захворюваність та смертність при РПЗ, етіологічні фактори і передпухлинні захворювання, патогенез.
6. Принципи і тактика лікування РПЗ, безпосередні та віддалені результати лікування, діагностика і лікування рецидивів і метастазів.
7. Сприяючі фактори та передракові стани, профілактика.
8. Експертиза непрацездатності, прогноз, реабілітація хворих.

Ситуаційні задачі
(вірні відповіді позначені *)

Задача 1. Хворий В. скаржиться на тягнучі болі у промежині. Після проходження планового профогляду хворий направлений на консультацію до онколога. Під час ректального обстеження у правій часточці передміхурової залози утворення 1х1 см, щільне, горбисте. Міждольова борозна виражена. Ваш попередній діагноз?

A. Простатит;
B. Туберкульоз передміхурової залози;
C. Рак передміхурової залози;*
D. Аденома передміхурової залози;
E. Склероз передміхурової залози.

Задача 2. Хворий 73 років, блідий, скаржиться на погане сечовипускання, болі внизу живота, в області промежини і крижів, кров у сечі. Під час пальпації прямої кишки виявлена горбиста, дуже щільна пухлина в обох часточках передміхурової залози. Які дані говорять на користь злоякісної пухлини простати?

A. Блідість, анемія.
B. Болі в області промежини і крижів.*
C. Погане сечовипускання.
D. Данні пальпації простати.
E. Кров у сечи.

Задача 3. Хворий Ф., 48 років скаржиться на часті болісні сечовипускання, болі в промежині, крижах та попереку, періодично підвищується температура тіла. Під час пальпації прямої кишки визначається збільшена передміхурова залоза тугоеластичної консистенції. Який обсяг досліджень буде найкращим?

A. Загальний аналіз крові і сечі, УЗД нирок, ретроградна пієлографія.
B. Загальний аналіз крові і сечі, УЗД сечового міхура, внутрішньовенна пієлографія.
C. Загальний аналіз крові і сечі, біохімічний аналіз крові, УЗД нирок і сечового міхура, внутрішньовенна пієлографія.
D. КТ органів малого таза, посів сечі на мікрофлору.*
E. КТ органів малого таза. УЗД сечового міхура, оглядова рентгенографія черевної порожнини.

Задача 4. Хворий 73 років скаржиться на погане сечовипускання, болі внизу живота. Під час пальпації прямої кишки виявлена горбиста, дуже щільна пухлина в обох часточках передміхурової залози. Діагноз – рак передміхурової залози. Яка тактика подальшого ведення хворого?

A. Госпіталізація в хірургічне відділення для епіцистостомії.
B. Госпіталізація в хірургічне відділення для аденомектомії.
C. Госпіталізація в терапевтичне відділення для симптоматичного лікування.
D. Направити до онколога.*
E. Спостереження у хірурга.

Задача 5. Хворий С., 64 років звернувся до уролога із скаргами на часті сечовипускання невеликими порціями, які виникають також і вночі.

Інших скарг немає. Вищеописана симптоматика поступово наростала протягом декількох років. Пальпаторно простата збільшена у розмірах за рахунок еластичного утворення до 5 см в діаметрі, рухомого. При УЗД визначається вузол з нечіткими контурами до 4,5 см в діаметрі. При пункційній біопсії – елементи проліферуючого епітелію. Припущений діагноз – аденома простати. Які симптоми дозволяють диференціювати діагноз від іншої патології простати?

A. Полакіурія, ніктурія, які наростають тривало і повільно; відсутність інших скарг.*

B. Дані пальпації.

C. Дані УЗД.

D. Дані пункції.

E. Розміри вузла.

Тести
(вірні відповіді позначені *)

Тест № 1. Хворий 83 років. Скаржиться на погане сечовипускання, в'ялий струмінь. Діагноз: рак передміхурової залози II стадії. Ваша тактика лікування?

A. Виконати УЗД простати, направити до онколога.

B. Виконати УЗД і КТ органів малого таза, направити до хірурга.

C. Встановити уретральний катетер, призначити антибіотикотерапію, направити до онколога.*

D. Встановити уретральний катетер, призначити антибіотикотерапію, направити до хірурга.

E. Призначити симптоматичну терапію, після полегшення стану направити до онколога.

Тест № 2. Хворий поступив у приймальне відділення з симптомами обструкції сечових шляхів. Хворіє 3 місяці, коли виникли неприємні почуття у надлобковій зоні, послаблена сила струменя під час сечоспускання. Симптоми наростали і напередодні виникли сильні болі у надлобковій зоні, поклики на сечовипускання. Яка діагностична тактика хірурга?

A. Оглядова рентгенографія поперекової зони, УЗД нирок.

B. Пальцеве дослідження прямої кишки, УЗД сечового міхура і передміхурової залози, загальноклінічне дослідження крові.*

C. УЗД сечового міхура і нирок, висхідна урографія.
D. КТ органів малого таза.
E. Лише аналізи крові та сечі.

Тест № 3. Хворий 73 років, блідий, скаржиться на погане сечовипускання, болі внизу живота, в області промежини і крижів, кров у сечі. Під час пальпації прямої кишки виявлена горбиста, дуже щільна пухлина в обох часточках передміхурової залози. Який попередній діагноз?

A. Хронічний простатит
B. Рак простати*
C. Рак прямої кишки
D. Аденома простати
E. Пухлина сечового міхура

Тест №4. У хворого К., 52 р., діагностовано рак простати III ст. Яке призначите лікування.

A. хіміотерапію та естрогенотерапію
B. гама-терапію на простату, кастрацію та естрогенотерапію *
C. гама-терапію на простату та кастрацію
D. простатектомію, гама-терапію на ложе простати
E. простатектомію, гама-терапію, естрогенотерапію

Розділ 9

РАК ТІЛА МАТКИ, ШИЙКИ МАТКИ, ЯЄЧНИКІВ

9.1. РАК ТІЛА МАТКИ

В останні десятиліття відзначене значне збільшення захворюваності раком тіла матки (РТМ): з 1970 по 1995р. приріст склав 55%. Захворюваність РТМ вище в розвинених країнах. РТМ занедужують приблизно 2-3% жінок. У порівнянні з 1995р. захворюваність РТМ у Європі збільшилася на 19%. Середній вік хворих РТМ становить 60-65років.

Етіологія і патогенез

РТМ відноситься до гормональнозалежних пухлин. Аналіз супутніх захворювань і результатів обстеження хворих дозволив Я.В.Бохману (1972) виділити 2 патогенетичні варіанти РТМ.

При першому патогенетичному варіанті, що зустрічається в 60-70% хворих, пухлина виникає в більш молодому віці на тлі тривалої гіперестрогенії й гіперплазії ендометрію. Як правило, спостерігаються ожиріння, цукровий діабет і гіпертонічна хвороба. Пухлини, як правило, високодиференційовані, характеризуються сприятливим прогнозом, чутливі до прогестагенів.

При другому патогенетичному варіанті пухлина розвивається під час відсутності гиперестрогенії, у більш пізньому віці, на тлі атрофії ендометрію. Пухлини частіше низькодиференційовані, з менш сприятливим прогнозом. Прогестагени в цьому випадку малоефективні.

РТМ не виникає на тлі нормального ендометрію. Пухлини, як правило, передує гіперплазія або атрофія ендометрію.

Факторами ризику РТМ є тривала ановуляція, раннє менархе й пізня менопауза, відсутність пологів, синдром склерокістозних яєчників, естроген продукуючі пухлини яєчників, гіперплазія ендометрію, прийом естрогенів без прогестагенів у постменопаузі, прийом тамоксифена, ожиріння, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, опромінення малого таза в анамнезі, рак молочної залози, товстої кишки або яєчників в анамнезі, синдром Лінча типу II (спадкоємний рак товстої кишки без поліпоза в сполученні з аденокарциномами інших локалізацій, у першу чергу, яєчників, тіла матки й молочних залоз).

Патоморфологія

Приблизно в 80% хворих діагностується аденокарцинома. В 15-25% випадків вона має ділянки плоскоклітинної метаплазії. В 5% хворих виявляється муцинозний рак. У більшості випадків муцинозний РТМ високодиференційований і має сприятливий прогноз. До рідких гістологічних типів РТМ відноситься плоскоклітинний, світлоклітинний, папілярний серозний і недиференційований рак, частота кожного з них не перевищує 5%. Ці пухлини виникають у жінок більш старшого віку й відрізняються агресивним плином. Папілярний серозний рак має багато спільного з папілярним серозним раком яєчників.

Класифікація

I. Клінічна класифікація РТМ FIGO

Стадія визначається на підставі даних фізикального й інструментальних досліджень. Ця класифікація використається тільки у хворих, яким не проводиться хірургічне лікування.

Стадія	Опис
Стадія 0	Рак *in situ*
Стадія I	Пухлина обмежена тілом матки
IA	Довжина порожнини матки не більше 8 см
IB	Довжина порожнини матки більше 8 см
Стадія II	Пухлина переходить на шийку матки, але не виходить за межі матки

Продовження табл.

Стадія III	Пухлина поширюється в межах малого таза
Стадія IV	Пухлина проростає слизувату сечового міхура або прямої кишки (бульозний набряк слизової оболонки не дає підстав для постановки діагнозу IVстадії рака тіла матки) або є віддалені метастази
IVA	Пухлина вростає в сечовий міхур або пряму кишку
IVB	Віддалені метастази

II. Морфологічна класифікація PTM FIGO і TNM

Стадія (TNM)	**Стадія (FIGO)**	**Опис**
T1a	Стадія IA	Пухлина в межах ендометрію або вростає в міометрій менш ніж на половину його товщини
T1b	Стадія IB	Пухлина вростає в міометрій на половину його товщини або більше
T2	Стадія II	Пухлина вростає в строму шийки матки без розповсюдження за її межі
T3	Стадія III	Місцеве або регіонарне розповсюдження
T3a	Стадія IIIA	Пухлина вростає в серозну оболонку тіла матки, або в придатки матки (безпосереднє розповсюдження або метастаз)
T3b	Стадія IIIB	Пухлина втягує піхву або параметрій (безпосереднє розповсюдження або метастаз)
T будь-яка N_1,N_2M0	Стадія IIIC	Є метастаз в тазовому лімфатичному вузлі або в парааортальному лімфатичному вузлі
N1	Стадія III C1	Є метастаз в тазовому лімфатичному вузлі
N2	Стадія III C2	Є метастаз в парааортальних і тазових лімфатичних вузлах або без метастазів в тазових лімфатичних вузлах
T4	Стадія IV	Пухлина вростає в слизову оболонку сечового міхура або товстої кишки
N будь-яка M будь-яка		

N – регіонарні лімфатичні вузли

NX Регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені

N0 Нема метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах

N1 Є метастаз в тазовому лімфатичному вузлі

N2 Є метастази в парааортальних і тазових лімфатичних вузлах

M – Віддалені метастази

M0 Нема віддалених метастазів

M1 Є віддалені метастази, виключаючи метастази в піхву, тазову Є метастаз в регіонарні лімфатичні вузли очеревину та придатки матки, але включаючи метастази в пахвинні лімфатичні вузли, внутрішньочеревні за виключенням парааортальних і тазових

Групування за стадіями

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія IA	T1a	N0	M0
Стадія IB	T1b	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія IIIA	T3a	N0	M0
Стадія IIIB	T3a	N0	M0
Стадія III	T1, T2, T3	N1, N2	M0
Стадія IIIC1	T1, T2, T3	N1, N2	M0
Стадія IIIC2	T1, T2, T3	N2	M0
Стадія IVA	T4	Будь-яке N	M0
Стадія IVB	Будь-яке T	Будь-яке N	M1

Клініка

Основні прояви РТМ – кров'янисті виділення з статевих шляхів і маткові кровотечі. Вони спостерігаються в 70-90% хворих. Слід зазначити, що кров'янисті виділення з піхви в постменопаузі – тривожний симптом, що вимагає невідкладного ретельного обстеження. Однак причиною виділень далеко не завжди буває РТМ. Вони можуть бути викликані атрофією, поліпами й гіперплазією

ендометрію, сенільним кольпітом (атрофічним вагінітом), спостерігаються на тлі замісної гормонотерапії.

Діагностика

Основним методом діагностики РТМ є аспіраційна. біопсія ендометрію. Вона дозволяє поставити діагноз в 90-98% випадків. Це амбулаторна процедура, що не вимагає анестезії й проводиться за допомогою одноразових пластикових інструментів. У цей час доведено, що інформативність аспіраційної біопсії ендометрію та роздільного діагностичного вискоблювання матки однакові.

Гістероскопія з роздільним діагностичним вискоблюванням і прицільним узяттям біопсії з патологічно зміненої ділянки відіграє найважливішу роль при труднощах у діагностиці.

Про поширеність пухлини дозволяють судити бімануальне гінекологічне дослідження, ультразвукове дослідження малого таза, печінки, тазових і поперекових лімфатичних вузлів, рентгенографія грудної клітки. При необхідності проводять екскреторну урографію, сцинтиграфію нирок, цистоскопію, ректороманоскопію, іригоскопію, сцинтиграфію кістяка, КТ і МРТ малого таза й черевної порожнини.

Лікування

Хірургічне лікування

Близько 90% хворим РТМ проводиться хірургічне лікування. Виконують екстирпацію матки із придатками. Видалення придатків матки обов'язкове, оскільки в них нерідко виявляються метастази. Крім того, у хворих РТМ підвищений ризик синхронного й метахронного рака яєчників. По розкритті черевної порожнини необхідно зробити повну ревізію органів малого таза й черевної порожнини, тазових і поперекових лімфатичних вузлів, виконати біопсію всіх змінених лімфатичних вузлів і виявлених об'ємних утворень. Потім одержують змиви із черевної порожнини для цитологічного дослідження. Відразу після видалення матки

розкривають її порожнину. При огляді визначають розміри пухлини, глибину інвазії міометрію, відзначають перехід на шийку матки. З огляду на операційні знахідки й результати передопераційного гістологічного дослідження (гістологічний тип, ступінь диференціювання), вирішують, чи потрібно робити селективну заочеревинну (тазову й поперекову) лімфаденектомію. Селективна лімфаденектомія носить діагностичний характер, дозволяючи визначити морфологічну стадію й планувати подальше лікування. Лімфаденектомію виконують при светлоклітинному, папілярному, серозному, плоскоклітинному раці, низкодиференційованій аденокарциномі, інвазії міометрію більш ніж на половину його товщини, переході пухлини на перешийок і шийку матки, поширення пухлини за межі матки, пухлинах більше 2 см у найбільшому розмірі.

При метастазах у яєчники й папілярному серозному РТМ, коли високий ризик імплантаційного метастазування, показане видалення великого сальника.

Думки про тактику лікування РТМ II клінічної стадії суперечливі. Вітчизняні онкологи віддають превагу на першому етапі виконувати розширену екстирпацію матки із придатками, а на другому – проводити променеву терапію. Особливу увагу варто приділяти діагностиці ураження поперекових лімфатичних вузлів, яєчників й органів черевної порожнини, оскільки його частота при II клінічній стадії РТМ вище, ніж при I.

При РТМ III клінічної стадії при відсутності масивних інфільтратів у параметріях на першому етапі проводять також хірургічне лікування, потім залежно від поширення пухлини – променеву терапію.

Лікування РТМ IVклінічної стадії комплексне й включає операцію, променеву, гормоно- або хіміотерапію.

Променева терапія

Хворі з високо- та помірнодиференційованими пухлинами IA стадії виліковуються тільки за допомогою операції. Променева терапія їм не показана.

Дистанційна променева терапія на ділянку малого таза в сумарній осередковій дозі 45-50Гр знижує ризик прогресування РТМ. За даними численних досліджень, вона показана при переході пухлини на шийку матки, інфільтрації параметріїв, метастазах у лімфатичні вузли і яєчники, а також при високому ризику лімфогенної диссемінації. Вона завжди доповнює дистанційну променеву терапію.

За кордоном існує інший підхід. Порожнинна променеву терапію проводять при низькодиференційованих пухлинах ІА стадії, будь-яких пухлинах ІВ-ІІ стадій. За показниками її доповнюють дистанційною променевою терапією.

При морфологічному підтвердженні ураження поперекових лімфатичних вузлів проводиться дистанційна променева терапія поперекової області в сумарній осередковій дозі 45-50Гр.

Варто сказати кілька слів про променеву терапію як про самостійний метод лікування РТМ при наявності протипоказань до операції. Залежно від клінічної ситуації проводиться тільки порожнинна (при вираженому ожирінні) або сукупна променева терапія. Однак кожен випадок відмови від операції при РТМ повинен бути ретельно аргументований, оскільки навіть у провідних світових клініках частота рецидивів після променевої терапії як самостійного методу лікування становить 10-15%. У зв'язку із цим відмова від операції у хворий РТМ виправданий тільки в тих випадках, коли ризик летального результату під час і після її перевищує ризик смерті від прогресування РТМ.

Гормонотерапія

Для гормонотерапії РТМ зараз використають медоксіпрогестерон, мегестрол і тамоксифен. Думки про ефективність ад'ювантної гормонотерапії прогестагенами в цей час суперечливі. Існує думка, що гормонотерапія повинна проводитися не менш 3 років.

Перевагами гормонотерапії є системна дія й низька частота ускладнень. Ефективність прогестагенів при дисемінованому РТМ залежить від ряду факторів. Вони більше ефективні при

високодиференційованих пухлинах, що містить рецептори естрогенів і прогестерона. Медроксспрогестерон звичайно призначають по 500мг внутрішньом'язово 2 рази на тиж. або по 50-100мг усередину 3рази на добу, мегестрол – по 80мг усередину 2рази в сут. Лікування продовжують до прогресування хвороби. Тамоксифен застосовують при неефективності прогестагенов і призначають по 20мг усередину 2рази на добу.

Хіміотерапія

У цей час ад'ювантная хіміо- і хіміопроменева терапія при РТМ є предметами активного вивчення. Особливі надії покладають на паклітаксел і цисплатин. Пропонується проводити хіміотерапію (а на другому етапі – променеву терапію) при папіллярному серозному й світлоклітинному РТМ, при РТМ III-IV морфологічних стадій, а також при РТМ ранніх стадій при наявності принаймні 2 з наступних факторів ризику: низького ступеня дифференціювання, глибокої інвазії міометрію, ураженні строми шийки матки, пухлинних емболів у лімфатичних і кровоносних судинах.

При прогресуванні РТМ застосовують різні комбінації препаратів платини, антрациклінів, таксанів, 5-фторурацила, циклофосфаміда, іфосфаміда, етопозида. Найбільш ефективні комбінації, що включають препарати платини, таксани й антрацикліни. Однак більшість ремисій часткові й нетривалі.

Прогноз

Результати лікування РТМ залежно від клінічної й морфологічної стадії представлені в табл. 1.

Таблиця 1

5-річна виживаність хворих РТМ

Клінічна стадія	Виживаність, %	Морфологічна стадія	Виживаність, %
		IA	90
I	82	IB	88
		IC	83
II	65	IIA	77
		IIB	70
		IIIA	65
III	44	IIIB	55
		IIIC	47
IV	15	IV	27

9.2. РАК ШИЙКИ МАТКИ

Щорічно у світі реєструються більше 500 тис. хворих раком шийки матки (РШМ), з них 300 тисяч гине від прогресування захворювання. Максимальні показники захворюваності на Гаїті, у Нікарагуа, Болівії, Гвінеї. Незважаючи на те, що в останнє десятиріччя має місце зниження рівня захворюваності РШМ в економічно розвинених країнах, відзначається її ріст у жінок у віці до 35 років (Англія, Австралія, Нова Зеландія). Серед онкогінекологічної патології РШМ утримує 2-е рангове місце після РТМ.

Етіологія та патогенез

Факторами ризику виникнення РШМ є ранній початок статевого життя, наявність великої кількості статевих партнерів, пологи до 16 років.

ДНК віруса папіломи людини (ВПЛ) виявляється в більшості хворих на дисплазію шийки матки. В інфікованих дисплазія шийки матки виникає в 10 разів частіше, ніж у неінфікованих. ВПЛ обумовлені приблизно 90% випадків дисплазії шийки матки.

Скринінг

Систематичне обстеження жінок із цитологічним дослідженням мазків із шийки матки.

Патологічна анатомія

В 70-80% хворих інвазивним РШМ діагностується плоскоклітиний рак, в 10-20% – аденокарцинома й в 10% – низькодиференційований рак. Інші гістологічні типи злоякісних пухлин шийки матки становлять не більше 1%.

За формою анатомічного росту РШМ виділяють екзофітну, ендофітну і змішану. При екзофітній формі відзначається ріст пухлини в просвіт піхви. Для ендофітній форми характерний ріст у товщу стінки шийки матки (іноді з утворенням кратерооподібної виразки). Як правило, тільки при I стадії РШМ вдається встановити первісні особливості анатомічного росту первинної пухлини.

Шляхи метастазування

РШМ метастазує лімфогенно та гематогенно. Перехід пухлини від місцево-інфільтративного росту до лімфорегіонарного поширення прогностично несприятливий. На жаль, значна частина хворих РШМ при первинному зверненні до лікаря, мають лімфогенні метастази. Лімфогенне метастазування РШМ умовно можна розділити на кілька етапів: I етап – зовнішні, внутрішні здухвинні лімфатичні вузли, II – загальні здухвинні, III – поперекові й IV – лімфатичні вузли середостіння і надключичних ділянок. При метастатичному ураженні лімфатичних вузлів таза можна спостерігати ретроградні метастази в пахвинних лімфатичних вузлах.

Слід зазначити, що для РШМ протягом тривалого часу характерно місцеве або місцево-регіонарне поширення.ф Останнє веде до гематогенного метастазування. Найбільше часто при РШМ гематогенні метастази виникають у легенях, печінці й кістках.

Класифікація РШМ

Якщо при визначенні стадії РШМ виникають сумніви, діагностують більш ранню стадію.

Класифікація РШМ за стадіями (FIGO, 2009 р.) і поширеністю пухлинного процесу (TNM, 2017 р.)

Шийка матки (код МКХ-О – С53)

TNM Категорії		FIGO стадії	Опис
Tx			Недостатньо даних для оцінки первинної пухлини
T0			Первинна пухлина не визначається
Tis			Carcinoma in situ, преінвазивна карцинома (ці випадки не входять в статистику захворюваності раком шийки матки)
T1		I	Пухлина обмежена шийкою матки (поширення на тіло матки не враховується)
	T1a[bc]	IA	Діагноз ставиться тільки при гістологічному дослідженні. Максимальна глубіна інвазії в строму небільше 5 мм, горизонтальн розповсюдження не більше 7 мм
	T1a1	IA1	Глибина інвазії не більше 3 мм (мікроінвазивний рак). Горизонтальне поширення не має перевищувати 7 мм (в іншому випадку пухлину слід відносити достадії IB)
	T1a2	IA2	Глибина інвазії більше 3 мм, але не більше 5 мм (вимірюється від базальної мембраниповерхневого або-залозистого епітелію). Горизонтальнепоширення до 7 мм
	T1b	IB	Клнічно встановлена пухлина обмежена шийкою матки або пухлина більшепідкатегорії T1a/1A2, визначена тільки при мікроскопічному дослідженні
	T1b1	IB1	Розміри пухлини не більше 4 см
	T1b2	IB2	Розміри пухлини більше 4 см
T2		II	Пухлина, що поширилася за межі матки, без переходу на стінки тазу і поразки нижньої третини піхви

Продовження табл.

	T2a	IIA	Пухлина без інвазії параметрія
	T2a1	IIA1	Розміри пухлини не більше 4 см
	T2a2	IIA2	Розміри пухлини більше 4 см
	T2b	IIB	Пухлина з інвазією параметрія
T3		III	Пухлина, що залучає стінки тазу (при ректальному дослідженні відсутній простір між пухлиною і стінкою тазу) або нижню третину піхви, а також усі випадки раку шийки матки з гідронефрозом інефункціонуючою ниркою
	T3a	IIIB	Залучення нижньої третини піхви
	T3b	IIIB	Поширення на стінку тазу або гідронефроз і нефункціонуюча нирка
T4		IVA	Пухлина, що поширилася за межі тазу або проростає слизову оболонку сечового міхура або прямої кишки (бульозний набряк не дозволяє віднести пухлину до стадії IV)

T_{3a}	IIIa	Залучення нижньої третини піхви
T_{3b}	IIIb[в]	Поширення на стінку таза або гідронефроз і не функціонуюча нирка
	Стадія IV	Пухлина, що поширилася за межі таза або проростає слизувату сечового міхура або прямої кишки (булльозний набряк не дозволяє віднести пухлину до стадії IV)
T_4	IVa	Проростання сечового міхура або прямої кишки
M_1	IVb	Віддалені метастази

Стан регіонарних лімфовузлів		Віддалені метастази	
N_X	Недостатньо даних для оцінки	M_0	Віддалені метастази відсутні
N_0	Ознак ураження регіонарних лімфовузлів немає	M_1	Є віддалені метастази
N_1	Метастази в регіонарних лімфовузлах		

[а] а – Стадії Ia1 й Ia2 діагностують на підставі результатів гістологічного дослідження операційних препаратів переважно після конизації шийки матки. При конизації повинна бути вилучена вся змінена піхвова частина шийки матки. Якщо пухлина визначається макроскопічно, варто відносити її до стадії T1b. Глибина інвазії визначається від базальної мембрани, незалежно від того, виходить пухлина з поверхневого епітелію або із залізистого. Виявлення пухлинних емболів у посудинах не міняє стадію, але повинне бути відбите у висновку гістологічного дослідження, оскільки може вплинути на тактику лікування. Поширення на тіло матки не враховується, оскільки перехід пухлини на тіло матки до операції виявити дуже важко.

[б] б – При залученні параметрію стадія III діагностується тоді, коли інфільтрат у параметрії має вузлову форму й доходить до стінки таза. В інших випадках діагностується стадія IIb. Варто підкреслити, що при гінекологічному дослідженні судити про природу інфільтрату (запальний або пухлинний) неможливо.

[в] в – При гідронефрозі й не функціонуючій нирці, обумовлених здавленням сечоводу пухлиною, діагностують стадію III.

Групування по стадіям

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія IA	T1a	N0	M0
Стадія IA1	T1a1	N0	M0
Стадія IA2	T1a2	N0	M0
Стадія IB	T 1b	N0	M0
Стадія IB1	T 1b1	N0	M0
Стадія IB2	T 1b2	N0	M
Стадія II	T 2	N0	M0
Стадія IIA	T 2a	N0	M0
Стадія IIA1	T 2a1	N0	M0
Стадія IIA2	T2A2	N0	M0
Стадія IIB	T2b	N0	M0
Стадія III	T 3	N0	M0
Стадія IIIA	T 3a	N0	M0
Стадія IIIB	T3b T1, T2, T3	Будь-яке N N1	M0 M0
Стадія IVA	T4	Будь-яке N	M0
Стадія IVB	Будь-яке T	Будь-яке N	M1

Клініка

Ранніми проявами хвороби є рясні водянисті білі й «контактні» кров'янисті виділення з статевих шляхів. У жінок репродуктивного періоду життя можлива поява ациклічних кров'янистих виділень із статевих шляхів, у постменопаузі – періодичних або постійних. При значному місцево-регіонарному поширенні пухлини хворі пред'являють скарги на болі, дизурію й утруднення при акті дефекації. При більших, некротизованних пухлинах виділення з статевих шляхів супроводжуються неприємним заходом. У запущених випадках утворюються ректо-вагінальні та міхурово-вагінальні нориці, можуть пальпуватися метастатично змінені пахвинні й надключичні лімфатичні вузли.

Діагностика

Обстеження жінки включає візуальний огляд зовнішніх статевих органів, піхви, піхвової частини шийки матки, бімануальне ректо-вагінальне дослідження й цитологічне дослідження мазків з екто- і ендоцервікса. При виявленні фонової патології шийки матки додатково проводиться кольпоскопія, а при необхідності – біопсія всіх підозрілих ділянок шийки матки. Вишкрібання цервікального каналу доповнює ряд діагностичних заходів, які дозволяють вчасно діагностувати дисплазію, преінвазивний та мікроінвазивний РШМ. Найбільш повну морфологічну картину змін дає гістологічне дослідження післяопераційних препаратів після розширеної піхвової біопсії, конусоподібної ексцизії або ампутації шийки матки. При інвазивному РШМ після гістологічної верифікації діагнозу наступні діагностичні заходи спрямовані на встановлення ступеня поширеності пухлини та визначення стадії захворювання. Із цією метою хворим виконується ультразвукове дослідження органів черевної порожнини й малого таза, заочеревинних лімфатичних вузлів таза й поперекової ділянки, сечовивідних шляхів, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, цистоскопія, ректороманоскопія. При необхідності виконують КТ, МРТ, урографію, радіоізотопне дослідження функції нирок,

рентгенографію кісток, рентгенконтрастне дослідження кишковика, лапароскопію. По даним різних авторів помилки при клінічному стадіюванні РШМ досягають 36%.

Слід зазначити, що інформація про розмір, локалізацію, місцевому й регіонарному поширенні пухлини, віддалених метастазах необхідна для вибору раціональної тактики лікування хворих РШМ.

Лікування

Вибір методу лікування РШМ визначається індивідуально й залежить від поширеності процесу й ваги супутньої соматичної патології. Вік хворої має менше значення. Традиційними методами лікування РШМ є хірургічні, променеві і їхні комбінації. У цей час активно вивчаються можливості лікарської й хіміопроменевої терапії.

При важкої дисплазії, внутріепітеліальному (CIN III) і мікроінвазивному РШМ виконується конізація шийки матки. Конізація шийки матки може бути виконана за допомогою скальпеля, електроножа або лазера. Ножова конізація дозволяє одержати найбільш повну й незмінну морфологічну картину вилученого конуса шийки матки й повинна застосовуватися при всіх спірних і неясних морфологічних висновках при дисплазії та мікроінвазивному РШМ.

У жінок, що перебувають у пре- або постменопаузі перед конізацією необхідно виконати роздільне діагностичне вишкрібання слизуватої оболонки порожнини матки й цервікального каналу, у пацієнток репродуктивного періоду життя – остатньої слизуватої частини цервікального каналу. Гістологічне дослідження зскрібка і вилученої частини шийки матки дозволяє встановити остаточний діагноз.

В випадках, коли глибина інвазії пухлини в строму до 3 мм і виявляються мікроемболи пухлинних клітин у кровоносних або лімфатичних судинах, хворій варто виконувати модифіковану розширену екстирпацію матки із придатками. Модифікована розширена екстирпація матки також виконується при глибині інвазії пухлини в строму шийки матки від 3 до 5 мм (IA2 стадія РШМ).

У цей час найпоширенішої в усім світі є розширена екстирпація матки із придатками, відома як операція Вертгейма. Ця

операція в сполученні із променевою терапією (у різній послідовності) застосовується для лікування інвазивного РШМ IB-IIA стадій. Однак окремі автори допускають застосування комбінованого лікування при IIB стадії РШМ.

Передопераційна променева терапія проводиться при Ib2–IIA стадіях РШМ, а також при IB1стадії при наявності ехографічних ознак метастазів у лімфатичних вузлах таза й при IIB стадії при наявності невеликого пришиєчного інфільтрату. Післяопераційне опромінення проводять хворим, що мають протипоказання до передопераційної променевої терапії (вагітність, запальний процес або об'ємні утворення в придатках матки), при наявності факторів ризику (метастази в лімфатичних вузлах таза, глибока інвазія пухлини, низька ступінь диференціювання, патоморфоз I-III ступеня, наявність ракових емболів у лімфатичних судинах), а також хворим з початковими формами раку, у яких при дослідженні вилученого під час операції препарату виявлена більше глибока інвазія, чим передбачалося.

При IIB й III стадіях РШМ показана сукупна променева терапія: дистанційна гамма-терапія малого таза й порожнинне опромінення. При IV стадії захворювання можливе проведення паліативної променевої терапії, хіміотерапії або симптоматичної терапії.

Хіміотерапія місцево-поширених форм РШМ є складним клінічним завданням, що обумовлено, насамперед, відносною резистентністю плоскоклітинного гінекологічного раку до більшості наявних цитостатиків. Частіше використовують двокомпонентні комбінації: цисплатин + іфосфомід, цисплатин + 5-фторурацил. Застосовуються й інші, більш складні комбінації: цисплатин + вепезид + мітоміцинЗ (MEP), цисплатин+ іфосфомід+ 5-фторурацил (PIF), блеоміцин + іфосфамід + цисплатин (BIP), цисплатин+ метотрексат+ блеоміцин (PMB) і т.д.

Прогноз

Виживаність хворих після хірургічного лікування раку шийки матки залежить від ряду факторів: наявність метастазів у лімфатичних вузлах, розмір пухлини, наявність пухлинного інфільтрату

в параметрії, глибина інвазії, наявність пухлинних емболів у лімфатичних щілинах.

За даними світової літератури віддалені результати комбінованого лікування РШМ ІВ стадії варіюють від 92 до 70,2%, ІІ стадії – від 80 до 52,9%. Необхідно відзначити, що ряд авторів не знаходять достовірних відмінностей 5-річної виживаності хворих ІВ-ІІА стадій РШМ, котрі перенесли тільки хірургічне або комбіноване лікування.

9.3. РАК ЯЄЧНИКІВ

Щорічно у у світі реєструється більше 165 тис. нових випадків раку яєчників (РЯ) і більше 100 тис. смертей від злоякісних пухлин яєчників. Найбільш високі стандартизовані показники захворюваності в північній частині Європи й у Північній Америці – більше 12 на 100 тис жінок. За останнє десятиріччя в Європі відзначається збільшення 5-річної виживаності на 3% (з 32 до 35%), у США – на 4% (з 36 до 39%). Але цей прогрес пов'язаний нестільки з поліпшенням діагностики, скільки з удосконалюванням хіміотерапії (появою нових лікарських препаратів, поліпшенням комбінацій для лікування, зниженням побічних ефектів) і хірургічної техніки.

Етіологія

Більшість пухлин яєчників виникає після менопаузи (припинення менструації) у віці 65 і більше років.

Існує взаємозв'язок між кількістю менструальних періодів протягом всього життя жінки й ризиком виникнення рака яєчників. Серед жінок, у яких менструації наступили рано (до 12 років) і припинилися після 50 років, ризик раку яєчників низький. Це також відноситься до жінок, у яких не було дітей або вони з'явилися після 30 років.

Тривале застосування препаратів, що сприяють зачаттю (особливо, якщо вагітність так і не наступила), може збільшити ризик виникнення пухлин яєчників низького ступеня злоякісності.

Однак безплідність також підвищує ризик раку яєчників, навіть без прийому препаратів, що сприяють зачаттю.

Ризик розвитку рака яєчників вище серед жінок, у яких близькі родичі (мати, сестра, дочка) перенесли таке захворювання. Ризик підвищується, якщо пухлина яєчників виявлена була в родичів у молодому віці. Один з 10 випадків раку яєчників пов'язаний з генетичними змінами.

Є незначно підвищений ризик раку яєчників у жінок, що застосовували тальк на ділянку промежини. Це можна пояснити наявністю азбесту в порошку.

Тривале (10 і більше років) використання замісної терапії естрогеном після менопаузи трохи підвищує ризик раку яєчників. Комбінована гормональна замісна терапія прогестероном й эстрогеном мало впливає на ризик раку яєчників або не впливає взагалі. Таке лікування більше не використається, за винятком тих випадків, коли жінка перенесла видалення матки.

Переважна більшість хворих – близько 85% – страждають епітеліальними формами пухлин.

Класифікація TNM і FIGO пухлин яичника

Яєчник (код МКХ-О – С56)

TNM категорія			**FIGO стадія**	
Tx				Первинна пухлина не може бути оцінена
T0				Немає ознак первинної пухлини
T1			I	Пухлина обмежена яєчниками
	T1a		IA	Пухлина обмежена яєчником або стінкою маткової труби, без проростання капсули / поверхні маткової труби; немає злоякісних клітин в асцитичної рідини / змивах з очеревини
	T1b		IB	Пухлина обмежена одним / двома яєчниками / матковими трубами, без проростання капсули яєчника / поверхні маткової труби; немає злоякісних клітин в асцитичної рідини / змивах з очеревини

Продовження табл.

	T1c		IC	Пухлина обмежена одним / двома яєчниками / матковими трубами з будь-якою наступною ознакою
		T1c1		Пошкодження капсули під час операції
		T1c2		Проростання капсули або пухлина на поверхні яєчника / маткової труби
		T1c3		Злоякісні клітини в асцитичної рідини або змивах з очеревини
T2			II	Пухлина вражає один / два яєчника / маткові труби і поширюється на очеревину / первинний рак очеревини
	T2a		IIA	Поширення пухлини і / або імплантати на матці та / або маткових трубах і / або яєчниках
	T2b		IIB	Поширення пухлини на інші органи таза і черевної порожнини
T3 і/ або N1			IIIa	Пухлина вражає один / два яєчника / маткові труби / первинна карцинома очеревини з цитологічним або гістологічним підтвердженням поширення по очеревині за межі таза і / або метастази в заочеревинні лімфатичні вузли
N1				Метастази тільки в заочеревинні лімфатичні вузли
		N1a	IIIA1i	Метастази в лімфатичних вузлах розмірами до 10 м
		N1b	IIIA1ii	Метастази в лімфатичних вузлах розмірами більше 10 мм
		T3a any N	IIIA2	Мікроскопічно встановлены поразки очеревини за межами таза с / без метастазів в заочеревинні лімфатичні вузли
		T3b any N	IIIB	Макроскопічно видимий метастаз поза межами таза до 2 см з / без метастазів в заочеревинні лімфатичні вузли
		T3c any N	IIIC	Макроскопічно видимий метастаз позамежами таза понад 2 см, з / без метастазів в заочеревинні лімфатичн івузли (виключає поширення пухлини на капсулу печінки і селезінки безпоразки паренхіми органів)

Продовження табл.

M1			IV	Віддалені метастази, за винятком метастазів на очеревині
		M1a	IVA	Плевральний випіт зі злоякісними клітинами
		M1b[b]	IVB	Метастази в паренхіматозні і інші органи черевної порожнини (в тому числі пахові лімфатичні вузли і лімфатичні вузли за межами черевної порожнини)

N – регіональні лімфатичні вузли

Регіонарними лімфатичними вузлами є гіпогастральні (замикальні), загальні і зовнішні клубові, латеральні сакральні, парааортальні, а також пахові вузли

Nx Регіональні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені

No Немає метастазів в регіональних лімфатичних вузлах

N1 III A_{l} Метастази в регіональні лімфатичні вузли

N1a III A_{li} Метастази в лімфатичних вузлах до 10 мм

N1b III A_{lii} Метастази в лімфатичних вузлах понад 10 мм

M – віддалені метастази

(В печінку, легені, плевру)

M0 Немає віддалених метастазів

M1 Є віддалені метастази

Патоморфологічна класифікація пухлин яєчників

Категорії pT, pN і pM відповідають категоріям T, N і M.

Матеріал для гістологічного дослідження після тазової лімфаденектомії повинен включати не менше 10 лімфатичних вузлів.

G гістологічна градація

Gx Степень диференціювання пухлини не може бути визначена.

GB Пограничная злоякісність.

G1 Висока ступінь диференціювання.

G2 Середня ступінь диференціювання.

G3-4 Низька ступінь диференціювання або недиференційована пухлина.

Стадії

Stage I	T1	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
Stage IC	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIA	T2a	N0	M0
Stage IIB	T2b	N0	M0
Stage IIC	T2c	N0	M0
Stage $IIIA_1$	T1/2	N1	M0
Stage III_A2	T3a	N0,N1	M0
Stage IIIB	T3b	N0,N1	M0
Stage IIIC	T3c	N0,N1	M0
Stage IV	Any T	Any N0,N1	M1
Stage IVA	Any T	Any N0,N1	M1a
Stage IVB	Any T	Any N0,N1	M1b

Клініка

Клінічні симптоми захворювання не носять специфічний характер, хвороба починається безсимптомно, тому 75-80% хворих звертаються до лікаря при розповсюдженому процесі, тобто при III й IV стадіях захворювання.

Рак яєчників називають «тихим убивцею», тому що клінічно в багатьох хворих перші прояви патологічного процесу пов'язані з поширенням пухлини за межі яєчника, а іноді й за межі малого таза. Найбільш частими симптомами є болісні відчуття в животі й попереку, які супроводжуються здуттям живота, асцитом, гідротораксом. Однак дані симптоми характерні й для ряду доброякісних пухлин яєчників. Тільки на пізніх стадіях процесу відзначається загальна астенізація, порушення дефекації й сечовипускання.

У зв'язку з убогістю симптоматики стає очевидною необхідність проведення періодичних оглядів жінок, що ставляться до груп ризику: при обтяженій спадковості, при операціях на яєчниках в анамнезі, доброякісних процесах у яєчниках, у вікових групах, типових для виникнення раку яєчників.

Діагностика

Виявлення пальпуємого утворення в яєчнику при піхвовому й ректовагінальному дослідженні є показанням для проведення ультразвукового дослідження, що дозволяє з великою часткою ймовірності припустити характер процесу в яєчнику, тому що крім розмірів пухлини дає інформацію про її консистенцію.

Всім хворим з підозрою на рак яєчників проводиться рентгенологічне дослідження шлунка й кишечнику, а також дослідження молочної залози з метою виключення метастатичного характеру пухлин яєчника.

Також застосовується цитологічне дослідження вмісту черевної порожнини, отриманого при пункції через заднє склепіння піхви або при діагностичній лапароскопії.

В останні роки в плані обстеження хворих з пухлинами яєчників широко застосовується імуноферментний метод: найчастіше використовується аналіз крові на СА 125, що відомий як маркер при пухлинах яєчників.

Ступінь поширеності процесу також визначається за допомогою КТ.

Незважаючи на достатність різноманітних методів діагностики, основним дотепер залишається гістологічне дослідження биоптата яєчника, що може дати точну відповідь про характер і структуру пухлини, а, отже, визначити подальшу тактику ведення даної хворої, основні методи лікування в застосуванні до конкретного випадку й прогноз.

Лікування

Хірургічний метод

Якщо за результатами бімануального, ультразвукового, рентгенологічного й інструментального досліджень немає протипоказань, всі первинні хворі на рак яєчників на I етапі підлягають хірургічному лікуванню.

Ia стадія, морфологічний тип пухлини серозна, муцинозна, ендометріоїдна аденокарцинома, високий ступінь диференціювання: у репродуктивному віці можливе виконання органозберігаючої операції. Операція включає видалення придатків матки на стороні ураження, резекцію контралатерального яєчника, видалення великого сальника, взяття змивів і біопсії з очеревини таза, латеральних каналів і діафрагми.

При більш розповсюдженому процесі: стандартна операція (екстирпація матки з придатками й видалення великого сальника).

При метастатичному ураженні заочеревинних лімфатичних вузлів і відсутності залишкової пухлини в черевній порожнині після стандартної операції виконують лімфодисекцію.

При локальних рецидивах (наявність одиночних солідних або кистозно-сулідних рухливих пухлин без диссемінації по очеревині проводиться повторна циторедуктивна операція.

Типи хірургічних втручань при РЯ:

1. Первинна циторедуктивна операція: видалення якомога більшого обсягу пухлини і метастазів перед початком наступної терапії. Первинна циторедуктивна операція є стандартом допомоги при поширеному РЯ, особливо при III стадії захворювання. Метою ціторедуктівної операції повинно бути повне або максимально можливе видалення пухлини.

2. Проміжна циторедуктивна операція виконується у хворих після короткого індукційного курсу хіміотерапії (зазвичай 2-3 курса).

3. Операція «Second look» − діагностична лапаротомія, яка виконується для оцінки залишкової пухлини у хворих при відсутності клінічних проявів захворювання після проведених курсів хіміотерапії.

4. Вторинна циторедуктивна операція. Більшість вторинних ціторедуктівних операцій виконується при локалізованих рецидивах, що виникли після комбінованого лікування.

5. Паліативні операції в основному проводяться для полегшення стану хворої, наприклад, при кишковій непрохідності або прогресуванні захворювання.

Відносні протипоказання, при яких рекомендується починати лікування з ***передопераційної хіміотерапії***:

- масивне пухлинне ураження очеревини й великого сальника з ознаками вростання в передню черевну стінку;
- інфільтративний ріст пухлини яєчників (про що свідчить зливальна диссемінація по очеревині малого таза, при цьому спостерігається значний зсув петель кишечнику, зміна топографії органів малого таза, заочеревинне розташування пухлини з ознаками вростання в магістральні посудини);
- виражена екссудація – плеврит/асцит.

Після оцінки ефекту хіміотерапії виконаються циторедуктивна операція. Залежно від розмірів залишкової пухлини операції розділяють на:

Оптимальна циторедуктивна операція	відсутність залишкової пухлини (може залишатися підвищений рівень СА-125)
Субоптимальна циторедуктивна операція	залишкова пухлина до 2 см або дрібна дисемінація по очеревині
Неоптимальна циторедуктивна операція	залишкова пухлина більше 2 см

Хіміотерапія

Застосовуються кілька режимів:

1. Паклітаксел Цисплатин (TP).
2. Паклітаксел Карбоплатин (TC).
3. Цисплатин Циклофосфан (CP).
4. Карбоплатин Циклофосфан (CC).
5. Доцетаксел Цисплатин (DC).

Променева терапія

Традиційно променева терапія при розповсюдженому раку яєчників застосовується як додатковий метод лікування пацієнток з пухлинами, резистентними до хіміотерапії. У хворих із частковим ефектом від хіміотерапії променева терапія також дає можливість поліпшити результати лікування. Цей метод може бути корисний і для паліативного лікування інокурабельних хворих з великими тазовими пухлинами або віддаленими метастазами.

Показання:

- локальна залишкова пухлина або метастатично змінені лімфатичні вузли у хворих РЯ II–IV стадій, диференціювання пухлини G_{2-3} після стандартного комбінованого лікування (операція + 6 і більше курсів хіміотерапії);
- локальні рецидиви РЯ після повторних циторедуктивних операцій або хіміотерапії.

Ефективність променевої терапії при лікуванні рецидивів РЯ така ж, як при лікуванні первинної пухлини, і залежить від розмірів пухлини й толерантності навколишніх тканин. При променевій терапії первинних і рецидивних утворень можливо застосовувати як методики опромінення всього живота, так й окремих ділянок.

Ефект після ПТ повинен бути оцінений через місяць, під час лікування може підвищуватися рівень СА-125, який знижується тільки через 2-3 місяці після закінчення лікування.

Імунотерапія

Показання: полісерозити (асцит або плеврит) при рецидивах РЯ або прогресуванні захворювання після комбінованого або комплексного лікування.

Прогноз

У цей час схема лікування хворих РЯ підбирається індивідуально з урахуванням основних прогностичних факторів. Найбільш

важливі 3 незалежних показники: стадія захворювання; ступінь диференціювання пухлини, обсяг залишкової пухлини. Ґрунтуючись на цих незалежних факторах прогнозу, можна виділити 3 прогностичні групи хворих (по розвитку рецидивів):

З низьким ризиком	I стадія й G_1
Проміжним ризиком	I й II стадії, G_2 й G_3; IIIа стадія й G_1
Високим ризиком	II стадія з G_3, III, IV стадії

Після циторедуктивних операцій хворим, що входять у групу високого ризику, проводять 6-8 курсів поліхіміотерапії. У групах проміжного й високого ризику нерідко застосовується мультимодальна тактика лікування. Після стандартного числа курсів хіміотерапії ефект оцінюється повторно, і визначаються групи хворих для можливого опромінення ділянки таза або всієї черевної порожнини, можуть застосовуватися повторні хірургічні втручання й хіміотерапія наступних ліній.

5-річна виживаність складає 80-90% при I, 65-70% – при II, 30-60% – при III и 20% – при IV стадії.

Моніторинг хворих на рак яєчників

1. Консультація онкогінеколога (протягом першого року кожні 3 місяці, потім 1 раз в 6 місяців).
2. УЗД органів черевної порожнини (протягом першого року кожні 3 місяці, потім 1 раз в 6 місяців).
3. Аналіз крові на пухлинний маркер СА-125 (протягом першого року кожні 3 місяці, потім 1 раз в 6 місяців).
4. Рентгеноскопія органів грудної клітки (1 раз в 6 місяців).

Контрольні питання:

Рак тіла матки
1. Клінічна симптоматика пухлин тіла матки.
2. Діагностика пухлин тіла матки.
3. Класифікація пухлин тіла матки.
4. Питання метастазування
5. Епідеміологія пухлин тіла матки, захворюваність та смертність, етіологічні фактори і передпухлинні захворювання, патогенез.
6. Принципи і тактика лікування пухлин тіла матки.
7. Сприяючі фактори та передракові стани, профілактика.

Рак шийки матки
1. Частота РШМ
2. Передракові захворювання і їх лікування.
3. Морфологічна структура пухлин.
4. Класифікація РШМ.
5. Клініка РШМ, діагностика.
7. Лікування РШМ в залежності від стадії процесу.
8. Прогноз.

Рак яєчників
1. Клінічна симптоматика пухлин придатків матки.
2. Діагностика пухлин придатків матки.
3. Класифікація пухлин придатків матки.
4. Питання метастазування
5. Епідеміологія, етіологічні фактори.
6. Принципи і тактика лікування пухлин придатків матки.
7. Супутні фактори та передракові стани, профілактика.

Тестові завдання
(вірні відповіді зазначені *)

Завдання 1. Жінка 60 років звернулась до дільничого гінеколога із скаргами на кровомазання із зовнішніх статевих шляхів, які з'явилися 2 місяці тому. Страждає ожирінням III ступеня, гіпертонічною хворобою

II ст. Менопауза 10 років. При ректовагінальному дослідженні матка не збільшена, придатки інволютивні. Інфільтратів у тазу немає. Шийка матки не змінена. Який додатковий метод обстеження можна запропонувати пацієнтці для уточнення діагнозу?

A. Діагностичне вишкрібання порожнини матки;*
B. УЗД малого таза;
C. Гістерографія;
D. КТ черевної порожнини;
E. Кольпоскопія.

Завдання 2. Жінка 38 років страждає порушенням менструального циклу протягом останнього року. При ректальному дослідженні і УЗД малого таза матка і придатки не збільшені. Інфільтратів у малому тазу немає. Виконано діагностичне вишкрібання порожнини матки, одержані елементи поліпа ендометрію із озлоякісненням. Який оптимальний варіант лікування?

A. Хіміотерапія;
B. Гормонотерапія;
C. Надпіхвова ампутація матки з придатками;
D. Двостороння оваріоектомія;
E. Екстирпація матки з придатками. *

Завдання 3. Жінка 62 років, яка знаходиться у менопаузі 12 років, скаржиться на кров'янисті виділення з піхви, які з'явились 5 місяців тому. При ректовагінальному дослідженні матка збільшена до 7 тижнів вагітності, тістувата, рухома. Придатки не збільшені. Інфільтратів у тазу немає. При діагностичному вишкрібанні одержані елементи аденокарциноми. Який вид лікування можна запропонувати даній пацієнтці?

A. Променева терапія;
B. Надпіхвова ампутація матки з придатками;
C. Двостороння тубоваріектомія;
D. Екстирпація матки з придатками;*
E. Хіміотерапія.

Завдання 4. Жінка 56 років, вказує на інтенсивні ациклічні місячні протягом останніх 3-х років, болі внизу живота. В анамнезі двоє пологів, один аборт. При ректовагінальному дослідженні матка збільшена до 12 тижнів вагітності, представлена окремими вузлами до 3,5 см в діаметрі, рухома.

При УЗД малого таза вузли у матці розташовані субсерозно. Придатки не збільшені. Який діагноз можна поставити даній пацієнтці?

A. Фіброміома матки;*
B. Залозиста гіперплазія ендометрію;
C. Поліп ендометрію;
D. Ерозія шийки матки;
E. Рак тіла матки.

Завдання 5. Після морфологічної верифікації діагнозу «Рак ендометрію» у хворої 55 років виконана екстирпація матки з придатками. Післяопераційний період без ускладнень. При гістологічному дослідженні видаленого препарату виявлена високодиференційована аденокарцинома, прорастаюча в міометрій. Які додаткові методи лікування необхідно запропонувати даній хворій?

A. Симптоматична терапія;
B. Хіміотерапія;
C. Імунохіміотерапія;
D. Імунотерапія;
E. Променева терапія на малий таз.*

Завдання 6. Хворій Д., 48 р., що працює вчителем, 2 місяці тому проведене лікування з приводу пухлин ендометрію. Як оцінити працездатність хворого?

A. Не порушена*
B. Тимчасово втрачена
C. Стійко втрачена
D. Не може працювати з дітьми
E. Потребує скорочення робочого часу

Завдання 7. Жінка 55 років звернулась до дільничного гінеколога із скаргами на кровомазання із зовнішніх статевих шляхів, які з'явилися 2 місяці тому. Страждає ожирінням III ступеня, гіпертонічною хворобою II ст. Менопауза 5 років. При ректовагінальному дослідженні матка не збільшена, придатки інволюційні. Інфільтратів у тазу немає. На шийці матки виразка с випнутими краями і жовтим дном. Який додатковий метод обстеження можна запропонувати пацієнтці для уточнення діагнозу?

A. Діагностичне вишкрібання порожнини матки;
B. КТ черевної порожнини;

C. Гістерографія;
D. УЗД малого таза
E. Кольпоскопія з біопсією.*

Завдання 8. Хвора К., 52 років, звернулась з приводу появи в продовж останніх 3-х місяців контактних кров'янистих виділень із статевих шляхів. При обстеженні виявлений Ca in situ шийки матки. Який оптимальний варіант лікування?

A. Хіміотерапія;
B. Гормонотерапія;
C. Діатермоелектроексцизія шийки матки
D. Двостороння овариектомія;
E. Екстирпація матки з придатками.*

Завдання 9. Хвора У., 28 років стала на облік з вагітності в терміні 24 тижні. При дослідженні виявлений рак шийки матки I стадії. Яка тактика лікування цієї хворої?

A. Переривання вагітності, операція Вертгейма і променева терапія
B. Кесаревий розтин, операція Вертгейма і променева терапія
C. Пролонгування вагітності до 36 тижнів, кесаревий розтин, операція Вертгейма і променева терапія*
D. Кесаревий розтин, променева терапія
E. Лікування після самостійних пологів

Завдання 10. Жінка 50 років, вказує на інтенсивні ациклічні місячні протягом останніх 3-х років, болі внизу живота. В анамнезі двоє пологів, один аборт. При ректовагінальному дослідженні матка збільшена до 6 тижнів вагітності, представлена окремими вузлами до 0,5 см в діаметрі, рухома. При УЗД малого таза вузли у матці розташовані субсерозно. Придатки не збільшені. При огляді в дзеркалах на шийці матки ділянка гіперемії в області внутрішнього зіву 1,5 см у діаметрі. Який попередній діагноз можна поставити даній пацієнтці?

A. Фіброміома матки; ерозія шийки матки;*
B. Залозиста гіперплазія ендометрію;
C. Поліп ендометрію;
D. Рак тіла матки, ерозія шийки матки;
E. Рак тіла матки.

Завдання 11. Хворій 66 років морфологічно верифікован діагноз «Рак шийки матки II стадії». Яка тактика лікування?

A. Симптоматична терапія;
B. Хіміотерапія;
C. Імунохіміотерапія;
D. Поєднана променева терапія;
E. Хірургічне лікування і променева терапія*

Завдання 12. Хворій Д., 48 р., що працює вчителем, 2 місяці тому проведене лікування з приводу пухлини яєчника. Як оцінити працездатність хворої?

A. Не порушена*
B. Тимчасово втрачена
C. Стійко втрачена
D. Не може працювати з дітьми
E. Потребує скорочення робочого часу

Завдання 13. У хворої Б., 62 років з вираженим асцитом, після виконання лапароцентезу (видалено до 8 літрів рідини) стала визначатись обмежено рухома, безболісна пухлина у правій клубовій зоні. При ультразвуковому дослідженні визначається пухлина правого яєчника 15х13 см, однорідної структури, з чіткими контурами. Цитологічно в асцитичній рідині – пухлинні клітини не виявлені. Яке дослідження необхідно виконати для уточнення діагнозу?

A. Фіброгастродуоденоскопія;
B. Діагностична лапаротомія;
C. Лапароскопія;*
D. Фіброколоноскопія;
E. Аналіз сечі на білок Бенс-Джонса.

Завдання 14. Хвора А., 57 років, у менопаузі 4 роки, скаржиться на слабкість, відсутність апетиту, дискомфорт у нижній половині живота. При бімануальному дослідженні: матка звичайних розмірів, в anteflexio, праворуч від неї у зоні правих придатків пальпується пухлинне утворення до 15 см в діаметрі, безболісне, рухоме. Яке дослідження необхідно виконати для діагностики?

A. Пункція заднього склепіння;
B. Оглядова рентгенографія органів черевної порожнини;
C. Проба Роберга;

D. Фіброколоноскопія;
E. УЗД органів малого таза.*

Завдання 15. Хвора Г., 58 років звернулась до лікаря з приводу швидкого збільшення живота в об'ємі, болю у нижніх його відділах, задишки при фізичному навантаженні, пастозності ніг, слабкості. Знаходиться на диспансерному обліку з приводу ішемічної хвороби серця. Як найправильніше трактувати описані симптоми?

A. Хронічна кишкова непрохідність;
B. Асцит невідомого генезу;*
C. Декомпенсована серцева недостатність;
D. Фіброміома матки;
E. Асцитична форма раку яєчників.

Завдання 16. Хвора Б., 59 років звернулась у лікувальний заклад за місцем мешкання зі скаргами на збільшення живота у обсязі. Вважає себе хворою протягом останніх двох місяців, коли з'явились слабкість, погіршення апетиту, став швидко збільшуватись живіт. При обстеженні виявлено, що у положенні лежачі форма живота не змінюється, хоча чітко виражене балотування. Як розцінити надані симптоми?

A. Хронічна кишкова непрохідність;
B. Гігантська кістома;*
C. Асцит незрозумілого генезу;
D. Трубна вагітність;
E. Фіброміома матки.

Завдання 17. Хвора Л., 69 років з вираженим ожирінням скаржиться на почуття тяжкості внизу живота, запори. При бімануальному дослідженні чітко визначити наявність пухлини придатків матки неможливо. Дані УЗД – локалізація яєчників і визначення їх розмірів утруднені із-за ожиріння і вираженого метеоризму. Яке діагностичне дослідження необхідно виконати для уточнення діагнозу?

A. Лапаротомія;
B. Лапароскопія;
C. Оглядова рентгенографія органів черевної порожнини;
D. Іригоскопія;*
E. Пункція заднього склепіння з цитологічним дослідженням одержаного матеріалу.

ДОДАТКОВА ЛІТЕРАТУРА

1. Онкологія / Під ред. Г. В. Бондаря, А. І. Шевченко. Національний підручник для студентів мед. закладів вищої освіти.Затверджено МОН України / Київ: ВСВ «Медицина», 2019. – 615 с.
2. Бондар Г. В., Думанський Ю. В., Антіпова С. В. та ін. Вибрані лекції з клінічної онкології. Луганськ ВАТ «Луганська обласна друкарня», 2009. – 559 с.
3. Старіков В. І., Міхановський О. А. Пухлини жіночих геніталій. Харків: ХНМУ, 2018. – 58 с.
4. Щепотін І. Б. Онкологія. Київ, Книжка плюс. – 2006. – 250 с.
5. Ashar BH, Miller RG, Sisson SD, editors. The Johns Hopkins Internal Medicine Board Review : certification and recertification. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. 698 p.
6. Longmore JM, Wilkinson I, Baldwin A, Wallin E. Oxford Handbook of Clinical Medicine. 9th ed. Oxford: Oxford University Press; 2014. 902 p.
7. Starikov VI, Khodak AS. General oncology : textbook. Kharkov: Kharkov National Medical University; 2016. 66 p.
8. Starikov VI, Khodak AS, Galaychuk IY. Oncology: Textbook. Kyiv, AUS Medicine Publishing; 2019. 215 p.
9. Walker BR, Colledge NR, Ralston S, Penman ID, editors. Davidson's Principles & Practice of Medicine. 22nd ed., international edition. London: Churchill Livingstone/Elsevier; 2014. 1372 p.
10. Wood ME, Philips GK, editors. Hematology / Oncology Secrets. 3rd ed. Philadelphia : Hanley & Belfus; 2003. 482 p.

СТАРІКОВ Володимир Іванович – професор кафедри онкології ХНМУ, доктор мед. наук, професор

МУЖИЧУК Олексій Володимирович – завідувач кафедри онкології ХНМУ, доктор мед. наук, професор

БІЛИЙ Олександр Миколаєвич – доцент кафедри онкології, медичної радіології і радіаційної медицини ХНУ ім. П.Н. Каразіна, кандидат. мед. наук

ХОДАК Андрій Сергієвич – доцент кафедри онкології ХНМУ, кандидат мед. наук

Навчальне видання

КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЯ

Підручник

Для здобувачив вищої медичної освіти

Видання 2-ге, перероблене та доповнене

Відповідальний за випуск Старіков В. І.

Комп'ютерна верстка: Є. В. Онишко

Підписано до друку 16.08.24. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Таймс. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 18,63. Зам. № 24-14.

Видання і друк ТОВ «Майдан»
61002, Харків, вул. Чернишевська, 59
E-mail: maydan.stozhuk@gmail.com

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців і розповсюджувачів
видавничої продукції ДК № 1002 від 31.07.2002 р.